

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291088 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.12(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.10.08

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРЧАТКИ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ (R)-2-[3-[4-АМИНО-3-(2-ФТОР-4-ФЕНОКСИФЕНИЛ)ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИН-1-ИЛ]ПИПЕРИДИН-1-КАРБОНИЛ]-4-МЕТИЛ-4-[4-(ОКСЕТАН-3-ИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]ПЕНТ-2-ЕННИТРИЛА

(31) 62/913,029; 62/942,877

(72) Изобретатель:
Нил Энн, Томас Долка (US)

(32) 2019.10.09; 2019.12.03

(33) US

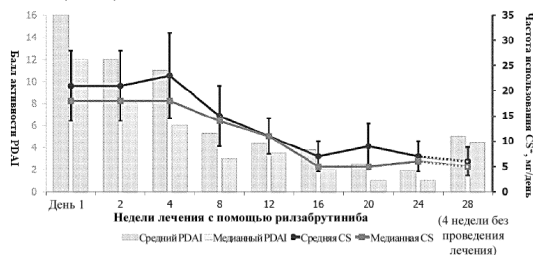
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/US2020/054809

(87) WO 2021/072095 2021.04.15

(71) Заявитель:
ПРИНЦИПИА БИОФАРМА ИНК.
(US)

(57) В данном документе раскрыты способы лечения пузырчатки у нуждающегося в этом пациента-человека, включающие введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) или два раза в день (BID).



202291088

A1

A1

202291088

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573815EA/023

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРЧАТКИ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ (R)-2-[3-[4-АМИНО-3-(2-ФТОР-4-ФЕНОКСИФЕНИЛ)ПИРАЗОЛО[3,4-D]ПИРИМИДИН-1-ИЛ]ПИПЕРИДИН-1-КАРБОНИЛ]-4-МЕТИЛ-4-[4-(ОКСЕТАН-3-ИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]ПЕНТ-2-ЕННИТРИЛА

Настоящая заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/913029, поданной 9 октября 2019 года, и предварительной заявке на патент США № 62/942877, поданной 3 декабря 2019 года, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты способы лечения пузырчатки, такой как, например, вульгарная пузырчатка (PV) или листовидная пузырчатка (PF), у нуждающегося в этом пациента-человека путем введения пациенту-человеку (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила, такие как, например, способы, включающие введение пациенту дозы (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила один раз в день (QD) или два раза в день (BID). Также в данном документе раскрыты способы достижения определенных исходов в популяции пациентов-людей, проходящих лечение пузырчатки, включающие введение каждому представителю популяции пациентов-людей (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

Тирозинкиназа агаммаглобулинемии Брутона (ВТК) является существенно важным элементом нисходящей передачи сигнала от В-клеточного рецептора (BCR), Fc-гамма-рецептора (FcγR) и Fc-эпсилон-рецептора (FcεR). ВТК является нерепторной тирозинкиназой и представителем семейства киназ ТЕС. ВТК существенно важна для созревания клеток В-клеточной линии дифференцировки, и ингибирование активности ВТК в клетках приводит к фенотипическим изменениям, соответствующим блокаде BCR. В качестве иллюстрации, ингибирование ВТК приводит к подавлению различных видов активности В-клеток, в том числе пролиферации, дифференцировки, созревания и выживания клеток, а также к активации апоптоза.

Вместо действия по принципу переключателя "включено-выключено" ВТК лучше всего рассматривать как "модулятор" иммунной функции (Crofford LJ et al., 2016; Pal Singh S et al., 2018). Важные сведения о функции ВТК получены в результате анализов потери функции у людей и мышей. У индивидуумов с мутациями потери функции в гене ВТК развивается X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA), характеризующаяся полным отсутствием циркулирующих В-клеток и плазматических клеток и очень низкими уровнями иммуноглобулинов всех классов (Tsukada 1993, Vetrie 1993). Это указывает на потенциал ингибирования ВТК для подавления продуцирования аутоантител, которые,

как полагают, являются важными в развитии аутоиммунных заболеваний, таких как, например, вульгарная пузырчатка (PV).

Хотя ВТК не экспрессируется в Т-клетках, естественных клетках-киллерах и плазматических клетках и не имеет прослеживаемых прямых функций в Т-клетках и плазматических клетках (Sideras and Smith 1995; Mohamed et al., 2009), данный фермент также регулирует активацию других гемопоэтических клеток, таких как базофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы и тромбоциты. Например, ВТК играет роль в активации нейтрофилов, которые являются ключевыми участниками воспалительного ответа, способствующего заживлению ран, но также способны вызывать повреждение тканей (Volmering S et al., 2016).

Соответственно, селективный ингибитор ВТК обладает потенциалом для нацеливания на множество путей, вовлеченных в воспаление и аутоиммунитет, в том числе без ограничения модулирование BCR-опосредованных сигнальных путей В-клеток и ингибирование FcγR-индуцированного высвобождения цитокинов из моноцитов и макрофагов, FcεR-индуцированную дегрануляцию тучных клеток, миграцию гранулоцитов и высвобождение медиаторов. С учетом этих эффектов селективный ингибитор ВТК может блокировать начало и прогрессирование различных воспалительных заболеваний и смягчать повреждение тканей, возникающее в результате этих заболеваний. Хотя индивидуумы с мутациями потери функции в гене ВТК характеризуются сниженным гуморальным иммунитетом и восприимчивы к пиогенным бактериальным и энтеровирусным инфекциям, что требует лечения с помощью иммуноглобулина для внутривенного введения, ингибирование ВТК у индивидуумов с интактной иммунной системой согласно прогнозам не приведет к аналогичной восприимчивости к инфекциям.

Пузырчатка представляет собой редкое опосредованное В-клетками аутоиммунное заболевание, которое вызывает изнуряющие внутриэпителиальные волдыри и эрозии на коже и/или слизистых оболочках. Характерные внутриэпидермальные волдыри, наблюдаемые у пациентов с пузырчаткой, образуются в результате связывания аутоантител IgG с определенными белками десмосомальной адгезии кератиноцитов - десмоглеинами 1 и 3 (Dsg1 и Dsg3), что приводит к потере клеточной адгезии (Amagai M et al., 2012; Diaz LA et al., 2000). Например, PV обусловлена аутоантителами к белкам эпидермиса.

Пузырчатка поражает примерно 0,1-0,5/100000 человек ежегодно и приводит к 10% показателю смертности, как правило, вследствие инфекций, возникающих в поврежденных тканях, и побочных эффектов лечения (Scully et al., 2002; Scully et al., 1999). Поскольку пузырчатка является хроническим заболеванием, от которого нет излечения, большинство пациентов с пузырчаткой представляют уже существующие случаи. Существующим стандартом лечения впервые выявленной пузырчатки являются высокодозовые кортикостероиды (CS) (0,5-1,5 мг/кг/день) (Murrell DF et al., 2018) в отдельности или в комбинации с другими иммуносупрессивными лекарственными

средствами, такими как ритуксимаб, микофенолата мофетил или азатиоприн (Kasperkiewicz M et al., 2017). В качестве иллюстрации, PV характеризуется острой восприимчивостью к противовоспалительным эффектам кортикостероидов и в течение 5-35 недель к истощению популяции В-клеток с помощью терапии с использованием антител к CD20 (Horvath et al. 2012).

Ритуксимаб, химерное моноклональное антитело к поверхностному маркеру В-клеток CD20, был недавно одобрен FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения вульгарной пузырчатки (PV) от умеренной до тяжелой на основании исследований, проведенных среди пациентов со впервые поставленным диагнозом, у которых отмечалось улучшение показателей полной ремиссии (CR) без стероидов/без лечения по сравнению с CS в отдельности (Joly P et al., 2017; инструкция по применению RITUXAN; Cianchini et al., 2007). Тем не менее, пациентам, получавшим лечение ритуксимабом, по-прежнему требовались дозы стероидов от умеренных до высоких (0,5-1,0 мг/кг/день) в течение двух-трех месяцев, прежде чем можно было начать постепенное снижение дозы стероидов, и ни в каких рандомизированных контролируемых исследованиях не оценивалась эффективность ритуксимаба у пациентов с рецидивом или пациентов с листовидной пузырчаткой (PF). Другие средства лечения пузырчатки, такие как иммуноглобулин для внутривенного введения (IVIg), плазмаферез и экстракорпоральный фотоферез (Harman KE et al., 2017), имеют некоторые преимущества, но их еще предстоит оценить в рандомизированных контролируемых испытаниях или в больших популяциях пациентов (Amagai M et al., 2009; Martin LK et al., 2009). Поэтому крайне необходимыми являются быстродействующие, стероид-сберегающие и вводимые удобным образом иммуномодулирующие терапевтические средства с улучшенными профилями безопасности.

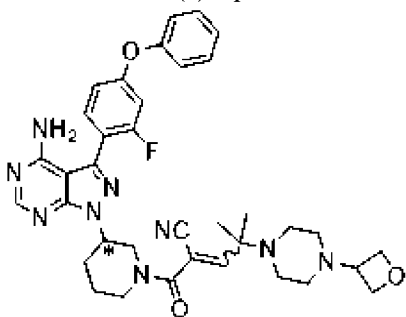
В-клетки играют ключевую роль в продуцировании аутоантител, участвующих в патологических процессах при пузырчатке и в механизмах клеточной толерантности, тем самым представляя собой привлекательную мишень для лечения пузырчатки. Например, ингибирование ВТК является привлекательной терапевтической стратегией для лечения пузырчатки.

Некоторые перорально вводимые ингибиторы ВТК (ВТКи), в том числе ибрутиниб (PCI-32765) и спебрутиниб (CC-292), для ряда показаний в настоящее время реализуются на рынке или находятся в клинической разработке (Lee A et al., 2017). Например, ибрутиниб обеспечил дальнейшую клиническую валидацию ВТК-мишени и недавно был одобрен для применения у людей при мантийноклеточной лимфоме, макроглобулинемии Вальденстрема и хроническом лимфоцитарном лейкозе Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), а также продемонстрировал активность при других гематологических злокачественных новообразованиях (Wang 2013, Вурд 2013, вкладыш в упаковку Imbruvica, 2015). Кроме того, сообщалось, что CC-292 хорошо переносится популяцией здоровых добровольцев в дозах, обеспечивающих 100% занятость фермента ВТК (Evans 2013). Кроме того, эвобрутиниб недавно

продемонстрировал эффективность при рассеянном склерозе в испытании фазы 2 (Montalban X et al., 2019). Другие соединения ВТКі находятся в клинической разработке для лечения различных иммуноопосредованных нарушений, таких как иммунная тромбоцитопения (NCT03395210), ревматоидный артрит (NCT03823378, NCT03682705, NCT03233230) и астма (NCT03944707) (Montalban X et al., 2019; Norman P 2016; Tam CS et al., 2018; Crawford JJ et al., 2018; Min TK et al., 2019; Gillooly KM 2017; Nadeem A et al., 2019).

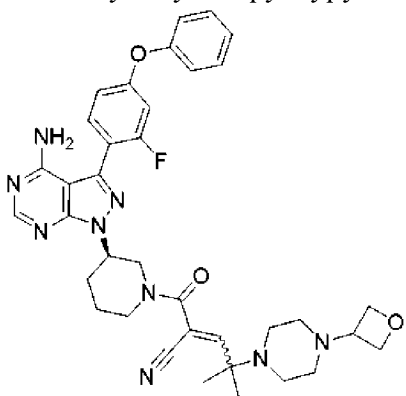
Хотя ковалентные ВТКі, такие как ибрутиниб и акалабрутиниб, характеризуются улучшением в отношении проблем селективности, которыми страдали многие ингибиторы киназ первого поколения, эти ингибиторы, как правило, являются необратимыми, вызывая постоянную модификацию как целевых, так и нецелевых киназ и побочные эффекты, такие как тромбоцитопения, анемия, агрегация тромбоцитов и гепатотоксичность (инструкция по применению RITUXAN, 2018; Drug Record Kinase Inhibitors, 2019; Khan Y et al., 2019; Paydas S, 2019; IMBRUVICA, 2013; Rigg RA et al., 2016; Tang CPS et al., 2018). Таким образом, существует потребность в вариантах лечения иммуноопосредованных заболеваний, таких как, например, пузырчатка, на основе применения ВТКі с уменьшенными побочными эффектами.

Соединение **(I)** представляет собой ингибитор ВТК следующей структуры:



где *С представляет собой стереохимический центр. См. публикацию РСТ № WO 2014/039899, которая включена в данный документ посредством ссылки, например, пример 31.

(R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрил, имеющий следующую структуру:



также известен как PRN1008 и ризабрутиниб. Это соединение было раскрыто в нескольких патентных публикациях, таких как, например, публикации PCT №№ WO2014/039899, WO2015/127310, WO2016/100914, WO 2016/105531 и WO2018/005849, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

PRN1008 представляет собой новый высокоселективный низкомолекулярный ингибитор передачи сигнала в лейкоцитах, не являющихся Т-клетками, посредством передачи сигнала от В-клеточного рецептора, FcγR и/или FcεR в сигнальном пути ВТК. PRN1008 функционирует как обратимый ковалентный ингибитор ВТК и образует как нековалентную, так и ковалентную связь со своей мишенью, что обеспечивает повышенную селективность и длительное ингибирование. По сравнению с ВТК_i первого и второго поколения PRN1008 показал минимальную перекрестную реактивность с другими молекулами и низкий риск нецелевых эффектов (Smith PF et al., 2017). Важно отметить, что обратимое связывание PRN1008 сводит к минимуму вероятность образования постоянно модифицированных пептидов (Serafimova IM 2012).

PRN1008 показал обнадеживающие результаты при лечении иммуноопосредованных заболеваний. PRN1008 представляет собой наиболее современный ВТК_i, разрабатываемый для лечения аутоиммунного заболевания (фаза 3, NCT03762265), и первый ВТК_i, оцениваемый для лечения пузырчатки. В исследованиях фазы 1 PRN1008 с участием 114 здоровых добровольцев уровни занятости ВТК-мишени были безопасно и неизменно превышенными, что позволяет предположить, что PRN1008 может быть высокоэффективным в лечении пузырчатки и других аутоиммунных заболеваний у человека. Более того, данные PK/PD из доклинических и клинических исследований показали, что эффекты лечения продолжали проявляться даже после выведения соединения из кровотока, что соответствует увеличенному времени пребывания у мишени (Hill R et al., 2015) и высокой степени занятости (> 90% в течение четырех часов) (Smith PF et al., 2015).

PRN1008 также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. На основании доклинических исследований репродуктивной токсичности предполагают, что PRN1008 не наносит вреда развитию плода или мужской фертильности. В исследовании фазы 1 с участием здоровых добровольцев нежелательными явлениями, о которых сообщалось наиболее часто, были нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе тошнота/рвота и диарея. О серьезных нежелательных явлениях или смертельных случаях не сообщалось, и ни один участник не прекратил лечение вследствие нежелательного явления (Smith PF 2017).

По состоянию на 18 января 2018 года PRN1008 вводили 21 пациенту с пузырчаткой (вульгарной пузырчаткой (PV) и листовидной пузырчаткой (PF)), 18 из которых прошли 4 или более недель лечения с помощью PRN1008. PRN1008 хорошо переносился в этом исследовании. Из 18 пациентов с данными об эффективности 11 (61%) достигли первичной конечной точки "Контроль активности заболевания" (CDA) при дозе кортикостероидов (CS) ≤ 0,5 мг/кг/день (низкодозовые CS) к визиту в неделю 5. Три

пациента достигли CDA без приема CS. Двум пациентам в ходе лечения с помощью PRN1008 временно потребовались высокодозовые CS вследствие ухудшения активности заболевания. Четыре пациента достигли полной ремиссии (CR) при приеме 1-20 мг/день CS, трое достигли CR в неделю 13 (25%), и один достиг CR в неделю 21.

Эффекты, связанные с эффективностью PRN1008, достигаются благодаря трем одновременным механизмам действия: противовоспалительным эффектам; нейтрализации патогенных аутоантител и блокаде продуцирования аутоантител. PRN1008 ингибирует формы воспалительной клеточной активности у тучных клеток и нейтрофилов (Langrish C et al., 2019). Он также нейтрализует аутоиммунные ответы путем блокирования сигналов от Fc-области антитела и снижает образование аутоантител путем блокирования активации и созревания В-клеток (Langrish C et al., 2019; Langrish CL et al., 2017). Эти эффекты достигаются без непосредственного воздействия на Т-клетки или обеспечения истощения популяции В-клеток. PRN1008 улучшал симптомы и исходы заболевания у крыс с коллаген-индуцированным артритом (Hill R et al., 2015) и у собак с PF естественного происхождения (Murrell DF, 2019), что позволяет предположить, что PRN1008 ингибирует воспаление и обращает вспять повреждение тканей (Langrish CL et al., 2017).

Результаты исследований PRN1008 фазы 2 для лечения PV и PF обсуждаются в данном документе.

В данном документе раскрыты способы лечения пузырчатки у нуждающегося в этом пациента-человека, включающие введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение по меньшей мере 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 14-168 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 84 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение по меньшей мере 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 14-168 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 28 дней. В некоторых вариантах

осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 84 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 один раз в день (QD), в течение 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят вторую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-154 дней после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 один раз в день (QD), в течение 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 14 дней после введения первой дозы; и

введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 два раза в день (BID), после введения второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят третью дозу, составляющую 600 мг PRN1008 BID, в течение не более 140 дней после введения второй дозы. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят третью дозу, составляющую 600 мг PRN1008 BID, в течение 56 дней после введения второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение PRN1008 в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день).

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим от 8 единиц до 60 единиц, до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления второй кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид является таким же, как второй кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид не является таким же, как второй кортикостероид.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя (E)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя (Z)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение вульгарной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение листовидной пузырчатки.

В данном документе также раскрыты способы лечения пузырчатки у нуждающегося в этом пациента-человека, включающие введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-84 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-84 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу,

составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 два раза в день (BID), после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 33 дней.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 600 мг PRN1008 два раза в день (BID), после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 22 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 56 дней.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней;

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней после введения первой дозы; и

введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 два раза в день (BID), после введения второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят вторую дозу, составляющую 500 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение PRN1008 в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день).

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим от 8 единиц до 60 единиц, до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим от 8 единиц до 45 единиц, до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления второй кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид является таким же, как второй кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид не является таким же, как второй кортикостероид.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя (E)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя (Z)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение вульгарной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение листовидной пузырчатки.

Иллюстративные варианты осуществления 1

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают без ограничения следующее.

1. Способ лечения пузырчатки у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение по меньшей мере 14 дней.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 14-168 дней.

3. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 2, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней.

4. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 2, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 28 дней.

5. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 2, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 84 дней.

6. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 2, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 168 дней.

7. Способ согласно варианту осуществления 1, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение по меньшей мере 14 дней.

8. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 7, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 14-168 дней.

9. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1, 7 или 8, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней.

10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1, 7 или 8, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 28 дней.

11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1, 7 или 8, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 84 дней.

12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1, 7 или 8, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 168 дней.

13. Способ согласно варианту осуществления 1, включающий:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в

течение 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней после введения первой дозы.

14. Способ согласно варианту осуществления 13, включающий введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-154 дней после введения первой дозы.

15. Способ согласно варианту осуществления 1, включающий:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 14 дней после введения первой дозы; и

введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, после введения второй дозы.

16. Способ согласно варианту осуществления 15, включающий введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, в течение не более 140 дней после введения второй дозы.

17. Способ согласно варианту осуществления 15, включающий введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, в течение 56 дней после введения второй дозы.

18. Способ лечения пузырчатки у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней.

19. Способ согласно варианту осуществления 18, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-84 дней.

20. Способ согласно вариантам осуществления 18 или 19, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 14 дней.

21. Способ согласно вариантам осуществления 18 или 19, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 28 дней.

22. Способ согласно вариантам осуществления 18 или 19, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 84 дней.

23. Способ согласно варианту осуществления 18, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней.

24. Способ согласно вариантам осуществления 18 или 23, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-84 дней.

25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18, 23 или 24, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14 дней.

26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18, 23 или 24, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 28 дней.

27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18, 23 или 24, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 84 дней.

28. Способ согласно варианту осуществления 18, включающий:
введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней; и
введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 BID, после введения первой дозы.

29. Способ согласно варианту осуществления 28, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней.

30. Способ согласно варианту осуществления 28, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней.

31. Способ согласно варианту осуществления 28, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 33 дней.

32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-31, где PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

33. Способ согласно варианту осуществления 18, включающий:
введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней; и
введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, после введения первой дозы.

34. Способ согласно варианту осуществления 33, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней.

35. Способ согласно вариантам осуществления 33 или 34, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 22 дней.

36. Способ согласно варианту осуществления 33, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней.

37. Способ согласно вариантам осуществления 33 или 36, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 56 дней.

38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 33-37, где PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

39. Способ согласно варианту осуществления 18, включающий:
введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней;

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней после введения первой дозы; и

введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, после введения второй дозы.

40. Способ согласно варианту осуществления 39, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней.

41. Способ согласно вариантам осуществления 39 или 40, включающий введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней после введения первой дозы.

42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 39-41, где PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-42, включающий введение PRN1008 в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день.

44. Способ согласно варианту осуществления 43, где первый кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-44, где пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008.

46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-45, где пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-47, где пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим от 8 единиц до 60 единиц, до введения PRN1008.

49. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-48, где пациент-человек характеризуется получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день, до введения PRN1008.

50. Способ согласно варианту осуществления 49, где второй кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

51. Способ согласно вариантам осуществления 49 или 50, где первый кортикостероид является таким же, как второй кортикостероид.

52. Способ согласно вариантам осуществления 49 или 50, где первый кортикостероид не является таким же, как второй кортикостероид.

53. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-52, где PRN1008 включает в себя (E)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-

ил]пент-2-еннитрила.

54. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-52, где PRN1008 включает в себя (Z)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

55. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-52, где PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-55, включающий лечение вульгарной пузырчатки.

57. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-55, включающий лечение листовидной пузырчатки.

58. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-57, включающий снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком.

59. Способ согласно варианту осуществления 58, включающий снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 20%.

60. Способ согласно варианту осуществления 58, включающий снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 50%.

61. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-60, включающий заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

62. Способ согласно варианту осуществления 61, включающий заживление по меньшей мере 50% сформировавшихся очагов пузырчатки.

63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-62, включающий предупреждение образования новых очагов пузырчатки.

64. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-63, включающий снижение кожного балла индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI).

65. Способ согласно варианту осуществления 64, включающий снижение кожного балла PDAI на по меньшей мере 20%.

66. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-64, где пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 0 или 1, после введения PRN1008.

67. Способ согласно варианту осуществления 66, где пациент-человек характеризуется кожным баллом PDAI, составляющим 0, после введения PRN1008.

68. Способ согласно варианту осуществления 66, где пациент-человек характеризуется кожным баллом PDAI, составляющим 1, после введения PRN1008.

69. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-60, дополнительно

включающий достижение контроля активности заболевания при пузырчатке.

70. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-60, дополнительно включающий достижение окончания фазы консолидации пузырчатки.

71. Способ согласно варианту осуществления 70, где более 60% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили.

72. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-60, включающий достижение полной ремиссии.

73. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-72, где PRN1008 вводят пациенту-человеку перорально.

74. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-73, где PRN1008 вводят пациенту-человеку в форме по меньшей мере одной таблетки.

75. Способ согласно варианту осуществления 74, где PRN1008 вводят со стаканом воды.

76. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-75, где PRN1008 вводят с пищей.

77. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-75, где PRN1008 вводят без пищи.

Иллюстративные варианты осуществления 2

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают без ограничения следующее.

1. Способ лечения пациента-человека, пораженного вульгарной пузырчаткой (PV) или листовидной пузырчаткой (PF), включающий

введение пациенту дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение от минимум 14 дней до максимум 168 дней.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, дополнительно включающий введение пациенту кортикостероида в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день).

3. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 2, где пациенту вводят PRN1008 в течение 14 дней.

4. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 2, где пациенту вводят PRN1008 в течение 28 дней.

5. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 2, где пациенту вводят PRN1008 в течение 84 дней.

6. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 2, где пациенту вводят PRN1008 в течение 168 дней.

7. Способ согласно вариантам осуществления 1 или 2, дополнительно включающий повышение дозы PRN1008 спустя 14 дней до 400 мг два раза в день (BID) на период от минимум 14 дней до максимум 154 дней.

8. Способ согласно варианту осуществления 7, дополнительно включающий повышение дозы PRN1008 спустя 14 дней до 600 мг BID на период до максимум 140 дней.

9. Способ согласно варианту осуществления 8, где дозу, составляющую 600 мг BID, вводят в течение 56 дней.

10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где до введения 400 мг PRN1008 QD пациент получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где до введения 400 мг PRN1008 QD у пациента имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц.

12. Способ согласно вариантам осуществления 2 или 10, где кортикостероид представляет собой преднизон, преднизолон или метилпреднизолон.

13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

14. Способ достижения первичной конечной точки у 27-29% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

15. Способ достижения первичной конечной точки у 43% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 28 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая

меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

16. Способ достижения первичной конечной точки у 50% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 84 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

17. Способ достижения первичной конечной точки у 53% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней с последующим повышением дозы PRN1008 до 400 мг BID на 14 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского

осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

18. Способ достижения первичной конечной точки у 80% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней с последующим повышением дозы PRN1008 до 400 мг BID на 14 дней и последующим дополнительным повышением дозы PRN1008 до 600 мг BID на 56 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

19. Способ достижения полной ремиссии заболевания у 7% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 84 дней, где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

20. Способ достижения полной ремиссии заболевания у 13% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней с последующим повышением дозы PRN1008 до 400 мг BID на 14 дней и последующим дополнительным повышением дозы до 600 мг BID на 56 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов

популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

21. Способ достижения полной ремиссии заболевания у 40% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней с последующим повышением дозы PRN1008 до 400 мг BID на 14 дней и последующим дополнительным повышением дозы до 600 мг BID на 140 дней и после этого проведение за популяцией пациентов последующего наблюдения после лечения в течение 28 дней, при этом в ходе данного последующего наблюдения популяции пациентов не вводят какой-либо PRN1008 или кортикостероид; где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

22. Способ лечения вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF) в популяции пациентов, включающий применение в отношении популяции следующего режима введения доз:

введение (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) в начальной дозе 400 мг QD (в неделю 1) с допустимым повышением дозы в неделю 3 до 400 мг BID и в неделю 5 до 600 мг BID, где период введения доз заканчивается в неделю 25;

где условием для повышения дозы является (а) отсутствие у пациента достижения контроля активности заболевания (CDA) либо (b) отсутствие достижения окончания фазы консолидации (ЕСР);

где контроль активности заболевания определяется как визит, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV или PF;

где окончание фазы консолидации определяется как визит, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги PV или PF не развивались, а большинство сформировавшихся очагов PV или PF зажило;

где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

23. Способ лечения пациента-человека, пораженного вульгарной пузырчаткой (PV) или листовидной пузырчаткой (PF), включающий

введение пациенту дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение 168 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 пациенту также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день); где до введения 400 мг PRN1008 BID у пациента имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и он получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-23, где кортикостероид представляет собой преднизон, преднизолон или метилпреднизолон.

25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-24, где PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 14-25, где после введения PRN1008 у пациента балл PDAI составляет 1 (почти чистая кожа).

27. Способ лечения пациента-человека, пораженного вульгарной пузырчаткой (PV) или листовидной пузырчаткой (PF), включающий

введение дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней.

28. Способ согласно варианту осуществления 27, дополнительно включающий введение пациенту кортикостероида в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день).

29. Способ согласно вариантам осуществления 27 или 28, где дозу, составляющую 400 мг VID, вводят в течение максимум 84 дней.

30. Способ согласно вариантам осуществления 27 или 28, где дозу, составляющую 400 мг VID, вводят в течение 14 дней.

31. Способ согласно вариантам осуществления 27 или 28, где дозу, составляющую 400 мг VID, вводят в течение 28 дней.

32. Способ согласно вариантам осуществления 27 или 28, дополнительно включающий повышение дозы, составляющей 400 мг VID, до 500 мг VID спустя минимум 14-28 дней.

33. Способ согласно варианту осуществления 32, где дозу, составляющую 400 мг VID, повышают до 500 мг VID спустя 33 дня.

34. Способ согласно вариантам осуществления 27 или 28, дополнительно включающий повышение дозы, составляющей 400 мг VID, до 600 мг VID спустя минимум 14-28 дней.

35. Способ согласно варианту осуществления 34, где дозу, составляющую 400 мг VID, повышают до 600 мг VID спустя 22 дня.

36. Способ согласно варианту осуществления 34, где дозу, составляющую 400 мг VID, повышают до 600 мг VID спустя 56 дней.

37. Способ согласно варианту осуществления 32, дополнительно включающий повышение дозы, составляющей 500 мг VID, до 600 мг VID спустя 14-28 дней.

38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 27-37, где до введения дозы, составляющей 400 мг VID, пациент получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 27-38, где до введения дозы, составляющей 400 мг VID, у пациента имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (б) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц.

40. Способ согласно вариантам осуществления 28 или 39, где кортикостероид представляет собой преднизон, преднизолон или метилпреднизолон.

41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 27-40, где PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 27-41, где после введения PRN1008 у пациента балл PDAI составляет 1 (почти чистая кожа).

43. Способ достижения первичной конечной точки у 27% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-

карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 14 дней в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

44. Способ достижения первичной конечной точки у 54% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 28 дней в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

45. Способ достижения первичной конечной точки у 54% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 28 дней в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается

заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

46. Способ достижения первичной конечной точки у 73% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 84 дней в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

47. Способ достижения полной ремиссии заболевания у 17% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 84 дней, где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

48. Способ достижения полной ремиссии заболевания у 15-17% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 84 дней, где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

49. Способ достижения полной ремиссии заболевания у 25% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 84 дней и после этого проведение за популяцией пациентов последующего наблюдения после лечения в течение 84 дней, при этом в ходе данного последующего наблюдения популяции пациентов не вводят какой-либо PRN1008 или кортикостероид; где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

50. Способ достижения полной ремиссии заболевания у 23% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 84 дней и после этого проведение за популяцией пациентов последующего наблюдения после лечения в течение 84 дней, при этом в ходе данного последующего наблюдения популяции пациентов не вводят какой-либо PRN1008 или кортикостероид; где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

51. Способ лечения вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF) в популяции пациентов, включающий применение в отношении популяции следующего режима введения доз:

введение (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) в начальной дозе 400 мг BID (в неделю 1) с допустимой

корректировкой дозы у одного и того же пациента путем повышения до 500 мг BID или 600 мг BID, где период введения доз заканчивается в неделю 13;

где условием для повышения дозы является (а) отсутствие у пациента достижения контроля активности заболевания (CDA) либо (b) отсутствие достижения окончания фазы консолидации (ЕСР);

где контроль активности заболевания определяется как визит, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV или PF;

где окончание фазы консолидации определяется как визит, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги PV или PF не развивались, а большинство сформировавшихся очагов PV или PF зажило;

где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

52. Способ согласно любому из вариантов осуществления 43-51, где кортикостероид представляет собой преднизон, преднизолон или метилпреднизолон.

53. Способ согласно любому из вариантов осуществления 43-52, где PRN1008 содержит смесь (E)- и (Z)-изомера (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1** изображена процентная доля пациентов (n=26), включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть А), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 BID с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 12-недельного периода лечения, которые достигли контроля активности заболевания (CDA) через 2 недели (27%), 4 недели (54%) и 12 недель (73%). Один пациент, включенный в исследование в часть А, который выбыл в день 10 ввиду нежелательного явления, не связанного с лечением (AE), был исключен из анализа.

На **фиг. 2** изображена частота ответа, представляющего собой контроль активности заболевания (%), в день 15 исследования (27%), день 29 исследования (54%) или день 85 исследования (73%) для пациентов, включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть А), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 BID с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 12-недельного периода лечения. Планками погрешностей указан 95% доверительный интервал (CI). В дни 15 и 29 исследования n=26. В день 85 исследования n=24.

На **фиг. 3** изображена процентная доля пациентов (n=24), включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть А), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 BID с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 12-недельного периода лечения, которые достигли полной ремиссии (CR) через 12 недель (17%) и 24 недели (12 недель проведения лечения, 12 недель без проведения лечения) (25%). Три пациента, включенные в исследование в часть А, были исключены из анализа ввиду нежелательного явления, не связанного с лечением, спустя 10, 43 и 44 дня.

На **фиг. 4** изображено изменение баллов PDAI (медианных (межквартильного размаха)) с течением времени для пациентов, включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть А), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 BID с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 12-недельного периода лечения.

На **фиг. 5** изображено изменение баллов PDAI (средних \pm 95% CI) с течением времени для пациентов, включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть А), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 BID с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 12-недельного периода лечения.

На **фиг. 6** изображена процентная доля пациентов (n=14), включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть В), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 QD в течение 24-недельного периода лечения, которые достигли контроля активности заболевания (CDA) через 2 недели (29%), 4 недели (43%) и 12 недель (50%). Один пациент, который перешел из части А в часть В и начал принимать 400 мг PRN1008 BID, был исключен из анализа.

На **фиг. 7** изображена процентная доля пациентов (n=15), включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть В), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 QD с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 24-недельного периода лечения, которые достигли контроля активности заболевания (CDA) через 2 недели (27%), 4 недели (53%) и 12 недель (80%). Пациент, который перешел из части А в часть В и начал принимать 400 мг PRN1008 BID, был включен в анализ.

На **фиг. 8А** изображена процентная доля пациентов (n=15), включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть В), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 QD с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 24-недельного периода лечения, которые достигли контроля активности заболевания (CDA) через 4 недели (60%) и 12 недель (87%). Пациент, который перешел из части А в часть В и начал принимать 400 мг PRN1008 BID, был включен в анализ. Планки погрешностей представляют 80% CI, рассчитанный по способу Клоппера-Пирсона.

На **фиг. 8В** изображена процентная доля пациентов (n=14), включенных в

клиническое испытание фазы 2 (часть В), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 QD в течение 24-недельного периода лечения, которые достигли контроля активности заболевания (CDA) через 4 недели (50%) и 12 недель (50%). Пациент, который перешел из части А в часть В и начал принимать 400 мг PRN1008 BID, был исключен из анализа. Планки погрешностей представляют 80% CI, рассчитанный по способу Клоппера-Пирсона.

На **фиг. 9А** изображена процентная доля пациентов (n=14), включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть В), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 QD с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 24-недельного периода лечения, которые достигли полной ремиссии (CR) через 12 недель (13%), 24 недели (33%) и 28 недель (24 недели проведения лечения, 4 недели без проведения лечения) (40%). Пациент, который перешел из части А в часть В и начал принимать 400 мг PRN1008 BID, был включен в анализ.

На **фиг. 9В** изображена процентная доля пациентов (n=14), включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть В), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 QD в течение 24-недельного периода лечения, которые достигли полной ремиссии (CR) через 12 недель (7%), 24 недели (7%) и 28 недель (24 недели проведения лечения, 4 недели без проведения лечения) (7%). Пациент, который перешел из части А в часть В и начал принимать 400 мг PRN1008 BID, был исключен из анализа.

На **фиг. 10** изображены средние и медианные баллы PDAI для пациентов (n=16 на протяжении 8 недель, n=15 после этого), включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть В), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 QD с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 24-недельного периода лечения. Один пациент выбыл из исследования спустя 8 недель ввиду усугубления пузырчатки и не был включен в подсчеты баллов PDAI через 8 недель.

На **фиг. 11** изображены средние и медианные баллы PDAI, а также средние и медианные показатели частоты использования кортикостероидов (CS) для пациентов (n=16 на протяжении 8 недель, n=15 после этого), включенных в клиническое испытание фазы 2 (часть В), в котором пациентам вводили 400 мг PRN1008 QD с возможностью корректировки дозы до 600 мг PRN1008 BID по усмотрению исследователя в течение 24-недельного периода лечения. Один пациент выбыл из исследования спустя 8 недель ввиду усугубления пузырчатки и не был включен в подсчеты баллов PDAI/частоты использования CS через 8 недель.

Определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, определены для целей настоящей заявки и имеют следующие значения. Все неопределенные технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют значение, обычно понимаемое рядовым специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Как используется в данном документе, объект в единственном числе относится к

одному или нескольким таким объектам; например, соединение относится к одному или нескольким соединениям или к по меньшей мере одному соединению, если не указано иное. Таким образом, формы единственного числа, термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо.

Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает примерно, в районе, в пределах или около. Если термин "приблизительно" используется совместно с числовым диапазоном, то он модифицирует этот диапазон путем расширения границ в большую и меньшую сторону от приведенных числовых значений. В целом термин "приблизительно" используется в данном документе для модификации числового значения в большую и меньшую сторону от указанного значения с отклонением в 5%. Что касается конкретных значений, следует понимать, что конкретные значения, описанные в данном документе для популяций субъектов (например, субъектов из описываемого клинического испытания), представляют собой медианные, средние или статистические количества, если не указано иное. Соответственно, аспекты настоящего изобретения, в которых требуется конкретное значение у субъекта, подкрепляются в данном документе популяционными данными, в которых соответствующее значение оценивается как значимый разграничитель для популяции субъектов.

Используемый в данном документе термин "активный фармацевтический ингредиент" или "терапевтическое средство" ("API") относится к биологически активному соединению.

Используемые в данном документе термины "вводить", "осуществление введения" или "введение" относятся к обеспечению, предоставлению, введению дозы и/или назначению практикующим медицинским работником либо уполномоченным представителем и/или поглощение, прием или потребление самим пациентом или человеком. Например, "введение" API пациенту относится к любому пути (например, к пероральной доставке) введения или доставки API пациенту. Введение включает самостоятельное введение и введение другим лицом.

Используемый в данном документе термин "характеризующийся наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки" в отношении пациента-человека относится к пациенту-человеку со впервые диагностированной или рецидивирующей пузырчаткой, такой как, например, впервые диагностированная или рецидивирующая вульгарная пузырчатка или впервые диагностированная или рецидивирующая листовидная пузырчатка. В качестве неограничивающего примера, "характеризующийся наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008" в отношении пациента-человека относится к пациенту-человеку, у которого была впервые диагностирована пузырчатка, либо к пациенту-человеку, который страдал рецидивирующей пузырчаткой до начала применения режима введения доз, включающего введение PRN1008.

Используемый в данном документе термин "характеризуется получением поддерживающей дозы кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день (\leq

0,5 мг/кг/день)" в отношении пациента-человека относится к пациенту-человеку, которому вводят поддерживающую дозу кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), в том числе пациентов, которым ранее не вводили кортикостероиды (0 мг/кг/день). В качестве неограничивающего примера, "характеризуется получением поддерживающей дозы кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), до введения PRN1008" в отношении пациента-человека относится к пациенту-человеку, не принимающему кортикостероиды, или к пациенту, которому вводили поддерживающую дозу кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), до начала применения режима введения доз, включающего введение PRN1008 и необязательно введение кортикостероида, который может быть таким же, как кортикостероид, применяемый в качестве средства поддерживающей терапии до введения PRN1008, или отличаться от него и может вводиться в дозе или согласно графику введения доз, которые являются такими же, как применяемые для поддерживающей терапии до введения PRN1008, или отличаются от них.

Используемый в данном документе, если не указано иное, термин "полная ремиссия" (CR) определяется как отсутствие новых и сформировавшихся очагов и предполагается как означающий "отсутствие активности заболевания".

Используемый в данном документе, если не указано иное, термин "контроль активности заболевания" (CDA) (контроль заболевания) определяется как визит, к которому прекращается образование новых очагов пузырьчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырьчатки. Это также считается началом фазы консолидации. Ожидаемый интервал времени для достижения контроля активности заболевания составляет порядка нескольких недель, хотя он может быть короче.

Используемый в данном документе, если не указано иное, термин "окончание фазы консолидации" (ECP) определяется как визит, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги не развивались, а большинство (например, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%) сформировавшихся очагов зажило. Таким образом, для достижения ECP необходимо, чтобы CDA был подтвержден при визите спустя ≥ 2 недели, а 80% ранее наблюдавшихся очагов должны были зажить.

Используемый в данном документе термин "после введения [X]", модифицирующий период времени, относится к периоду времени, начинающемуся после завершения введения [X]. В качестве неограничивающего примера, "введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 14 дней после введения первой дозы" относится к началу введения второй дозы после завершения введения первой дозы и введению второй дозы в течение 14 дней, т. е. если, например, первую дозу вводили один раз в день в дни 1-14, то вторую дозу будут вводить два раза в день в дни 15-28 при общей продолжительности периода лечения 28 дней.

Используемый в данном документе термин "в комбинации с" в отношении двух или более соединений, средств или дополнительных активных фармацевтических

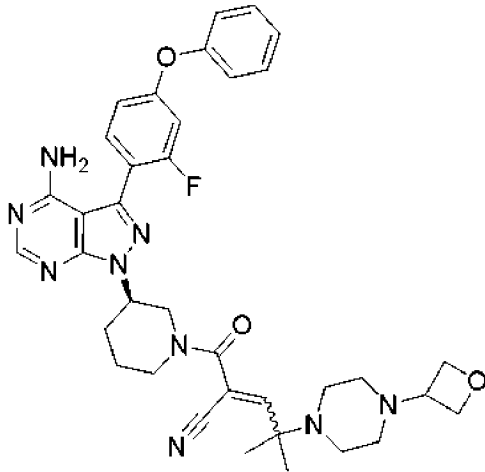
ингредиентов означает введение двух или более соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов пациенту друг перед другом, одновременно друг с другом или друг после друга на протяжении периода лечения. Если не указано иное, два или более соединения, средства или активных фармацевтических ингредиента можно вводить по разным схемам на протяжении периода лечения, как, например, одно или несколько соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов вводят один раз в день, а одно или несколько других соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов вводят два раза в день.

Как используется в данном документе, количество, выраженное в единицах "мг [X]", относится к общему количеству в миллиграммах [X], т. е. свободного основания. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 можно вводить в виде фармацевтически приемлемой соли PRN1008, и в этом случае количество, выраженное в единицах "мг PRN1008", относится к общему количеству в миллиграммах PRN1008, т. е. свободного основания, а также эквивалентному количеству одной или нескольких фармацевтически приемлемых солей PRN1008 в пересчете на массу его формы свободного основания. Например, "400 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей" включает 400 мг PRN1008 и концентрацию одной или нескольких фармацевтически приемлемых солей PRN1008, эквивалентную 400 мг PRN1008.

Используемый в данном документе термин "очаг пузырьчатки" относится к очагу, ассоциированному с пузырьчаткой или вызванному ею, такому как, например, очаг, ассоциированный с вульгарной пузырьчаткой или вызванный ею, или очаг, ассоциированный с листовидной пузырьчаткой или вызванный ею.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солевой форме активного фармацевтического средства, где соль является нетоксичной. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники и включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот. Например, S. M. Berge и соавт. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

Используемый в данном документе термин "PRN1008" относится к соединению, имеющему структуру:



Доза PRN1008 может содержать соответствующий (S)-энантиомер в качестве примеси в количестве менее чем приблизительно 1% по весу или не более чем приблизительно 5% по весу. Аналогично, доза (E)-изомера PRN1008 может содержать соответствующий (Z)-изомер в качестве примеси в количестве менее чем приблизительно 1% по весу; доза (Z)-изомера PRN1008 может содержать соответствующий (E)-изомер в качестве примеси в количестве менее чем приблизительно 1% по весу. Обозначение PRN1008 как смеси (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила означает, что количество (E)- или (Z)-изомера в смеси составляет более чем приблизительно 1% по весу. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (E)- и (Z)-изомера составляет 9:1. PRN1008 или его фармацевтически приемлемая соль также может называться в данном документе "лекарственным средством", "активным средством", "терапевтически активным средством" или "API".

Используемый в данном документе термин "рецидив" определяется появлением 3 или более новых очагов в течение месяца, которые не заживают самопроизвольно в течение 1 недели, или увеличением сформировавшихся очагов у пациента, достигшего контроля заболевания.

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" при использовании в связи с нарушением или состоянием включает любой эффект, например, уменьшение, снижение, модулирование, облегчение или устранение, который приводит к улучшению в отношении нарушения или состояния. Улучшение в отношении любого симптома нарушения или состояния или уменьшение его тяжести можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными из уровня техники.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения пузырьчатки у нуждающегося в этом пациента-человека, включающим введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в

течение по меньшей мере 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 14-168 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 84 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение по меньшей мере 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 14-168 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 84 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 один раз в день (QD), в течение 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят вторую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-154 дней после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 один раз в день (QD), в течение 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 14 дней после введения первой дозы; и

введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 два раза в день (BID), после введения второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят третью дозу, составляющую 600 мг PRN1008 BID, в течение не более 140 дней после введения второй дозы. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят третью дозу, составляющую 600 мг PRN1008 BID, в течение 56 дней после введения второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение PRN1008 в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день).

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению вульгарной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим от 8 единиц до 60 единиц, до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления второй кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид является таким же, как второй кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид не является таким же, как второй кортикостероид.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя (E)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-

включают предупреждение образования новых очагов пузырчатки после 84 дней введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления способы включают предупреждение образования новых очагов пузырчатки после 168 дней введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение окончания фазы консолидации, определяемого как визит в медицинское учреждение, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги пузырчатки не развивались, а большинство сформировавшихся очагов пузырчатки зажило. В некоторых вариантах осуществления более 50% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления более 60% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления более 70% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления более 80% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления более 90% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение окончания фазы консолидации, определяемого как визит в медицинское учреждение, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги пузырчатки не развивались, а большинство сформировавшихся очагов пузырчатки зажило, после 168 дней введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления более 50% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления более 60% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления более 70% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления более 80% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления более 90% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили.

Также в данном документе раскрыты способы лечения пациента-человека, пораженного вульгарной пузырчаткой или листовидной пузырчаткой, включающие введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение по меньшей мере 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 14-168 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение не более 168 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления пациент вводит дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациент вводит дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 84 дней. В некоторых вариантах осуществления пациент вводит дозу, составляющую 400 мг PRN1008 QD, в течение 168 дней.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам

лечения пузырчатки у нуждающегося в этом пациента-человека, включающим введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-84 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-84 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 два раза в день (BID), после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 33 дней.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 600 мг PRN1008 два раза в день (BID), после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней. В некоторых вариантах

осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 22 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 56 дней.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней;

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней после введения первой дозы; и

введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 два раза в день (BID), после введения второй дозы.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят первую дозу, составляющую 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления пациенту-человеку вводят вторую дозу, составляющую 500 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней после введения первой дозы.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение PRN1008 в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день).

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению вульгарной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим от 8 единиц до 60 единиц, до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим от 8 единиц до 45 единиц, до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления второй кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид является таким же, как второй кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид не является таким же, как второй кортикостероид.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя (E)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя (Z)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила. В некоторых вариантах осуществления PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение кожного балла индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI). В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение кожного балла индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI) на по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение кожного балла индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI) на по меньшей мере 25%. В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение кожного балла индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI) на по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение кожного балла индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI) на по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение кожного балла индекса активности

частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 65%.

В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 20% после 56 дней введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 30% после 84 дней введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления способы включают снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 50% после 112 дней введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии после 84 дней введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии после 168 дней введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение контроля активности заболевания, определяемого как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение контроля активности заболевания после 84 дней введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение контроля активности заболевания после 168 дней введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления способы включают заживление сформировавшихся очагов пузырчатки. В некоторых вариантах осуществления способы включают заживление по меньшей мере 50% сформировавшихся очагов пузырчатки. В некоторых вариантах осуществления способы включают заживление по меньшей мере 60% сформировавшихся очагов пузырчатки. В некоторых вариантах осуществления способы включают заживление по меньшей мере 70% сформировавшихся очагов пузырчатки. В некоторых вариантах осуществления способы включают заживление по меньшей мере 80% сформировавшихся очагов пузырчатки. В некоторых вариантах осуществления способы включают заживление по меньшей мере 90% сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают заживление по меньшей мере 50% сформировавшихся очагов пузырчатки после 84 дней введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления способы включают заживление по меньшей мере 60% сформировавшихся очагов пузырчатки после 84 дней введения PRN1008. В

более 90% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения первичной конечной точки у 17-39% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение 14 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки и кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц,

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 22-34% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 27-29% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В

некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ достижения первичной конечной точки у 27-29% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), пузырчатки или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения первичной конечной точки у 33-53% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение 28 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;
кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 38-48% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 43% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также в данном документе представлен способ достижения первичной конечной точки у 43% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 28 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяция пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения первичной конечной точки у 40-60% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение 84 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;

кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 45-55% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 50% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также в данном документе представлен способ достижения первичной конечной

точки у 50% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 84 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (б) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения первичной конечной точки у 43-63% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение 14 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), с последующим введением дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 14 дней в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;
кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 48-58% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 53% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также включен способ достижения первичной конечной точки у 53% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней с последующим повышением дозы PRN1008 до 400 мг BID на 14 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения первичной конечной точки у 70-90% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение 14 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), с последующим введением дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 14 дней в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), с последующим дополнительным введением дозы, составляющей 600 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 56 дней в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки; кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 75-85% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 80% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким

же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также включен способ достижения первичной конечной точки у 80% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней с последующим повышением дозы PRN1008 до 400 мг BID на 14 дней и последующим дополнительным повышением дозы PRN1008 до 600 мг BID на 56 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения полной ремиссии заболевания у 4,5-9,5% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение 84 дней, где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;
кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц; и

получением поддерживающей дозы первого кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где полная ремиссия определяется как отсутствие новых и сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 6-8% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 7% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение 84 дней в комбинации со вторым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день).

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ достижения полной ремиссии заболевания у 7% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 84 дней, где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день).

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения полной ремиссии заболевания у 3-23% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение 14 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), с последующим введением дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 14 дней в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), с последующим дополнительным введением дозы, составляющей 600 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 56 дней в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;
кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где полная ремиссия определяется как отсутствие новых и сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 8-18% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 13% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый

кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ достижения полной ремиссии заболевания у 13% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней с последующим повышением дозы PRN1008 до 400 мг BID на 14 дней и последующим дополнительным повышением дозы до 600 мг BID на 56 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения полной ремиссии заболевания у 30-50% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение 14 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), с последующим введением дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 14 дней в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), с последующим дополнительным введением дозы, составляющей 600 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 140 дней в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день); и

проведение для каждого представителя популяции пациентов-людей 28-дневного периода после лечения после введения PRN1008, в ходе которого не вводят PRN1008 или кортикостероид, где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;

кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где полная ремиссия определяется как отсутствие новых и сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 35-45% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 40% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ достижения полной ремиссии заболевания у 40% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD) в течение 14 дней с последующим повышением дозы PRN1008 до 400 мг BID на 14 дней и последующим дополнительным повышением дозы до 600 мг BID на 140 дней и после этого проведение за популяцией пациентов последующего наблюдения после лечения в течение 28 дней, при этом в ходе данного последующего наблюдения популяции пациентов не вводят какой-либо PRN1008 или кортикостероид; где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяция пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых

и сформировавшихся очагов PV или PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения пузырчатки у пациента-человека, включающим

введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день);

оценивание того, достигает ли пациент-человек контроля активности заболевания и/или достигает ли он окончания периода консолидации в течение недели 3, и повышение дозы PRN1008 до 400 мг BID, если пациент-человек не достигает контроля активности заболевания и/или не достигает окончания периода консолидации в течение недели 3;

оценивание того, достигает ли пациент-человек контроля активности заболевания и/или достигает ли он окончания периода консолидации в течение недели 5, и повышение дозы PRN1008 до 600 мг BID, если пациент-человек не достигает контроля активности заболевания и/или не достигает окончания периода консолидации в течение недели 5; где:

контроль активности заболевания (CDA) определяется как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки;

окончание фазы консолидации определяется как визит в медицинское учреждение, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги пузырчатки не развивались, а большинство сформировавшихся очагов пузырчатки зажило.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц, до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;

кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или

равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),
до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят пациенту в течение 25 недель.

В некоторых вариантах осуществления окончание фазы консолидации определяется как визит в медицинское учреждение, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги пузырчатки не развивались, а по меньшей мере 50% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления окончание фазы консолидации определяется как визит в медицинское учреждение, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги пузырчатки не развивались, а по меньшей мере 60% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления окончание фазы консолидации определяется как визит в медицинское учреждение, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги пузырчатки не развивались, а по меньшей мере 70% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления окончание фазы консолидации определяется как визит в медицинское учреждение, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги пузырчатки не развивались, а по меньшей мере 80% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили. В некоторых вариантах осуществления окончание фазы консолидации определяется как визит в медицинское учреждение, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги пузырчатки не развивались, а по меньшей мере 90% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили.

Также представлен способ лечения вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF) в популяции пациентов, включающий применение в отношении популяции следующего режима введения доз:

введение (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) в начальной дозе 400 мг QD (в неделю 1) с допустимым повышением дозы в неделю 3 до 400 мг BID и в неделю 5 до 600 мг BID, где период введения доз заканчивается в неделю 25;

где условием для повышения дозы является (a) отсутствие у пациента достижения контроля активности заболевания (CDA) либо (b) отсутствие достижения окончания фазы

консолидации (ЕСР);

где контроль активности заболевания определяется как визит, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV или PF;

где окончание фазы консолидации определяется как визит, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги PV или PF не развивались, а большинство сформировавшихся очагов PV или PF зажило;

где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения пузырчатки у пациента-человека, включающим введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение 168 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день).

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется: наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки и кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц, получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение вульгарной пузырчатки. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение вульгарной пузырчатки, и пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008. В

некоторых вариантах осуществления способы включают лечение листовидной пузырьчатки, и пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырьчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ лечения пациента-человека, пораженного вульгарной пузырьчаткой (PV) или листовидной пузырьчаткой (PF), включающий

введение пациенту дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение 168 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 пациенту также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день); где до введения 400 мг PRN1008 BID у пациента имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырьчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и он получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

В настоящем изобретении также представлен способ лечения пациента-человека, пораженного вульгарной пузырьчаткой (PV) или листовидной пузырьчаткой (PF), включающий

введение дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения первичной конечной точки у 17-37% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырьчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение 14 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей

характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки; кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-45 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 22-32% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 27% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ достижения первичной конечной точки у 27% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 14 дней в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (а) ранее не

подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения первичной конечной точки у 44-64% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение 28 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;

кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-45 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 49-59% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 54% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый

представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу достижения первичной конечной точки у 54% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающему введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 28 дней в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения первичной конечной точки у 63-83% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение 84 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;
кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-45 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),
до введения PRN1008,

где первичная конечная точка включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 68-78% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 73% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ достижения первичной конечной точки у 73% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 84 дней в комбинации с кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где первичная конечная точка

включает в себя контроль активности заболевания (CDA), определяемый как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV и PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения полной ремиссии заболевания у 6-26% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение 84 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;

кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-45 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где полная ремиссия определяется как отсутствие новых и сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 11-21% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 15-17% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 15% или 17% пациентов-людей в популяции. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 15% пациентов-людей в популяции. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение полной ремиссии заболевания у 17% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей

характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ достижения полной ремиссии заболевания у 15% или 17% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 84 дней, где до введения 400 мг PRN1008 BID у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам достижения полной ремиссии заболевания у 14-34% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение пузырчатки, включающим

введение каждому представителю популяции пациентов-людей дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение 84 дней, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день); и

проведение для каждого представителя популяции пациентов 84-дневного периода после лечения после введения PRN1008, в ходе которого не вводят PRN1008 или кортикостероид, где каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;
кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-45 единиц; и
получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или

равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008,

где полная ремиссия определяется как отсутствие новых и сформировавшихся очагов пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 19-29% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 23-25% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 23% или 25% пациентов-людей в популяции. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 23% пациентов-людей в популяции. В некоторых вариантах осуществления способы включают достижение первичной конечной точки у 25% пациентов-людей в популяции.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей проходит лечение вульгарной пузырчатки или листовидной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки или наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008. В некоторых вариантах осуществления каждый представитель популяции пациентов-людей характеризовался наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ достижения полной ремиссии заболевания у 23% или 25% пациентов-людей в популяции, проходящей лечение вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF), включающий введение популяции пациентов 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID) в течение 84 дней и после этого проведение за популяцией пациентов последующего наблюдения после лечения в течение

84 дней, при этом в ходе данного последующего наблюдения популяции пациентов не вводят какой-либо PRN1008 или кортикостероид; где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-45 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день; где полная ремиссия означает отсутствие новых и сформировавшихся очагов PV или PF.

Способ лечения вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF) в популяции пациентов, включающий применение в отношении популяции следующего режима введения доз:

введение (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) в начальной дозе 400 мг QD (в неделю 1) с допустимым повышением дозы в неделю 3 до 400 мг BID и в неделю 5 до 600 мг BID, где период введения доз заканчивается в неделю 25;

где условием для повышения дозы является (а) отсутствие у пациента достижения контроля активности заболевания (CDA) либо (b) отсутствие достижения окончания фазы консолидации (ECP);

где контроль активности заболевания определяется как визит, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV или PF;

где окончание фазы консолидации определяется как визит, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги PV или PF не развивались, а большинство сформировавшихся очагов PV или PF зажило;

где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

Также представлен способ лечения пациента-человека, пораженного вульгарной пузырчаткой (PV) или листовидной пузырчаткой (PF), включающий

введение пациенту дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в

течение 168 дней, где на протяжении всего периода введения PRN1008 пациенту также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день); где до введения 400 мг PRN1008 BID у пациента имеются (а) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (б) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и он получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения пузырчатки у пациента-человека, включающим

введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день, необязательно в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день); и

оценивание того, достигает ли пациент-человек контроля активности заболевания и/или достигает ли он окончания периода консолидации, и повышение дозы PRN1008 до 500 мг BID или 600 мг BID, если пациент-человек не достигает контроля активности заболевания и/или не достигает окончания периода консолидации, где:

контроль активности заболевания (CDA) определяется как визит для медицинского осмотра, к которому прекращается образование новых очагов пузырчатки и начинается заживление сформировавшихся очагов пузырчатки;

окончание фазы консолидации определяется как визит в медицинское учреждение, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги пузырчатки не развивались, а большинство сформировавшихся очагов пузырчатки зажило.

В некоторых вариантах осуществления пациент-человек характеризуется:

наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки;

кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 8-60 единиц; и

получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день),

до введения PRN1008.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение PRN1008 в течение 13 недель.

В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, и второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, независимо выбраны из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей, является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей. В некоторых вариантах осуществления первый кортикостероид, вводимый представителю

популяции пациентов-людей, не является таким же, как второй кортикостероид, вводимый представителю популяции пациентов-людей.

Также представлен способ лечения вульгарной пузырчатки (PV), или пузырчатки, или листовидной пузырчатки (PF) в популяции пациентов, включающий применение в отношении популяции следующего режима введения доз:

введение (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) в начальной дозе 400 мг BID (в неделю 1) с допустимой корректировкой дозы у одного и того же пациента путем повышения до 500 мг BID или 600 мг BID, где период введения доз заканчивается в неделю 13;

где условием для повышения дозы является (a) отсутствие у пациента достижения контроля активности заболевания (CDA) либо (b) отсутствие достижения окончания фазы консолидации (ECP);

где контроль активности заболевания определяется как визит, к которому прекращается образование новых очагов PV или PF и начинается заживление сформировавшихся очагов PV или PF;

где окончание фазы консолидации определяется как визит, к которому в течение минимум 2 недель новые очаги PV или PF не развивались, а большинство сформировавшихся очагов PV или PF зажило;

где на протяжении всего периода введения PRN1008 популяции пациентов популяции пациентов также вводят кортикостероид в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день ($\leq 0,5$ мг/кг/день), где до введения 400 мг PRN1008 QD у популяции пациентов имеются (a) ранее не подвергавшаяся лечению или рецидивирующая PV и (b) кожный балл индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющий 8-60 единиц, и она получает поддерживающую терапию с помощью низкодозовых кортикостероидов (LDCS), которая включает введение кортикостероида в дозе $\leq 0,5$ мг/кг/день.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PRN1008 вводят в качестве части фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме по меньшей мере одной таблетки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PRN1008 вводят перорально в качестве части фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме по меньшей мере одной таблетки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PRN1008 вводят в форме по меньшей мере одной таблетки, содержащей по меньшей мере одно соединение, выбранное из PRN1008 и его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят со стаканом воды.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят с пищей.

В некоторых вариантах осуществления PRN1008 вводят без пищи.

Доля и природа любого фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества могут быть определены выбранным путем введения и стандартной фармацевтической практикой. За исключением случаев, когда какое-либо традиционное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество несовместимо с PRN1008, как, например, вызывает какой-либо нежелательный биологический эффект или иным образом взаимодействует с любым(любыми) другим(другими) компонентом(компонентами) фармацевтической композиции пагубным образом, предполагается, что его применение входит в объем настоящего изобретения.

Некоторые неограничивающие примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включают (1) сахара, такие как, например, лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как, например, кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как, например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) наполнители, такие как, например, масло какао и суппозиторные воски; (9) масла, такие как, например, арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как, например, пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как, например, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как, например, этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как, например, гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, также раскрыты дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, а также известных методик для их получения и применения.

Специалист в данной области может без труда выбрать надлежащую форму и путь введения в зависимости от нарушения или состояния, подлежащего лечению, стадии нарушения или состояния и других соответствующих обстоятельств.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры предназначены для иллюстрации и никоим образом не предполагают ограничение объема настоящего изобретения.

Сокращения

ABSIS	Балл интенсивности аутоиммунного буллезного нарушения со стороны кожи
ABQOL	Качество жизни при аутоиммунных буллезных заболеваниях (оценка)
AE	Нежелательное явление
Ae	Количество неизмененного вещества, выделяющееся с мочой
ALP	Щелочная фосфатаза
ALT	Аланинаминотрансфераза
ANOVA	Дисперсионный анализ
AST	Аспартатаминотрансфераза
AUC	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени
BCR	В-клеточный рецептор
BD	Два раза в день (утром и вечером)
BMI	Индекс массы тела
BP	Кровяное давление
BPM	Число ударов в минуту
BTK	Тирозинкиназа Брутона
CA	Уполномоченный орган
CI	Доверительный интервал
CL _r	Почечный клиренс
C _{max}	Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови
CNS	Clinical Network Services
CPK	Креатинфосфокиназа
CR	Клинический ответ
CRF	Индивидуальная регистрационная карта
CRO	Контрактная исследовательская организация
CTCAE	Общие терминологические критерии для AE
CV	Коэффициент вариации
CYP	Цитохром P450
DBP	Диастолическое кровяное давление
DSG	Десмоглеин

EC	Комитет по этике (см. также HREC)
ECG	Электрокардиограмма
EDC	Электронная регистрация данных
ELISA	Твердофазный иммуноферментный анализ
FSH	Фолликулостимулирующий гормон
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств
GLP	Надлежащая лабораторная практика
H2	Гистаминовый (рецептор) второго типа
HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
HPMC	Гипромеллоза
HCV	Вирус гепатита С
HDL	Липопротеин высокой плотности
HDPE	Полиэтилен высокой плотности
HIV	Вирус иммунодефицита человека
HR	Частота сердечных сокращений
HREC	Комитет по этике исследований с участием человека
IB	Брошюра исследователя
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международная конференция по гармонизации
IMP	Исследуемый лекарственный препарат
IR	Немедленное высвобождение (таблетированный состав)
IRB	Институциональный наблюдательный совет (Комитет по этике исследований с участием человека)
IVIG	Иммуноглобулин для внутривенного введения
LDL	Липопротеин низкой плотности
LPLV	Последний визит последнего участника
LTFU	Долгосрочное последующее наблюдение
MAD	(Испытание) с многократными возрастающими дозами
MedDRA	Медицинский словарь для регуляторной деятельности
N	Размер выборки
NOEL	Уровень, не вызывающий наблюдаемого эффекта
NOAEL	Уровень, не вызывающий наблюдаемого нежелательного эффекта
OTC	Отпускаемый без рецепта
PBMC	Мононуклеарная клетка периферической крови

PD	Фармакодинамика
PDAI	Индекс площади поражения при пузырчатке
PF	Листовидная пузырчатка
PK	Фармакокинетика
PO	Через рот
PV	Вульгарная пузырчатка
Q12H	Каждые 12 часов
QD	Один раз в день
QTc	Интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений
RA	Ревматоидный артрит
RBC	Эритроцит
RR	Частота сердечных сокращений в состоянии покоя
SAD	Однократная возрастающая доза
SAE	Серьезное нежелательное явление
SBP	Систолическое кровяное давление
SD	Стандартное отклонение
SI	Système international d'unités (Международная система единиц)
SMC	Комитет по мониторингу безопасности
SoAT	Таблица графика проведения оценок
SLE	Системная красная волчанка
SNAQ	Упрощенный опросник пищевого аппетита
SSR	Шестимесячный отчет о SUSAR
SUSAR	Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция
TABQOL	Качество жизни при лечении аутоиммунных буллезных заболеваний (оценка)
TB	Туберкулез
TEAE	Нежелательное явление, возникшее после начала лечения
TGA	Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения
T _{max}	Время достижения наблюдаемой максимальной концентрации в плазме крови
TSH	Тиреостимулирующий гормон
t _{1/2}	Период полувыведения
WBC	Лейкоцит
WHODD	Словарь лекарственных средств Всемирной организации

здравоохранения

XLA X-сцепленная агаммаглобулинемия

Пример 1. Открытое пилотное исследование фазы 2 по изучению безопасности, клинической активности, фармакокинетических показателей и фармакодинамических показателей ингибитора ВТК PRN1008 при пероральном лечении у пациентов со впервые диагностированной или рецидивирующей вульгарной пузырчаткой

Клиническое исследование представляло собой открытое пилотное когортное исследование фазы 2 по изучению безопасности, клинической активности, фармакокинетических показателей и фармакодинамических показателей ингибитора ВТК PRN1008 при пероральном лечении у пациентов со впервые диагностированной или рецидивирующей пузырчаткой, такой как, например, впервые диагностированная или рецидивирующая вульгарная пузырчатка. Исследование проводили в соответствии с этическими принципами.

Ключевой целью разработки лекарственного средства является улучшение соотношения риска и пользы лечения. Существующим стандартом лечения пузырчатки и других иммуноопосредованных заболеваний является применение высокодозовых CS в отдельности или в комбинации с другими иммуносупрессивными лекарственными средствами, которые характеризуются высоким риском АЕ, поздним началом действия, долгосрочным истощением популяции В-клеток и плохой пригодностью для длительного введения. CS характеризуются ограниченной долгосрочной полезностью, поскольку высокие дозировки, необходимые для достижения эффективности, связаны с серьезными нежелательными явлениями.

Первичная цель данного исследования заключалась в: (1) оценке клинической безопасности PRN1008 у пациентов с пузырчаткой, такой как, например, вульгарная пузырчатка (PV), в течение 12-недельного (часть А) или 24-недельного (часть В) периода лечения; и (2) оценке клинической активности PRN1008 у пациентов с пузырчаткой, такой как, например, PV, в соответствии с критериями руководства Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) 2014 Pemphigus S2 (Hertl et al., 2015), где определение полной ремиссии было модифицировано с исключением части определения, касающейся 2-месячной стойкости. Вторичная цель данного исследования заключалась в оценке фармакокинетических показателей (PK) и фармакодинамических показателей (PD) PRN1008 у пациентов с пузырчаткой, такой как, например, PV. Поисковая конечная точка исследования заключалась в оценке взаимосвязи PK и PD друг с другом, а также с эффективностью и безопасностью в этой популяции пациентов.

Таблица 1. Общие указания по корректировке дозы для выбора дозы в первые 4 недели в части А

Клинический ответ	Остаточная занятость ВТК	Переносимост ь	Действие
Ответ на лечение 400 мг bid	$\geq 50\%$	Хорошо переносится	Поддержание 400 мг bid Постепенное снижение дозы кортикостероидов при использовании в комбинации
		Плохо переносится	Снижение до 300 мг bid Постепенное снижение дозы кортикостероидов при использовании в комбинации
	< 50%	Хорошо переносится	Поддержание 400 мг bid Постепенное снижение дозы кортикостероидов при использовании в комбинации
		Плохо переносится	Снижение до 300 мг bid Постепенное снижение дозы кортикостероидов при использовании в комбинации
Субоптимальны й ответ 400 мг bid	$\geq 50\%$	Хорошо переносится	<i>Следуйте критериям неотложной терапии, если они срабатывают, если нет, поддерживайте дозу 400 мг bid</i>
		Плохо переносится	<i>Следуйте критериям неотложной терапии, если они срабатывают, если нет, поддерживайте дозу 400 мг bid, если это осуществимо</i>
	< 50%	Хорошо переносится	<i>Следуйте критериям неотложной терапии, если они срабатывают, если нет, увеличивайте дозу до 600 мг bid</i>
		Плохо переносится	<i>Следуйте критериям неотложной терапии, если они срабатывают, если нет, увеличивайте дозу до 600</i>

			мг bid, если это допустимо с точки зрения переносимости
--	--	--	---

В части А (исследование с 12-недельным периодом лечения) начальная доза PRN1008 составляла 400 мг BID с допустимой корректировкой дозы у одного и того же пациента до 600 мг BID, исходя из занятости ВТК и клинического ответа, а также с неотложным лечением с помощью кортикостероидов, если это показано (таблица 1). В таблице 1 "хорошо переносится" определяется как отсутствие желудочно-кишечных АЕ 3 или более высокой степени или не являющихся желудочно-кишечными АЕ 2 степени, в том числе изменений печеночной функции, связанных с терапией с помощью PRN1008. Низкодозовый кортикостероид ($\leq 0,5$ мг/кг/день кортикостероида, где кортикостероид представлял собой преднизон или его эквивалент) можно было вводить в комбинации с PRN1008.

Максимальная доза PRN1008, допустимая в части А после корректировки дозы, составляла 600 мг BID. Пациенты получали лечение согласно протоколу постепенного снижения дозы кортикостероидов, включающему: (1) поддержание дозы кортикостероидов в течение 2 недель после достижения контроля заболевания и последующее снижение дозы кортикостероидов на 15% каждые три недели либо (2) следование графику постепенного снижения дозы глюкокортикоидов, раскрытому в таблице 1 в Werth VP, et al. 2008 Jan;144(1):25-32 (далее в данном документе постепенное снижение дозы по Werth). Как правило, субъекты в части А получали лечение с помощью PRN1008 два раза в день в течение 12 недель, начиная с дня 1 и заканчивая днем 85 исследования, с дополнительным последующим наблюдением в течение 12 недель (общая продолжительность участия отдельного субъекта составляет примерно 28 недель). Как правило, при каждом визите оценивали клинический ответ и переносимость.

Таблица 2. Общие указания по повышению дозы в части В

Текущая доза	Правила повышения дозы при ненадлежащем клиническом ответе
400 мг qd	Увеличение до 400 мг bid (допускается при визите в неделю 3 или позже)**
400 мг bid	Увеличение до 600 мг bid (допускается при визите в неделю 5 или позже)**
600 мг bid	Увеличение дозы невозможно. Может быть начат протокол неотложного лечения с помощью кортикостероидов

** Если только проблемы переносимости не препятствуют повышению дозы.

В части В (24-недельный период лечения) начальная доза PRN1008 составляла 400 мг QD, если только пациенты не соответствовали критериям перехода из части А в часть В, при этом допускалось повышение дозы у одного и того же пациента до 400 мг BID при визите в неделю 3 или после него в случае недостаточного клинического ответа (а затем

при необходимости вновь до 600 мг BID при визите в неделю 5 или после него) (таблица 2). Ненадлежащий клинический ответ в таблице 2 определялся по усмотрению исследователя. Как правило, клинический ответ проявляется в виде некоторого улучшения, наблюдаемого в течение первых 2 недель, с достижением CDA к визиту в неделю 5. Как правило, субъекты в части В получали PRN1008 один или два раза в день в течение 24 недель, начиная с дня 1 и заканчивая днем 169 исследования, с визитом последующего наблюдения спустя 4 недели (общая продолжительность участия отдельного субъекта составляет примерно 32 недели). Низкодозовый кортикостероид ($\leq 0,5$ мг/кг/день кортикостероида, где кортикостероид представлял собой преднизон или его эквивалент) можно было вводить в комбинации с PRN1008. Как правило, при каждом визите оценивали клинический ответ и переносимость.

Выбор начальной дозы PRN1008

400 мг BID (часть А)

Начальная доза 400 мг BID была определена, исходя из дозы, которая, как известно, приводит к $\sim 70\%$ остаточной занятости ВТК ($\sim 85\%$ средней занятости в течение дня), с поправкой на результаты исследования относительной биодоступности, где таблетка характеризовалась $\sim 70\%$ воздействия равной дозы жидкого состава. Надлежащие показатели занятости ВТК при введении дозы таблеток с IR, составляющей 400 мг BID, были подтверждены у многих пациентов с пузырьчаткой, исследуемых до настоящего момента. Чтобы подтвердить достижение цели, измеренные показатели занятости ВТК после введения первой дозы оперативно обрабатывали и своевременно предоставляли лечащему врачу для визита последующего наблюдения в день 15 (только часть А). Этот уровень дозы демонстрировал надлежащие факторы безопасности для воздействия в длительных токсикологических исследованиях.

400 мг qd (часть В)

В некоторых, но не во всех исследованиях на животных наблюдалась зависимость "доза-эффект" между занятостью ВТК до введения дозы и клинической эффективностью. Поскольку было неизвестно, обеспечивает ли вводимая один раз в день доза PRN1008 надлежащий фармакодинамический эффект, в части В тестировали дозу 400 мг QD с возможностью оперативного повышения дозы до более высоких доз при визите в неделю 3 или после него. Этот уровень дозы демонстрировал надлежащие факторы безопасности для воздействия в длительных токсикологических исследованиях.

Максимальная доза 600 мг bid

Уровень дозы, на 50% превышающий целевой верхний уровень дозы, составляющий 400 мг bid, выбирали произвольно на основании предыдущих данных о клинической безопасности у здоровых добровольцев при более высоких показателях воздействия и надлежащих факторах безопасности для воздействия в токсикологических исследованиях на животных.

Исследуемая популяция

Исследуемая популяция состояла из пациентов мужского или женского пола со

впервые диагностированной (т. е. ранее не подвергавшейся эффективному режиму индукционного лечения) или рецидивирующей подтвержденной биопсией PV от легкой до тяжелой (PDAI 8-60), для которых начальный период монотерапии с помощью PRN1008 считается клинически приемлемым. Поскольку к участию в исследовании были допущены пациенты без поражения слизистой оболочки, но с медицинским анамнезом, позволяющим предположить PV, некоторые пациенты с клиническими признаками, позволяющими предположить вариант заболевания, представляющий собой листовидную пузырьчатку (PF), могли быть включены в исследование.

Пациенты считались выбывшими из исследования досрочно, если они выбывали из исследования до приема одной или нескольких доз исследуемого лекарственного средства.

Для части А у 52 пациентов оценивали соответствие критериям участия в исследовании в ходе скрининга продолжительностью до 28 дней. 25 пациентов были исключены, при этом 6 не смогли предоставить письменное согласие и согласиться с графиком проведения оценок, 6 имели положительный результат скрининга на вирусы (гепатита В и С или HIV), 5 имели положительный результат скрининга на TB, 4 не соответствовали возрастным рамкам или у них не было подтвержденной биопсией PV от легкой до умеренной, а 4 были исключены по другим причинам. 27 пациентов были включены в исследование и получали PRN1008 (400 мг BID - 600 мг BID), при этом все пациенты начинали с 400 мг BID, а у трех пациентов произошло увеличение дозы (у одного пациента до 500 мг BID и у двух пациентов до 600 мг BID). 1 пациент досрочно прекратил участие ввиду АЕ, не связанного с лечением (острой дыхательной недостаточности), до оценки первичной конечной точки, представляющей собой CDA. 2 пациента досрочно прекратили участие после оценки первичной конечной точки, представляющей собой CDA, при этом в период между оценкой первичной конечной точки, представляющей собой CDA, и завершением лечения сообщалось о 2 АЕ, не связанных с лечением (псевдокисте поджелудочной железы; боли в груди). 24 пациента, включенных в исследование, проходили 12-недельную оценку после лечения.

Для части В у 18 пациентов оценивали соответствие критериям участия в исследовании в ходе скрининга продолжительностью до 28 дней. 15 пациентов были включены в исследование и получали 400 мг QD с допустимой корректировкой дозы у одного и того же пациента путем повышения (400 мг BID, 600 мг BID). 1 пациент прекратил участие в неделю 9 ввиду усугубления пузырьчатки, начавшегося во время скрининга после прекращения приема MMF, которое продолжалось и привело к госпитализации в неделю 9.

Демографические характеристики на исходном уровне для пациентов, включенных в исследование в части А и В, обобщенно представлены в таблице 3. В таблице 3 в категорию "от умеренной до тяжелой" включены пациенты с тяжелым рецидивирующим заболеванием в соответствии с квартилями тяжести PDAI для рецидивирующего заболевания по сравнению с категорией "от легкой до умеренной" при впервые

диагностированном заболевании.

Таблица 3. Демографические характеристики

Характеристики		Часть А (N=27)	Часть В (N=27)
Средний возраст, годы (SD, диапазон)		52 (9, 37-72)	46 (9,5, 30-64)
Пол, n (%)	Мужской	12 (44)	8 (53)
	Женский	15 (56)	7 (47)
Тип пузырчатки, n (%)	Вульгарная пузырчатка	23 (85)	13 (88)
	Листовидная пузырчатка	3 (11)	1 (7)
	Ни одна из них	1 (4)	1 (7)
Среднее время после диагностирования пузырчатки, годы (среднее значение, диапазон)		6 (7, 0-25)	1,14 (1,35, 0-5,3)
Средний балл PDAI, единицы (SD, диапазон)		19 (11, 8-43)	15,5 (7,5, 8-36)
Тяжесть заболевания, n (%)	PDAI < 15 (от легкой до умеренной)	11 (41)	8 (53)
	PDAI ≥ 15 (от умеренной до тяжелой)	16 (59)	7 (47)
Средняя доза CS на момент вхождения в исследование, мг/день (SD, диапазон)		14 (11, 0-30)	21 (14, 0-50)

Критерии включения (часть А и часть В, если не указано ниже)

Для сообщения о включении пациентов в данное исследование использовали следующие критерии включения.

1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 80 лет с подтвержденной биопсией (положительная прямая иммуофлуоресценция и внешний вид при микроскопии с окрашиванием H&E) PV от легкой до умеренной в **части А** (PDAI от 8 до 45) и PV от легкой до тяжелой в **части В** (PDAI от 8 до 60).

2. Пациенты со впервые поставленным диагнозом или рецидивом, для которых начальный период монотерапии с помощью PRN1008 или комбинированной терапии с помощью низкодозовых кортикостероидов ($\leq 0,5$ мг/кг предниз[ол]она или его эквивалента) считается клинически приемлемым, при условии, что при хорошем клиническом ответе на PRN1008 предполагается постепенное снижение дозы в режиме лечения с помощью кортикостероидов.

3. BMI > 17,5 и < 40 кг/м² (**только часть А**)

4. Надлежащая гематологическая, печеночная и почечная функция (абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, Hgb > 9 г/дл, количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л, AST/ALT $\leq 1,5$ x ULN, альбумин ≥ 3 г/дл, креатинин \leq ULN (**часть А**) и креатинин $\leq 1,5$ x ULN (**часть В**)).

5. Пациенты женского пола с репродуктивным потенциалом должны согласиться на период активного лечения в рамках исследования применять эффективные средства контрацепции (гормональные способы контрацепции, подавляющие овуляцию, внутриматочную спираль, внутриматочную систему, высвобождающую гормоны, двустороннюю перевязку маточных труб, вазэктомию у партнера, презервативы или половое воздержание). При отсутствии хирургической стерильности у женщин в постменопаузе менопауза должна быть подтверждена тестом на FSH.

6. Способность предоставить письменное информированное согласие и согласие с графиком проведения оценок.

Критерии исключения

Для сообщения о включении пациентов в данное исследование использовали следующие критерии исключения.

1. Предшествующее применение ингибитора ВТК

Пациенты, включенные в исследование согласно предыдущей версии протокола, которые все еще проходили свой 12-недельный период активного лечения с помощью PRN1008, соответствовали критериям продолжения лечения, первоначально на их текущем уровне дозы, согласно измененному протоколу в течение дополнительных 12 недель, т. е. в общей сложности в течение 24 недель, после рассмотрения и подписания согласия пациента, одобренного ЕС. Пациенты, завершившие часть А и не прекратившие участие в исследовании ввиду медицинского состояния, которое могло отрицательно повлиять на оценки безопасности, или по причине нежелательного явления, связанного с PRN1008, могут быть подвергнуты скринингу для вхождения в часть В.

2. Беременные или кормящие женщины

3. Результаты ECG: QTc > 450 мс (мужчины) или > 470 мс (женщины), плохо контролируемая фибрилляция предсердий (т. е. симптоматические пациенты или частота желудочковых сокращений на ECG выше 100 ударов/минута) или другие клинически значимые аномалии

4. Злокачественное новообразование любого типа, отличное от хирургически удаленных форм немеланомного рака кожи или рака шейки матки *in situ*, в анамнезе в течение 5 лет до дня введения дозы

5. Применение модификаторов иммунного ответа в течение следующих периодов до дня 1: в качестве средств сопутствующей терапии - других модификаторов иммунного ответа, не описанных подробно в данном исключении, помимо кортикостероидов; 1 неделя: циклофосамида; 4 недели: IVIG, Kinaret (анакинры) и Enbrel (этанерцепта); 12 недель: Remicade (инфликсимаба), Humira (адалимумаба), Simponi (голимумаба), Ocrencia (абатерцепта), Actemra (тоцилизумаба), Cimzia (цертолизумаба), Cosentyx (секукинумаба), плазмафереза; 6 месяцев: Rituxan/MabThera (ритуксимаба), офатумумаба, любого другого антитела к CD20, других биологических препаратов длительного действия

6. Прием более 0,5 мг/кг предниз(ол)она в день ("низкодозовых кортикостероидов")

в течение двух недель до дня 1

7. Применение лекарственных средств, являющихся ингибиторами протонного насоса, таких как омепразол и эзомепразол (допустимым является перевод пациента на лекарственные средства, блокирующие H₂-рецепторы, до приема первой дозы PRN1008)

8. Сопутствующее применение известных индукторов или ингибиторов CYP3A от сильных до умеренных (Приложение 2) в течение 3 дней или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше) до введения дозы исследуемого лекарственного средства

9. Применение лекарственных средств, являющихся чувствительными субстратами CYP3A (Приложение 3), с узким терапевтическим индексом в течение 3 дней или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше) до введения дозы исследуемого лекарственного средства, в том числе без ограничения альфентанила, астемизола, цизаприда, циклоспорина, дигидроэрготамина, эрготамина, фентанила, пимозиды, хинидина, сиролимуса, такролимуса или терфенадина

10. Получение какого-либо исследуемого лекарственного средства (или применение исследуемого устройства в настоящее время) в течение 30 дней или в течение по меньшей мере 5-кратного соответствующего периода полувыведения (в зависимости от того, что дольше) до получения первой дозы исследуемого лекарственного препарата

11. Злоупотребление наркотиками в анамнезе в течение предыдущих 12 месяцев

12. Алкоголизм или чрезмерное употребление алкоголя, определяемое как регулярное употребление более чем примерно 3 стандартных доз алкоголя в день

13. Рефрактерная тошнота и рвота, мальабсорбция, наружный билиарный шунт или значительная резекция кишечника, которые препятствуют надлежащему всасыванию исследуемого лекарственного средства

14. Нервная анорексия или периоды с низкой массой тела ($BMI < 17,5$) длительностью три месяца или более в анамнезе за последние 5 лет

15. Донация одной или более доз крови или препаратов крови в течение 4 недель до дня 1

16. Трансплантация солидных органов в анамнезе

17. Эпилепсия или другие формы судорог в анамнезе в течение последних 5 лет

18. Положительный результат скрининга на HIV, гепатит В (антитела к поверхностному и сердцевинному антигенам, не связанные с вакцинацией) или гепатит С (антитела к HCV, подтвержденные по наличию РНК вируса гепатита С)

19. Положительный результат анализа высвобождения интерферона гамма (IGRA) (например, теста T-SPOT.TB, QuantiFERON[®]-TB Gold или QuantiFERON[®]-TB Gold Plus (QFT Plus)) при скрининге. Кроме тех случаев, когда у пациента имеется латентный TB и справедливы все 3 следующих условия:

a. на рентгенограмме органов грудной клетки не показаны признаки, позволяющие предположить активное заболевание туберкулез (TB);

b. отсутствуют клинические признаки и симптомы легочного и/или внелегочного

заболевания ТВ;

с. документально подтверждено получение одного из следующих профилактических режимов лечения:

- i. пероральный ежедневный прием изониазида в течение 6 месяцев, или
- ii. пероральный ежедневный прием рифампина (RIF) в течение 4 месяцев, или
- iii. прием изониазида и рифапентина еженедельно в течение 3 месяцев (ЗНР)

В каждом конкретном случае после обсуждения и одобрения спонсором для установления соответствия критериям участия в исследовании можно использовать местный тест на ТВ с отрицательным результатом, который считается эквивалентным 1 из вышеперечисленных тестов. Например, если результат QuantiFERON[®]-TB Gold или QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT Plus) является положительным, а результат местного анализа крови или теста T-SPOT.TB является отрицательным, пациент может быть включен в исследование с использованием местного результата после одобрения спонсора.

20. Серьезные инфекции с потенциалом рецидива, требующие внутривенной терапии, в анамнезе

21. Получение живой вакцины в течение 28 дней до исходного уровня или запланированное получение вакцины в ходе исследования

22. Любые другие клинически значимые заболевание, состояние или медицинский анамнез, которые по мнению исследователя могут препятствовать безопасности субъекта, проведению оценок в рамках исследования и/или процедур в рамках исследования

Предшествующая терапия

Не разрешалось применение модификаторов иммунного ответа в течение следующих периодов до дня 1: (1) одной недели для циклофосфида; (2) четырех недель для Kinaret[®] (анакинры), гамма-глобулина для внутривенного введения (IVIg) и Enbrel[®] (этанерцепта); (3) 12 недель для Remicade[®] (инфликсимаба), Humira[®] (адалимумаба), Simponi[®] (голимумаба), Oregia[®] (абатерцепта), Actemra[®] (тоцилизумаба), Cimzia[®] (цертализумаба), Cosentyx[™] (секукинумаба), плазмафереза; и (4) 6 месяцев для Rituxan[®]/MabThera[®] (ритуксимаба), офатумумаба, любого другого антитела к CD20 или любого другого биологического препарата длительного действия.

Сопутствующая терапия

Сопутствующего применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов, отличных от низкодозовых кортикостероидов, избегали, если не срабатывали критерии неотложной терапии. Сопутствующего применения известных индукторов или ингибиторов CYP3A от сильных до умеренных в течение 14 дней или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше) до введения дозы PRN1008 избегали. Применения лекарственных средств, являющихся чувствительными субстратами CYP3A, с узким терапевтическим индексом в течение 14 дней или 5 периодов полужизни (в

зависимости от того, что дольше) до введения дозы PRN1008, в том числе без ограничения альфентанила, астемизола, цизаприда, циклоспорина, дигидроэрготамина, эрготамина, фентанила, пимозиды, хинидина, сиролимуса, такролимуса или терфенадина, избегали. Не разрешалось принимать ингибиторы протонного насоса.

Применение предниз(ол)она для перорального введения считалось допустимым в некоторых обстоятельствах. Для допуска к исследованию дозы предниз(ол)она для перорального введения за 2 недели до дня 1 не должны были превышать 0,5 мг/кг в день (допускается применение кортикостероидов для ингаляционного и чресслизистого введения [для симптоматического лечения очагов в полости рта]). Если пациенты входили в исследование, принимая низкодозовые кортикостероиды, то этот режим можно было поддерживать в течение начальных 2 недель терапии с помощью PRN1008. В день 15 рассмотрения хороший клинический ответ на PRN1008 может позволить начать постепенное снижение дозы кортикостероида с использованием постепенного снижения дозы по Werth. При некоторых обстоятельствах кортикостероиды могут быть добавлены или их доза может быть увеличена с прекращением или без прекращения приема PRN1008 в соответствии с клинической целесообразностью.

Оценки

После предоставления письменного информированного согласия субъекты обычно проходили скрининговые оценки в течение 28 дней до введения первой дозы PRN1008: (1) рассмотрение медицинского анамнеза и сопутствующих лекарственных препаратов; (2) оценки PDAI, ABSIS; (3) рассмотрение критериев включения и исключения; (4) измерение роста и массы; (5) физикальное обследование; (6) ECG в 12 отведениях; (7) определение показателей жизненно важных функций (кровяного давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений и температуры); (8) клиничко-лабораторное тестирование (общий анализ крови, анализ свертываемости крови, биохимический анализ сыворотки крови и анализ мочи) на HIV, гепатит В (поверхностный антиген и сердцевинный антиген, а также антитела), гепатит С (антитела к HCV, подтвержденные по наличию РНК вируса гепатита С); (9) скрининг на TB с помощью теста T-SPOT.TB, QuantiFERON[®]-TB Gold или QuantiFERON[®]-TB Gold Plus (QFT Plus); (10) тест сыворотки крови на беременность для женщин с детородным потенциалом; (11) тест на FSH (только у женщин в постменопаузе, не являющихся хирургически стерильными); (12) биопсию кожи, если она еще не проводилась: из очага поражения - для окрашивания H&E, из участка, прилегающего к очагу поражения - для прямой иммунофлуоресценции.

Для мониторинга активности заболевания при пузырчатке использовали оценки PDAI и ABSIS. Для большинства субъектов в частях А и В сокращенные физикальные осмотры, оценки PDAI и ABSIS проводили в следующие моменты проведения оценок: (1) день 1, неделя 1 (до введения дозы); (2) день 15, неделя 3 (± 3 дня); (3) день 29, неделя 5 (± 3 дня); (4) день 57, неделя 9 (± 7 дней); (5) день 85, неделя 13 (± 7 дней); (6) день 113, неделя 17 (± 7 дней); (7) день 141, неделя 21 (± 7 дней); (8) день 169, неделя 25 (± 7 дней); (9) день 197, неделя 29 (± 7 дней) и (10) любые внеплановые визиты. Для

документирования изменений кожного заболевания при необходимости использовали фотосъемку.

Оценки ABQOL и TABQOL использовали для мониторинга качества жизни субъектов. Для большинства субъектов в частях А и В оценки ABQOL и TABQOL проводили в следующие моменты проведения оценок: (1) день 1, неделя 1 (до введения дозы); (2) день 15, неделя 3 (± 3 дня); (3) день 29, неделя 5 (± 3 дня); (4) день 57, неделя 9 (± 7 дней); (5) день 85, неделя 13 (± 7 дней); (6) день 113, неделя 17 (± 7 дней); (7) день 141, неделя 21 (± 7 дней); (8) день 169, неделя 25 (± 7 дней); (9) день 197, неделя 29 (± 7 дней) и (10) любые внеплановые визиты.

Конкретные оценки для оценивания безопасности лечения включали следующее: (1) определение частоты и типа АЕ; (2) клиничко-лабораторное тестирование; (3) опросник аппетита SNAQ и (4) определение показателей жизненно важных функций. Как правило, пациенты оставались под наблюдением в клинике в течение 2 часов после введения первой дозы PRN1008 и до момента взятия образцов для РК-анализа.

Первичные показатели исхода

Первичными показателями исхода в отношении безопасности являлись частота встречаемости АЕ, возникших после начала лечения (TEAE), в том числе клинически значимых изменений при физикальном обследовании, в лабораторных тестах и в показателях жизненно важных функций.

Первичными показателями исхода в отношении эффективности являлись доля субъектов, способных достичь контроля активности заболевания (CDA) в течение 4 недель после начала лечения с помощью PRN1008 без необходимости применения доз предниз(ол)она $> 0,5$ мг/кг.

Вторичные показатели исхода

Также оценивали следующие конечные точки клинической активности: (1) долю субъектов, способных достичь CDA без приема кортикостероидов в течение 4 недель; (2) долю субъектов, способных достичь полного ответа (CR) без применения кортикостероидов в течение 12 недель (и 24 недель в **части В**); (3) долю субъектов, способных достичь CR без необходимости в дозах предниз(ол)она более $0,5$ мг/кг в течение 12 недель (и 24 недель в **части В**); (4) время до достижения CDA; (5) время до достижения CR; (6) время до окончания фазы консолидации; (7) время до наступления рецидива после прекращения лечения с помощью PRN1008; (8) совокупную частоту использования кортикостероидов в течение первых 12 недель (и 24 недель в **части В**); (9) изменение баллов индекса площади поражения при пузырчатке (PDAI) и балла интенсивности аутоиммунного буллезного нарушения со стороны кожи (ABSIS) относительно исходного уровня при каждом визите последующего наблюдения; (10) изменение баллов качества жизни при аутоиммунных буллезных заболеваниях (ABQOL) и качества жизни при лечении аутоиммунных буллезных заболеваний (TABQOL) относительно исходного уровня при каждом визите последующего наблюдения и (11) изменение аппетита (балла SNAQ) относительно исходного уровня при каждом визите

последующего наблюдения.

Конечные точки клинической активности определяли в соответствии с руководством EADV 2014 Pemphigus S2 (Hertl et al. 2015), за исключением того, что CR определяли как CR в один момент времени, а не как присутствие в течение ≥ 2 месяцев.

Показатели PK/PD

Исследуемые показатели исхода в отношении PK включали концентрации PRN1008 в плазме крови примерно в момент максимальной концентрации в день 1 и в различные последующие моменты времени в ходе введения доз в амбулаторных условиях. Исследуемые показатели исхода в отношении PD включали процентную занятость ВТК в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) у индивидуумов через 2 и 24 часа после введения первой дозы PRN1008 и в различные последующие моменты времени в ходе введения доз в амбулаторных условиях, а также изменение уровней аутоантител к Dsg1-3, определенных с помощью ELISA, относительно исходного уровня в различные моменты времени. В ходе поискового PK/PD-анализа изучали эффекты ковариат в отношении PK и/или PD, если таковые имели место, а также взаимосвязь между PK, PD и эффективностью в данной популяции.

Анализируемые популяции

Определяли четыре исследуемые популяции: скрининговая популяция; популяция для оценки безопасности; популяция для оценки эффективности и популяция для фармакокинетического анализа.

Все участники, предоставившие информированное согласие и прошедшие скрининговые оценки, проводимые для участия в исследовании, были включены в скрининговую популяцию. Все участники, получившие по меньшей мере одну дозу PRN1008, были включены в анализ безопасности (популяцию для оценки безопасности). Популяция для анализа безопасности была определена для всех анализов безопасности.

Все пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу PRN1008, были включены в анализ эффективности (популяцию для оценки эффективности). Ответ и прогрессирование заболевания у субъекта определяли с помощью баллов PDAI, ABSIS, ABQOL и TABQOL.

Популяция для фармакокинетического анализа включала участников, предоставивших соответствующие данные о концентрации в плазме крови, позволяющие проводить PK-анализ. Участники могли быть исключены из PK-популяции, если они в значительной степени нарушали критерии включения или исключения, в значительной степени отклонялись от протокола, или если данные были недоступными или неполными, все из которого могло влиять на анализ.

Клинические нежелательные явления

Нежелательное явление (АЕ) представляет собой любое неблагоприятное медицинское проявление у участника или участника клинического исследования, которому вводят фармацевтический препарат, и которое не обязательно должно иметь причинно-следственную взаимосвязь с вмешательством. Таким образом, АЕ может

представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (в том числе, например, аномальные результаты лабораторных тестов), симптом или заболевание, ассоциированные во времени с применением исследуемого препарата, независимо от того, считаются они связанными с данным препаратом или нет. Исследователей инструктировали подробно сообщать обо всех АЕ, с которыми они сталкиваются в ходе клинического исследования, в первичных документах, начиная с даты предоставления участником согласия и до визита последующего наблюдения. Исследователей также инструктировали сообщать об уже существующих состояниях, усугубляющихся в ходе исследования, как об АЕ, за исключением исследуемого заболевания, поскольку ожидалось, что могут наблюдаться изменения активности заболевания при пузырьчатке, которые должны быть зафиксированы в других измерениях.

Исследователей инструктировали классифицировать АЕ на основании СТСАЕ NCI версии 4.0 или выше. Для любых АЕ, не входящих в СТСАЕ, может быть использована следующая классификация интенсивности.

1 степень: легкая; отсутствие симптомов или легкие симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано.

2 степень: умеренная; показано минимальное, местное или неинвазивное вмешательство; ограничена соответствующая возрасту инструментальная деятельность в повседневной жизни.

3 степень: тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но непосредственно не угрожающая жизни; показана госпитализация или продление госпитализации; инвалидизация; ограничена деятельность по самообслуживанию в повседневной жизни.

4 степень: угрожающие жизни последствия; показано срочное вмешательство.

5 степень: смерть, связанная с АЕ.

Исследователей инструктировали использовать свои знания об участнике исследования, обстоятельства, сопутствующие явлению, и оценку любых возможных альтернативных причин, чтобы определить, считается ли АЕ связанным с исследуемым лекарственным средством, с указанием соответственно "да" или "нет". Исследователей просили принимать во внимание следующие указания, которые следует учитывать при определении того, было ли связано АЕ с исследуемым лекарственным средством: (1) временную взаимосвязь начала явления с началом приема исследуемого лекарственного средства; (2) ход явления, особенно с учетом эффектов снижения дозы, прекращения приема исследуемого лекарственного средства или повторного введения исследуемого лекарственного средства (если применимо); (3) известную ассоциацию явления с исследуемым лекарственным средством или с аналогичными средствами лечения; (4) известную ассоциацию явления с исследуемым заболеванием; (5) наличие факторов риска у участника исследования или применение сопутствующих лекарственных препаратов, которые, как известно, повышают частоту возникновения явлений; и (6) наличие факторов, не связанных с лечением, которые, как известно, ассоциированы с возникновением явления.

Серьезное нежелательное явление (SAE) представляет собой любое проявление (клиническое АЕ или аномальный результат лабораторного теста), которое позволяет предположить значительную опасность, противопоказание, побочный эффект или предостережение. SAE должно удовлетворять по меньшей мере одному из следующих критериев на любом уровне дозы: (1) является смертельным (приводит к смертельному исходу); (2) является угрожающим жизни; (3) требует госпитализации в стационар или продления текущей госпитализации; (4) приводит к стойкой или значительной инвалидности/недееспособности; (5) является врожденной аномалией/дефектом рождения или (6) является значимым с медицинской точки зрения или требует вмешательства для предупреждения одного или другого из перечисленных выше исходов.

Часть А плана исследования

Часть А представляла собой многоцентровое открытое несравнительное исследование фазы 2 (NCT02704429), предназначенное для оценки эффективности и безопасности PRN1008 у пациентов с пузырчаткой. Для включения проводили скрининг пациентов из 13 исследовательских центров в Австралии, Хорватии, Франции, Греции и Израиле. 52 пациента в Австралии, Хорватии, Франции, Греции и Израиле прошли скрининг, при этом 25 пациентов не соответствовали критериям участия в исследовании. Высокая частота неудач при скрининге была обусловлена наличием пациентов, у которых результат теста на гепатит В или С (n=6) или туберкулез (n=5) был положительным. 27 пациентов были включены в исследование и были включены в анализы безопасности. В модифицированную популяцию ИТТ (mITT), используемую для первичных анализов эффективности, были включены в общей сложности 26 пациентов, при этом один пациент был исключен ввиду АЕ, не связанного с лечением. Еще два пациента выбыли из исследования ввиду АЕ, не связанных с лечением, и исследование завершили в общей сложности 24 оставшихся пациента.

Средний возраст пациентов составлял 52,1 года (диапазон: 37-72), при этом большинство пациентов были белыми (81,5%) и женщинами (55,6%). У девяти пациентов (33,3%) диагноз был поставлен впервые, а у 18 (66,7%) был рецидив. Среднее время от постановки диагноза до скрининга составляло 6 лет (диапазон: 0-25). У одиннадцати пациентов пузырчатка была от легкой до умеренной, а у 16 пациентов пузырчатка была от умеренной до тяжелой. Двадцать шесть пациентов получали сопутствующий лекарственный препарат CS в некоторый момент времени в ходе исследования. В общей сложности 22 пациента имели фенотип PV (у 13 антитела к Dsg3 +, у 10 антитела к Dsg1/3 +), трое имели фенотип PF (антитела к Dsg1 +), и у одного пациента был дважды отрицательный результат по антителам к Dsg1/3. Медианная доза CS на момент вхождения в исследование составляла 14 мг/день при диапазоне 0-30 мг/день.

Пациенты получали начальную дозу, составляющую 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), с возможностью корректировки дозы до 600 мг BID по усмотрению исследователя. Продолжительность лечения составляла 12 недель с дополнительными 12 неделями последующего наблюдения без проведения лечения. Трем пациентам повышали

дозу ввиду усугубления активности заболевания. Одному пациенту, достигшему CDA в день 15, дозу увеличивали до 500 мг bid с CS в день 34. Еще двум пациентам дозу увеличивали до 600 мг bid; первому - в день 23 с дозой CS 25 мг (он достиг CDA в день 29), а второму - в день 57.

Пациентам разрешали получать не более 0,5 мг/кг/день CS в дополнение к режиму приема исследуемого лекарственного средства, если это не требовалось для "неотложной терапии" заболевания. На протяжении всего исследования за пациентами осуществляли мониторинг, и их оценивали в отношении показателей жизненно важных функций, нежелательных явлений (AE), приема сопутствующих лекарственных препаратов, PK/PD и других клинико-лабораторных тестов.

Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, достигших контроля активности заболевания (CDA) в течение четырех недель после начала лечения с помощью PRN1008 при дозе CS \leq 0,5 мг/кг/день (Murrell DF et al., 2008). CDA определяли как время, в течение которого прекращалось образование новых очагов и начиналось заживление сформировавшихся очагов. Первичной конечной точкой безопасности являлась частота встречаемости нежелательных явлений, возникших после начала лечения (TEAE), в том числе клинически значимых изменений при физикальном обследовании, в лабораторных тестах и в показателях жизненно важных функций. Вторичные конечные точки включали данные PK/PD, измеряемые по занятости ВТК в мононуклеарных клетках периферической крови (PVMC) через два и 24 часа после введения первой дозы PRN1008 и изменению уровней аутоантител к Dsg1 и к Dsg3 относительно исходного уровня в различные моменты времени.

Ввиду небольших размеров выборок все р-значения, выведенные в результате инферентного анализа, считались информативными. В целом, все критерии значимости были двусторонними при уровне значимости 0,05. Все тесты проводили без поправки на множественность или множественные сравнения. Были представлены двусторонние 80% и 95% CI частоты ответа для конечных точек эффективности.

Все пациенты, за исключением одного, характеризовались терапевтическими уровнями занятости ВТК в периферических лейкоцитах (целевой уровень \geq 70%). Высокая занятость была достигнута в день 1 после введения первой дозы, что подтверждает использование надлежащей начальной дозы. Средняя занятость ВТК в день 1 через два часа после введения дозы составляла 88%, при этом средний показатель до введения дозы в равновесном состоянии составлял 87%. Быстрый системный клиренс и медленная кинетика диссоциации приводили к минимальным уровням в плазме крови, составляющим 9,5 нг/мл, через 12 часов после введения дозы (низшая точка), при поддержании высокой занятости ВТК, составляющей 87%.

14 из 26 (54%) пациентов достигали CDA при приеме низкодозовых CS ко дню 29 (после 4-недельного периода) (фиг. 1). Эта конечная точка в подгруппах введения доз 400, 500 и 600 мг BID наблюдалась у 12 из 23 (52%), 1 из 1 (100%) и 1 из 2 (50%) соответственно. В общей сложности три пациента достигали CDA к визиту в неделю 5

или до него без применения CS (фиг. 2). 19 из 26 (73%) пациентов достигали CDA при приеме низкодозовых CS ко дню 85 (фиг 1, 2).

6 из 26 (23%) пациентов достигали CR в течение периода исследования (фиг. 3). Четыре пациента (15%) достигали CR при дозах CS $\leq 0,5$ мг/кг/день ко дню 85, и еще два пациента достигали CR при дозе CS $\leq 0,5$ мг/кг/день ко дню 141. 4 из 24 завершивших исследование пациентов (16,7%) достигали CR в течение периода лечения, и еще два пациента (т. е. в общей сложности 6 из 24, 25%) достигали CR при дозе CS $\leq 0,5$ мг/кг/день в период последующего наблюдения (ко дню 141). Средняя доза CS составляла 14 мг/день (SD=11) на исходном уровне и 12 мг/день (SD=10) после 12 недель лечения для всех пациентов. Для пациентов, достигших CR, средняя доза CS составляла 8 мг (диапазон: 1-20 мг) на момент достижения ими CR. Медианная продолжительность CR составляла 96 дней после лечения, в течение которых средняя доза CS составляла 8 мг/день (диапазон: 0,7-20 мг/день).

За 12 недель лечения наблюдалось медианное снижение баллов PDAI, составляющее 70%, и соответствующее снижение уровня антител к Dsg3 (фиг. 4, 5). У пациентов с умеренно тяжелым заболеванием снижения баллов PDAI наблюдались уже после двух недель терапии. У 11 пациентов с более легким заболеванием баллы PDAI снижались в течение первых четырех недель терапии, и у всех пациентов при визите в день 85 баллы PDAI составляли 5 или меньше. Наблюдалось медианное снижение уровней аутоантител, составляющее до 65%, в том числе у пациентов с высокими уровнями аутоантител на исходном уровне.

Результаты были сходными во всех подгруппах, в том числе при сравнении новых случаев и хронических, при сравнении титров антител к Dsg1 и $3 < 100$ и ≥ 100 , а также при сравнении групп пациентов с легкой пузырчаткой и пузырчаткой от умеренной до тяжелой. Показатели частоты CDA у пациентов с рецидивом и впервые поставленным диагнозом составляли 13 из 18 (72%) и 6 из 8 (75%) соответственно. У пациентов с положительным результатом по антителу к Dsg3 показатели частоты CDA были немного выше (64%), чем в общей популяции mITT.

В целом, PRN1008 быстро улучшал клинические симптомы, при этом $> 50\%$ пациентов в части A достигали CDA в течение четырех недель, а медианное общее снижение балла PDAI составляло 70%. Эффективность в подгруппах находилась в диапазоне 43-64%, что позволяет предположить, что на успех лечения не влияют характеристики заболевания, и он может быть эффективным у всех пациентов, у которых диагностирована пузырчатка. 90% пациентов не требовалось повышение дозы для достижения ответа. Высокая доля пациентов, достигших CDA к неделе 4 (54%), несмотря на отсутствие снижения уровня антител к Dsg3, позволяет предположить, что это может быть обусловлено быстрым противовоспалительным эффектом и не зависит от снижения уровня аутоантител. К неделе 12 наблюдалось снижение как балла PDAI, так и уровней антител к Dsg3. Это наблюдение может объясняться тремя одновременными механизмами действия PRN1008, т. е. быстрыми противовоспалительными эффектами; нейтрализацией

патогенных аутоантител и блокадой продуцирования аутоантител.

Следует отметить, что 2/3 исследуемой популяции в части А составляли пациенты с рецидивирующей пузырчаткой, которые жили с этим состоянием в течение значительного количества времени (в среднем: 6 лет) и, по всей вероятности, были рефрактерными к многочисленным видам лечения. Кроме того, у более чем 50% пациентов, включенных в исследование, были баллы PDAI, соответствующие пузырчатке от умеренной до тяжелой. Большинство других видов лечения пузырчатки были изучены только у пациентов со впервые поставленным диагнозом или тех, кто получал лечение в течение до 2 лет (Chams-Davatchi C et al., 2013). В данном исследовании PRN1008 продемонстрировал эффективность в популяции, которая очень трудно поддается лечению и которая в большей степени иллюстрирует реально существующие демографические характеристики при этом состоянии.

PRN1008 также демонстрирует потенциал снижения применения CS по сравнению с существующим стандартом лечения. Пациенты достигли улучшения симптомов при приеме CS в количестве от низкого до отсутствующего (среднее снижение от 14 мг/день на исходном уровне до 8 мг/день при CR), что выгодно отличается от обычного стандарта лечения пузырчатки (обычно 1 мг/кг/день или по меньшей мере 60 мг/день) (Gregoriou S et al., 2015; Cholera M et al., 2016). Три пациента достигли CDA в неделю 5 или раньше без применения CS, а еще четыре пациента достигли CR в неделю 13 без применения CS. Только трем пациентам потребовалось повышение дозы сверх стандартной дозы, составляющей 400 мг bid, и только 4 пациентам потребовалась неотложная терапия с помощью CS > 0,5 мг/кг в течение 12-недельного периода без приема PRN1008. Возможно, что более продолжительная терапия с помощью PRN1008 может обеспечивать еще большее снижение или даже прекращение применения CS. Если это так, то это приведет к снижению риска АЕ, индуцированных CS, которые часто встречаются при использовании существующих видов терапии, и смягчению нежелательных последствий долгосрочной высокоинтенсивной терапии с помощью CS (Hwang JL et al., 2014; Rostaing L et al., 2016).

20 из 27 пациентов (74%) в популяции для оценки безопасности испытывали ТЕАЕ. ТЕАЕ, о которых сообщали > 10% пациентов, показаны в приложении 17. АЕ, которые согласно оценкам связаны с исследуемым лекарственным средством, включали тошноту (15%), боль в верхней части живота (11%) и головную боль (11%). Большинство АЕ имели степень тяжести от легкой до умеренной (94/97 были 1 или 2 степени) и часто были транзиторными.

Три пациента испытывали серьезные АЕ (SAE). Первым и единственным SAE, связанным с лечением, был целлюлит (3 степени) в день 26 у пациента с сахарным диабетом II типа и рецидивирующей пузырчаткой в течение девяти лет. После трехдневного курса IV введения антибиотиков, в ходе которого прием испытываемого лекарственного средства был приостановлен, пациент был выписан и завершил все 12 недель лечения. Вторым SAE была псевдокиста поджелудочной железы, обнаруженная в

день 29, после чего пациент выбыл из исследования для проведения плановой хирургической операции. Третьим SAE была острая дыхательная недостаточность (день 8) вследствие воспаления недиагностированной врожденной легочной секвестрации. Пациент не выздоровел и умер через 34 дня после последнего воздействия PRN1008; причиной смерти было признано вклинение головного мозга - эмболия артерии головного мозга после хирургической операции на легком.

Результаты по безопасности для PRN1008 в части А указывают на благоприятный профиль риска/пользы. Большинство TEAE, о которых сообщалось в данном исследовании, были легкими и транзиторными, и не сообщалось о случаях AE, обычно ассоциированных с реализуемыми на рынке ВТКі, таких как обширное кровотечение, фибрилляция предсердий или тромбоцитопения/нейтропения.

Ограничения исследования для части А включают те, которые, как правило, связаны с открытым планом испытания, как, например, с отсутствием контрольной группы. Следовательно, данные следует интерпретировать осторожно, и для обеспечения более надежной оценки необходимо провести плацебо-контролируемое испытание. Продолжительность исследования была небольшой, с 12 неделями лечения и 12 неделями последующего наблюдения, поэтому необходимы данные за более длительный период времени. Размер выборки из 27 пациентов был небольшим. Однако пузырьчатка является относительно редким заболеванием, и поэтому любое исследование в этой группе заболеваний будет иметь относительно умеренный объем. Хотя примерно половина исследуемой популяции была включена в исследование из Греции, клинические и демографические характеристики пациентов в популяции ИТТ могут широко иллюстрировать пациентов с пузырьчаткой.

Часть В плана исследования

Часть В представляла собой многоцентровое открытое несравнительное исследование фазы 2 (NCT02704429), предназначенное для дополнительной оценки эффективности и безопасности PRN1008 у пациентов с пузырьчаткой. Пациенты получали начальную дозу, составляющую 400 мг PRN1008 один раз в день (QD), с возможностью корректировки дозы до 600 мг BID по усмотрению исследователя. Продолжительность лечения составляла 24 недели с дополнительными 4 неделями последующего наблюдения без проведения лечения. Один пациент вышел из исследования ввиду усугубления пузырьчатки в неделю 5.

В части В лечение с помощью PRN1008 обеспечивало высокие показатели частоты CDA (**фиг. 6, 7, 8А, 8В**). Пациенты, которым вводили дозу 400 мг QD, смогли достичь CDA через 4 недели при приеме низкодозового кортикостероида, но с более низкими показателями частоты по сравнению с теми, которым вводили дозу BID. Общая частота CDA через 12 недель составляла 80% (12 из 15 пациентов).

У пациентов, которым вводили дозу 400 мг QD, были более низкие показатели частоты полной ремиссии через 12 недель (**фиг. 9А, 9В**) по сравнению с теми, которым вводили дозу BID. Однако через 24 недели у пациентов, включенных в исследование в

часть В, наблюдалось снижение медианного балла активности PDAI на 94% и среднего балла активности PDAI на 79% (**фиг. 10, 11**). Медианный PDAI изменялся с 12 в день 1 до 4 через 12 недель и 1 через 24 недели, при этом 10 из 15 пациентов (67%) достигали PDAI, составляющего 1 или 0, через 24 недели.

Кроме того, после 24 недель лечения с помощью PRN1008 суточная частота использования кортикостероидов снижалась (**фиг. 10**). При том, что в части А совокупная доза стероидов увеличивалась между первыми 12 неделями и вторыми 12 неделями, в части В справедливым было противоположное.

В целом, PRN1008 хорошо переносился в части В и продолжал поддерживать положительное соотношение польза/риск для пациентов с пузырчаткой. Все АЕ, связанные с лечением, были от легких до умеренных и транзиторными. Нежелательные явления, связанные с лечением, в части В соответствовали тем, которые наблюдались в части А, при этом наиболее распространенными были АЕ желудочно-кишечного происхождения. В части В 2 из 15 пациентов сообщали о легкой инфекции, связанной с лечением (в каждом случае по 1 явлению: назофарингит 1 степени; трахеит 1 степени). АЕ, связанные с лечением, с частотой встречаемости более 10% представляли собой тошноту, вздутие живота, инфекцию и боль в ротоглотке, которые были от легких до умеренных (1 и 2 степени).

Определенные документы упоминаются в настоящей заявке в формате краткого цитирования. Более подробные ссылки на упомянутые документы приведены ниже.

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Sukbuntherng J, Chang BY, Clow F, Hedrick E, Buggy JJ, James DF, O'Brien S. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.*, 369(1):32-42, 2013.

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

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

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

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

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

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

Imbruvica [вкладыш в упаковку]. Pharmacyclics, Inc., Sunnyvale, CA; 2015.

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

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

PRN1008-005: отчет о промежуточном анализе, февраль 2017 г.

PRN1008: брошюра исследователя, Principia Biopharma.

Исследование PRN1008-006, выполненное Principia, неопубликованные данные, 2016 г.

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

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

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

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

Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm#>, дата обращения 7 апреля 2016 г.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RITUXAN (rituximab) Highlights of Prescribing Information. 2018, на https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103705s54501bl.pdf.

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

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

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

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

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

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

Volmering S, Block H, Boras M, Lowell CA, Zarbock A. The Neutrophil Btk Signalosome Regulates Integrin Activation during Sterile Inflammation. *Immunity* 2016;44:73-87.

Khan WN, Alt FW, Gerstein RM, et al. Defective B cell development and function in

Btk-deficient mice. *Immunity* 1995;3:283-99.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Model of Collagen-Induced Arthritis. . EULAR. Rome 2015.

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

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

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

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

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

CALQUENCE (acalabrutinib) Highlights of Prescribing Information. US Food and Drug Administration, 2017, на https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/210259s0001bl.pdf.

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

Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol 2008;58:1043-6.

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

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

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

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

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

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

Пункты формулы изобретения или описание, включающие "или" или "и/или" между по меньшей мере одним из членов группы, считаются выполненными, если один, более чем один или все члены группы присутствуют в данном продукте или процессе, используются в нем или иным образом имеют к нему отношение, если не указано обратное или иное не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует в данном продукте или процессе, используется в нем или иным образом имеет к нему отношение. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых более чем один или все члены группы присутствуют в данном продукте или процессе, используются в нем или иным образом имеют к нему отношение.

В тех случаях, когда указаны диапазоны, конечные точки включены в них. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания рядового специалиста в данной области, значения, выраженные как диапазоны, могут предполагать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего изобретения до десятых долей единицы нижнего предела диапазона, если в контексте явно не указано иное.

Вышеизложенное изобретение было описано более подробно посредством иллюстрации и примера для целей ясности и понимания. Следовательно, следует понимать, что вышеприведенное описание предполагается как иллюстративное, а не ограничивающее. Следовательно, объем настоящего изобретения следует определять не со ссылкой на вышеприведенное описание, а вместо этого следует определять со ссылкой на нижеследующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, которым предоставляется правовая охрана в рамках такой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пузырчатки у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) один раз в день (QD), в течение по меньшей мере 14 дней.

2. Способ по п. 1, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 14-168 дней.

3. Способ по п. 1 или п. 2, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней.

4. Способ по п. 1 или п. 2, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 28 дней.

5. Способ по п. 1 или п. 2, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 84 дней.

6. Способ по п. 1 или п. 2, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 QD, в течение 168 дней.

7. Способ по п. 1, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение по меньшей мере 14 дней.

8. Способ по п. 1 или п. 7, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 14-168 дней.

9. Способ по любому из пп. 1, 7 или п. 8, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней.

10. Способ по любому из пп. 1, 7 или п. 8, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 28 дней.

11. Способ по любому из пп. 1, 7 или п. 8, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 84 дней.

12. Способ по любому из пп. 1, 7 или п. 8, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 168 дней.

13. Способ по п. 1, включающий:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней после введения первой дозы.

14. Способ по п. 13, включающий введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-154 дней после введения первой дозы.

15. Способ по п. 1, включающий:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 QD, в течение 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 400 мг PRN1008 два раза в день (BID), в течение 14 дней после введения первой дозы; и

введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, после введения второй дозы.

16. Способ по п. 15, включающий введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, в течение не более 140 дней после введения второй дозы.

17. Способ по п. 15, включающий введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, в течение 56 дней после введения второй дозы.

18. Способ лечения пузырьчатки у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (PRN1008) два раза в день (BID), в течение по меньшей мере 14 дней.

19. Способ по п. 18, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-84 дней.

20. Способ по п. 18 или п. 19, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 14 дней.

21. Способ по п. 18 или п. 19, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 28 дней.

22. Способ по п. 18 или п. 19, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей по меньшей мере 400 мг PRN1008 BID, в течение 84 дней.

23. Способ по п. 18, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней.

24. Способ по п. 18 или п. 23, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-84 дней.

25. Способ по любому из пп. 18, 23 или п. 24, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14 дней.

26. Способ по любому из пп. 18, 23 или п. 24, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 28 дней.

27. Способ по любому из пп. 18, 23 или п. 24, включающий введение пациенту-человеку дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 84 дней.

28. Способ по п. 18, включающий:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 BID, после введения первой дозы.

29. Способ по п. 28, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней.

30. Способ по п. 28, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней.

31. Способ по п. 28, включающий введение пациенту-человеку первой дозы,

составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 33 дней.

32. Способ по любому из пп. 28-31, где PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

33. Способ по п. 18, включающий:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней; и

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, после введения первой дозы.

34. Способ по п. 33, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней.

35. Способ по п. 33 или п. 34, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 22 дней.

36. Способ по п. 33, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение более 28 дней.

37. Способ по п. 33 или п. 36, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 56 дней.

38. Способ по любому из пп. 33-37, где PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

39. Способ по п. 18, включающий:

введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней;

введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 BID, в течение по меньшей мере 14 дней после введения первой дозы; и

введение пациенту-человеку третьей дозы, составляющей 600 мг PRN1008 BID, после введения второй дозы.

40. Способ по п. 39, включающий введение пациенту-человеку первой дозы, составляющей 400 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней.

41. Способ по п. 39 или п. 40, включающий введение пациенту-человеку второй дозы, составляющей 500 мг PRN1008 BID, в течение 14-28 дней после введения первой дозы.

42. Способ по любому из пп. 39-41, где PRN1008 вводят пациенту-человеку в течение не более 84 дней.

43. Способ по любому из пп. 1-42, включающий введение PRN1008 в комбинации с первым кортикостероидом в дозе, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день.

44. Способ по п. 43, где первый кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

45. Способ по любому из пп. 1-44, где пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей пузырчатки до введения PRN1008.

46. Способ по любому из пп. 1-45, где пациент-человек характеризуется наличием

ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей вульгарной пузырчатки до введения PRN1008.

47. Способ по любому из пп. 1-46, где пациент-человек характеризуется наличием ранее не подвергавшейся лечению или рецидивирующей листовидной пузырчатки до введения PRN1008.

48. Способ по любому из пп. 1-47, где пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим от 8 единиц до 60 единиц, до введения PRN1008.

49. Способ по любому из пп. 1-48, где пациент-человек характеризуется получением поддерживающей дозы второго кортикостероида, которая меньше или равняется 0,5 мг/кг/день, до введения PRN1008.

50. Способ по п. 49, где второй кортикостероид выбран из преднизона, преднизолона и метилпреднизолона.

51. Способ по п. 49 или п. 50, где первый кортикостероид является таким же, как второй кортикостероид.

52. Способ по п. 49 или п. 50, где первый кортикостероид не является таким же, как второй кортикостероид.

53. Способ по любому из пп. 1-52, где PRN1008 включает в себя (E)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

54. Способ по любому из пп. 1-52, где PRN1008 включает в себя (Z)-изомер (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

55. Способ по любому из пп. 1-52, где PRN1008 включает в себя смесь (E)- и (Z)-изомеров (R)-2-[3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

56. Способ по любому из пп. 1-55, включающий лечение вульгарной пузырчатки.

57. Способ по любому из пп. 1-55, включающий лечение листовидной пузырчатки.

58. Способ по любому из пп. 1-57, включающий снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком.

59. Способ по п. 58, включающий снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 20%.

60. Способ по п. 58, включающий снижение среднесуточной частоты использования кортикостероидов пациентом-человеком на по меньшей мере 50%.

61. Способ по любому из пп. 1-60, включающий заживление сформировавшихся очагов пузырчатки.

62. Способ по п. 61, включающий заживление по меньшей мере 50% сформировавшихся очагов пузырчатки.

63. Способ по любому из пп. 1-62, включающий предупреждение образования новых очагов пузырчатки.

64. Способ по любому из пп. 1-63, включающий снижение кожного балла индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI).

65. Способ по п. 64, включающий снижение кожного балла PDAI на по меньшей мере 20%.

66. Способ по любому из пп. 1-64, где пациент-человек характеризуется кожным баллом индекса активности заболевания при пузырчатке (PDAI), составляющим 0 или 1, после введения PRN1008.

67. Способ по п. 66, где пациент-человек характеризуется кожным баллом PDAI, составляющим 0, после введения PRN1008.

68. Способ по п. 66, где пациент-человек характеризуется кожным баллом PDAI, составляющим 1, после введения PRN1008.

69. Способ по любому из пп. 1-60, дополнительно включающий достижение контроля активности заболевания при пузырчатке.

70. Способ по любому из пп. 1-60, дополнительно включающий достижение окончания фазы консолидации пузырчатки.

71. Способ по п. 70, где более 60% сформировавшихся очагов пузырчатки зажили.

72. Способ по любому из пп. 1-60, включающий достижение полной ремиссии.

73. Способ по любому из пп. 1-72, где PRN1008 вводят пациенту-человеку перорально.

74. Способ по любому из пп. 1-73, где PRN1008 вводят пациенту-человеку в форме по меньшей мере одной таблетки.

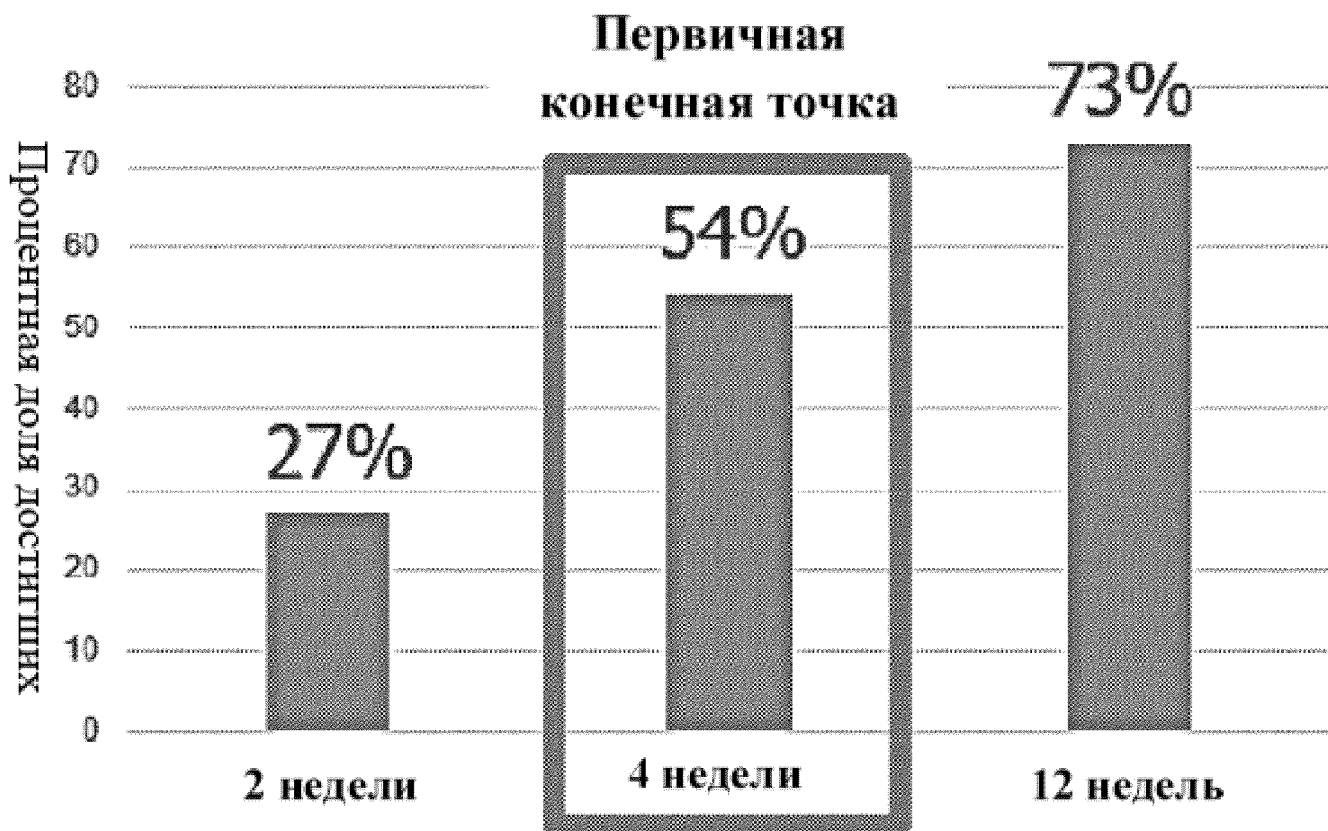
75. Способ по п. 74, где PRN1008 вводят со стаканом воды.

76. Способ по любому из пп. 1-75, где PRN1008 вводят с пищей.

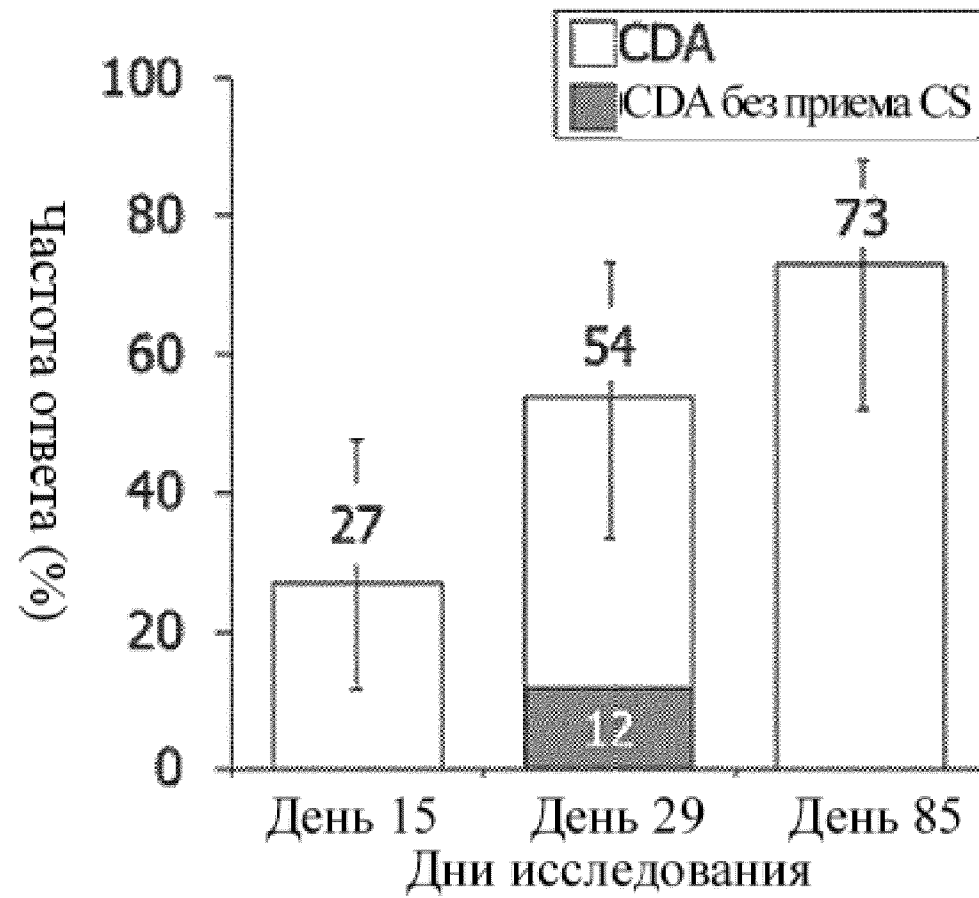
77. Способ по любому из пп. 1-75, где PRN1008 вводят без пищи.

По доверенности

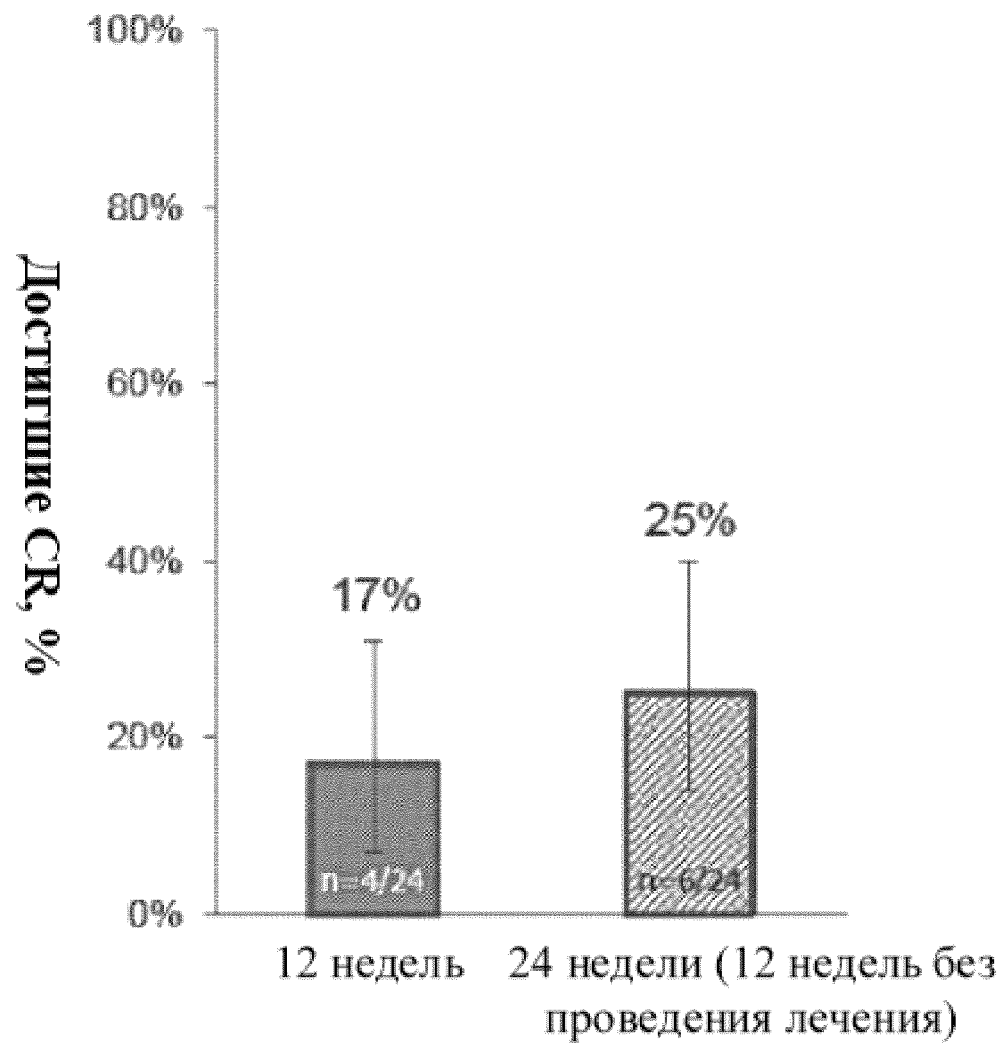
ФИГ. 1



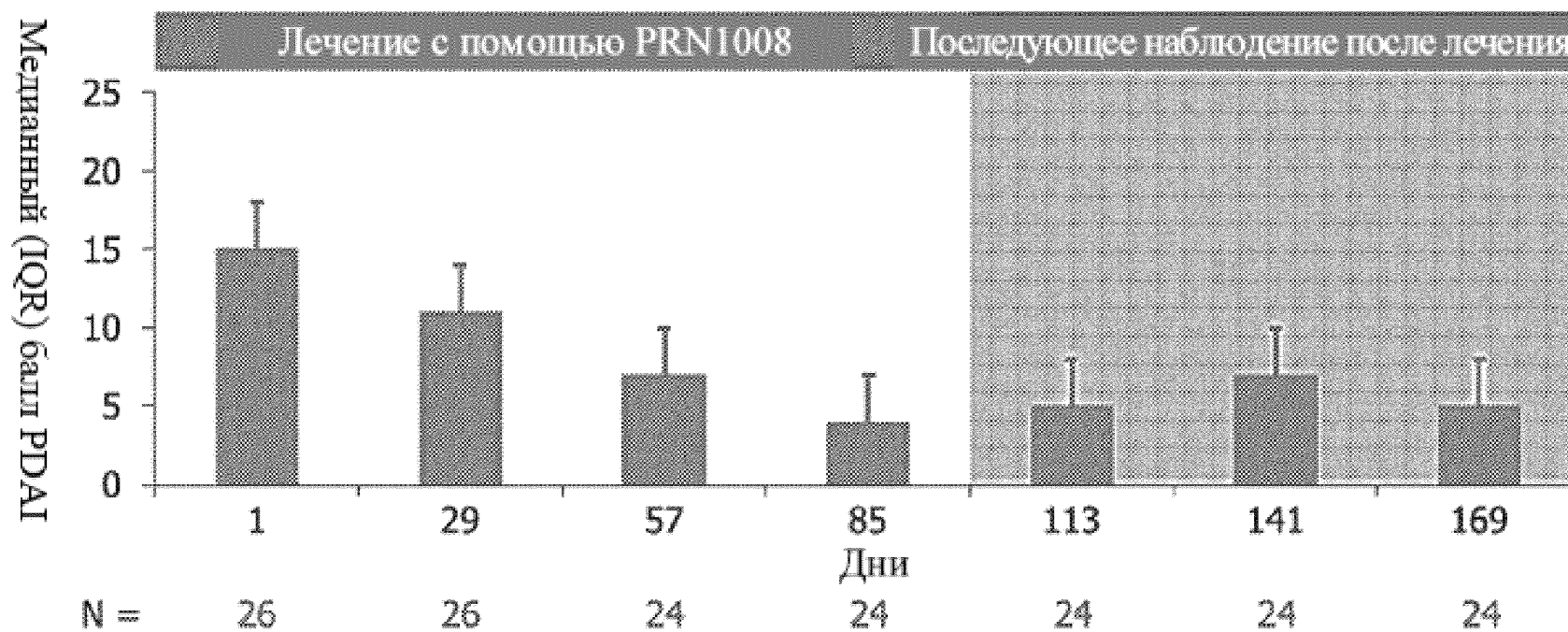
ФИГ. 2



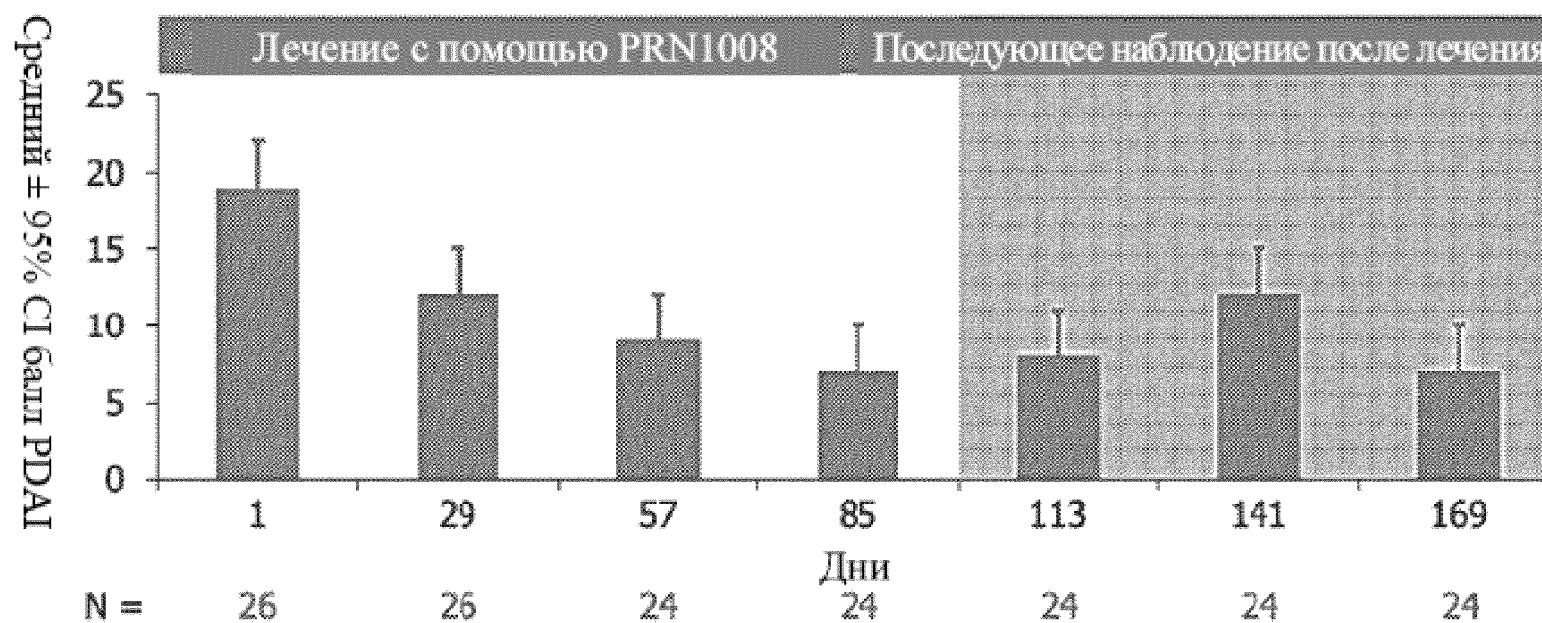
ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5



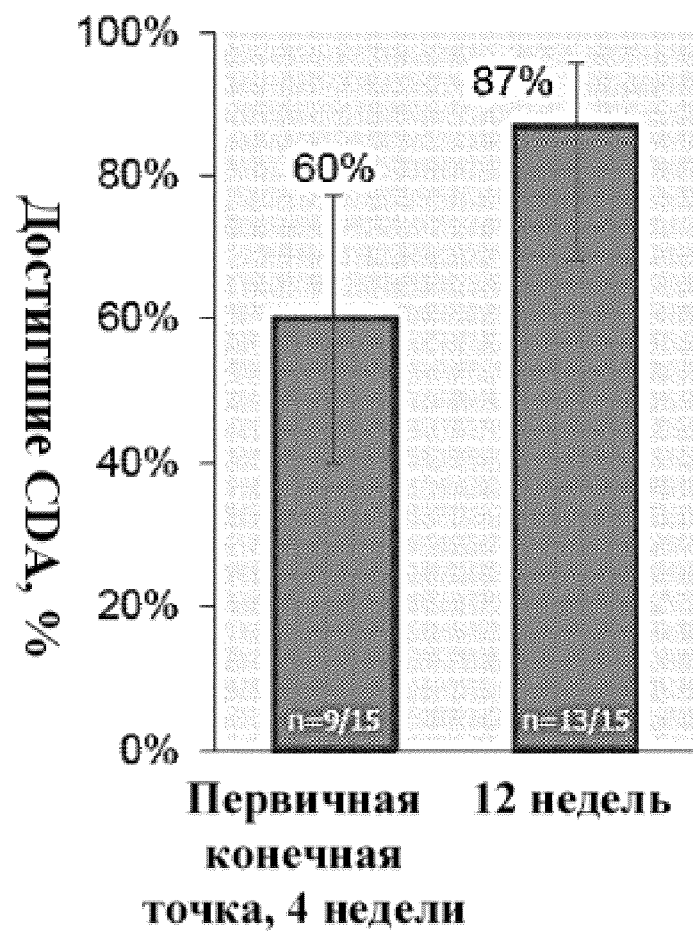
ФИГ. 6



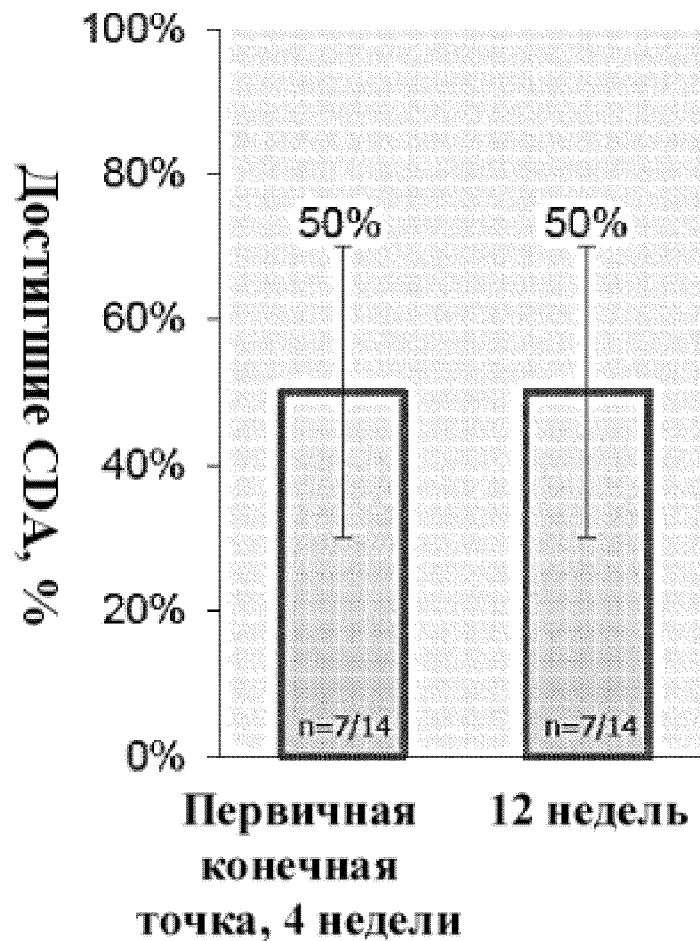
ФИГ. 7



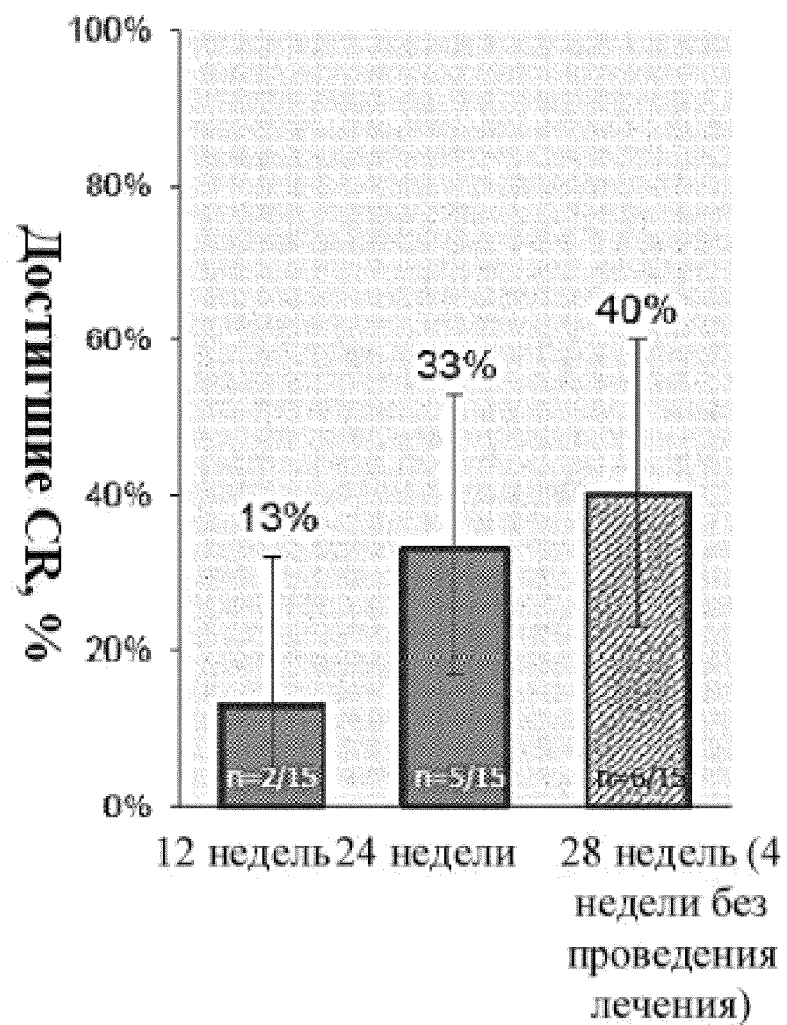
ФИГ. 8А



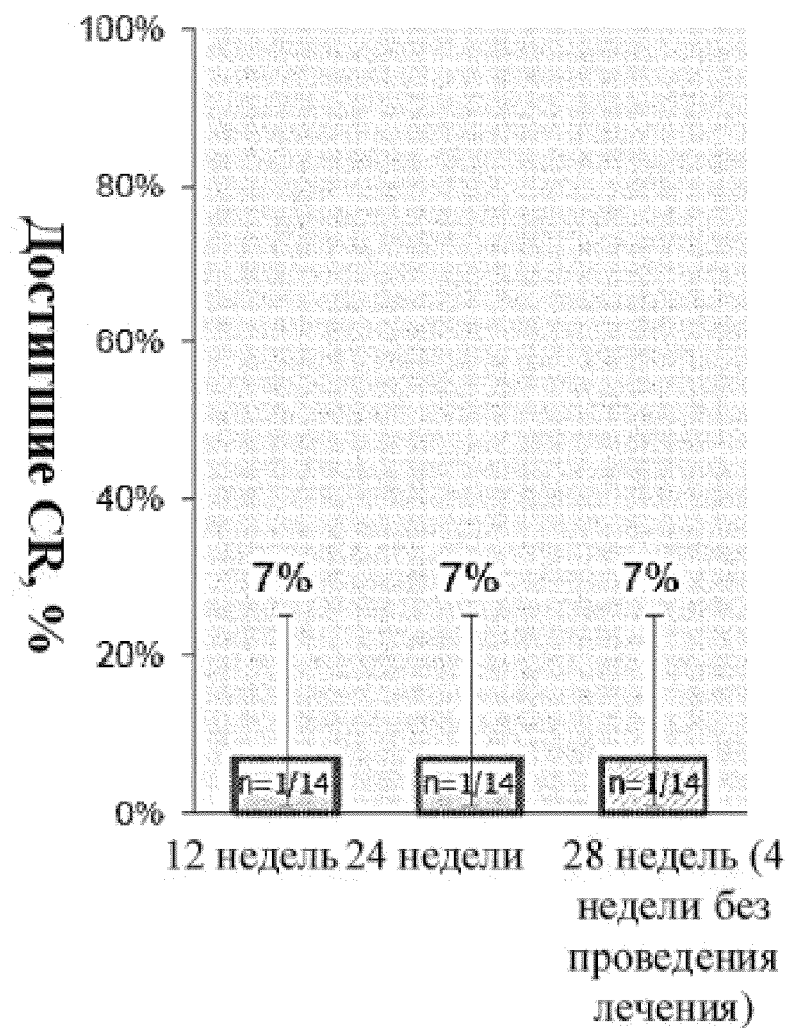
ФИГ. 8В



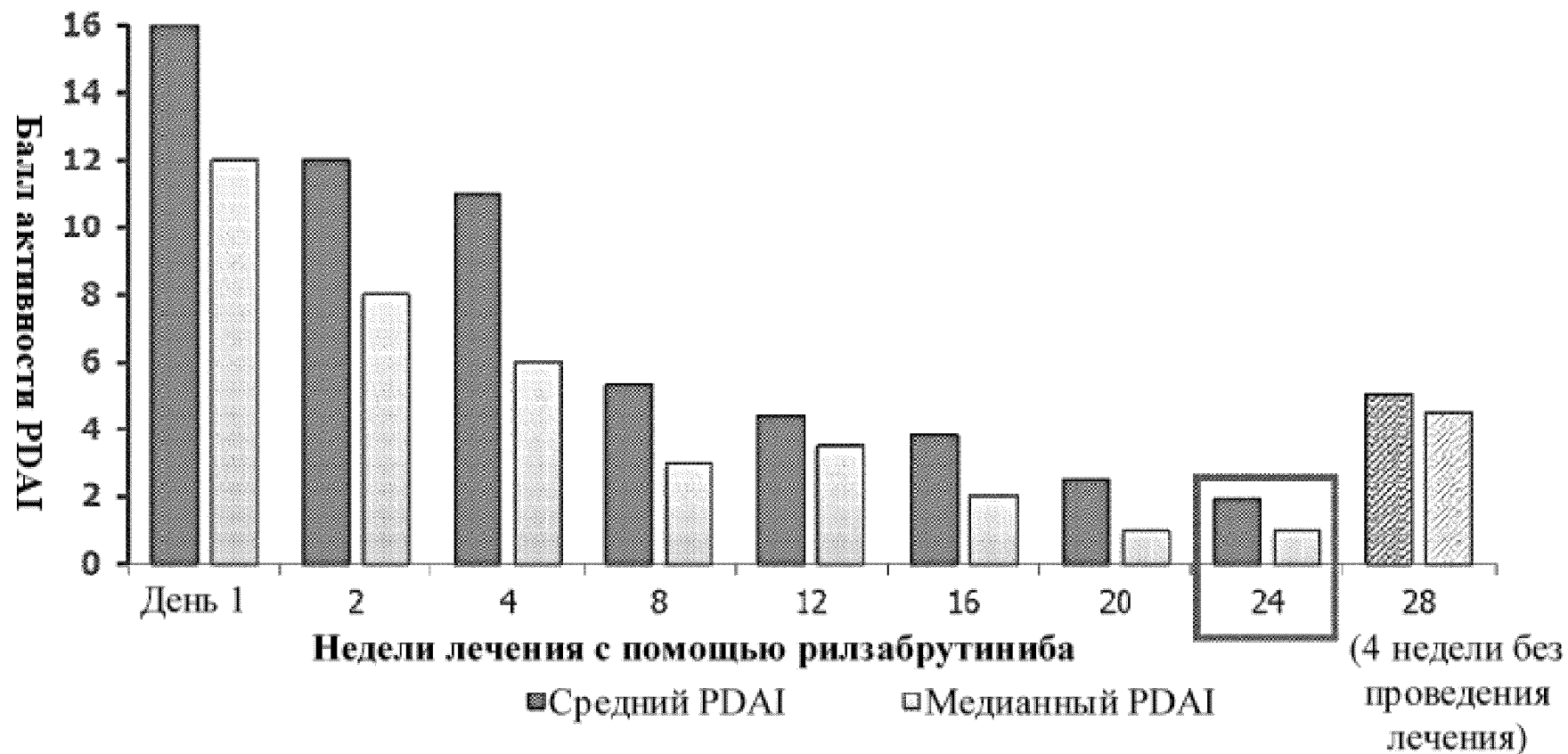
ФИГ. 9А



ФИГ. 9В



ФИГ. 10



ФИГ. 11

