

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 607**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61K 39/00** (2006.01)

**C07K 16/24** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2011 PCT/US2011/039135**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11153477**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2011 E 11790495 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2575884**

54 Título: **Usos y composiciones para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (HS)**

30 Prioridad:

**03.06.2010 US 351125 P**

**13.04.2011 US 201161474764 P**

**07.01.2011 US 201161430645 P**

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

**10.10.2018**

73 Titular/es:

**ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD (100.0%)  
Clarendon House 2, Church Street  
HM 11 Hamilton, BM**

72 Inventor/es:

**OKUN, MARTIN, M. y  
HARRIS, THOMAS, C.**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 685 607 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Usos y composiciones para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (HS)

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0001]** La hidradenitis supurativa (HS) se refiere a un trastorno de la piel de las glándulas apocrinas (glándulas sudoríparas que se encuentran en ciertas partes del cuerpo) y folículos pilosos en los que se desarrollan lesiones o bultos hinchados, dolorosos e inflamados en la ingle y algunas veces debajo de los brazos y debajo de los  
10 senos. La hidradenitis supurativa se caracteriza por nódulos inflamados recurrentes, abscesos y fístulas, y ocurre cuando las salidas de la glándula apocrina se bloquean por la transpiración o no pueden drenar normalmente debido al desarrollo incompleto de la glándula. Las secreciones atrapadas en las glándulas fuerzan la transpiración y las bacterias al tejido circundante, causando induración subcutánea, inflamación e infección. La hidradenitis supurativa se limita a las áreas del cuerpo que contienen glándulas apocrinas. Estas áreas son las axilas, la areola del pezón,  
15 la ingle, el perineo, y las regiones circunanal y periumbilical.

**[0002]** La HS es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, en particular en adultos jóvenes, y afecta aproximadamente al 1 % de la población general en Occidente, con las mujeres que se ven afectadas de 2 a 5 veces más habitualmente que los hombres (Naldi L. Epidemiology. En: Hidradenitis Suppurativa (Jemec G, Revuz J, Leyden J, eds). Heidelberg: Springer. 2006), y con una edad promedio de inicio de 23 años. Se cree que esta enfermedad poco conocida es subestimada por quienes la padecen. La HS también se asocia a obesidad y tabaquismo.  
20

**[0003]** La enfermedad está asociada con una morbilidad significativa. Dado el dolor y el deterioro físico asociado con las lesiones dolorosas de esta enfermedad, se ha informado que la calidad de vida relacionada con la salud es menor para los pacientes con hidradenitis supurativa que otras enfermedades dermatológicas. Además, un estudio reciente estimó que hasta el 20 % de los pacientes con HS informan de la coexistencia de depresión, y los pacientes con HS reportan un alto nivel de estigmatización. El uso de servicios de emergencia y antibióticos para incisión y drenaje de abscesos dolorosos es alto cuando las lesiones se agravan.  
25

**[0004]** Se especula que las anomalías inmunológicas del folículo piloso juegan un papel en la etiología de esta enfermedad, y que los mecanismos subyacentes pueden estar relacionados patogenéticamente con los de la enfermedad de Crohn (Kurzen y col., Exp Dermatol., 17: 455-456, 2008).  
30

**[0005]** Las opciones de tratamiento han sido en gran parte decepcionantes. Algunos investigadores también sugieren que los cambios en la dieta, compresas tibias y baños, y suplementos de gluconato de zinc pueden aliviar los síntomas de la HS, provocar la remisión y/o minimizar la recurrencia.  
35

**[0006]** Hasta la fecha, no se ha demostrado que ninguna terapia sistémica sea eficaz para la HS en un ensayo asignado al azar, doble ciego, controlado con placebo. Los enfoques no basados en la evidencia para HS moderada a grave incluyen terapia antibiótica a largo plazo para controlar la inflamación; informes o series de casos han descrito que los corticosteroides, la ciclosporina o el metotrexato son efectivos ocasionalmente. La intervención quirúrgica se utiliza para casos de HS más avanzados (Alikhan y col., J Am Acad Dermatol. 60: 539-561, 2009). Es decir, la base probatoria detrás de las terapias actuales para la enfermedad moderada-grave, incluidos los antibióticos orales o tópicos a corto o largo plazo, retinoides, esteroides intralesionales, esteroides orales, agentes inmunosupresores, radiación, terapia con láser o eliminación quirúrgica desfigurante de las áreas afectadas en casos más graves, se limita en gran medida a la experiencia anecdótica o estudios abiertos. La cirugía es la opción de tratamiento preferida en Europa. Actualmente, no hay terapias aprobadas para esta enfermedad en los Estados Unidos.  
40  
45

**[0007]** Mientras que algunos informes de casos recientes han descrito el uso con éxito de antagonistas del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en la HS (Haslund y col., Acta Derm Venereol. 89: 595-600, 2009), los antagonistas del TNF $\alpha$  han tenido un éxito limitado en el tratamiento de la HS. Por ejemplo, un estudio que examinó el tratamiento de la HS con etanercept no mostró mejoría de HS durante un periodo de tratamiento de 24 semanas (Adams y col., Arch Dermatol. 146 (5): 501-504, 2010).  
50  
55 Blanco y col., Arch Dermatol. (2009); 145 (5): 580-584 es un informe de casos no controlados sobre el efecto de adalimumab en seis pacientes con hidradenitis supurativa. Gorovy y col., Case Rep Dermatol. (2009); 1: 71-77 es un informe de caso no controlado sobre el efecto de adalimumab en un paciente con hidradenitis supurativa única.

Harde y col., JDDG (2009); 7:139-141 es otro informe de caso no controlado sobre el efecto de adalimumab en un paciente con hidradenitis supurativa única.

El documento US 2009/0304682 A1 es una solicitud de patente relacionada con el uso de un régimen de dosis múltiple variable para tratar trastornos relacionados con el TNF $\alpha$ .

- 5 Lapins y col., Br J Dermatol. (1999); 140: 90-95 es un artículo que identifica a los estafilococos coagulasa negativos como la bacteria más común que se encuentra en los cultivos de las porciones profundas de las lesiones de hidradenitis supurativa.

La etiqueta de producto estadounidense para Humira<sup>®</sup>, de noviembre de 2009, describe los tratamientos para los cuales está indicado Humira<sup>®</sup>.

- 10 El Resumen de las características del producto anexo a la Decisión de la Comisión Europea de 24 de julio de 2009 por la que se modifica la autorización de comercialización europea de Humira<sup>®</sup> describe las indicaciones terapéuticas para las que está indicado Humira<sup>®</sup>.

Cusack y Buckley, Br. J Dermatol. (2006); 154 (4): 726-729 describe un estudio no controlado sobre el tratamiento de la hidradenitis supurativa usando etanercept.

15

## RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] Dado el éxito limitado de los tratamientos para la hidradenitis supurativa (HS), sigue existiendo la necesidad de un tratamiento efectivo, especialmente en vista de la naturaleza debilitante de esta enfermedad.

20

[0009] En el presente documento se describe un tratamiento seguro y efectivo de la hidradenitis supurativa (HS) usando inhibidores del TNF $\alpha$ , en particular anticuerpos anti-TNF $\alpha$  humanos, tales como adalimumab/D2E7.

[0010] Adalimumab es un anticuerpo IgG monoclonal que contiene solo secuencias peptídicas humanas. Se une con alta especificidad y afinidad al TNF $\alpha$  soluble y unido a la membrana, neutralizando así las actividades biológicas del TNF $\alpha$ . Por lo tanto, la presente descripción proporciona procedimientos y composiciones mejorados para tratar la hidradenitis supurativa.

25

[0011] En un caso, la presente descripción proporciona un medio para tratar pacientes que padecen una hidradenitis supurativa crónica de moderada a grave.

30

[0012] En un caso, la presente descripción proporciona un medio para tratar pacientes que padecen hidradenitis supurativa de moderada a grave.

La presente descripción proporciona procedimientos de tratamiento mejorados, que incluyen procedimientos para mejorar la reducción de la enfermedad en pacientes que tienen hidradenitis supurativa y mejoras en la calidad de vida para los pacientes con hidradenitis supurativa.

35

[0013] En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar ciertas subpoblaciones de pacientes, que incluyen, por ejemplo, aquellos en los que ha fallado la terapia previa o que han tenido una respuesta subterapéutica, que incluye, por ejemplo, un sujeto que tiene una respuesta inadecuada o es intolerante o tiene una contraindicación para los antibióticos orales. En ciertos casos, la presente descripción se usa para tratar la HS en un sujeto que no responde o no tolera los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa.

40

[0014] En un caso, la presente descripción incluye el tratamiento de un sujeto que tiene un recuento de AN superior o igual a 3 al inicio del estudio. En otro caso, el sujeto es una mujer. En un caso adicional, el sujeto tiene más de 40 años. En otro caso, el sujeto es fumador.

45

[0015] En otro caso adicional, el sujeto puede tener cualquier combinación de las características específicas enumeradas en el presente documento. Por ejemplo, el sujeto puede ser una mujer fumadora que tiene más de 40 años y que puede tener un historial de intolerancia a los antibióticos.

50

[0016] En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o la porción de unión al antígeno del mismo, se administra semanalmente. En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o la porción de unión al antígeno del mismo, se administra cada dos semanas (eow o bisemanalmente).

55

[0017] En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar la hidradenitis supurativa (HS) en un sujeto que tiene HS, que comprende administrar anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, tal como adalimumab, al sujeto como una dosis fija, por ejemplo,

aproximadamente 40 mg, según un régimen de dosificación semanal. En un caso, el régimen de dosificación incluye una o varias dosis de inducción, seguido de una dosificación semanal del anticuerpo para tratar la HS.

5 **[0018]** En un caso, el sujeto que se está tratando se selecciona primero por tener HS y se trata posteriormente con un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, según los procedimientos descritos en este documento, por ejemplo, semanalmente.

10 **[0019]** En un aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para alcanzar una respuesta clínica en un sujeto que padece hidradenitis supurativa, que comprende administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, de manera que se consigue la respuesta clínica para la hidradenitis supurativa.

15 **[0020]** En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra al sujeto en un régimen de dosificación variable múltiple.

20 **[0021]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar un sujeto que tiene hidradenitis supurativa (HS), el procedimiento que comprende administrar un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, según un régimen de dosis variable múltiple, tal que se trata la HS, en el que el régimen de dosis variable múltiple comprende administrar una primera dosis de carga, administrar una segunda dosis de carga que es menor que la primera dosis de carga y administrar una dosis de tratamiento que es menor que la segunda dosis de carga, en el que la dosis de tratamiento se administra al sujeto semanalmente.

25 **[0022]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar un sujeto que tiene hidradenitis supurativa (HS), el procedimiento que comprende administrar un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, según un régimen de dosis variable múltiple, tal que se trata la HS, en el que el régimen de dosis variable múltiple comprende administrar una primera dosis de carga, administrar una segunda dosis de carga que es menor que la primera dosis de carga y administrar una dosis de tratamiento que es menor que la segunda dosis de carga, en el que la dosis de tratamiento se administra al sujeto bisemanalmente.

30 **[0023]** En un caso, la dosis de mantenimiento se administra en un régimen de dosificación semanal, seguido de un régimen de dosificación bisemanal.

35 **[0024]** En un caso, la segunda dosis de carga es aproximadamente el 40-60 % de la primera dosis de carga. En un caso, la dosis de tratamiento es aproximadamente el 40-60 % de la segunda dosis de carga.

**[0025]** En un caso, la primera dosis de carga es de aproximadamente 140-180 mg, por ejemplo, aproximadamente 160 mg.

40 **[0026]** En un caso, la segunda dosis de carga es de aproximadamente 60-100 mg, por ejemplo, aproximadamente 80 mg.

**[0027]** En un caso, la dosis de tratamiento es de aproximadamente 30-50 mg, por ejemplo, aproximadamente 40 mg.

45 **[0028]** En un ejemplo adicional, la presente descripción proporciona un procedimiento para disminuir el número de lesiones inflamatorias (recuento de AN) en un sujeto que tiene HS, dicho procedimiento que comprende administrar sistémicamente un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, de tal manera que el recuento de AN se reduce.

50 **[0029]** En un caso, el recuento de AN se reduce al menos en un 50 % de reducción en el sujeto con respecto al recuento de AN de referencia.

55 **[0030]** En un caso, el sujeto no tiene un aumento en el recuento de abscesos y/o no tiene un aumento en el recuento de fístulas drenantes después de la administración con el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo.

**[0031]** En un caso, el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra al sujeto semanalmente.

**[0032]** En otro ejemplo más de la presente descripción, el sujeto tiene lesiones de HS en al menos dos áreas anatómicas distintas antes del tratamiento.

**[0033]** En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra al sujeto en un régimen de dosificación semanal o bisemanal, que incluye una dosis de aproximadamente 40 mg administrados semanalmente o cada dos semanas, respectivamente.

**[0034]** En otro caso adicional, el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra al sujeto por administración subcutánea.

**[0035]** En ciertos casos, la respuesta clínica se mide por la reducción del dolor.

**[0036]** En ciertos casos, la reducción del dolor es superior al 30 % o de más de 10 mm de reducción desde una línea basal medida al comienzo del tratamiento, después de 2, 4, 8, 12 o 16 semanas de tratamiento.

**[0037]** En otro aspecto, la presente descripción proporciona además un procedimiento de tratamiento de la hidradenitis supurativa en un sujeto que comprende administrar una dosis de carga inicial de un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, a continuación administrar dosis adicionales, por ejemplo, dosis de mantenimiento o de tratamiento, del anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, en el que las dosis de mantenimiento son de aproximadamente la mitad a un cuarto de la cantidad de dosis de la dosis de carga. En ciertos casos, la dosis de carga puede comprender una o más dosis. En ciertos casos, la dosis de carga comprende una primera dosis de aproximadamente 160 mg y una segunda dosis de aproximadamente 80 mg, opcionalmente administrada con 2 semanas de diferencia. En algunos otros casos, la dosis de carga comprende una sola dosis de aproximadamente 80 mg.

**[0038]** En un caso, la dosis inicial se administra en su totalidad el Día 1 (de la semana 0) o se administra dos veces, una en la semana 0 y la semana 2. En un caso, la segunda dosis, por ejemplo, la dosis de mantenimiento o de tratamiento, se administra al sujeto aproximadamente una semana o dos semanas después de la última dosis de carga, y se administra en un régimen de dosificación semanal o bisemanal.

**[0039]** En ciertos casos, la dosis de carga comprende aproximadamente 160 mg de adalimumab administrado en la semana 0 y aproximadamente 80 mg de adalimumab administrado en la semana 2, y la dosis de mantenimiento comprende la administración semanal de aproximadamente 40 mg de adalimumab a partir de la semana 4.

**[0040]** En ciertos casos, la dosis de carga comprende aproximadamente 80 mg de adalimumab administrado en la semana 0, y la dosis de mantenimiento comprende la administración bisemanal/cada dos semanas (eow) de aproximadamente 40 mg de adalimumab a partir de la semana 1.

**[0041]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para mejorar (es decir, reducir) una puntuación de la Evaluación global del médico de Hidradenitis supurativa (HS-PGA) de un sujeto que presenta hidradenitis supurativa a partir de una puntuación alta (por ejemplo, una puntuación de HS-PGA de 3 o más) a una puntuación de impacto nula o pequeña (por ejemplo, una puntuación de HS-PGA de 0-2), que comprende administrar un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, de forma que la puntuación de HS-PGA mejora desde la puntuación alta a la puntuación de impacto nula o pequeña. La presente descripción también proporciona un procedimiento para disminuir una puntuación de HS-PGA de un sujeto que tiene hidradenitis supurativa en al menos aproximadamente 2 grados, que comprende administrar un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, de manera que la puntuación de HS-PGA disminuye en al menos aproximadamente 2 grados.

**[0042]** En un aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para disminuir una puntuación de HS-PGA de un sujeto que presenta hidradenitis supurativa desde una puntuación alta (por ejemplo, una puntuación de 3 o más) hasta una puntuación de impacto nula o pequeña (por ejemplo, una puntuación de 0-2), que comprende administrar un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano al sujeto, de manera que la puntuación de HS-PGA disminuye desde la puntuación alta hasta la puntuación de impacto nula o pequeña.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para disminuir una puntuación de HS-PGA de un sujeto que tiene hidradenitis supurativa en al menos aproximadamente 2 grados, que comprende administrar un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano al sujeto, de manera que la puntuación de HS-PGA disminuye en al menos aproximadamente 2 grados.

5

**[0043]** La presente descripción también incluye administrar un inhibidor del TNF $\alpha$  eficaz, por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, a un sujeto o población de pacientes que tiene hidradenitis supurativa.

10 **[0044]** En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra a la población de pacientes o sujeto en un régimen de dosificación semanal o bisemanal.

15 **[0045]** En otro caso más, el inhibidor del TNF $\alpha$  se administra en un régimen de dosis variable múltiple. En un caso, el régimen de dosis variable múltiple comprende una o más dosis de inducción o carga, que son al menos el doble o el cuádruple de las dosis de tratamiento o de mantenimiento. En ciertos casos, el inhibidor del TNF $\alpha$  se administra semanalmente o cada dos semanas a la población de pacientes o sujeto. En un caso, la dosis de inducción comprende aproximadamente 160 u 80 mg. En un caso, la dosis de tratamiento comprende aproximadamente 40 mg.

20

**[0046]** En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra a la población de pacientes o sujeto a una dosis de aproximadamente 40 mg en un régimen de dosificación semanal o bisemanal.

25 **[0047]** En otro caso, el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra a la población de pacientes o sujeto mediante administración subcutánea.

La presente descripción proporciona un artículo de fabricación que comprende: un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, y una etiqueta o prospecto contenida dentro del material de empaquetado que indica que un evento adverso que se ha informado en el uso del anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano es una superinfección de lesiones de hidradenitis supurativa y/o brote cístico pilonidal.

30

La presente descripción incluye un paquete que comprende un inhibidor del TNF $\alpha$  y las instrucciones para administrar el inhibidor del TNF $\alpha$  a un sujeto humano para el tratamiento de adultos con hidradenitis supurativa, por ejemplo, hidradenitis supurativa crónica de moderada a grave, que no han respondido o son intolerantes a los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa. La presente descripción también incluye un paquete que comprende un inhibidor del TNF $\alpha$ , en el que el paquete contiene, en la etiqueta y en una posición que es visible para un sujeto, incluido un posible comprador, una declaración impresa que informa a un sujeto, incluido un posible comprador, que el inhibidor del TNF $\alpha$  está indicado para el tratamiento de adultos con hidradenitis supurativa crónica de moderada a grave que no han respondido o son intolerantes a los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa.

35

40

La presente descripción proporciona además un paquete que comprende un inhibidor del TNF $\alpha$ , en el que el paquete contiene, en la etiqueta y en una posición que es visible para un sujeto, incluido un posible comprador, una declaración impresa que informa a un sujeto, incluido un posible comprador, que la dosis recomendada del inhibidor del TNF $\alpha$  para pacientes con hidradenitis supurativa es de 40 mg de inhibidor del TNF $\alpha$  administrado cada semana o cada dos semanas, como una dosis única a través de inyección subcutánea.

45

En un aspecto, la presente descripción proporciona un artículo de fabricación que comprende un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano y un prospecto, en el que el prospecto indica que el régimen de dosis recomendada de anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano para pacientes adultos con hidradenitis supurativa es de aproximadamente 160 mg en la semana 0, de aproximadamente 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg cada semana a partir de la semana 4.

50

En un aspecto, la presente descripción proporciona un artículo de fabricación que comprende un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano y un prospecto, en el que el prospecto indica que el régimen de dosis recomendado de anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano para pacientes adultos con hidradenitis supurativa es de aproximadamente 80 mg en la semana 0, seguido de aproximadamente 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1.

55

En un aspecto, la presente descripción proporciona un artículo de fabricación que comprende adalimumab y un prospecto, en el que el prospecto indica que el adalimumab puede usarse para tratar la hidradenitis supurativa en pacientes que no han respondido o no toleran los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa.

La presente descripción también proporciona un medio para determinar la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$  para el

tratamiento de la hidradenitis supurativa.

La presente descripción proporciona además un procedimiento para determinar la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, para tratar la hidradenitis supurativa en un sujeto, que comprende determinar una proporción de sujetos tratados que logran una Respuesta clínica a la hidradenitis supurativa (HiSCR) dentro de una población de pacientes con hidradenitis supurativa a la que se administró el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, en el que un aumento estadísticamente significativo (por ejemplo,  $p < 0,05$ , o  $p < 0,01$ , o  $p < 0,005$ , o  $p < 0,001$ ) en la proporción que alcanza la respuesta clínica en el grupo de tratamiento en comparación con el placebo indica que el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, es un inhibidor del TNF $\alpha$  eficaz, por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, para el tratamiento de la hidradenitis supurativa en el sujeto.

**[0048]** En un caso, al menos aproximadamente el 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 % o más de la población de pacientes logra una Respuesta clínica a la hidradenitis supurativa (HiSCR) estadísticamente significativa que indica que el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano eficaz, o una porción de unión al antígeno del mismo, para el tratamiento de la hidradenitis supurativa en el sujeto.

**[0049]** En un caso, la presente descripción incluye un procedimiento para determinar la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, para mejorar las limitaciones funcionales de un sujeto que tiene hidradenitis supurativa que comprende determinar una mejora en una puntuación de HS-PGA de una población de pacientes administrada con el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, en el que una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la puntuación de HS-PGA (por ejemplo, en al menos 2 grados, y/o a una puntuación de HS-PGA de 0-2) para la población de pacientes indica que el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, es un inhibidor del TNF $\alpha$  eficaz, por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, para mejorar las limitaciones funcionales de un sujeto que tiene hidradenitis supurativa.

La presente descripción proporciona además un procedimiento para determinar la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, para tratar la hidradenitis supurativa en un sujeto, que comprende determinar la proporción de sujetos tratados que logra una respuesta clínica (por ejemplo, como se define mediante la reducción de la puntuación de HS-PGA) dentro de una población de pacientes que tiene hidradenitis supurativa a los que se administró el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, en el que un aumento estadísticamente significativo (por ejemplo,  $p < 0,05$ , o  $p < 0,01$ , o  $p < 0,005$ , o  $p < 0,001$ ) en la proporción que alcanza la respuesta clínica en el grupo de tratamiento comparado con el placebo indica que el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno de la misma, es un inhibidor del TNF $\alpha$  eficaz, por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, para el tratamiento de la hidradenitis supurativa en el sujeto.

**[0050]** En un caso, al menos aproximadamente el 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 % o más de la población de pacientes alcanza una respuesta clínica estadísticamente significativa (por ejemplo, medida por una reducción de la puntuación de HS-PGA como se define en el presente documento) que indica que el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano eficaz, o una porción de unión al antígeno del mismo, para el tratamiento de la hidradenitis supurativa en el sujeto.

La presente descripción también proporciona un procedimiento para tratar la hidradenitis supurativa en un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, en el que la cantidad eficaz del inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, se había identificado previamente que alcanzaba una respuesta clínica estadísticamente significativa en al menos aproximadamente el 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 % o más de una población de pacientes que tienen hidradenitis supurativa. Los intervalos de valores que usan una combinación de cualquiera de los valores citados anteriormente como límites superior e inferior están destinados a estar incluidos en el alcance de la presente descripción.

**[0051]** En un caso, la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$  para tratar la hidradenitis supurativa en una población de pacientes puede evaluarse determinando el porcentaje de la población de pacientes que logra la respuesta clínica a la hidradenitis supurativa (HiSCR). La HiSCR se define como una reducción de al menos un 50 % en el

recuento total de lesiones inflamatorias (abscesos y nódulos) (recuento de AN) con respecto al valor inicial sin aumento en el recuento de abscesos y sin aumento en el recuento de fístulas drenantes.

5 **[0052]** En un caso, la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$  para tratar la hidradenitis supurativa en una población de pacientes puede evaluarse determinando el porcentaje de población de pacientes que alcanza la respuesta clínica (definida por la reducción de la puntuación de HS-PGA) para quienes el inhibidor del TNF $\alpha$  ha sido eficaz para tratar la hidradenitis supurativa.

10 **[0053]** En un caso, la presente descripción proporciona un kit para el tratamiento de la HS en un sujeto, dicho kit que comprende contenedores que proporcionan la(s) dosis de carga y/o dosis de tratamiento, por ejemplo, al menos siete contenedores, de un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo. El kit también puede proporcionar instrucciones para la administración del anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, a un sujeto que tiene HS. En un caso, el contenedor es una jeringa precargada. En un caso, el contenedor es un autoinyector. En un caso, cada contenedor en el kit contiene  
15 aproximadamente 40 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo.

**[0054]** En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$  se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, una proteína de fusión de TNF o una proteína de unión de TNF recombinante.  
20

**[0055]** En un caso, la proteína de fusión de TNF es etanercept.

**[0056]** En un caso, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo multivalente.  
25

**[0057]** En un caso de la presente descripción, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo humano.

30 **[0058]** En otro caso, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo humano aislado que se disocia del TNF $\alpha$  humano con una  $K_d$  de  $1 \times 10^{-8}$  M o menos y una constante de velocidad  $k_{off}$  de  $1 \times 10^{-3}$  s $^{-1}$  o menos, ambas determinadas por resonancia de plasmón superficial, y neutraliza la citotoxicidad del TNF $\alpha$  humano en un ensayo *in vitro* convencional de L929 con una  $CI_{50}$  de  $1 \times 10^{-7}$  M o menos.

35 **[0059]** En ciertos casos, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  es un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, con las siguientes características: (a) se disocia del TNF $\alpha$  humano con una constante de velocidad  $k_{off}$  de  $1 \times 10^{-3}$  s $^{-1}$  o menos, según lo determinado por resonancia de plasmón superficial; (b) tiene un dominio de CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, o modificada a partir de la SEQ ID NO: 3 mediante una única sustitución de alanina en las posiciones 1, 4, 5, 7 u 8 o  
40 por una a cinco sustituciones conservativas de aminoácidos en las posiciones 1, 3, 4, 6, 7, 8 y/o 9; (c) tiene un dominio de CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, o modificada a partir de la SEQ ID NO: 4 mediante una única sustitución de alanina en las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 o 11 o por una a cinco sustituciones conservativas de aminoácidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 y/o  
45 12.

**[0060]** En un caso, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  es un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende CDR que tienen las secuencias de aminoácidos descritas en las SEQ ID NO: 3, 5 y 7, y una región variable de la cadena pesada que comprende CDR que tienen las secuencias de aminoácidos descritas en las SEQ ID NO: 4, 6 y 8.  
50

**[0061]** En un caso, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  es un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, con una región variable de la cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y una región variable de la cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.  
55

**[0062]** En un caso, el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, es adalimumab.

**[0063]** En un caso, el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo biosimilar a adalimumab o un anticuerpo intercambiable con adalimumab.

**[0064]** En un caso, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, es una dosis de 40 mg.

5 **[0065]** En otro caso, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra por vía subcutánea.

**[0066]** En ciertos casos, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o la porción de unión al antígeno del mismo, es infliximab o golimumab. En otro caso más, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, es certolizumab.

**[0067]** En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$  se administra semanalmente a la población de pacientes o al sujeto que tiene hidradenitis supurativa. En otro caso, el inhibidor del TNF $\alpha$  se administra cada dos semanas a la población de pacientes o al sujeto que tiene hidradenitis supurativa.

15

**[0068]** Más en particular, la presente invención proporciona lo siguiente:

1. Un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado, para su uso en el tratamiento de la hidradenitis supurativa (HS) en un sujeto, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado se administra al sujeto según un régimen de dosis variable múltiple que comprende:

20

- a) una primera dosis de carga de 160 mg en la semana 0,
  - b) una segunda dosis de carga de 80 mg en la semana 2, y
  - c) una dosis de tratamiento semanal de 40 mg a partir de la semana 4;
- 25 además, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  es adalimumab.

2. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según 1, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  disminuye el número de lesiones inflamatorias (recuento de AN) en el sujeto, además en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se administra sistémicamente al sujeto.

30

3. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según 2, en el que el recuento de AN se reduce al menos en un 50 % de reducción en el sujeto con respecto al recuento de AN basal.

4. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según 2 o 3, en el que el sujeto no tiene aumento en el recuento de abscesos y/o no tiene aumento en el recuento de fístulas drenantes después de la administración con el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ .

35

5. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según uno cualquiera de 1-4, en el que el sujeto tiene lesiones de HS en al menos dos áreas anatómicas distintas antes del tratamiento.

40

6. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según uno cualquiera de 1-5, en el que el sujeto:

(i) tiene una respuesta inadecuada a los antibióticos orales, es intolerante a los antibióticos orales, o tiene una contraindicación para los antibióticos orales; o

45

(ii) no respondía o era intolerante a los antibióticos orales para el tratamiento de su HS.

7. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según uno cualquiera de 1-6, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se administra por vía subcutánea.

50 8. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según uno cualquiera de 1-7, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se administra con al menos un agente terapéutico adicional.

9. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según uno cualquiera de 1-8, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  no se usa en combinación con:

55

- (i) un agente terapéutico adicional;
- (ii) un agente terapéutico adicional útil para tratar la HS; o
- (iii) un agente antibiótico o antiinfeccioso.

10. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según uno cualquiera de 1-9, en el que el sujeto se selecciona del grupo que consiste en un sujeto que tiene un recuento de AN superior o igual a 3 al inicio, un sujeto que es una mujer, un sujeto que tiene más de 40 años, un sujeto que es fumador, y cualquier combinación de los mismos.
- 5 11. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según uno cualquiera de 1-9, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ :
- (i) mejora la puntuación del Índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) en el sujeto;
- (ii) reduce la puntuación de la Evaluación global médica de hidradenitis supurativa (HS-PGA) en el sujeto, de una puntuación de 3 o más a una puntuación de 0-2; o
- 10 (iii) disminuye la puntuación de HS-PGA en el sujeto en al menos 2 grados.
12. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según cualquiera de 1-11, en el que la HS es HS de moderada a grave.
13. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según uno cualquiera de 1-12, en el que el sujeto es un paciente adulto.
- 15 14. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según 1, en el que se tratan los abscesos y los nódulos inflamatorios de la hidradenitis supurativa de moderada a grave.
15. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según 14, en el que el sujeto es intolerante a antibióticos orales, tiene una contraindicación para antibióticos orales, o tiene una respuesta inadecuada a antibióticos orales.
- 20 16. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según 14 o 15, que comprende además administrar subcutáneamente al sujeto 40 mg de adalimumab cada dos semanas después de la semana 16.
- 25 17. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según 14 o 15, en el que el sujeto es un paciente adulto, y el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se administra por vía subcutánea.
18. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según uno cualquiera de 1-17, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se incorpora a una composición farmacéutica en forma de solución inyectable o infundible.
- 30 19. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según cualquiera de 1-18, en el que la dosis de tratamiento semanal de 40 mg mantiene la salud del sujeto en un estado en el que el sujeto está completamente libre de síntomas asociados con la enfermedad, o en el que los síntomas se reducen significativamente.
- 35 Se contempla que, todas las realizaciones descritas en este documento, incluidas las descritas en diferentes aspectos de la invención, puedan combinarse entre sí cuando no estén específicamente prohibidas.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 [0069]

La Figura 1 muestra el diseño del estudio para el ensayo clínico de Fase II descrito en los Ejemplos 1-5. a: aumento de la dosis hasta la dosificación para pacientes con PGA  $\geq 3$  en las semanas 28 o 31. b: a partir de la semana 4, después de dosis de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2. c: a partir de la semana 1, después de dosis de

45 80 mg en la semana 0. d: a partir de la semana 17, después de dosis de 80 mg en la semana 16.

La Figura 2 muestra la disposición de los pacientes seleccionados para el estudio. ADA: adalimumab; eow: cada dos semanas; ew: todas las semanas.

La Figura 3 muestra la eficacia de adalimumab durante más de 52 semanas. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo ew alcanzó el criterio de valoración primario, una respuesta clínica en la semana 16,

50 en comparación con los pacientes asignados al grupo de placebo; \*p <0,05, ew frente a placebo, análisis ITT.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### I. Definiciones

55

[0070] El término «TNF $\alpha$  humano» (abreviado en el presente documento como hTNF $\alpha$ , o simplemente hTNF), como se usa en este documento, pretende referirse a una citoquina humana que existe como una forma secretada de 17 kDa y una forma asociada a la membrana de 26 kDa, cuya forma biológicamente activa que está compuesta por un trímero de moléculas de 17 kDa no unidas covalentemente. La estructura de hTNF $\alpha$  se describe

adicionalmente en, por ejemplo, Pennica, D., y col. (1984) *Nature* 312: 724-729; Davis, JM, y col. (1987) *Biochemistry* 26:1322-1326; y Jones, EY, y col. (1989) *Nature* 338: 225-228. El término TNF $\alpha$  humano pretende incluir TNF $\alpha$  humano recombinante (rhTNF $\alpha$ ), que puede prepararse por procedimientos de expresión recombinantes convencionales o adquirirse en el mercado (R & D Systems, n.º de catálogo 210-TA, Minneapolis, MN). El TNF $\alpha$  también se conoce como TNF. Además, los términos «anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ » y «anticuerpo anti-TNF $\alpha$ » se usan indistintamente en toda la memoria descriptiva.

**[0071]** El término «inhibidor del TNF $\alpha$ » incluye agentes que interfieren con la actividad del TNF $\alpha$ . El término también incluye cada uno de los anticuerpos humanos anti-TNF $\alpha$  y porciones de anticuerpos descritos en este documento, así como los descritos en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.090.382; 6.258.562; 6.509.015, y en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos n.º de serie 09/801185 y 10/302356. En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$  utilizado en la presente descripción es un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o un fragmento del mismo, que incluye infliximab (REMICADE<sup>®</sup>, Centocor; descrito en la Patente de Estados Unidos n.º 5.656.272), CDP571 (un anticuerpo IgG4 monoclonal humanizado anti-TNF-alfa), CIMZIA<sup>®</sup> (certolizumab (o CDP870) un fragmento de anticuerpo anti-TNF-alfa monoclonal humanizado; UCB), un dAb anti-TNF (Peptech), SIMPONI<sup>®</sup> (golimumab, también conocido como CNTO 148; Centocor Ortho Biotech, véase documento WO 02/12502), y adalimumab (HUMIRA<sup>®</sup>, Abbott Laboratories, un mAb anti-TNF $\alpha$  humano, descrito en la Patente US 6.090.382 como D2E7). Se describen anticuerpos del TNF $\alpha$  adicionales que pueden usarse en la presente descripción en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.593.458; 6.498.237; 6.451.983; y 6.448.380. En otro caso, el inhibidor del TNF $\alpha$  es una proteína de fusión de TNF-R, por ejemplo, etanercept (ENBREL<sup>®</sup>, Amgen; descrito en el documento WO 91/03553 y el documento WO 09/406476.). En otro caso, el inhibidor del TNF $\alpha$  es una proteína de unión a TNF recombinante (r-TBP-I) (Serono).

**[0072]** El término «anticuerpo», como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada (abreviada en este documento como HCVR o VH) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está compuesta por tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de la cadena ligera (abreviada en este documento como LCVR o VL) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera está compuesta por un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Los anticuerpos de la presente descripción se describen con más detalle en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.090.382; 6.258.562; y 6.509.015.

**[0073]** El término «porción de unión al antígeno» o «fragmento de unión al antígeno» de un anticuerpo (o simplemente «porción de anticuerpo»), como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, hTNF $\alpha$ ). Se ha demostrado que la función de unión al antígeno de un anticuerpo puede realizarse mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los fragmentos de unión incluyen Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fabc, Fv, cadenas sencillas y anticuerpos monocatenarios. Los ejemplos de fragmentos de unión abarcados dentro del término «porción de unión al antígeno» de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo grupo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward y col. (1989) *Nature* 341: 544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región determinante de complementariedad aislada (CDR). Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH están codificados por genes separados, se pueden unir, usando procedimientos recombinantes, mediante un enlazador sintético que les permite formarse como una sola cadena de proteína en la que las regiones VL y VH se aparean para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena simple (scFv); ver, por ejemplo, Bird y col. (1988) *Science* 242: 423-426; y Huston y col. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879-5883). Dichos anticuerpos monocatenarios también pretenden incluirse dentro del término «porción de unión al antígeno» de un anticuerpo. También se incluyen otras formas de anticuerpos monocatenarios, tales como diacuerpos. Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes biespecíficos en los que los dominios VH y VL se expresan en una sola cadena polipeptídica, pero utilizando un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, lo que obliga a los dominios a emparejarse con dominios complementarios de otra cadena y crear dos sitios de unión al antígeno (véase, por ejemplo, Holliger y col. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448; Poljak y col. (1994) *Structure* 2:1121-1123). Las porciones de anticuerpo de la presente descripción se describen con más

detalle en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.090.382, 6.258.562, 6.509.015.

- [0074]** Además, un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo puede ser parte de una molécula de inmunoadhesión mayor, formada por asociación covalente o no covalente del anticuerpo o porción de anticuerpo con una o más proteínas o péptidos. Los ejemplos de tales moléculas de inmunoadhesión incluyen el uso de la región del núcleo de estreptavidina para preparar una molécula tetrámera de scFv (Kipriyanov, SM, y col. (1995) *Human Antibodies and Hybridomas* 6: 93-101) y el uso de un resto de cisteína, un péptido marcador y una etiqueta de polihistidina C-terminal para formar moléculas scFv bivalentes y biotiniladas (Kipriyanov, SM, y col., (1994) *Mol. Immunol.* 31:1047-1058). Pueden prepararse porciones de anticuerpos, como fragmentos Fab y F(ab')<sub>2</sub>, a partir de anticuerpos completos utilizando técnicas convencionales, tales como la digestión con papaína o pepsina, respectivamente, de anticuerpos completos. Además, se pueden obtener anticuerpos, porciones de anticuerpos y moléculas de inmunoadhesión usando técnicas de ADN recombinante convencionales, como se describe en este documento.
- 15 **[0075]** Una «respuesta clínica» como se usa en el presente documento se refiere a un indicador de la eficacia terapéutica de un agente. En una realización, una respuesta clínica se define según si un sujeto alcanza o no una HiSCR. En otra realización, una respuesta clínica se define como la obtención de una puntuación de Evaluación global médica de hidradenitis supurativa (HS-PGA), o puntuación de HS-PGA, como se define a continuación en la Tabla 1, de clara (0), mínima (1) o leve (2), con una mejora (es decir, una reducción) desde la puntuación basal de HS-PGA de al menos 2 grados. La puntuación basal de HS-PGA es la puntuación de HS-PGA medida justo antes del comienzo del tratamiento, con la cual se compara la puntuación de HS-PGA obtenida después de un periodo de tratamiento. Tanto la puntuación basal de HS-PGA como la puntuación de HS-PGA obtenida después de un periodo de tratamiento se evalúan según el sistema y los criterios en la Tabla 1.
- 25 **[0076]** El término «respuesta clínica a la hidradenitis supurativa» o «HiSCR» como se usa en este documento se define como una reducción de al menos un 50 % en el recuento total de lesiones inflamatorias (abscesos y nódulos) (recuento de AN) con respecto al valor basal sin aumento en el recuento de abscesos y sin aumento en el recuento de fístulas drenantes.
- 30 **[0077]** Una «sustitución conservativa de aminoácidos», tal como se usa en la presente memoria, es una en la que un resto de aminoácido se reemplaza por otro resto de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido en la técnica, incluyendo cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leuquina, isoleuquina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleuquina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).
- [0078]** «Anticuerpos quiméricos» se refiere a anticuerpos en los que una porción de cada una de las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras es homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o pertenecientes a una clase particular, mientras que el segmento restante de las cadenas es homólogo a las secuencias correspondientes de otra especie. En un caso, la presente descripción presenta un anticuerpo quimérico o fragmento de unión al antígeno, en el que las regiones variables de ambas cadenas ligera y pesada imitan las regiones variables de anticuerpos derivados de una especie de mamíferos, mientras que las porciones constantes son homólogas a las secuencias en anticuerpos derivados de otra especie. En un caso de la presente descripción, los anticuerpos quiméricos se preparan injertando CDR de un anticuerpo de ratón en las regiones marco de un anticuerpo humano.
- 40 **[0079]** «Anticuerpos humanizados» se refiere a anticuerpos que comprenden al menos una cadena que comprende restos marco de la región variable sustancialmente procedente de una cadena de anticuerpo humano (denominada inmunoglobulina o anticuerpo aceptor) y al menos una región determinante de complementariedad (CDR) sustancialmente procedente de un anticuerpo no humano (por ejemplo, ratón). Además del injerto de las CDR, los anticuerpos humanizados habitualmente se someten a alteraciones adicionales para mejorar la afinidad y/o la inmunogenicidad.
- 50 **[0080]** El término «anticuerpo multivalente» se refiere a un anticuerpo que comprende más de un sitio de reconocimiento del antígeno. Por ejemplo, un anticuerpo «bivalente» tiene dos sitios de reconocimiento del antígeno, mientras que un anticuerpo «tetraivalente» tiene cuatro sitios de reconocimiento del antígeno. Los términos «monoespecífico», «biespecífico», «triespecífico», «tetraspecífico», etc. se refieren al número de especificidades de

sitio de reconocimiento del antígenos diferentes (en oposición al número de sitios de reconocimiento del antígeno) presentes en un anticuerpo multivalente. Por ejemplo, los sitios de reconocimiento del antígeno de un anticuerpo «monoespecífico» se unen al mismo epítipo. Un anticuerpo «biespecífico» o «doblemente específico» tiene al menos un sitio de reconocimiento del antígeno que se une a un primer epítipo y al menos un sitio de reconocimiento del antígeno que se une a un segundo epítipo que es diferente del primer epítipo. Un anticuerpo «multivalente monoespecífico» tiene múltiples sitios de reconocimiento del antígeno que se unen al mismo epítipo. Un anticuerpo «biespecífico multivalente» tiene múltiples sitios de reconocimiento del antígeno, algunos de los cuales se unen a un primer epítipo y algunos de los cuales se unen a un segundo epítipo que es diferente del primer epítipo.

10 **[0081]** El término «anticuerpo humano», como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la presente descripción pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR, y en particular en CDR3. Sin embargo, el término «anticuerpo humano», como se usa en este documento, no pretende incluir anticuerpos en los que se hayan injertado las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, en secuencias marco humanas.

20 **[0082]** El término «anticuerpo humano recombinante», como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descrito más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca recombinante combinatoria de anticuerpos humanos (descrita más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor y col., (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287) o anticuerpos 25 preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Sin embargo, en ciertos casos, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humanas, mutagénesis 30 somática *in vivo*) y, por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivadas de, y relacionadas con, secuencias VH y VL de la línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

35 **[0083]** Dichos anticuerpos quiméricos, humanizados, humanos y doblemente específicos pueden producirse por técnicas de ADN recombinante conocidas en la materia, por ejemplo, usando procedimientos descritos en la Solicitud Internacional PCT n.º PCT/US86/02269; Solicitud de Patente Europea n.º 184.187; Solicitud de Patente Europea n.º 171.496; Solicitud de Patente Europea n.º 173.494; Publicación Internacional PCT n.º WO 86/01533; Patente de Estados Unidos n.º 4.816.567; Solicitud de Patente Europea n.º 125.023; Better y col. (1988) Science 40 240:1041-1043; Liu y col. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 3439-3443; Liu y col. (1987) J. Immunol. 139: 3521-3526; Sun y col. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 214-218; Nishimura y col. (1987) Cancer Res. 47: 999-1005; Wood y col. (1985) Nature 314: 446-449; Shaw y col. (1988) J. Natl. Inst. Cáncer 80:1553-1559; Morrison (1985) Science 229:1202-1207; Oi y col. (1986) BioTechniques 4: 214; Patente de Estados Unidos n.º 5.225.539; Jones y col. (1986) Nature 321: 552-525; Verhoeyan y col. (1988) Science 239:1534; y Beidler y col. (1988) J. Immunol. 141: 45 4053-4060. Queen y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989), US 5.530.101, US 5.585.089, US 5.693.761, US 5.693.762, Selick y col., WO 90/07861 y Winter, US 5.225.539.

**[0084]** Un «anticuerpo aislado», como se usa en este documento, pretende referirse a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a hTNF $\alpha$  está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a otros antígenos distintos de hTNF $\alpha$ ). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hTNF $\alpha$ , sin embargo, puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de TNF $\alpha$  de otras especies. Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o productos 55 químicos.

**[0085]** Un «anticuerpo neutralizante», como se usa en el presente documento (o un «anticuerpo que neutraliza la actividad de hTNF $\alpha$ »), se refiere a un anticuerpo cuya unión a hTNF $\alpha$  da como resultado la inhibición de la actividad biológica de hTNF $\alpha$ . Esta inhibición de la actividad biológica de hTNF $\alpha$  puede evaluarse midiendo uno o más indicadores de actividad biológica de hTNF $\alpha$ , tal como la citotoxicidad inducida por hTNF $\alpha$  (*in vitro* o *in vivo*), la

activación celular inducida por hTNF $\alpha$  y la unión de hTNF $\alpha$  a receptores de hTNF $\alpha$ . Estos indicadores de la actividad biológica de hTNF $\alpha$  se pueden evaluar mediante uno o más de diversos ensayos convencionales *in vitro* o *in vivo* conocidos en la técnica (véase Patente de Estados Unidos n.º 6.090.382). Preferiblemente, la capacidad de un anticuerpo para neutralizar la actividad de hTNF $\alpha$  se evalúa mediante la inhibición de la citotoxicidad inducida por hTNF $\alpha$  de células L929. Como parámetro adicional o alternativo de la actividad de hTNF $\alpha$ , se puede evaluar la capacidad de un anticuerpo para inhibir la expresión de ELAM-1 inducida por hTNF $\alpha$  en HUVEC, como una medida de la activación celular inducida por hTNF $\alpha$ .

**[0086]** El término «resonancia de plasmón superficial», como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones bioespecíficas en tiempo real mediante la detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas dentro de una matriz biosensora, por ejemplo usando el sistema BIAcore (Farmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, NJ). Para más descripciones, véase el Ejemplo 1 de la Patente de Estados Unidos 6.258.562 y Jönsson y col. (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19; Jönsson y col. (1991) *Biotechniques* 11: 620-627; Johnson y col. (1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125; y Johnson y col. (1991) *Anal. Biochem.* 198: 268.

**[0087]** El término «*k<sub>off</sub>*», como se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de la velocidad de separación para la disociación de un anticuerpo del complejo anticuerpo/antígeno.

**[0088]** El término «*K<sub>d</sub>*», como se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular.

**[0089]** El término «*CI<sub>50</sub>*» como se usa en el presente documento, pretende referirse a la concentración del inhibidor requerida para inhibir el criterio de valoración biológico de interés, por ejemplo, neutralizar la actividad de citotoxicidad.

**[0090]** El término «dosis», como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ ) que se administra a un sujeto.

**[0091]** El término «dosificación», como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ ) para lograr un objetivo terapéutico (por ejemplo, tratamiento de la hidradenitis supurativa).

**[0092]** Un «régimen de dosificación» describe un programa de tratamiento para un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  o una porción de unión al antígeno del mismo), por ejemplo, un programa de tratamiento durante un periodo de tiempo prolongado o a lo largo del tratamiento, por ejemplo, la administración de una primera dosis de un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) en la semana 0 seguido de una segunda dosis de un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) en un régimen de dosificación semanal o bisemanal.

**[0093]** El término «dosis variable múltiple» incluye diferentes dosis de un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) que se administran a un sujeto para su tratamiento terapéutico. «Régimen de dosis variable múltiple» o «terapia de dosis variable múltiple» describe un programa de tratamiento que se basa en administrar diferentes cantidades de inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  o una porción de unión al antígeno del mismo) en diversos momentos a lo largo del transcurso del tratamiento. Los regímenes de dosis variables múltiples se describen en la solicitud PCT n.º PCT/US05/12007 y US 20060009385.

**[0094]** El término «dosis de inducción» o «dosis de carga», utilizado indistintamente en este documento, se refiere a la(s) primera(s) dosis de inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) que se usa inicialmente para tratar la hidradenitis supurativa. La dosis de carga puede ser mayor en comparación con la dosis de mantenimiento o de tratamiento posterior. La dosis de inducción puede ser una dosis única o, como alternativa, un conjunto de dosis. Por ejemplo, una dosis de 160 mg se puede administrar como una dosis única de 160 mg, como dos dosis de 80 mg cada una, o cuatro dosis de 40 mg cada una. En un caso, una dosis de inducción es seguida posteriormente por la administración de dosis más pequeñas de inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo), por ejemplo, la(s) dosis de tratamiento o de mantenimiento. La dosis de inducción se administra durante la fase de inducción o carga de la terapia. En un caso de la presente descripción, la dosis de inducción es al menos dos veces la cantidad dada

de la dosis de tratamiento. En un caso de la presente descripción, la dosis de inducción es de 80 mg. En un caso de la presente descripción, la dosis de inducción comprende una dosis de 160 mg seguida de una dosis de 80 mg, en la que las dos dosis de inducción se administran con 2 semanas de diferencia.

5 **[0095]** El término «terapia de mantenimiento» o «régimen de dosificación de mantenimiento» se refiere a un programa de tratamiento para un sujeto o paciente diagnosticado con un trastorno/enfermedad, por ejemplo, hidradenitis supurativa, para permitirles mantener su salud en un estado determinado, por ejemplo, número reducido de lesiones inflamatorias o alcanzar una respuesta clínica. En un caso, se usa una terapia de mantenimiento de la presente descripción para un sujeto o paciente diagnosticado con un trastorno/enfermedad, por ejemplo, hidradenitis  
10 supurativa para permitirles mantener su salud en un estado que está completamente libre de síntomas o una reducción en los síntomas asociado con la enfermedad. En un caso, se usa una terapia de mantenimiento de la presente descripción para un sujeto o paciente diagnosticado con un trastorno/enfermedad, por ejemplo, hidradenitis supurativa, para permitirles mantener su salud en un estado que esté sustancialmente libre de síntomas asociados con la enfermedad. En un caso, se usa una terapia de mantenimiento de la presente descripción para un sujeto o  
15 paciente diagnosticado con un trastorno/enfermedad, por ejemplo, hidradenitis supurativa, para permitirles mantener su salud en un estado en el que hay una reducción significativa en los síntomas asociados con la enfermedad.

**[0096]** El término «fase de tratamiento» o «fase de mantenimiento», como se usa en este documento, se refiere a un periodo de tratamiento que comprende la administración de un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ ) a un sujeto para mantener un efecto terapéutico deseado, por ejemplo, síntomas mejorados  
20 asociados con la hidradenitis supurativa.

**[0097]** El término «dosis de mantenimiento» o «dosis de tratamiento» es la cantidad de inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) tomado por un sujeto para  
25 mantener o continuar un efecto terapéutico deseado. Una dosis de mantenimiento puede ser una dosis única o, como alternativa, un conjunto de dosis. Se administra una dosis de mantenimiento durante la fase de tratamiento o de mantenimiento de la terapia. En un caso, una dosis de mantenimiento es más pequeña que la(s) dosis de inducción y pueden ser iguales entre sí cuando se administran en sucesión. En un caso, la presente descripción proporciona una dosis de mantenimiento de 40 mg de adalimumab administrada por vía subcutánea a un sujeto  
30 semanal o bisemanalmente. En un caso, la dosis de mantenimiento se administra cada semana o cada dos semanas, comenzando 1 o 2 semanas después de la última dosis de carga. En un caso, se administra una dosis de mantenimiento aproximadamente 4 semanas después de la dosis de carga inicial.

**[0098]** Los términos «régimen de dosificación bisemanal», «dosificación bisemanal» y «administración bisemanal», como se usan en el presente documento, se refieren al transcurso temporal de la administración de una  
35 sustancia (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) a un sujeto para lograr un objetivo terapéutico, por ejemplo, a lo largo del transcurso del tratamiento. El régimen de dosificación bisemanal no pretende incluir un régimen de dosificación semanal. Preferiblemente, la sustancia se administra cada 9-19 días, o 10-18 días, más preferentemente, cada 11-17 días, o 12-16 días, incluso más preferentemente, cada  
40 13-15 días, y lo más preferentemente, cada 14 días. En un caso, el régimen de dosificación bisemanal se inicia en un sujeto en la semana 0 de tratamiento. En otro caso, se administra una dosis de mantenimiento en un régimen de dosificación bisemanal. En un caso, tanto las dosis de carga como las de mantenimiento se administran según un régimen de dosificación bisemanal. En un caso, la dosificación bisemanal incluye un régimen de dosificación en el que las dosis de un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del  
45 mismo) se administran a un sujeto cada dos semanas consecutivamente durante un periodo de tiempo dado, por ejemplo, 4 semanas, 8 semanas, 16 semanas, 24 semanas, 26 semanas, 32 semanas, 36 semanas, 42 semanas, 48 semanas, 52 semanas, 56 semanas, etc. Los procedimientos de dosificación bisemanales también se describen en la patente US 20030235585.

50 **[0099]** La administración bisemanal también se conoce como «eow» o «cada dos semanas».

**[0100]** Los términos «qwk», «qw» o «ew», como se usan indistintamente en este documento, se refieren a un régimen de dosificación semanal, en el que se administra una sustancia (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo) a un sujeto una vez por semana (o cada semana) para lograr  
55 un objetivo terapéutico, por ejemplo, tratar la HS. Un «régimen de dosificación semanal», como se usa en el presente documento, se refiere al tiempo de administración de una sustancia (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ ) a un sujeto para lograr un objetivo terapéutico, por ejemplo, a lo largo del tratamiento. La administración semanal es más frecuente que cada dos semanas, por ejemplo, cada 6-8 días, cada 5-8 días o cada 7 días.

**[0101]** El término «dosis fija» o «dosis corporal total» se refiere a una dosis que es una cantidad constante suministrada con cada administración y no depende del peso del sujeto que se está tratando. El término dosis fija no incluye la dosificación basada en el peso, es decir, las determinaciones de dosificación de mg/kg. En un caso, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra al sujeto a una dosis fija que varía de 10-180 mg. En un caso, un anticuerpo humano de TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra al sujeto en una dosis fija de 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, etc. Los intervalos de valores entre cualquiera de los valores citados anteriormente también están destinados a incluirse en el alcance de la presente descripción, por ejemplo, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 85 mg, 95 mg, al igual que los intervalos basados en las dosis mencionadas anteriormente, por ejemplo, 30-50 mg, 20-80 mg, 20-70 mg, 20-60 mg, y 20-50 mg.

**[0102]** El término «combinación» como en la frase «un primer agente en combinación con un segundo agente» incluye la administración conjunta de un primer agente y un segundo agente, que, por ejemplo, puede disolverse o entremezclarse en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable, o la administración de un primer agente, seguido por el segundo agente, o la administración del segundo agente, seguido por el primer agente. La presente descripción, por lo tanto, incluye procedimientos de tratamiento terapéutico combinado y composiciones farmacéuticas de combinación.

**[0103]** El término «concomitante» como en la frase «tratamiento terapéutico concomitante» incluye administrar un agente en presencia de un segundo agente. Un procedimiento de tratamiento terapéutico concomitante incluye procedimientos en los que el primer, segundo, tercer o agentes adicionales se administran conjuntamente. Un procedimiento de tratamiento terapéutico concomitante también incluye procedimientos en los que el primer agente o agentes adicionales se administran en presencia de un segundo agente o agentes adicionales, en los que el segundo agente o agentes adicionales, por ejemplo, pueden haber sido administrados previamente. Un procedimiento de tratamiento terapéutico concomitante puede ser ejecutado paso a paso por diferentes actores. Por ejemplo, un actor puede administrar a un sujeto un primer agente y un segundo actor puede administrar al sujeto un segundo agente, y los pasos de administración se pueden ejecutar al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo, o en momentos distantes, siempre que el primer agente (y agentes adicionales) se encuentren después de la administración en presencia del segundo agente (y agentes adicionales). El actor y el sujeto pueden ser la misma entidad (por ejemplo, un ser humano).

**[0104]** El término «terapia de combinación», como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de dos o más sustancias terapéuticas, por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  y otro fármaco. El otro(s) fármaco(s) se puede(n) administrar concomitantemente con, antes o después de la administración de un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ .

El término «tratamiento», como se usa dentro del contexto de la presente descripción, que incluye la presente invención, pretende incluir el tratamiento terapéutico, así como medidas profilácticas o supresoras, para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. Por ejemplo, el término tratamiento puede incluir la administración de un inhibidor del TNF $\alpha$  antes o después del inicio de la hidradenitis supurativa, previniendo o eliminando de este modo los signos de la enfermedad o trastorno. Como otro ejemplo, la administración de un inhibidor del TNF $\alpha$  después de la manifestación clínica de la hidradenitis supurativa para combatir los síntomas y/o complicaciones y trastornos asociados con la hidradenitis supurativa comprende el «tratamiento» de la enfermedad. Además, la administración del agente después del comienzo y después de que se hayan desarrollado síntomas y/o complicaciones clínicas donde la administración afecta a los parámetros clínicos de la enfermedad o trastorno y quizás a la mejoría de la enfermedad, comprende el «tratamiento» de la hidradenitis supurativa.

**[0105]** Aquellos «que necesitan tratamiento» incluyen mamíferos, tales como seres humanos, que ya tienen hidradenitis supurativa, incluidos aquellos en los que se debe prevenir la enfermedad o el trastorno.

**[0106]** Los términos «sujeto» y «paciente», como se usan en el presente documento, se usan de manera intercambiable. En un caso, un sujeto se refiere a un individuo que puede tratarse terapéuticamente con un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo.

**[0107]** Diversos aspectos de la presente descripción, que incluyen la presente invención, se describen con más detalle en este documento.

La presente descripción proporciona usos y composiciones mejorados para tratar la enfermedad por hidradenitis supurativa con un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de

unión al antígeno del mismo. También se contemplan composiciones y artículos manufacturados, incluidos kits, relacionados con los procedimientos y usos para tratar la hidradenitis supurativa.

## II. Inhibidores del TNF

5

**[0108]** Un inhibidor del TNF $\alpha$  que se usa en los procedimientos y composiciones de la presente descripción incluye cualquier agente que interfiera con la actividad del TNF $\alpha$ . En un caso preferido, el inhibidor del TNF $\alpha$  puede neutralizar la actividad del TNF $\alpha$ , en particular la actividad del TNF $\alpha$  perjudicial que está asociada con la hidradenitis supurativa, y las complicaciones y síntomas relacionados. En los casos de la presente descripción que son realizaciones de la presente invención, el inhibidor del TNF $\alpha$  es adalimumab.

10

**[0109]** En un caso, el inhibidor del TNF $\alpha$  usado en la presente descripción es un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  (también denominado en el presente documento anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ ), o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que incluye anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos. Los ejemplos de anticuerpos del TNF $\alpha$  que se pueden usar en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, infliximab (REMICADE<sup>®</sup>, Johnson and Johnson, descrito en la Patente de Estados Unidos n.º 5.656.272), CDP571 (un anticuerpo IgG4 anti-TNF-alfa monoclonal humanizado), CDP 870 (un fragmento de anticuerpo anti-TNF-alfa monoclonal humanizado), un dAb anti-TNF (Peptech), SIMPONI (golimumab) (también denominado CNTO 148; Centocor Ortho Biotech, véase documento WO 02/12502), CIMZIA (certolizumab) (UCB) y adalimumab (HUMIRA<sup>®</sup>, Abbott Laboratories, un mAb anti-TNF humano, descrito en la patente US 6.090.382 como D2E7). Anticuerpos TNF adicionales que pueden usarse en la presente descripción se describen en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.593.458; 6.498.237; 6.451.983; y 6.448.380.

15

20

**[0110]** Otros ejemplos de inhibidores del TNF $\alpha$  que se pueden usar en los procedimientos y composiciones de la presente descripción incluyen etanercept (ENBREL<sup>™</sup>, descrito en el documento WO 91/03553 y el documento WO 09/406476), el receptor de TNF soluble tipo I, un receptor de TNF soluble PEGilado tipo I (PEGs TNF-R1), p55 TNFRlgG (Lenercept) y la proteína de unión a TNF recombinante (r-TBP-I) (Serono).

25

30

**[0111]** En un caso, el término «inhibidor del TNF $\alpha$ » excluye infliximab. En un caso, el término «inhibidor del TNF $\alpha$ » excluye adalimumab. En otro caso, el término «inhibidor del TNF $\alpha$ » excluye adalimumab e infliximab.

**[0112]** En un caso, el término «inhibidor del TNF $\alpha$ » excluye etanercept y, opcionalmente, adalimumab, infliximab y adalimumab e infliximab.

35

**[0113]** En un caso, el término «anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ » excluye infliximab. En un caso, el término «anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ » excluye adalimumab. En otro caso, el término «anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ » excluye adalimumab e infliximab.

**[0114]** En un caso, la presente descripción presenta usos y una composición para tratar o determinar la eficacia de un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, para el tratamiento de la hidradenitis supurativa, en el que el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o porción de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une al TNF $\alpha$  humano con alta afinidad y baja velocidad de separación, y también tiene una alta capacidad de neutralización. Preferiblemente, los anticuerpos humanos usados en la presente descripción son anticuerpos anti-hTNF $\alpha$  humanos neutralizantes y recombinantes. El anticuerpo neutralizante recombinante más preferido de la presente descripción es HUMIRA<sup>®</sup> (adalimumab, también denominado D2E7 (la secuencia de aminoácidos de la región VL de adalimumab se muestra en la SEQ ID NO: 1; la secuencia de aminoácidos de la región VH de adalimumab se muestra en la SEQ ID NO: 2). Las propiedades y secuencias de adalimumab/HUMIRA<sup>®</sup> (también denominados D2E7) se han descrito en Salfeld y col., Patentes de Estados Unidos n.º 6.090.382, 6.258.562 y 6.509.015.

40

45

50

Los procedimientos de la presente descripción también se pueden realizar usando anticuerpos anti-hTNF $\alpha$  murinos quiméricos y humanizados que se han sometido a ensayos clínicos para el tratamiento de la artritis reumatoide (véase, por ejemplo, Elliott, MJ, y col., (1994) Lancet 344:1125-1127; Elliot, MJ, y col. (1994) Lancet 344:1105-1110, Rankin, EC, y col. (1995) Br. J. Rheumatol., 34: 334-342).

55

**[0115]** En un caso, el procedimiento de la presente descripción incluye determinar la eficacia de adalimumab y porciones de anticuerpo, anticuerpos y porciones de anticuerpo relacionados con adalimumab u otros anticuerpos y porciones de anticuerpo humanos con propiedades equivalentes a adalimumab, tales como unión de alta afinidad a hTNF $\alpha$  con baja cinética de disociación y alta capacidad neutralizante, para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. En un caso, la presente descripción proporciona el tratamiento con un anticuerpo aislado humano, o una

porción de unión al antígeno del mismo, que se disocia del TNF $\alpha$  humano con una  $K_d$  de  $1 \times 10^{-8}$  M o menos y una constante de velocidad  $k_{off}$  de  $1 \times 10^{-3}$  s $^{-1}$  o menos, ambas determinadas por resonancia de plasmón superficial, y neutralizan la citotoxicidad del TNF $\alpha$  humano en un ensayo L929 *in vitro* convencional con una  $CI_{50}$  de  $1 \times 10^{-7}$  M o menos. Más preferentemente, el anticuerpo humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, se disocia del TNF $\alpha$  humano con una  $k_{off}$  de  $5 \times 10^{-4}$  s $^{-1}$  o menos, o incluso más preferentemente, con una  $k_{off}$  de  $1 \times 10^{-4}$  s $^{-1}$  o menos. Más preferentemente, el anticuerpo humano aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, neutraliza la citotoxicidad del TNF $\alpha$  humano en un ensayo L929 *in vitro* convencional con una  $CI_{50}$  de  $1 \times 10^{-8}$  M o menos, incluso más preferentemente con una  $CI_{50}$  de  $1 \times 10^{-9}$  M o menos y aún más preferentemente con una  $CI_{50}$  de  $1 \times 10^{-10}$  M o menos. En particular, las características mencionadas anteriormente son todas las propiedades de adalimumab. En un caso preferido, el anticuerpo es un anticuerpo recombinante humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo.

**[0116]** Es bien sabido en la técnica que los dominios CDR3 de cadena pesada y ligera del anticuerpo juegan un papel importante en la especificidad/afinidad de unión de un anticuerpo por un antígeno. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente descripción se refiere al tratamiento de la hidradenitis supurativa mediante la administración de anticuerpos humanos que tienen una cinética de disociación lenta para la asociación con hTNF $\alpha$  y que tienen dominios de CDR3 de cadena ligera y pesada estructuralmente idénticos o relacionados con los de adalimumab. La posición 9 de la CDR3 VL de adalimumab puede estar ocupada por Ala o Thr sin afectar sustancialmente a la  $k_{off}$ . Por consiguiente, un motivo de consenso para la CDR3 VL de adalimumab comprende la secuencia de aminoácidos: Q-R-Y-N-R-AP-Y-(T/A) (SEQ ID NO: 3). Además, la posición 12 de la CDR3 VL de adalimumab puede estar ocupada por Tyr o Asn, sin afectar sustancialmente a la  $k_{off}$ . Por consiguiente, un motivo de consenso para la CDR3 VL de adalimumab comprende la secuencia de aminoácidos: V-S-Y-L-S-T-A-S-S-L-D-(Y/N) (SEQ ID NO: 4). Además, como se demuestra en el Ejemplo 2 de la Patente de Estados Unidos n.º 6.090.382, el dominio CDR3 de las cadenas pesadas y ligeras de adalimumab es susceptible de sustitución con un único resto de alanina (en la posición 1, 4, 5, 7 u 8 dentro de la CDR3 VL o en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 u 11 dentro de la CDR3 VH) sin afectar sustancialmente a la  $k_{off}$ . Aún más, el experto en la materia apreciará que, dada la sensibilidad de los dominios de la CDR3 VL y VH de adalimumab a sustituciones por alanina, puede ser posible la sustitución de otros aminoácidos dentro de los dominios CDR3 mientras se retiene la baja constante de velocidad de separación del anticuerpo, en particular, sustituciones con aminoácidos conservativos. Preferiblemente, no se realizan más de una a cinco sustituciones conservativas de aminoácidos dentro de los dominios CDR3 VL y/o VH de adalimumab. Más preferentemente, no se realizan más de una a tres sustituciones conservativas de aminoácidos dentro de los dominios CDR3 VL y/o VH de adalimumab. Además, las sustituciones conservativas de aminoácidos no deberían realizarse en posiciones de aminoácidos críticas para la unión a hTNF $\alpha$ . Las posiciones 2 y 5 de la CDR3 VL de adalimumab y las posiciones 1 y 7 de la CDR3 VH de adalimumab parecen ser críticas para la interacción con el hTNF $\alpha$  y, por lo tanto, las sustituciones conservativas de aminoácidos preferentemente no se realizan en estas posiciones (aunque una sustitución de alanina en la posición 5 de la CDR3 VL de adalimumab es aceptable, como se ha descrito anteriormente) (véase la Patente de Estados Unidos n.º 6.090.382).

**[0117]** Por consiguiente, en otro caso, el anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo contiene preferentemente las siguientes características:

- a) se disocia del TNF $\alpha$  humano con una constante de velocidad  $k_{off}$  de  $1 \times 10^{-3}$  s $^{-1}$  o menos, como se determina mediante resonancia de plasmón superficial;
- b) tiene un dominio CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, o modificada a partir de la SEQ ID NO: 3 por una única sustitución de alanina en las posiciones 1, 4, 5, 7 u 8 o de una a cinco sustituciones de aminoácidos conservativas en las posiciones 1, 3, 4, 6, 7, 8 y/o 9;
- c) tiene un dominio de CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, o modificada a partir de la SEQ ID NO: 4 mediante una única sustitución de alanina en las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 o 11 o de una a cinco sustituciones de aminoácidos conservativas en las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 y/o 12.

**[0118]** Más preferentemente, el anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, se disocia del TNF $\alpha$  humano con una  $k_{off}$  de  $5 \times 10^{-4}$  s $^{-1}$  o menos. Incluso más preferentemente, el anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, se disocia del TNF $\alpha$  humano con una  $k_{off}$  de  $1 \times 10^{-4}$  s $^{-1}$  o menos.

**[0119]** En otro caso más, el anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo contiene preferentemente una región variable de la cadena ligera (LCVR) que tiene un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, o modificada a partir de la SEQ ID NO: 3 por una única sustitución de alanina en la posición 1, 4, 5, 7 u 8, y con una región variable de la cadena pesada (HCVR) que tiene un dominio

- CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, o modificada a partir de la SEQ ID NO: 4 por una única sustitución de alanina en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 u 11. En un caso, la LCVR tiene además un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 (es decir, CDR2 VL de adalimumab) y el HCVR tiene además un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la
- 5 SEQ ID NO: 6 (es decir, CDR2 VH de adalimumab). En un caso, el LCVR además tiene el dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 (es decir, CDR1 VL de adalimumab) y el HCVR tiene un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8 (es decir, CDR1 VH de adalimumab). Las regiones marco para VL son preferentemente de la familia de la línea germinal humana V<sub>κ</sub>L, más preferentemente del gen V<sub>κ</sub> de la línea germinal humana A20 y lo más preferentemente de las secuencias
- 10 estructurales de VL de D2E7 mostradas en las Figuras 1A y 1B de la Patente de Estados Unidos n.º 6.090.382. En un caso, las regiones marco para VH son de la familia de la línea germinal humana VH3, del gen VH de la línea germinal humana DP-31, o de las secuencias marco VH de adalimumab que se muestran en las Figuras 2A y 2B de la Patente de Estados Unidos n.º 6.090.382.
- 15 **[0120]** En un caso, el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, usado en los procedimientos y las composiciones de la presente descripción comprende las seis CDR de adalimumab (es decir, SEQ ID NO: 3 a 8).
- [0121]** Por consiguiente, en otro caso, el anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo contiene preferentemente una región variable de la cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la
- 20 SEQ ID NO: 1 (es decir, VL de adalimumab) y una región variable de la cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 (es decir, VH de adalimumab). En ciertos casos, el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada, tal como una región constante IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM o IgD. Preferiblemente, la región constante de la cadena pesada es una región constante de la cadena
- 25 pesada de IgG1 o una región constante de la cadena pesada de IgG4. Además, el anticuerpo puede comprender una región constante de la cadena ligera, una región constante de la cadena ligera kappa o una región constante de la cadena ligera lambda. Preferiblemente, el anticuerpo comprende una región constante de la cadena ligera kappa. Como alternativa, la porción de anticuerpo puede ser, por ejemplo, un fragmento Fab o un fragmento Fv de cadena simple.
- 30 **[0122]** En un caso, el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, usado en los procedimientos y las composiciones de la presente descripción comprende la cadena ligera y/o pesada variable como se describe en las SEQ ID NO: 9 y 10, respectivamente.
- 35 **[0123]** También se incluyen en los procedimientos y composiciones de la presente descripción anticuerpos que son bioequivalentes a adalimumab. En un caso, los procedimientos y composiciones de la presente descripción incluyen un anticuerpo que es un anticuerpo biosimilar a adalimumab, también denominado «anticuerpo biosimilar a adalimumab». Un anticuerpo biosimilar a adalimumab es muy similar al adalimumab a pesar de las pequeñas
- 40 diferencias en los componentes clínicamente inactivos, y para el cual no existen diferencias clínicamente significativas entre el anticuerpo biosimilar a adalimumab y el adalimumab en términos de seguridad, pureza y potencia. En otro caso, los procedimientos y las composiciones de la presente descripción incluyen un anticuerpo que es un anticuerpo intercambiable por adalimumab, también denominado «anticuerpo intercambiable con adalimumab». Un anticuerpo intercambiable con adalimumab es un anticuerpo biosimilar a adalimumab (como se ha
- 45 definido anteriormente) que también se espera que produzca el mismo resultado clínico que el adalimumab en cualquier paciente dado. Además, con respecto a un anticuerpo intercambiable con adalimumab, el riesgo en términos de seguridad o disminución de la eficacia en la alternancia o cambio entre el uso del anticuerpo intercambiable con y el adalimumab no debe ser mayor que el riesgo de usar adalimumab sin dicha alternancia o cambio.
- 50 **[0124]** En un caso, la presente descripción está dirigida a un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena ligera y/o pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que es el 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2 (secuencias de cadena ligera y pesada de adalimumab, respectivamente). Preferiblemente, el anticuerpo es una IgG, tal como un anticuerpo IgG1 o IgG4.
- 55 **[0125]** En otros casos más, la presente descripción incluye usos de un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que contiene dominios CDR3 VL y VH relacionados con adalimumab. Por ejemplo, anticuerpos, o porciones de unión al antígeno de los mismos, con una región variable de la cadena ligera (LCVR) que tiene un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que

consiste en la SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEC ID NO:13, SEC ID NO:14, SEC ID NO:15, SEC ID NO:16, SEC ID NO:17, SEC ID NO:18, SEC ID NO:19, SEC ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 26 o con una región variable de la cadena pesada (HCVR) que tiene un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que  
5 consiste en la SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 y SEQ ID NO: 35.

**[0126]** El anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  usado en los procedimientos y composiciones de la presente descripción se puede modificar para un tratamiento mejorado de la hidradenitis supurativa. En algunos casos, el  
10 anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  o fragmentos de unión al antígeno del mismo se modifican químicamente para proporcionar un efecto deseado. Por ejemplo, la PEGilación de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de la presente descripción se puede llevar a cabo mediante cualquiera de las reacciones de PEGilación conocidas en la técnica, como se describe, por ejemplo, en las siguientes referencias: Focus on Growth Factors 3: 4-10 (1992); EP 0 154 316; y EP 0 401 384. Preferiblemente, la PEGilación se lleva a cabo mediante una reacción de acilación o  
15 una reacción de alquilación con una molécula de polietilenglicol reactivo (o un polímero soluble en agua reactivo análogo). Un polímero soluble en agua preferido para la PEGilación de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de la presente descripción es el polietilenglicol (PEG). Como se usa en el presente documento, polietilenglicol pretende abarcar cualquiera de las formas de PEG que se han usado para derivatizar otras proteínas, tales como mono alcoxi (C1-C10) o ariloxi-polietilenglicol.  
20

**[0127]** Los procedimientos para preparar anticuerpos y fragmentos de anticuerpos PEGilados de la presente descripción generalmente comprenderán los pasos de (a) hacer reaccionar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo con polietilenglicol, tal como un éster reactivo o derivado de aldehído de PEG, en condiciones en las que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a uno o más grupos de PEG, y (b) obtener los productos de reacción.  
25 Será evidente para un experto en la materia que se seleccionan las condiciones de reacción óptimas o las reacciones de acilación basadas en parámetros conocidos y el resultado deseado.

**[0128]** Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos PEGilados se pueden usar generalmente para tratar la hidradenitis supurativa mediante la administración de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de TNF $\alpha$  descritos  
30 en este documento. En general, los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos PEGilados tienen una mayor semivida, en comparación con los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos no PEGilados. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos PEGilados se pueden emplear solos, juntos, o en combinación con otras composiciones farmacéuticas.

**[0129]** En otro caso más de la presente descripción, los anticuerpos de TNF $\alpha$  o fragmentos de los mismos  
35 pueden alterarse de modo que la región constante del anticuerpo se modifica para reducir al menos una función efectora biológica mediada por una región constante con respecto a un anticuerpo no modificado. Para modificar un anticuerpo de la presente descripción de modo que muestre una unión reducida al receptor Fc, el segmento de la región constante de inmunoglobulina del anticuerpo puede mutarse en regiones particulares necesarias para las interacciones del receptor Fc (FcR) (véase, por ejemplo, Canfield, SM y SL Morrison (1991) J. Exp. Med. 173:1483-  
40 1491 y Lund, J. y col. (1991) J. of Immunol. 147: 2657-2662). La reducción en la capacidad de unión del FcR del anticuerpo también puede reducir otras funciones efectoras que se basan en interacciones del FcR, tales como la opsonización y la fagocitosis y la citotoxicidad celular dependiente de antígeno.

**[0130]** Un anticuerpo o porción de anticuerpo usado en los procedimientos de la presente descripción puede  
45 derivatizarse o unirse a otra molécula funcional (por ejemplo, otro péptido o proteína). Según esto, los anticuerpos y porciones de anticuerpos de la presente descripción pretenden incluir formas derivadas y modificadas de los anticuerpos anti-hTNF $\alpha$  humano descritos en la presente memoria, que incluyen moléculas de inmunoadhesión. Por ejemplo, un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción puede estar funcionalmente unido (por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a una o más entidades moleculares  
50 diferentes, tales como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente detectable, un agente citotóxico, un agente farmacéutico y/o una proteína o péptido que puede mediar en la asociación del anticuerpo o porción de anticuerpo con otra molécula (como una región central de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

**[0131]** Un tipo de anticuerpo derivatizado se produce por reticulación de dos o más anticuerpos (del mismo  
55 tipo o de diferentes tipos, por ejemplo, para crear anticuerpos biespecíficos). Los reticulantes adecuados incluyen aquellos que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos claramente reactivos separados por un espaciador apropiado (por ejemplo, éster de m-maleimidobenzoi-N-hidroxisuccinimida) u homobifuncionales (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Dichos enlazadores están disponibles en Pierce Chemical Company, Rockford, IL.

**[0132]** Los agentes detectables útiles con los que se puede derivatizar un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción incluyen compuestos fluorescentes. Ejemplos de agentes detectables fluorescentes incluyen fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloruro de 5-dimetilamin-1-naftalenosulfonilo, 5 ficoeritrina y similares. Un anticuerpo también puede derivatizarse con enzimas detectables, tales como fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, glucosa oxidasa y similares. Cuando un anticuerpo se derivatiza con una enzima detectable, se detecta mediante la adición de reactivos adicionales que la enzima usa para producir un producto de reacción detectable. Por ejemplo, cuando está presente el agente detectable peroxidasa de rábano picante, la adición de peróxido de hidrógeno y diaminobenzidina conduce a un producto de reacción coloreado, que es detectable. Un anticuerpo también puede derivatizarse con biotina y detectarse a través de la medición indirecta de avidina o unión a estreptavidina.

**[0133]** Un anticuerpo, o porción de anticuerpo, usado en los procedimientos y composiciones de la presente descripción, puede prepararse por expresión recombinante de genes de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina en una célula hospedadora. Para expresar un anticuerpo de forma recombinante, una célula hospedadora se transfecta con uno o más vectores de expresión recombinantes que portan fragmentos de ADN que codifican las cadenas ligera y pesada de inmunoglobulina del anticuerpo de manera que las cadenas ligera y pesada se expresan en la célula hospedadora y, preferentemente, se secretan en el medio en el que se cultivan las células hospedadoras, de cuyo medio se pueden recuperar los anticuerpos. Se usan metodologías convencionales de ADN recombinante para obtener genes de las cadenas pesada y ligera de anticuerpos, incorporar estos genes en vectores de expresión recombinantes e introducir los vectores en células hospedadoras, tales como las descritas en Sambrook, Fritsch y Maniatis (eds), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Segunda Edición, Cold Spring Harbor, NY, (1989), Ausubel, FM y col. (eds.) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates, (1989) y en la Patente de Estados Unidos n.º 4.816.397 de Boss y col.

**[0134]** Para expresar adalimumab (D2E7) o un anticuerpo relacionado con adalimumab (D2E7), primero se obtienen fragmentos de ADN que codifican las regiones variables de la cadena ligera y pesada. Estos ADN se pueden obtener por amplificación y modificación de secuencias variables de la cadena ligera y pesada de la línea germinal utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las secuencias de ADN de la línea germinal para genes de la región variable de la cadena pesada y ligera son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, la base de datos de la secuencia de la línea germinal humana «Vbase»; véase también Kabat, EA, y col. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Quinta Edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, n.º de Publicación del NIH 91-3242; Tomlinson, IM, y col. (1992) «The Repertoire of Human Germline VH Sequences Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops» *J. Mol. Biol.* 227:776-798; y Cox, J.P.L. y col. (1994) «A Directory of Human Germ-line V78 Segments Reveals a Strong Bias in their Usage» *Eur. J. Immunol.* 24:827-836). Para obtener un fragmento de ADN que codifica la región variable de la cadena pesada de D2E7, o un anticuerpo relacionado con D2E7, un miembro de la familia V<sub>H3</sub> de genes VH de la línea germinal humana se amplifica por PCR convencional. Más preferentemente, se amplifica la secuencia de la línea germinal DP-31 VH. Para obtener un fragmento de ADN que codifica la región variable de la cadena ligera de adalimumab o un anticuerpo relacionado con adalimumab, un miembro de la familia V<sub>L</sub> de genes VL de la línea germinal humana se amplifica mediante PCR convencional. Más preferentemente, la secuencia de la línea germinal A20 VL se amplifica. Los cebadores de PCR adecuados para su uso en la amplificación de las secuencias VL de la línea germinal de la línea germinal DP-31 VH y A20 se pueden diseñar basándose en las secuencias de nucleótidos descritas en las referencias citadas más arriba, usando procedimientos convencionales. Las secuencias de ácidos nucleicos variables de la cadena ligera y pesada de adalimumab se describen en las SEQ ID NO: 36 y 37, respectivamente.

**[0135]** Una vez que se obtienen los fragmentos VH y VL de la línea germinal, estas secuencias pueden mutarse para codificar las secuencias de aminoácidos de adalimumab o relacionadas con adalimumab descritas en este documento. Las secuencias de aminoácidos codificadas por las secuencias de ADN de la línea germinal VH y VL se comparan primero con las secuencias de aminoácidos de VH y VL de adalimumab o relacionadas con adalimumab para identificar restos de aminoácidos en la secuencia de adalimumab o relacionada con adalimumab que difieren de la línea germinal. A continuación, los nucleótidos apropiados de las secuencias de ADN de la línea germinal se mutan de tal manera que la secuencia de la línea germinal mutada codifica la secuencia de aminoácidos de adalimumab o relacionada con adalimumab, usando el código genético para determinar qué cambios de nucleótidos deben realizarse. La mutagénesis de las secuencias de la línea germinal se lleva a cabo mediante procedimientos convencionales, tal como la mutagénesis mediada por PCR (en la que los nucleótidos mutados se incorporan en los cebadores de PCR de manera que el producto de la PCR contiene las mutaciones) o la mutagénesis dirigida al sitio.

**[0136]** Además, debe observarse que si las secuencias de la «línea germinal» obtenidas por amplificación por PCR codifican diferencias de aminoácidos en las regiones estructurales de la configuración de la línea germinal verdadera (es decir, diferencias en la secuencia amplificada en comparación con la secuencia verdadera de la línea germinal, por ejemplo como resultado de la mutación somática), puede ser deseable revertir estas diferencias de aminoácidos a las verdaderas secuencias de la línea germinal (es decir, «retromutación» de los restos del esqueleto a la configuración de la línea germinal).

**[0137]** Una vez que se obtienen los fragmentos de ADN que codifican para adalimumab o segmentos VH y VL relacionados con adalimumab (por amplificación y mutagénesis de los genes VH y VL de la línea germinal, como se ha descrito anteriormente), estos fragmentos de ADN pueden manipularse adicionalmente mediante técnicas de ADN recombinante convencionales, por ejemplo, para convertir los genes de la región variable a genes de cadena de anticuerpo de longitud completa, a genes de fragmentos Fab o a un gen scFv. En estas manipulaciones, un fragmento de ADN que codifica VL o VH se une operativamente a otro fragmento de ADN que codifica otra proteína, tal como una región constante de anticuerpo o un enlazador flexible. El término «unido operativamente», como se usa en este contexto, pretende significar que los dos fragmentos de ADN están unidos de manera que las secuencias de aminoácidos codificadas por los dos fragmentos de ADN permanecen dentro del marco.

**[0138]** El ADN aislado que codifica la región VH puede convertirse en un gen de cadena pesada de longitud completa uniendo operativamente el ADN que codifica VH a otra molécula de ADN que codifica regiones constantes de la cadena pesada (CH1, CH2 y CH3). Las secuencias de genes de la región constante de la cadena pesada humana son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat, EA, y col., (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, N.º de Publicación del NIH 91-3242) y los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones se pueden obtener por amplificación por PCR convencional. La región constante de la cadena pesada puede ser una región constante IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM o IgD, pero más preferentemente es una región constante IgG1 o IgG4. Para un gen de la cadena pesada del fragmento Fab, el ADN que codifica VH se puede unir operativamente a otra molécula de ADN que codifica solo la región constante CH1 de la cadena pesada.

**[0139]** El ADN aislado que codifica la región VL puede convertirse en un gen de cadena ligera de longitud completa (así como un gen de cadena ligera Fab) uniendo operativamente el ADN que codifica VL a otra molécula de ADN que codifica la región constante de la cadena ligera, CL. Las secuencias de los genes de la región constante de la cadena ligera humana son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat, EA, y col., (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, N.º de Publicación del NIH 91-3242) y fragmentos de ADN que abarcan estas regiones se pueden obtener mediante amplificación por PCR convencional. La región constante de la cadena ligera puede ser una región constante kappa o lambda, pero más preferentemente es una región constante kappa.

**[0140]** Para crear un gen de scFv, los fragmentos de ADN de codificación de VH y VL están unidos operativamente a otro fragmento que codifica un enlazador flexible, por ejemplo, que codifica la secuencia de aminoácidos (Gly<sub>4</sub>-Ser)<sub>3</sub>, de manera que las secuencias VH y VL se pueden expresar como una proteína de cadena simple contigua, con las regiones VL y VH unidas mediante el enlazador flexible (véase, por ejemplo, Bird y col. (1988) *Science* 242: 423-426; Huston y col. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879-5883; McCafferty y col., *Nature* (1990) 348: 552-554).

**[0141]** Para expresar los anticuerpos, o porciones de anticuerpo usados en la presente descripción, los ADN que codifican cadenas ligeras y pesadas de longitud parcial o completa, obtenidos como se ha descrito anteriormente, se insertan en vectores de expresión de manera que los genes se unen operativamente a secuencias de control transcripcional y traduccional. En este contexto, el término «unido operativamente» pretende significar que un gen de un anticuerpo se liga en un vector, de modo que las secuencias de control de la transcripción y la traducción dentro del vector cumplan su función prevista de regular la transcripción y la traducción del gen del anticuerpo. El vector de expresión y las secuencias de control de la expresión se seleccionan para que sean compatibles con la célula hospedadora de expresión utilizada. El gen de la cadena ligera del anticuerpo y el gen de la cadena pesada del anticuerpo se pueden insertar en un vector separado o, más habitualmente, ambos genes se insertan en el mismo vector de expresión. Los genes del anticuerpo se insertan en el vector de expresión por procedimientos convencionales (por ejemplo, ligación de sitios de restricción complementarios en el fragmento del gen del anticuerpo y el vector, o ligación de extremos romos si no hay presentes sitios de restricción). Antes de la inserción de las secuencias de cadenas ligeras o pesadas de adalimumab o relacionadas con adalimumab, el vector de expresión puede portar ya secuencias de la región constante del anticuerpo. Por ejemplo, un enfoque para

convertir las secuencias VH y VL de adalimumab o relacionadas con adalimumab en genes de anticuerpos de longitud completa es insertarlos en vectores de expresión que codifican regiones constantes de la cadena pesada y constantes de la cadena ligera, respectivamente, de modo que el segmento VH está operativamente unido al(a los) segmento(s) CH dentro del vector y el segmento VL está operativamente unido al segmento CL dentro del vector.

5 Adicional o alternativamente, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido señal que facilita la secreción de la cadena de anticuerpo desde una célula hospedadora. El gen de la cadena del anticuerpo se puede clonar en el vector, de manera que el péptido señal se une dentro del marco al extremo amino del gen de la cadena del anticuerpo. El péptido señal puede ser un péptido señal de inmunoglobulina o un péptido señal heterólogo (es decir, un péptido señal de una proteína que no es una inmunoglobulina).

10

**[0142]** Además de los genes de la cadena del anticuerpo, los vectores de expresión recombinantes de la presente descripción llevan secuencias reguladoras que controlan la expresión de los genes de la cadena del anticuerpo en una célula hospedadora. El término «secuencia reguladora» pretende incluir promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (por ejemplo, señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o la traducción de los genes de la cadena del anticuerpo. Dichas secuencias reguladoras se describen, por ejemplo, en Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990). Los expertos en la materia apreciarán que el diseño del vector de expresión, que incluye la selección de secuencias reguladoras, puede depender de factores tales como la elección de la célula hospedadora a transformar, el nivel de expresión de la proteína deseada, etc. Las secuencias reguladoras preferidas para la expresión de células hospedadoras de mamíferos incluyen elementos virales que dirigen altos niveles de expresión de proteínas en células de mamíferos, tales como promotores y potenciadores derivados de citomegalovirus (CMV) (como el promotor/potenciador de CMV), virus de simio 40 (SV40) (tal como el promotor/potenciador de SV40), adenovirus (por ejemplo, el promotor tardío principal de adenovirus (AdMLP)) y poliovirus. Para una descripción más detallada de los elementos reguladores virales, y las secuencias de los mismos, véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.168.062 de Stinski, la Patente de Estados Unidos n.º 4.510.245 de Bell y col., y la Patente de Estados Unidos n.º 4.968.615 de Schaffner y col.

**[0143]** Además de los genes de la cadena del anticuerpo y las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinantes usados en la presente descripción pueden llevar secuencias adicionales, tales como secuencias que regulan la replicación del vector en células hospedadoras (por ejemplo, orígenes de replicación) y genes marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de células hospedadoras en las que se ha introducido el vector (véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos n.º 4.399.216, 4.634.665 y 5.179.017, todas de Axel y col.). Por ejemplo, habitualmente el gen marcador seleccionable confiere resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato, en una célula hospedadora en la que se ha introducido el vector. Los genes marcadores seleccionables preferidos incluyen el gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) (para su uso en células hospedadoras DHFR<sup>-</sup> con selección/amplificación de metotrexato) y el gen *neo* (para la selección de G418).

**[0144]** Para la expresión de las cadenas ligera y pesada, el vector o vectores de expresión que codifican las cadenas pesada y ligera se transfectan en una célula hospedadora mediante técnicas convencionales. Las diversas formas del término «transfección» pretenden abarcar una amplia variedad de técnicas usadas habitualmente para la introducción de ADN exógeno en una célula hospedadora procariota o eucariota, por ejemplo, electroporación, precipitación con fosfato cálcico, transfección con DEAE-dextrano y similares. Aunque teóricamente es posible expresar los anticuerpos descritos en este documento en células hospedadoras procariotas o eucariotas, la expresión de anticuerpos en células eucariotas, y más preferentemente células hospedadoras de mamífero, es la más preferida porque dichas células eucariotas, y en particular las células de mamífero, es más probable que puedan ensamblar y secretar un anticuerpo adecuadamente plegado e inmunológicamente activo que las células procariotas. Se ha informado que la expresión procariota de genes de anticuerpos es ineficaz para la producción de altos rendimientos de anticuerpo activo (Boss, MA y Wood, CR (1985) Immunology Today 6:12-13).

50

**[0145]** Las células hospedadoras de mamífero preferidas para expresar los anticuerpos recombinantes descritos en la presente memoria incluyen células de ovario de hámster chino (células CHO) (que incluyen células CHO dhfr<sup>-</sup>, descritas en Urlaub y Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220, usadas con un marcador seleccionable de DHFR, por ejemplo, como se describe en RJ Kaufman y PA Sharp (1982) Mol. Biol. 159: 601-621), células de mieloma NS0, células COS y células SP2. Cuando se introducen vectores de expresión recombinantes que codifican genes de anticuerpos en células hospedadoras de mamífero, los anticuerpos se producen cultivando las células hospedadoras durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células hospedadoras o, más preferentemente, la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el que se cultivan las células hospedadoras. Los anticuerpos se pueden recuperar del medio de cultivo usando procedimientos

55

convencionales de purificación de proteínas.

**[0146]** Las células hospedadoras también se pueden usar para producir porciones de anticuerpos intactos, tales como fragmentos Fab o moléculas scFv. Se entiende que las variaciones en el procedimiento anterior están dentro del alcance de la presente descripción. Por ejemplo, puede ser deseable transfectar una célula hospedadora con ADN que codifica la cadena ligera o la cadena pesada (pero no ambas) de un anticuerpo descrito en este documento. La tecnología de ADN recombinante también puede usarse para eliminar parte o la totalidad del ADN que codifica una o ambas cadenas ligeras y pesadas que no es necesaria para la unión al hTNF $\alpha$ . Las moléculas expresadas a partir de dichas moléculas de ADN truncadas también están abarcadas por los anticuerpos de la presente descripción. Además, pueden producirse anticuerpos bifuncionales en los que una cadena pesada y una ligera son un anticuerpo descrito en la presente memoria y las otras cadenas pesada y ligera son específicas para un antígeno distinto de hTNF $\alpha$  mediante la reticulación de un anticuerpo descrito en la presente memoria con un segundo anticuerpo por procedimientos de reticulación química convencionales.

**[0147]** En un sistema preferido para la expresión recombinante de un anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente memoria, un vector de expresión recombinante que codifica tanto la cadena pesada del anticuerpo como la cadena ligera del anticuerpo se introduce en células CHO dhfr mediante transfección mediada por fosfato de calcio. Dentro del vector de expresión recombinante, los genes de la cadena pesada y ligera del anticuerpo están cada uno unidos operativamente a los elementos reguladores del potenciador de CMV/promotor de AdMLP para dar lugar a altos niveles de transcripción de los genes. El vector de expresión recombinante también lleva un gen de DHFR, que permite la selección de células CHO que se han transfectado con el vector usando la selección/amplificación de metotrexato. Las células hospedadoras transformantes seleccionadas se cultivan para permitir la expresión de las cadenas ligera y pesada del anticuerpo y el anticuerpo intacto se recupera del medio de cultivo. Se usan técnicas de biología molecular convencionales para preparar el vector de expresión recombinante, transfectar las células hospedadoras, seleccionar los transformantes, cultivar las células hospedadoras y recuperar el anticuerpo del medio de cultivo.

**[0148]** En vista de lo anterior, las composiciones de ácido nucleico, vector y célula hospedadora que pueden usarse para la expresión recombinante de los anticuerpos y porciones de anticuerpo usados en la presente descripción incluyen ácidos nucleicos y vectores que comprenden dichos ácidos nucleicos, que comprenden el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano adalimumab (D2E7). La secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de la cadena ligera de adalimumab se muestra en la SEQ ID NO: 36. El dominio CDR1 de la LCVR abarca los nucleótidos 70-102, el dominio CDR2 abarca los nucleótidos 148-168 y el dominio CDR3 abarca los nucleótidos 265-291. La secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de la cadena pesada de adalimumab se muestra en la SEQ ID NO: 37. El dominio CDR1 de la HCVR abarca los nucleótidos 91-105, el dominio CDR2 abarca los nucleótidos 148-198 y el dominio CDR3 abarca los nucleótidos 295-330. El experto en la materia apreciará que las secuencias de nucleótidos que codifican anticuerpos relacionados con D2E7, o porciones de las mismas (por ejemplo, un dominio CDR, tal como un dominio CDR3), pueden derivarse de las secuencias de nucleótidos que codifican LCVR y HCVR de adalimumab usando el código genético y técnicas convencionales de biología molecular.

Los anticuerpos humanos recombinantes de la presente descripción además de adalimumab o una porción de unión al antígeno del mismo, o anticuerpos relacionados con adalimumab descritos en este documento pueden aislarse mediante el cribado de una biblioteca recombinante de anticuerpos combinatorios, preferentemente una biblioteca de presentación de fagos scFv, preparada usando ADNc de VL y VH humanos preparados a partir de ARNm derivado de linfocitos humanos. Las metodologías para preparar y seleccionar dichas bibliotecas son conocidas en la materia. Además de los kits disponibles en el mercado para generar bibliotecas de presentación de fagos (por ejemplo, el Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, n.º de catálogo 27-9400-01; y el kit de visualización de fagos *SurfZAP*<sup>TM</sup> de Stratagene, n.º de catálogo 240612), ejemplos de procedimientos y reactivos útiles en particular para usar en la generación y selección de bibliotecas de presentación de anticuerpos se pueden encontrar, por ejemplo, en Ladner y col., Patente de Estados Unidos n.º 5.223.409; Kang y col., Publicación PCT n.º WO 92/18619; Dower y col., Publicación PCT n.º WO 91/17271; Winter y col., Publicación PCT n.º WO 92/20791; Markland y col., Publicación PCT n.º WO 92/15679; Breitling y col., Publicación PCT n.º WO 93/01288; McCafferty y col., Publicación PCT n.º WO 92/01047; Garrard y col., Publicación PCT n.º WO 92/09690; Fuchs y col., (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay y col., (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3: 81-65; Huse y col., (1989) *Science* 246:1275-1281; McCafferty y col., *Nature* (1990) 348: 552-554; Griffiths y col., (1993) *EMBO J* 12: 725-734; Hawkins y col., (1992) *J Mol Biol* 226: 889-896; Clackson y col., (1991) *Nature* 352: 624-628; Gram y col., (1992) *PNAS* 89: 3576-3580; Garrard y col., (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom y col., (1991) *Nuc Acid Res* 19: 4133-4137; y Barbas y col., (1991) *PNAS* 88: 7978-782.

- [0149]** En un caso preferido, para aislar anticuerpos humanos con alta afinidad y una baja constante de velocidad de separación para hTNF $\alpha$ , primero se usa un anticuerpo murino anti-hTNF $\alpha$  que tiene alta afinidad y una baja constante de velocidad de separación para hTNF $\alpha$  (por ejemplo, MAK 195, el hibridoma con el número de depósito ECACC 87 050801) para seleccionar secuencias de cadenas pesadas y ligeras humanas que tienen actividad de unión similar hacia hTNF $\alpha$ , usando los procedimientos de imprimación de epítopos descritos en Hoogenboom y col., documento WO 93/06213. Las bibliotecas de anticuerpos usadas en este procedimiento son preferentemente bibliotecas de scFv preparadas y cribadas como se describe en McCafferty y col., Publicación PCT n.º WO 92/01047, McCafferty y col., Nature (1990) 348: 552-554; y Griffiths y col., (1993) EMBO J 12: 725-734. Las bibliotecas de anticuerpos scFv preferentemente se criban usando TNF $\alpha$  humano recombinante como antígeno.
- [0150]** Una vez que se seleccionan los segmentos VL y VH humanos iniciales, se realizan experimentos de «mezcla y coincidencia», en los que se criban pares diferentes de los segmentos VL y VH seleccionados inicialmente para la unión de hTNF $\alpha$ , para seleccionar combinaciones de pares VL/VH preferidos. Además, para mejorar aún más la afinidad y/o disminuir la constante de velocidad de separación para la unión de hTNF $\alpha$ , los segmentos VL y VH del par VL/VH preferido pueden mutarse aleatoriamente, preferentemente dentro de la región CDR3 de VH y/o VL, en un proceso análogo al proceso de mutación somática *in vivo* responsable de la maduración por afinidad de anticuerpos durante una respuesta inmune natural. Esta maduración de afinidad *in vitro* puede lograrse amplificando regiones VH y VL usando cebadores de PCR complementarios a CDR3 de VH o CDR3 de VL, respectivamente, cuyos cebadores se han «enriquecido» con una mezcla aleatoria de las cuatro bases de nucleótidos en determinadas posiciones de manera que los productos de la PCR resultantes codifican los segmentos VH y VL en los que se han introducido mutaciones aleatorias en las regiones CDR3 de VH y/o VL. Estos segmentos de VH y VL mutados aleatoriamente se pueden volver a cribar para unirse a hTNF $\alpha$  y se pueden seleccionar secuencias que exhiban alta afinidad y una baja velocidad de separación para la unión de hTNF $\alpha$ .
- [0151]** Tras el cribado y aislamiento de un anticuerpo anti-hTNF $\alpha$  descrito en este documento a partir de una biblioteca de presentación de inmunoglobulina recombinante, el ácido nucleico que codifica el anticuerpo seleccionado puede recuperarse del paquete de presentación (por ejemplo, del genoma del fago) y subclonarse en otros vectores de expresión por técnicas de ADN recombinante convencionales. Si se desea, el ácido nucleico puede manipularse adicionalmente para crear otras formas de anticuerpos de la presente descripción (por ejemplo, unido a ácido nucleico que codifica dominios de inmunoglobulina adicionales, tales como regiones constantes adicionales). Para expresar un anticuerpo humano recombinante aislado mediante selección de una biblioteca combinatoria, el ADN que codifica el anticuerpo se clona en un vector de expresión recombinante y se introduce en células hospedadoras de mamífero, como se describe con más detalle más arriba.
- [0152]** Los procedimientos para aislar anticuerpos neutralizantes humanos con alta afinidad y una baja constante de velocidad de separación de hTNF $\alpha$  se describen en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.090.382, 6.258.562 y 6.509.015.
- [0153]** Los anticuerpos, porciones de anticuerpos y otros inhibidores del TNF $\alpha$  para su uso en los procedimientos de la presente descripción, se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a un sujeto. Habitualmente, la composición farmacéutica comprende un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor del TNF $\alpha$ , y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, «vehículo farmacéuticamente aceptable» incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. En muchos casos, es preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que mejoran la vida útil o la eficacia del anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor del TNF $\alpha$ .
- [0154]** Las composiciones para su uso en los procedimientos y composiciones de la presente descripción pueden estar en diversas formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo de administración deseado y la aplicación terapéutica. Las composiciones preferidas típicas están en forma de soluciones inyectables o infundibles, tales como composiciones similares a las usadas para la inmunización pasiva de seres humanos con otros anticuerpos u otros inhibidores del TNF $\alpha$ . El modo de administración preferido es parenteral (por ejemplo,

intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En un caso, el anticuerpo u otro inhibidor del TNF $\alpha$  se administra por infusión o inyección intravenosa. En otro caso, el anticuerpo u otro inhibidor del TNF $\alpha$  se administra por inyección intramuscular o subcutánea.

5 **[0155]** Las composiciones terapéuticas habitualmente deben ser estériles y estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de fármaco. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo (es decir, anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor del TNF $\alpha$ ) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes  
10 enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son el secado al vacío y la liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución  
15 previamente esterilizada del mismo. La fluidez apropiada de una solución se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La absorción prolongada de composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

20 **[0156]** En un caso, la presente descripción incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor del TNF $\alpha$  eficaz (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el inhibidor del TNF $\alpha$  eficaz (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) se puede usar para tratar la hidradenitis supurativa.

25 **[0157]** En un caso, el anticuerpo o porción de anticuerpo para usar en los procedimientos de la presente descripción se incorpora en una formulación farmacéutica como se describe en PCT/IB03/04502 y en la Solicitud de Estados Unidos n.º 20040033228. Esta formulación incluye una concentración de 50 mg/ml de adalimumab, en la que una jeringa precargada contiene  
30 40 mg de anticuerpo para inyección subcutánea. Formulaciones alternativas de bajo contenido iónico de adalimumab se describen en la patente US20090291062.

**[0158]** Los anticuerpos, porciones de anticuerpos y otros inhibidores del TNF $\alpha$  descritos en la presente memoria se pueden administrar mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, aunque para  
35 muchas aplicaciones terapéuticas, la ruta/modo de administración preferido es la inyección parenteral, por ejemplo, subcutánea. En otro caso, la administración es a través de inyección o infusión intravenosa.

**[0159]** Como apreciará el experto en la materia, la ruta y/o el modo de administración variarán dependiendo de los resultados deseados. En ciertos casos, el compuesto activo se puede preparar con un vehículo que protegerá  
40 el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos procedimientos para la preparación de dichas formulaciones están patentados o son conocidos en general por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery  
45 Systems, Robinson, ed., Dekker, Inc., New York, 1978.

**[0160]** En un caso, los anticuerpos e inhibidores del TNF $\alpha$  usados en la presente descripción se administran a un sujeto por vía subcutánea. En un caso, el sujeto se administra a sí mismo el inhibidor del TNF $\alpha$ , que incluye,  
50 pero no se limita a, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo.

**[0161]** Los anticuerpos e inhibidores del TNF $\alpha$  usados en la presente descripción también se pueden administrar en forma de formulaciones de cristales de proteínas que incluyen una combinación de cristales de proteínas encapsulados dentro de un vehículo polimérico para formar partículas recubiertas. Las partículas recubiertas de la formulación de cristal de proteína pueden tener una morfología esférica y ser microesferas de hasta  
55 500 micrómetros de diámetro o pueden tener alguna otra morfología y ser micropartículas. La mayor concentración de cristales de proteína permite que el anticuerpo de la presente descripción se administre por vía subcutánea. En un caso, los anticuerpos de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administran a través de un sistema de administración de proteínas, en el que una o más de una formulación o composición de cristal de proteína se administra a un sujeto con un trastorno relacionado con el TNF $\alpha$ . Las composiciones y procedimientos para preparar

formulaciones estabilizadas de cristales de anticuerpos completos o cristales de fragmentos de anticuerpos también se describen en el documento WO 02/072636.

En un caso, una formulación que comprende los fragmentos de anticuerpos cristalizados descritos en PCT/IB03/04502 y en la Solicitud de Estados Unidos n.º 20040033228 se usan para tratar la artritis reumatoide usando los procedimientos de tratamiento de la presente descripción.

**[0162]** En ciertos casos, un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor del TNF $\alpha$  de la presente descripción se puede administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se desea) también se puede encerrar en una cápsula de gelatina de cáscara dura o blanda, comprimirse en comprimidos o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Para administrar un compuesto de la presente descripción por una vía de administración diferente a la parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación.

**[0163]** También se pueden incorporar compuestos activos suplementarios en las composiciones. En ciertos casos, un anticuerpo o porción de anticuerpo para su uso en los procedimientos de la presente descripción se formula conjuntamente y/o se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales, que incluyen un inhibidor o antagonista de la hidradenitis supurativa. Por ejemplo, un anticuerpo o porción de anticuerpo anti-hTNF $\alpha$  descrito en el presente documento puede coformularse y/o coadministrarse con uno o más anticuerpos adicionales que se unen a otros objetivos asociados a trastornos relacionados con el TNF $\alpha$  (por ejemplo, anticuerpos que se unen a otras citoquinas o que se unen moléculas de la superficie celular), una o más citoquinas, receptor de TNF $\alpha$  soluble (véase, por ejemplo, Publicación PCT n.º WO 94/06476) y/o uno o más agentes químicos que inhiben la producción o actividad del hTNF $\alpha$  (tales como derivados de ciclohexanilideno como se describe en la Publicación PCT n.º WO 93/19751) o cualquier combinación de los mismos. Además, uno o más anticuerpos descritos en este documento pueden usarse en combinación con dos o más de los agentes terapéuticos anteriores. Dichas terapias de combinación pueden utilizar ventajosamente dosis más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles efectos secundarios, complicaciones o bajo nivel de respuesta del paciente asociado a las diversas monoterapias.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden incluir una «cantidad terapéuticamente eficaz» o una «cantidad profilácticamente eficaz» de un anticuerpo o porción de anticuerpo descrita en este documento. Una «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a una cantidad efectiva, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor del TNF $\alpha$  puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo, porción de anticuerpo, u otro inhibidor del TNF $\alpha$  para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es aquella a la cual cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo, porción de anticuerpo, u otro inhibidor del TNF $\alpha$  es compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una «cantidad profilácticamente eficaz» se refiere a una cantidad efectiva, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Habitualmente, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

**[0164]** La descripción adicional con respecto a los procedimientos y usos de la presente descripción que comprende la administración de un inhibidor del TNF $\alpha$  se describen en la Parte III de esta memoria descriptiva.

La presente descripción también se refiere a composiciones o kits farmacéuticos empaquetados para administrar los anticuerpos anti-TNF de la presente descripción para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. En un caso de la presente descripción, el kit comprende un inhibidor del TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo, e instrucciones para la administración del inhibidor del TNF $\alpha$  para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. Las instrucciones pueden describir cómo, por ejemplo, subcutáneamente, y cuándo, por ejemplo, en la semana 0, semana 2, semana 4, etc., se administrarán las diferentes dosis de inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) a un sujeto para su tratamiento.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a kits que contienen una composición farmacéutica que comprende un inhibidor del TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y una o más composiciones farmacéuticas que comprenden cada uno un agente terapéutico adicional útil para tratar la hidradenitis supurativa y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, el kit comprende una única composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , uno o más fármacos útiles para tratar la hidradenitis supurativa y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las instrucciones pueden describir cómo, por ejemplo, subcutáneamente y cuándo, por ejemplo, en la semana 0, semana 2, semana 4, etc., se administrarán las

diferentes dosis de inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) y/o el agente terapéutico adicional a un sujeto para tratamiento.

**[0165]** El kit puede contener instrucciones para dosificar las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. En la subsección III se describe una descripción adicional con respecto a los artículos de fabricación de la presente descripción.

**[0166]** El paquete o kit puede contener como alternativa el inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  o una porción de unión al antígeno del mismo) y puede promocionarse para su uso, ya sea dentro del paquete o a través de la información adjunta, para los usos o el tratamiento de los trastornos descritos en este documento. Los productos farmacéuticos o kits envasados además pueden incluir un segundo agente (como se describe en la presente memoria) envasado o promovido conjuntamente con instrucciones para usar el segundo agente con un primer agente (como se describe en este documento).

### 15 **III. Usos y composiciones para tratar la hidradenitis supurativa con un inhibidor del TNF $\alpha$**

**[0167]** La hidradenitis supurativa (HS) es un trastorno de la piel de las glándulas apocrinas (glándulas sudoríparas que se encuentran en ciertas partes del cuerpo) y folículos pilosos en los que se desarrollan lesiones o bultos hinchados, dolorosos e inflamados en la ingle y algunas veces debajo de los brazos y debajo de los senos. La hidradenitis supurativa se caracteriza por nódulos inflamados recurrentes, abscesos y fistulas, y ocurre cuando las salidas de la glándula apocrina se bloquean por la transpiración o no pueden drenar normalmente debido al desarrollo incompleto de la glándula. Las secreciones atrapadas en las glándulas fuerzan la transpiración y las bacterias al tejido circundante, causando induración subcutánea, inflamación e infección. La hidradenitis supurativa se limita a las áreas del cuerpo que contienen glándulas apocrinas. Estas áreas son las axilas, la areola del pezón, la ingle, el perineo, y las regiones circunanal y periumbilical.

**[0168]** El TNF $\alpha$  es una citoquina importante en la patogénesis de la hidradenitis supurativa, con concentraciones elevadas de TNF $\alpha$  que juegan un papel en la afección patológica de la hidradenitis supurativa. Los procedimientos y usos descritos en este documento proporcionan un medio para determinar la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$  para tratar la hidradenitis supurativa, y el uso de dicho inhibidor del TNF $\alpha$  para tratar la hidradenitis supurativa. Por lo tanto, en un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar la hidradenitis supurativa en un sujeto que tiene hidradenitis supurativa.

**[0169]** Ciertos subtipos de hidradenitis supurativa se pueden tratar según la presente descripción. En un caso, la hidradenitis supurativa de moderada a grave se trata administrando un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, a un sujeto que la padece. En un caso, la HS crónica, por ejemplo, la HS crónica de moderada a grave, se trata administrando un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, a un sujeto que la padece.

La presente descripción también proporciona un procedimiento para tratar ciertas subpoblaciones de pacientes con hidradenitis supurativa que pueden ser especialmente difíciles de tratar (que se describe con más detalle a continuación). Por ejemplo, en un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar pacientes que tienen una respuesta subterapéutica a una terapia, tal como aquellos que no han respondido o no toleran los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa.

La presente descripción también proporciona procedimientos para mejorar los síntomas de la hidradenitis supurativa en un sujeto basándose en los índices usados para medir el estado de la enfermedad.

**[0170]** El tratamiento de la HS usando un inhibidor del TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, también se puede determinar usando medidas conocidas en la técnica. El tratamiento de la HS puede determinarse usando cualquiera de las medidas descritas en el presente documento, por ejemplo, mejora en la estadificación de Hurley o la escala de Sartorius, o cualquier medida conocida por los expertos en la materia.

**[0171]** Por ejemplo, en un caso, una mejora en la estadificación de Hurley del sujeto que tiene HS, o cualquiera de las medidas descritas en este documento, es evidencia de un tratamiento eficaz para la HS. En un caso, la gravedad de la HS se determina según el sistema de estadificación de Hurley. La estadificación de Hurley se basa en asignar al sujeto que tiene HS una de tres «Fases» diferentes según el nivel de la enfermedad. Más específicamente, la Fase I se refiere a la formación de abscesos, únicos o múltiples, sin tractos sinusales y cicatrización; la Fase II se refiere a los abscesos recurrentes con formación y cicatrización del tracto, así como a lesiones únicas o múltiples, ampliamente separadas; y la Fase III, que se refiere a la afectación difusa o casi difusa,

o múltiples tractos y abscesos interconectados por toda el área. La Fase III de Hurley es la forma más severa. En un caso, el sujeto que tiene HS tiene lesiones de HS que están presentes en al menos dos áreas anatómicas distintas (por ejemplo, axila izquierda y derecha, o axila izquierda y pliegue inguinal-crural izquierdo), una de las cuales se encuentra al menos en la Fase II de Hurley. En otro caso, el sujeto que se está tratando tiene al menos una lesión 5 que se encuentra al menos en la Fase II de Hurley.

**[0172]** En un caso, el tratamiento de la HS con un inhibidor del TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, se determina mediante una mejora en la puntuación de Hurley en relación con una línea basal dada, por ejemplo, la fase de Hurley del sujeto antes del tratamiento con el 10 inhibidor del TNF $\alpha$ . En un caso, una mejora en la puntuación de Hurley indica que la puntuación de Hurley del sujeto mejoró o se mantuvo después del tratamiento con un inhibidor del TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo. La gravedad de la hidradenitis supurativa se puede determinar según las definiciones clínicas convencionales. Véase, por ejemplo, Hurley staging {III vs (I or II)} for hidradenitis suppurativa (Poli F, Jemec GBE, Revuz J., Clinical Presentation. In: Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ, editors. 15 Hidradenitis suppurativa. Springer, Nueva York, 2006, pp 11-24). La enfermedad de Hurley en Fase III es la fase más grave de la hidradenitis supurativa, que refleja la afectación difusa o casi difusa de las áreas afectadas.

**[0173]** En un caso, la escala de Sartorius puede usarse como índice para medir la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano, para tratar la hidradenitis supurativa. La escala de Sartorius es 20 descrita por Sartorius y col., en British Journal of Dermatology, 149: 211-213. Brevemente, se mencionan explícitamente las siguientes variables de resultado en informes basados en la escala de Sartorius: (1) región anatómica involucrada (axila, ingle, glúteo u otra región o región inframamaria izquierda y derecha: 3 puntos por región involucrada); (2) número y puntuaciones de lesiones (abscesos, nódulos, fístulas, cicatrices: puntos por lesión en todas las regiones involucradas: nódulos 2, fístulas 4, cicatrices 1, otros 1); (3) la distancia más larga entre dos 25 lesiones relevantes, es decir, nódulos y fístulas, en cada región, o tamaño si solo hay una lesión (<5 cm, 2; <10 cm, 4; > 10 cm, 8); y (4) ¿todas las lesiones están claramente separadas por una piel normal? En cada región (sí 0/no 6). Al asignar puntuaciones numéricas a estas variables, la intensidad de la enfermedad se puede cuantificar de una manera más clínicamente significativa en una escala abierta. Se puede calcular y seguir con el tiempo una puntuación total, así como las puntuaciones de las regiones seleccionadas elegidas para la intervención quirúrgica u 30 otra intervención.

**[0174]** En un caso, el tratamiento de la HS con un inhibidor del TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, se determina según la consecución de una HiSCR (respuesta clínica a la hidrosadenitis supurativa) del sujeto que se está tratando. La HiSCR se define como al 35 menos un 50 % de reducción en el recuento total de lesiones inflamatorias (nódulos inflamatorios) (recuento de AN) en un sujeto con relación al inicio, sin aumento en el recuento de abscesos y sin aumento en el recuento de fístulas drenantes. En un caso, el tratamiento de la HS en un sujeto se define como una reducción de al menos un 50 % en el recuento de la lesión inflamatoria (absceso y nódulo).

**[0175]** El sistema de puntuación HiSCR fue diseñado para evaluar la actividad de la hidradenitis supurativa en un sujeto afectado antes y después de un tratamiento. Se describe con más detalle en el Ejemplo 5 a 40 continuación.

**[0176]** En otro caso, el tratamiento de la HS con un inhibidor del TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano o una porción de unión al antígeno del mismo, se define como la consecución de una puntuación de 45 Evaluación global médica de hidradenitis supurativa (HS-PGA), o puntuación de HS-PGA, como se define a continuación, de claro (0), mínima (1) o leve (2), con una mejora (es decir, una reducción) desde la puntuación de HS-PGA basal de al menos 2 grados, opcionalmente, al final de un periodo de tratamiento (como la semana 16). La puntuación de HS-PGA basal es la puntuación de HS-PGA medida justo antes del comienzo del tratamiento, en la 50 que se compara la puntuación de HS-PGA obtenida después de un periodo de tratamiento. Tanto la puntuación basal de HS-PGA como la puntuación de HS-PGA obtenida después de un periodo de tratamiento se evalúan en función del siguiente sistema y criterios:

Sistema de puntuación de HS-PGA

Puntuación	Clasificación	Descripción
0	Claro	Sin abscesos, sin fístulas drenantes, sin nódulos
1	Mínimo	Sin abscesos, sin fístulas drenantes, sin nódulos inflamatorios, presencia de nódulos no inflamatorios

2	Leve	Sin abscesos ni fístulas drenantes, y menos de 5 nódulos inflamatorios, o Solo absceso o fístula drenante, y nódulos inflamatorios
3	Moderado	Sin abscesos ni fístulas drenantes, y al menos 5 nódulos inflamatorios, o Absceso simple o fístula drenante en presencia de nódulos inflamatorios, o Entre 2 y 5 abscesos o fístulas drenantes con o sin nódulos inflamatorios, hasta 10
4	Grave	Entre 2 y 5 abscesos y fístulas drenantes con o sin nódulos inflamatorios que son mayores que 10
5	Muy grave	Más de 5 abscesos o fístulas drenantes

**[0177]** El sistema de puntuación de HS-PGA se diseñó para su uso en la evaluación de la actividad de la hidradenitis supurativa antes y después de un tratamiento. Se trata de una puntuación de seis puntos que depende en parte de la presencia/ausencia de abscesos, fístulas drenantes y/o nódulos (inflamatorios o no inflamatorios) y, si están presentes, el alcance de dicha presencia.

La presente descripción también incluye un procedimiento para disminuir una puntuación de HS-PGA de un sujeto que comprende administrar un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, de forma que se induce la remisión parcial de la hidradenitis supurativa. En un caso, la presente descripción proporciona una mejora de al menos aproximadamente 2 grados en la puntuación de HS-PGA de un sujeto que tiene hidradenitis supurativa.

**[0178]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para mejorar la puntuación del DLQI de un sujeto. En un caso, la mejora en la puntuación del DLQI se determina al lograr una puntuación, por ejemplo, una puntuación estadísticamente significativa, correlacionada con «ausencia» o un «pequeño impacto» del estado de la enfermedad en el sujeto. En un caso, la mejora en la puntuación del DLQI se determina al lograr una mejora en la puntuación del DLQI del sujeto. Se proporcionan ejemplos de dichas mejoras en los ejemplos descritos en este documento.

**[0179]** Los procedimientos de tratamiento descritos en este documento pueden incluir la administración de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, a un sujeto para alcanzar un objetivo terapéutico, por ejemplo, tratamiento de la hidradenitis supurativa, o para alcanzar una respuesta clínica como se define en este documento. También se incluyen en el alcance de la presente descripción los usos de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, en la fabricación de un medicamento para lograr un objetivo terapéutico, por ejemplo, el tratamiento de la hidradenitis supurativa, aumento de la respuesta clínica como se define en la presente memoria, y/o el mantenimiento o mejora (reducción) de una HiSCR. Por lo tanto, cuando se describen los procedimientos en la presente memoria, también se pretende que sea parte de esta descripción que el uso del inhibidor del TNF $\alpha$  en la fabricación de un medicamento para el propósito del procedimiento también se considera dentro del alcance de la presente descripción. Asimismo, cuando se describe el uso de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, en la fabricación de un medicamento con el fin de lograr un objetivo terapéutico, los procedimientos de tratamiento que tienen el objetivo terapéutico también están destinados a ser parte de la presente descripción.

**[0180]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar un sujeto que tiene hidradenitis supurativa (HS) que comprende administrar un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, según un régimen de dosis variable múltiple, tal que se trate la HS, en el que el régimen de dosis variable múltiple comprende administrar una primera dosis de carga, administrar una segunda dosis de carga que es menor que la primera dosis de carga, y administrar una dosis de tratamiento que es menor que la segunda dosis de carga, en la que la dosis de tratamiento se administra al sujeto semanalmente.

**[0181]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar un sujeto que tiene hidradenitis supurativa (HS) que comprende administrar un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, según un régimen de dosis variable múltiple, tal que se trate la HS, en el que el régimen de dosis variable múltiple comprende administrar una primera dosis de carga, administrar una segunda dosis de carga que es menor que la primera dosis de carga, y administrar una dosis de tratamiento que es menor que la segunda dosis de carga, en la que la dosis de tratamiento se administra al sujeto cada dos semanas.

**[0182]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para disminuir el número de lesiones inflamatorias (recuento de AN) en un sujeto que tiene HS, dicho procedimiento que comprende administrar sistémicamente un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto,

tal que se reduce el recuento de AN. La disminución en el recuento de AN puede ser algo mayor al 10 %, por ejemplo, el recuento de AN puede reducirse al menos en un 50 % de reducción en el sujeto con respecto al recuento de AN basal. El sujeto también puede exhibir otras mejoras en la HS después del tratamiento con un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, anticuerpo anti-TNF $\alpha$ . Por ejemplo, el sujeto puede no tener un aumento en el recuento de abscesos y/o no tener un aumento en el recuento de fistulas drenantes después de la administración con el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo.

**[0183]** En un caso, el tratamiento de la hidradenitis supurativa se consigue administrando un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, a un sujeto que tiene hidradenitis supurativa, en el que el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra en un régimen de dosificación semanal o bisemanal, o cualquier combinación de los mismos. Los regímenes de dosificación bisemanales se pueden usar para tratar trastornos en los que la actividad del TNF $\alpha$  es perjudicial, y se describen con más detalle en la Solicitud de Estados Unidos n.º 10/163657 (US 20030235585). En un caso, la dosificación bisemanal incluye un régimen de dosificación en el que las dosis de un inhibidor del TNF $\alpha$  se administran a un sujeto cada dos semanas, por ejemplo, a partir de la semana 1. En un caso, la dosificación bisemanal incluye un régimen de dosificación en el que se administran dosis de un inhibidor del TNF $\alpha$  a un sujeto cada dos semanas consecutivamente durante un periodo de tiempo determinado, por ejemplo, 4 semanas, 8 semanas, 16 semanas, 24 semanas, 26 semanas, 32 semanas, 36 semanas, 42 semanas, 48 semanas, 52 semanas, 56 semanas o más, etc. La dosificación bisemanal o semanal se administra preferentemente por vía parenteral, que incluye por vía subcutánea. En un caso, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, se administra en una dosis de aproximadamente 40 mg por cada dosificación semanal o bisemanal. En un caso, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, es adalimumab. Se proporcionan ejemplos adicionales de regímenes de dosificación dentro del alcance de la descripción en el presente documento en los Ejemplos.

**[0184]** En un caso, el tratamiento de la hidradenitis supurativa se consigue usando procedimientos de tratamiento de dosificaciones variables múltiples. Ejemplos de dichos regímenes de dosificaciones variables múltiples se describen en la solicitud PCT n.º PCT/US05/12007. Por ejemplo, una dosis de carga de aproximadamente 160 y/o 80 mg de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, se puede administrar primero a un sujeto que tiene hidradenitis supurativa, seguido de una dosis de mantenimiento o de tratamiento de aproximadamente 40 mg.

**[0185]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento de tratamiento de la hidradenitis supurativa en un sujeto que comprende administrar una dosis de carga de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, al sujeto, en la semana 0, opcionalmente, otra dosis de carga en la semana 2. En un caso, la(s) dosis de carga se administra(n) en su totalidad en un día o se dividen en varios días (por ejemplo, divididas en dos días). En un caso, la(s) dosis de carga se administra(n) por vía subcutánea. Después de la administración de la(s) dosis de carga, una o más dosis de mantenimiento o de tratamiento del inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, se puede administrar al sujeto, en el que la dosis de mantenimiento o de tratamiento es aproximadamente la mitad o 1/4 de la cantidad de dosis de la(s) dosis de carga. En un caso, la dosis de mantenimiento o de tratamiento se administra al sujeto aproximadamente una o dos semanas después de la última dosis de carga. En un caso, la dosis de mantenimiento o de tratamiento se administra por vía subcutánea. Las dosis posteriores pueden administrarse siguiendo el mismo régimen o un régimen diferente de dosificación de mantenimiento o de tratamiento.

**[0186]** En un caso, se administran dos dosis de carga al sujeto. En un caso, la segunda dosis de carga es aproximadamente el 40-60 % de la primera dosis de carga inicial. En un caso, la dosis de tratamiento es aproximadamente el 40-60 % de la segunda dosis de carga.

**[0187]** En un caso, la primera dosis de carga es de aproximadamente 140-180 mg. Los números intermedios del intervalo indicado también se incluyen en la presente descripción, por ejemplo, 145-175 mg, 150-170 mg y 155-165 mg. En un caso, la primera dosis de carga es de aproximadamente 160 mg.

**[0188]** En un caso, la segunda dosis de carga es de aproximadamente 60-100 mg. Los números intermedios del intervalo indicado también se incluyen en la presente descripción, por ejemplo, 70-90 mg, 75-85 mg y 65-95 mg. En un caso, la segunda dosis de carga es de aproximadamente 80 mg.

**[0189]** En un caso, la dosis de tratamiento es de aproximadamente 30-50 mg. Los números intermedios del

intervalo indicado también se incluyen en la presente descripción, por ejemplo, 35-45 mg. En un caso, la dosis de tratamiento es de aproximadamente 40 mg.

**[0190]** En otro caso, la(s) dosis de carga del anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende aproximadamente 80 mg, y puede administrarse en la semana 0, seguido de al menos una dosis de mantenimiento del anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende aproximadamente 40 mg, administrados en un régimen de dosificación bisemanal, opcionalmente a partir de la semana 1. Como alternativa, en otro caso, la(s) dosis de carga del anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo comprende una primera dosis de aproximadamente 160 mg administrada en la semana 0, y una segunda dosis de carga de aproximadamente 80 mg administrada en la semana 2, seguida de al menos una dosis de mantenimiento del anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende aproximadamente 40 mg, administrado semanalmente a partir de entonces. En un caso, la dosis de mantenimiento se administra al sujeto comenzando aproximadamente en la semana 4 (en la que la semana 0 es la dosis de carga inicial).

**[0191]** En un caso, el sujeto se selecciona primero porque tiene HS y a continuación se le administra un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, según los procedimientos descritos en este documento.

**[0192]** La forma de dosificación unitaria como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Dichas formas de dosificación unitarias pueden ser un comprimido o píldora con una cantidad predeterminada de agentes terapéuticos, o un vial con agentes terapéuticos para reconstituirse con una solución para producir un producto farmacéutico de una concentración final predeterminada. La especificación para las formas de dosificación unitarias de la presente descripción está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico o profiláctico particular que debe lograrse, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de composición de dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

**[0193]** Los regímenes de dosificación descritos en la presente memoria pueden ajustarse (por ejemplo, en pacientes individuales) para proporcionar la respuesta óptima deseada, por ejemplo, manteniendo la remisión de la hidradenitis supurativa, teniendo en cuenta las enseñanzas de la presente invención.

**[0194]** Debe tenerse en cuenta que los valores de dosificación pueden variar según el tipo y la gravedad de la hidradenitis supurativa. Se entenderá además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos pueden ajustarse a lo largo del tiempo según las enseñanzas de la memoria descriptiva y la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y esas cantidades de dosificación y los intervalos indicados en la presente memoria son solo ejemplos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la invención reivindicada.

#### *Subpoblaciones*

**[0195]** La presente descripción proporciona usos y procedimientos para tratar ciertas subpoblaciones de pacientes con hidradenitis supurativa con un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo.

**[0196]** En un caso, el sujeto tiene lesiones de HS en al menos dos áreas anatómicas distintas antes del tratamiento.

**[0197]** En un caso, el sujeto tenía una respuesta inadecuada o era intolerante a los antibióticos orales para el tratamiento de su HS.

**[0198]** En un caso, el sujeto tiene un recuento de AN superior o igual a 3 al inicio del estudio, una mujer, un sujeto que tiene más de 40 años, un sujeto que es fumador o cualquier combinación de los mismos. En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar la hidradenitis supurativa de moderada a grave en un sujeto que comprende administrar al sujeto un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, de manera que se trata la hidradenitis supurativa de

moderada a grave. Los sujetos con hidradenitis supurativa de moderada a grave pueden recibir un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo, de modo que se trata la hidradenitis supurativa de moderada a grave y se previene el avance de la enfermedad. La presente descripción también proporciona el uso de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ ,  
 5 o una porción de unión al antígeno del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hidradenitis supurativa de moderada a grave en un sujeto que tiene hidradenitis supurativa de moderada a grave. En un caso, un paciente con hidradenitis supurativa de moderada a grave se define como un paciente que tiene una puntuación de HS-PGA no inferior a 3. En un caso, dichos pacientes no respondieron o no toleraron los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa. En un caso, estos pacientes han tenido un diagnóstico de  
 10 hidradenitis supurativa de moderada a grave durante al menos 6 meses antes de la medición basal de HS-PGA y tienen afectadas al menos dos áreas anatómicas distintas (por ejemplo, axila izquierda y derecha, o axila izquierda y pliegue inguinal-crural izquierdo).

**[0199]** En un caso, la presente descripción proporciona un artículo de fabricación que comprende  
 15 adalimumab y un prospecto, en el que el prospecto indica que el adalimumab puede usarse para tratar la hidradenitis supurativa en pacientes que tienen una puntuación de HS-PGA no inferior a 3, que no responden o son intolerantes a los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa, y/o que han tenido un diagnóstico de hidradenitis supurativa de moderada a grave durante al menos 6 meses antes de la medición basal de HS-PGA, y tienen afectadas al menos dos áreas anatómicas distintas (por ejemplo axila izquierda y derecha, o  
 20 axila izquierda y pliegue inguinal-crural izquierdo).

#### *Artículos de fabricación*

**[0200]** La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica envasada en la que el  
 25 inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, se envasa dentro de un kit o un artículo de fabricación. El kit o artículo de fabricación de la presente descripción contiene materiales útiles para el tratamiento, que incluyen la inducción y/o remisión, prevención y/o diagnóstico de la hidradenitis supurativa. El kit o artículo de fabricación comprende un contenedor y una etiqueta o prospecto o material impreso sobre o asociado con el contenedor que proporciona información con respecto al uso del inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un  
 30 anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , para el tratamiento de la hidradenitis supurativa.

**[0201]** Un kit o artículo de fabricación se refiere a un producto envasado que comprende componentes con los que administrar un inhibidor del TNF $\alpha$  para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. El kit preferentemente comprende una caja o contenedor que contiene los componentes del kit. La caja o el contenedor tienen fijados a  
 35 etiqueta o una etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos, que incluye un protocolo para administrar el inhibidor del TNF $\alpha$ . La caja o contenedor contiene componentes de la presente descripción que están contenidos preferentemente dentro de contenedores de plástico, polietileno, polipropileno, etileno o propileno. Los recipientes pueden ser tubos o botellas con tapón. El kit también puede incluir instrucciones para administrar el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  de la presente descripción. En un caso, el kit de la presente descripción incluye la  
 40 formulación que comprende el anticuerpo humano adalimumab (o D2E7), como se describe en PCT/IB03/04502 y en la Solicitud de Estados Unidos n.º 10/222140.

**[0202]** El término «prospecto» se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación,  
 45 administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto al uso de dichos productos terapéuticos.

**[0203]** En un caso, el artículo de fabricación de la presente descripción comprende (a) un primer contenedor con una composición contenida en el mismo, en el que la composición comprende un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ ; y (b) un prospecto que indique que el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  puede usarse para reducir los signos  
 50 y síntomas e inducir y mantener la remisión de la hidradenitis supurativa. En un caso preferido, la etiqueta o prospecto indica que el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , se usa para tratar la hidradenitis supurativa.

**[0204]** En un caso, la presente descripción presenta un kit que comprende un número suficiente de  
 55 contenedores para proporcionar dosis tanto de carga como de tratamiento del inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ . Por ejemplo, el kit puede contener al menos siete contenedores que contienen aproximadamente 40 mg de un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo. Siete contenedores que contienen cada uno 40 mg de un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , por ejemplo, podrían proporcionar suficiente anticuerpo para una dosis de carga de aproximadamente 160 mg (4 x 40 mg), una dosis de carga de

aproximadamente 80 mg (2 x 40 mg) y una dosis de tratamiento de aproximadamente 40 mg.

**[0205]** Los contenedores adecuados para el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, incluidas jeringas precargadas, plumas, incluyendo plumas autoinyectables, etc. Los contenedores pueden formarse a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El contenedor contiene una composición que, por sí misma o cuando se combina con otra composición, es eficaz para tratar, prevenir y/o diagnosticar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril.

**[0206]** En un caso, el artículo de fabricación comprende un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, y una etiqueta o prospecto que indica a un sujeto que se administrará el inhibidor del TNF $\alpha$  sobre el uso del inhibidor del TNF $\alpha$  para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. La etiqueta puede estar en cualquier lugar dentro o sobre el artículo de fabricación. En un caso, el artículo de fabricación comprende un contenedor, tal como una caja, que comprende el inhibidor del TNF $\alpha$  y un prospecto o etiqueta que proporciona información relativa al uso del inhibidor del TNF $\alpha$  para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. En otro caso, la información se imprime en una etiqueta que se encuentra en el exterior del artículo de fabricación, en una posición que es visible para posibles compradores.

**[0207]** En un caso, la etiqueta o prospecto de la presente descripción informa a un lector, que incluye un sujeto, por ejemplo, un comprador, que se administrará el inhibidor del TNF $\alpha$  para el tratamiento, que el inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  tal como adalimumab, es un tratamiento indicado de la hidradenitis supurativa, que incluye la enfermedad de moderada a gravemente activa en pacientes adultos.

**[0208]** En un caso, la etiqueta o prospecto describe ciertas poblaciones de pacientes que pueden responder favorablemente al inhibidor del TNF $\alpha$  dentro del artículo de fabricación. Por ejemplo, la etiqueta o prospecto puede indicar que el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , por ejemplo, adalimumab, se puede usar para tratar la hidradenitis supurativa en pacientes que no han respondido o no toleran los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa.

**[0209]** En un caso, la etiqueta o prospecto de la presente descripción describe ciertos beneficios terapéuticos del anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , por ejemplo, adalimumab, que incluyen síntomas específicos de la hidradenitis supurativa que se pueden reducir usando el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , por ejemplo, adalimumab. Debe observarse que el prospecto también puede contener información relativa a otros trastornos que son tratables usando el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$ , por ejemplo, adalimumab. La información descrita en el presente documento que se proporciona en una etiqueta o prospecto y se refiere a otros trastornos, es decir, enfermedades distintas de la hidradenitis supurativa, también se incluyen dentro del alcance de la presente descripción. El prospecto de la presente descripción puede indicar que TNF $\alpha$  adicional en el cuerpo puede atacar los tejidos normales del cuerpo y causar inflamación, especialmente en los tejidos de los huesos, el cartílago, las articulaciones y el tracto digestivo. El prospecto de la presente descripción también puede indicar que el adalimumab ayuda a reducir los signos y síntomas de las enfermedades inmunitarias, incluidas la artritis reumatoide y psoriásica (dolor y articulaciones inflamadas), la espondilitis anquilosante (rigidez matutina y dolor de espalda) y la psoriasis (dolor abdominal y diarrea).

**[0210]** En otro caso, el prospecto de la presente descripción describe la dosis y la administración de adalimumab, para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. La etiqueta puede indicar que el inicio de la terapia incluye una dosis de carga de aproximadamente 160 mg y 80 mg administrados en las semanas 0 y 2, respectivamente. La etiqueta también puede indicar que la dosis de mantenimiento para el tratamiento de la hidradenitis supurativa con adalimumab es de aproximadamente 40 mg cada semana a partir de entonces, tal como a partir de la semana 4. Como alternativa, la etiqueta puede indicar que el inicio de la terapia incluye una dosis de carga de aproximadamente 80 mg administrada en la semana 0, seguida de dosis de mantenimiento de aproximadamente 40 mg cada dos semanas a partir de entonces, tal como a partir de la semana 1. Independientemente del régimen de dosificación inicial del tratamiento, la etiqueta también puede indicar que se administren dosis de mantenimiento adicionales a aproximadamente 40 mg cada dos semanas. En otro caso, la etiqueta o prospecto de la presente descripción indica que el inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, adalimumab) se administra por inyección subcutánea.

**[0211]** La etiqueta o el prospecto de la presente descripción también pueden proporcionar información a sujetos que recibirán adalimumab con respecto a usos de combinación con otros agentes terapéuticos de la hidradenitis supurativa para fines de seguridad y eficacia.

**[0212]** La etiqueta o el prospecto de la presente descripción pueden contener advertencias y precauciones con respecto al uso del inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  tal como adalimumab. En un caso, la información proporcionada en la etiqueta o en el prospecto describe la superinfección de las lesiones por hidradenitis supurativa y/o el brote cístico pilonidal.

5

**[0213]** La etiqueta o el prospecto de la presente descripción pueden contener información sobre el uso del inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  tal como adalimumab, en estudios clínicos para la hidradenitis supurativa. En un caso, la etiqueta de la presente descripción describe los estudios descritos en este documento como Ejemplos 1 a 2, como un todo o en parte. La etiqueta de la presente descripción también

10

puede indicar que el perfil de seguridad para pacientes con hidradenitis supurativa tratados con HUMIRA<sup>®</sup> fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con otras indicaciones tratables con HUMIRA<sup>®</sup>, tales como artritis reumatoide.

La etiqueta de la presente descripción puede contener información con respecto a la farmacodinámica del inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  tal como adalimumab.

15

**[0214]** En un caso de la presente descripción, el kit comprende un inhibidor del TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo, una segunda composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico adicional, e instrucciones para la administración de ambos agentes para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. Las instrucciones pueden describir cómo, por ejemplo, subcutáneamente, y cuando, por ejemplo, en la semana 0, semana 2, y semanalmente

20

o bisemanalmente a partir de entonces, se administrarán las dosis de anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  y/o el agente terapéutico adicional a un sujeto para su tratamiento.

**[0215]** Otro aspecto de la presente descripción se refiere a kits que contienen una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  y un vehículo farmacéuticamente aceptable y una o más composiciones farmacéuticas adicionales que comprenden cada una un fármaco útil para tratar un trastorno relacionado con el TNF $\alpha$  (como la hidradenitis supurativa) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, el kit comprende una única composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , uno o más fármacos útiles para tratar un trastorno relacionado con el TNF $\alpha$  (como la hidradenitis supurativa) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los kits contienen además instrucciones para dosificar las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un trastorno relacionado con el TNF $\alpha$  (como la hidradenitis supurativa).

30

**[0216]** El paquete o kit alternativamente puede contener el inhibidor del TNF $\alpha$  y se puede promover para su uso, ya sea dentro del paquete o por la información que lo acompaña, para los usos o el tratamiento de la hidradenitis supurativa. Los productos farmacéuticos o kits envasados además pueden incluir un segundo agente (como se describe en la presente memoria) envasado o promovido conjuntamente con instrucciones para usar el segundo agente con un primer agente (como se describe en este documento).

35

#### *Agentes terapéuticos adicionales*

**[0217]** Los inhibidores del TNF $\alpha$ , que incluyen anticuerpos de TNF $\alpha$ , o porciones de unión al antígeno de los mismos, pueden usarse en los procedimientos, usos y composiciones de la presente descripción, ya sea solos o en combinación con un agente terapéutico adicional. Debe entenderse que los inhibidores del TNF $\alpha$  pueden usarse solos o en combinación con un agente adicional, por ejemplo, un agente terapéutico, siendo seleccionado dicho agente adicional por el experto en la materia para su fin previsto. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en la técnica como útil para tratar la enfermedad o afección que está siendo tratada por los inhibidores del TNF $\alpha$ . El agente adicional también puede ser un agente que confiere un atributo beneficioso a la composición terapéutica, por ejemplo, un agente que altera la viscosidad de la composición.

40

45

**[0218]** Además, se debe entender que las combinaciones que se incluirán en esta descripción son aquellas combinaciones útiles para su propósito previsto. Los agentes indicados a continuación son ilustrativos para los fines y no están destinados a ser limitantes. Las combinaciones, que son parte de esta descripción, pueden ser los inhibidores del TNF $\alpha$  de la presente descripción y al menos un agente adicional seleccionado de las listas a continuación. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ejemplo, dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición formada puede realizar su función prevista.

50

55

**[0219]** Los inhibidores del TNF $\alpha$  descritos en este documento pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos adicionales tales como un fármaco antirreumático modificador de enfermedad (DMARD) o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o un esteroide o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos preferidos de un DARED son hidroxiclороquina, leflunomida, metotrexato, oro parenteral, oro oral y sulfasalazina. Los ejemplos

preferidos de fármaco(s) antiinflamatorio(s) no esteroideo(s), también denominados AINE, incluyen fármacos como el ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son corticosteroides que incluyen prednisolona; los efectos secundarios bien conocidos del uso de esteroides se pueden reducir o incluso eliminar disminuyendo la dosis de esteroides requerida cuando se tratan pacientes en combinación con inhibidores del TNF $\alpha$  descritos en este documento.

**[0220]** Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos en la cascada inflamatoria autoinmune y posteriormente; los ejemplos preferidos incluyen antagonistas del TNF tales como receptores del TNF p55 o p75 solubles, derivados de los mismos, (TNFRlgG p75 (ENBREL™) o TNFRlgG p55 (Lenercept), anticuerpos quiméricos, humanizados o humanos del TNF, o un fragmento de los mismos, incluido infliximab (REMICADE®, Johnson and Johnson; descrito en la Patente de Estados Unidos n.º 5.656.272), PSORIASIS P571 (un anticuerpo IgG4 monoclonal humanizado anti-TNF-alfa), PSORIASIS P 870 (un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF-alfa), un dAb anti-TNF (Peptech), SIMPONI® (golimumab, también conocido como como CNTO 148; Centocor Ortho Biotech, véase documento WO 02/12502), y adalimumab (HUMIRA®, Abbott Laboratories, un mAb anti-TNF humano, descrito en la patente US 6.090.382 como D2E7). Anticuerpos dirigidos contra el TNF adicionales que pueden usarse en la presente descripción se describen en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.593.458; 6.498.237; 6.451.983; y 6.448.380. Otras combinaciones que incluyen inhibidores de la enzima convertora de TNF $\alpha$  (TACE); inhibidores de la IL-1 (inhibidores de la enzima convertora de la interleuquina-1, IL-1RA, etc.) pueden ser efectivos por la misma razón. Otras combinaciones preferidas incluyen interleuquina 11. Otra combinación preferida son otros elementos clave de la respuesta autoinmune que pueden actuar en paralelo a, dependientes de o en concierto con la función de inhibidores del TNF $\alpha$ ; son especialmente preferidos los antagonistas de IL-18 que incluyen anticuerpos de IL-18 o receptores de IL-18 solubles o proteínas de unión a IL-18. Todavía otra combinación preferida son inhibidores de PSORIASIS 4 no mermantes. Aún otras combinaciones preferidas incluyen antagonistas de la vía coestimuladora PSORIASIS 80 (B7.1) o PSORIASIS 86 (B7.2) que incluyen anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonistas.

**[0221]** Los inhibidores del TNF $\alpha$  usados en la presente descripción también pueden combinarse con agentes, tales como metotrexato, 6-MP, azatioprina sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, cloroquinina/hidroxicloroquinina, pencilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, coquicina, corticosteroides (oral, inhalados e inyección local), agonistas del adrenoreceptor beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetilo, leflunomida, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides como prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias como TNF $\alpha$  o IL-1 (por ejemplo, IRAK, NIK, IKK, p38 o inhibidores de MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertora de IL-1 $\beta$ , inhibidores de la enzima convertora de TNF $\alpha$  (TACE), inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasas, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, receptores de citoquinas solubles y derivados de los mismos (por ejemplo, receptores de TNF p55 o p75 solubles y los derivados p75 TNFRlgG (Enbrel™ y p55 TNFRlgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas inflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 y TGF $\beta$ ), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxcloroquinina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, oro, tiomalato de sodio, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, ácido fólico, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolac, diclofenaco sódico, oxaprozina, clorhidrato de oxiclona, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, recombinante humano, clorhidrato de tramadol, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato de sodio, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, glucosamina sulf/condroitina, clorhidrato de amitriptilina, sulfadiazina, clorhidrato de oxiclona/acetaminofeno, clorhidrato de olopatadina, misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, TRAMPA IL-1, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-18, anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC- 485, PSORIASIS C-801 y Mesopram.

**[0222]** Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la hidradenitis supurativa con los que se puede combinar el inhibidor del TNF $\alpha$  de la presente descripción incluyen los siguientes: agentes antisépticos y antitranspirantes (por ejemplo, 6,25 % de cloruro de aluminio hexahidratado en etanol absoluto), terapia antiinflamatoria o antiandrogénica tal como tetraciclina, triamcinolona intralesional o finasterida.

**[0223]** Los anticuerpos descritos en la presente memoria, o partes de unión al antígeno de los mismos, también pueden combinarse con agentes, tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetilo, leflunomida, AINE, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de

fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF $\alpha$  o IL-1 (por ejemplo, IRAK, NIK, IKK, p38 o inhibidores de MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertora de IL-1 $\beta$ , inhibidores de la enzima convertora de TNF $\alpha$ , inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de 5 quinasa, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, receptores de citoquinas solubles y sus derivados (por ejemplo, receptores de TNF p55 o p75 solubles, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 y TGF $\beta$ ).

10 **[0224]** Los ejemplos adicionales de agentes terapéuticos para la hidradenitis supurativa en los que se puede combinar un inhibidor del TNF $\alpha$  incluyen los siguientes: combinaciones de antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, D2E7 (Publicación PCT n.º WO 97/29131; HUMIRA<sup>®</sup>), Ca2 (REMICADE<sup>®</sup>), PSORIASIS P 571, construcciones de TNFR-Ig, (TNFR1g p75 (ENBREL<sup>™</sup>) e inhibidores de TNFR1g p55 (LENERCEPT) e inhibidores de PDE4. Los inhibidores del TNF $\alpha$  descritos en este documento se pueden combinar con corticosteroides, por ejemplo, budesónido y dexametasona. Los inhibidores del TNF $\alpha$  descritos en el presente documento también se pueden combinar con agentes como la sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico y olsalazina, y agentes que interfieren con la síntesis o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertora de IL-1 $\beta$  e IL-1ra. Los inhibidores del TNF $\alpha$  también se pueden usar con inhibidores de la señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa 6-mercaptopurinas. Los inhibidores del TNF $\alpha$  se pueden combinar con IL-12. Los inhibidores del TNF $\alpha$  se pueden combinar con mesalamina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, infliximab, succinato sódico de metilprednisolona, difenoxilato/atrop sulfato, clorhidrato de loperamida, metotrexato, omeprazol, folato, ciprofloxacina/dextrosa-agua, hidrocodona bitartrato/apap, clorhidrato de tetraciclina, fluocinonida, metronidazol, timerosal/ácido bórico, colestiramina/sacarosa, clorhidrato de ciprofloxacina, sulfato de hiosciamina, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de oxycodona/acetaminofén, clorhidrato de prometazina, fosfato de sodio, sulfametoxazol/trimetoprima, celecoxib, policarbofilo, napsilato de propoxifeno, hidrocortisona, multivitaminas, balsalazida de disodio, fosfato de codeína/apap, clorhidrato de colesevelam, cianocobalamina, ácido fólico, levofloxacina, metilprednisolona, natalizumab e interferón-gamma.

30 **[0225]** Los inhibidores del TNF $\alpha$  también se pueden combinar con agentes, como alemtuzumab, dronabinol, Unimed, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliproden, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, a-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, antagonistas de los receptores de quimioquinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC.CBD (agonista de cannabinoides) MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo anti-receptor de IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimótido, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de interferón gamma, agonistas de IL-4 y el anticuerpo IL-6 humanizado tocilizumab.

40 **[0226]** En otro caso más, la presente descripción incluye un artículo de fabricación o un procedimiento que comprende la combinación de un inhibidor del TNF $\alpha$  y un agente antibiótico o antiinfeccioso. Los agentes antiinfecciosos incluyen aquellos agentes conocidos en la técnica para tratar infecciones víricas, fúngicas, parasitarias o bacterianas. El término «antibiótico», como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia química que inhibe el crecimiento de microorganismos o los mata. Por este término están abarcados antibióticos producidos por un microorganismo, así como antibióticos sintéticos (por ejemplo, análogos) conocidos en la técnica. Los antibióticos incluyen, pero no están limitados a, claritromicina (BIAXIN<sup>®</sup>), ciprofloxacina (CIPRO<sup>®</sup>) y metronidazol (FLAGYL<sup>®</sup>).

50 **[0227]** Cualquiera de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente, solos o en combinación con los mismos, se puede administrar a un sujeto que padece hidradenitis supurativa, en combinación con el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  usando un régimen de tratamiento de dosis variable múltiple. En un caso, cualquiera de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente, solos o en combinación con los mismos, puede administrarse a un sujeto que padece hidradenitis supurativa además de un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  para tratar otro trastorno relacionado con el TNF $\alpha$ , tal como artritis reumatoide. Debe entenderse que en terapia de combinación se pueden usar agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente, pero también se pueden usar en otras indicaciones descritas en la presente memoria en las que se desea un efecto beneficioso.

55 **[0228]** La combinación de agentes usados dentro de los procedimientos y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria puede tener un efecto terapéutico aditivo o sinérgico sobre la(s) afección(es) o enfermedad(es) objetivo para el tratamiento. La combinación de agentes usados dentro de los procedimientos o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también puede reducir un efecto perjudicial

asociado con al menos uno de los agentes cuando se administra solo o sin el otro agente o agentes de la composición farmacéutica particular. Por ejemplo, la toxicidad de los efectos secundarios de un agente puede ser atenuada por otro agente de la composición, permitiendo de este modo una dosificación más alta, mejorando el cumplimiento del paciente y mejorando el resultado terapéutico. Los efectos, beneficios y ventajas aditivos o sinérgicos de las composiciones se aplican a clases de agentes terapéuticos, ya sean clases estructurales o funcionales, o a los propios compuestos individuales.

#### **IV. Eficacia del inhibidor del TNF $\alpha$**

10 **[0229]** La presente descripción también proporciona procedimientos para determinar si un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) es eficaz para tratar la hidradenitis supurativa en un sujeto. Dichos procedimientos se pueden usar para determinar la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$ , que incluye aquellos que son desconocidos o no confirmados por tener dicha eficacia. Usando los procedimientos descritos en el presente documento, pueden determinarse o confirmarse inhibidores del TNF $\alpha$  15 eficaces (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo), y, posteriormente, usarse en el procedimiento de tratamiento de la hidradenitis supurativa.

**[0230]** La eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) para el tratamiento de la hidradenitis supurativa en un paciente o población de pacientes que 20 tiene hidradenitis supurativa, se puede evaluar determinando el porcentaje de la población de pacientes en la que se ha logrado una respuesta clínica después de la administración del inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un inhibidor del TNF $\alpha$  candidato o de prueba).

**[0231]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para determinar la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$ , que incluye un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, para tratar la hidradenitis supurativa 25 en un sujeto, usando la puntuación de HS-PGA para evaluar la proporción de sujetos tratados que han logrado una respuesta clínica definida anteriormente. Como alternativa, o además, el sistema de puntuación HiSCR, el DLQI, y la escala de Sartorius también pueden usarse para determinar la eficacia.

30 **[0232]** En ciertos casos, un inhibidor del TNF $\alpha$  candidato (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) es eficaz para tratar la hidradenitis supurativa si al menos aproximadamente el 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 % o más pacientes tratados alcanzan una respuesta clínica estadísticamente significativa (en comparación con el tratamiento con placebo), como se define en este documento en base a la puntuación HS-PGA. Los intervalos de valores que usan una combinación de 35 cualquiera de los valores citados anteriormente como límites superior e inferior están destinados a ser incluidos en el alcance de la presente descripción.

**[0233]** El DLQI es un instrumento validado adicional utilizado para evaluar las limitaciones funcionales relacionadas con dermatología. Las características del DLQI incluyen: (1) diez artículos en un intervalo general de 40 puntuación de 0-30; las puntuaciones más altas representan un mayor deterioro de la calidad de vida y las puntuaciones más bajas representan un menor deterioro de la calidad de vida; (2) propiedades bien indicadas de fiabilidad y validez para la puntuación total del DLQI en un entorno de dermatología (véase Badia y col., (1999) Br J Dermatol 141: 698; Finlay y col., (1994) Clin Exp Dermatol 19: 210; y Shikiar y col., (2003) Health and Quality of Life Outcomes 1:53); (3) seis subcategorías: síntomas y sensaciones; actividades diarias; ocio; trabajo/escuela; 45 relaciones personales; y tratamiento; y, (4) todos los datos son valores observados. Los pacientes que suspendieron antes del punto de tiempo no se incluyeron en este análisis.

**[0234]** Los intervalos de las puntuaciones del DLQI se pueden evaluar para su correspondencia con las categorías de impacto de la enfermedad. 50

**[0235]** En ciertos casos, la puntuación del DLQI también puede usarse como un índice para medir la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$  en un paciente o población de pacientes con hidradenitis supurativa, en la que la mejoría media en una población de pacientes tratados en sus puntuaciones del DLQI que es estadísticamente significativa (comparada con el placebo) indica que el inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de 55 unión al antígeno del mismo) es eficaz para tratar la hidradenitis supurativa. En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para determinar si un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano es eficaz para tratar la hidradenitis supurativa.

**[0236]** En ciertos casos, la puntuación del dolor VAS también puede usarse como un índice para medir la

eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  o una porción de unión al antígeno del mismo) en un paciente o población de pacientes con hidradenitis supurativa, en el que la media de mejoría estadísticamente significativa (en comparación con el placebo) dentro de una población de pacientes tratados en sus puntuaciones VAS para el dolor que es al menos del 30 % indica que el inhibidor del TNF $\alpha$  es eficaz para tratar la hidradenitis supurativa. En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para determinar si un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano es eficaz para tratar la hidradenitis supurativa basándose en la mejora en la puntuación VAS para el dolor.

**[0237]** En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento para tratar la hidradenitis supurativa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, de manera que se trate la hidradenitis supurativa, en la que el inhibidor del TNF $\alpha$  eficaz, por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, se identifica previamente como que alcanza una respuesta clínica estadísticamente significativa dentro de un paciente o población de pacientes.

**[0238]** En un caso, al menos aproximadamente el 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 % o más de los pacientes tratados logran una respuesta clínica como se define en el presente documento.

**[0239]** Los expertos en la materia entenderán que los puntos de tiempo para determinar la eficacia dependen del tipo de eficacia que se determine, por ejemplo, el tratamiento de la hidradenitis supurativa. En un caso, las mediciones en las puntuaciones, por ejemplo, la puntuación de HS-PGA de un sujeto, pueden medirse con respecto a la puntuación de referencia del sujeto. En general, una línea basal se refiere a una medición o puntuación de un paciente antes del tratamiento, es decir, la semana 0. En ciertos casos, sin embargo, también se pueden incluir otros puntos de tiempo como punto de partida para determinar la eficacia.

**[0240]** Los pacientes o poblaciones de pacientes descritos en los procedimientos de la presente descripción generalmente se seleccionan basándose en características comunes, tales como, pero sin limitación, sujetos diagnosticados con hidradenitis supurativa. Dicho paciente o población de pacientes sería apropiado para determinar la eficacia del inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) para tratar la hidradenitis supurativa en la población de pacientes dada. En un caso, los pacientes o población de pacientes es una población adulta, por ejemplo, mayores de 17 años o mayores de 18 años. En ciertos casos, el paciente o la población de pacientes tiene un diagnóstico de hidradenitis supurativa de moderada a grave durante al menos 6 meses antes de la medición basal de HS-PGA, y tenía afectadas al menos dos áreas anatómicas distintas (por ejemplo, axila izquierda y derecha; axila y pliegue inguinal-crural izquierdo). En un caso, los sujetos no respondieron o no toleraron los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa. En un caso, los sujetos tienen una puntuación de HS-PGA de 3 o mayor.

**[0241]** En un caso, los procedimientos de la presente descripción se usan para determinar si un inhibidor del TNF $\alpha$  es un inhibidor del TNF $\alpha$  eficaz (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) con respecto a una población de pacientes a la que ya se le ha administrado el inhibidor del TNF $\alpha$ . Dicha población de pacientes puede preseleccionarse según características comunes, por ejemplo, la puntuación de HS-PGA, y puede que ya se le haya dado el inhibidor del TNF $\alpha$ . La administración del inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) puede realizarse o no por la misma persona con experiencia ordinaria que está determinando la eficacia del inhibidor del TNF $\alpha$  según las enseñanzas de la memoria descriptiva.

**[0242]** En un caso, los procedimientos de la presente descripción comprenden administrar el inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) a los sujetos de una población de pacientes y determinar la eficacia del inhibidor del TNF $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión al antígeno del mismo) mediante la determinación de cambios, mejoras, mediciones, etc., usando las puntuaciones de HS-PGA de la población de pacientes en comparación con los ejemplos expuestos a continuación.

**[0243]** Además, aunque algunos procedimientos se describen en términos de poblaciones de pacientes, los procedimientos de eficacia descritos en este documento también pueden aplicarse a sujetos individuales. Por ejemplo, un procedimiento para determinar la eficacia puede comprender determinar si un sujeto que tiene hidradenitis supurativa, y que está en un régimen de dosificación que comprende un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano, es capaz de alcanzar una respuesta clínica como se define en el presente documento, para determinar si el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano es un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano eficaz.

En un caso, si el sujeto es capaz de alcanzar una respuesta clínica como se define en este documento durante al menos aproximadamente 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42, 48, 52, 56 semanas o más, entonces el anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano es eficaz para tratar la hidradenitis supurativa.

5 **[0244]** Los ejemplos y descubrimientos descritos en este documento son representativos de un inhibidor del TNF $\alpha$ , es decir, adalimumab, que es eficaz para tratar la hidradenitis supurativa. Como tal, los estudios y resultados descritos en la sección de Ejemplos de la presente memoria se pueden usar como guía para determinar la eficacia de un inhibidor del TNF $\alpha$ , es decir, si un inhibidor del TNF $\alpha$  es un inhibidor eficaz del TNF $\alpha$  para el tratamiento de la hidradenitis supurativa. En un caso, los procedimientos descritos en este documento para determinar la eficacia  
10 pueden usarse para determinar si un inhibidor del TNF $\alpha$  es bioequivalente a otro inhibidor del TNF $\alpha$ .

**[0245]** En un caso, el artículo de fabricación de la presente descripción comprende instrucciones con respecto a cómo determinar la eficacia del inhibidor del TNF para el tratamiento de la hidradenitis supurativa.

15 **[0246]** La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera.

## EJEMPLOS

20 **Ejemplo 1 Seguridad y eficacia del adalimumab en sujetos con hidradenitis supurativa (HS) crónica de moderada a grave**

**[0247]** Este ejemplo demuestra que los anticuerpos anti-TNF $\alpha$ , tales como el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano, adalimumab, son eficaces y seguros para tratar pacientes humanos con hidradenitis supurativa (HS), especialmente  
25 pacientes humanos con hidradenitis supurativa crónica de moderada a grave.

**[0248]** En este ensayo clínico de Fase II, los pacientes cualificados con hidradenitis supurativa se asignaron al azar primero en tres grupos de tratamiento en una proporción 1:1:1: (1) inyecciones subcutáneas (sc) semanales de aproximadamente 40 mg de adalimumab (40 mg qwk); (2) inyección sc bisemanalmente de aproximadamente  
30 40 mg de adalimumab (40 mg eow); y (3) placebo correspondiente sin inyección de adalimumab. A continuación se describen más detalles sobre los tres grupos de tratamiento. La asignación al azar se estratificó por estadificación de Hurley (III frente a I o II) para HS.

**[0249]** Este periodo del estudio (Periodo 1) se realizó durante 16 semanas, como un periodo de tratamiento  
35 doble ciego controlado por placebo para evaluar la eficacia y la seguridad. A continuación se invitó a los pacientes a participar en un periodo de seguimiento abierto de 36 semanas (Periodo 2), en el que todos los pacientes recibieron adalimumab abierto (40 mg eow) sc inyectable para una evaluación de seguridad y eficacia a largo plazo (ver el Ejemplo 2 a continuación). Los pacientes que habían recibido placebo en el Periodo 1 recibieron una dosis inicial ciega de 80 mg de adalimumab en la semana 16, y los pacientes que habían recibido terapia activa en el Periodo 1  
40 recibieron placebo ciego en la semana 16. Los pacientes con puntuaciones HS-PGA  $\geq 3$  (moderada o peor) en las semanas 28 o 31 también tenían la opción de aumentar la dosis a 40 mg de adalimumab semanalmente. Aquellos cuya dosis aumentó permanecieron en la dosificación ew para el resto del estudio.

### *Estudio de grupos de tratamiento*

45 **[0250]** Grupo A (Adalimumab 40 mg ew): los sujetos asignados al azar al Grupo A recibieron una dosis de carga de adalimumab 160 mg en la semana 0 y adalimumab 80 mg en la semana 2, seguidos de adalimumab 40 mg semanalmente a partir de la semana 4 hasta la semana 15.

50 **[0251]** Grupo B (Adalimumab 40 mg eow): los sujetos asignados al azar al Grupo B recibieron una dosis de carga de adalimumab 80 mg en la semana 0, seguida de adalimumab 40 mg eow a partir de la semana 1 hasta la semana 15.

**[0252]** Grupo C (placebo): los sujetos asignados al azar al Grupo C recibieron placebo correspondiente  
55 administrado semanalmente, a partir de la semana 0 hasta la semana 15.

**[0253]** En el caso de que un paciente tuviera una lesión dolorosa aguda, los investigadores tenían la opción de intervenir con una inyección de suspensión de acetona triamcinolona intralesional o la realización de una incisión y su drenaje. Se permitieron dos intervenciones permitidas por el protocolo durante el Periodo 1. Los

pacientes que requirieron más de dos intervenciones durante el Periodo 1 debían suspenderse del estudio.

*Población*

5 **[0254]** Los sujetos cualificados eran hombres y mujeres  $\geq 18$  años, tenían un diagnóstico de hidradenitis supurativa de moderada a grave (puntuación de HS-PGA de moderada o peor; consulte la Tabla 1 para el Sistema de puntuación de HS-PGA) durante al menos 6 meses antes del inicio del estudio con afectación de al menos dos áreas anatómicas distintas (por ejemplo, axila izquierda y derecha; o axila izquierda y pliegue inguinal-crural izquierdo). Los sujetos deben haber sido insensibles o intolerantes a los antibióticos orales para el tratamiento de su hidradenitis supurativa. Además, se requirió que los sujetos cualificados tuvieran una puntuación de hidradenitis supurativa-PGA de 3 o mayor. Los pacientes que habían recibido tratamiento previo con cualquier terapia anti-TNF, incluidos adalimumab, infliximab o etanercept, se excluyeron del estudio. También se excluyen los pacientes que utilizaron terapias sistémicas no biológicas (distintas de ciertos antibióticos orales permitidos) para la HS dentro de las 4 semanas previas a la visita inicial.

15 **[0255]** Se permitió el uso de la siguiente terapia antibiótica oral y/o tópica para la HS si los pacientes habían recibido una dosis estable durante  $\geq 4$  semanas antes de la visita inicial y la dosis permaneció estable durante el estudio: clindamicina tópica al 1 % bid; Tetraciclina (hasta 500 mg po bid); Doxiciclina (hasta 100 mg po bid); o Minociclina (hasta 100 mg po bid).

20 **[0256]** Más específicamente, los criterios de inclusión del paciente incluyeron adultos con hidradenitis supurativa estable de moderada a grave. Los pacientes también debían haberse sometido a una prueba negativa de rayos X de tórax y PPD en la evaluación. Si un participante tenía una reacción ulcerosa previa a la colocación de PPD y/o la radiografía de tórax consistente con una exposición previa a la tuberculosis, el participante tuvo que 25 iniciar o tener documentado el completamiento de un ciclo de terapia contra la tuberculosis. Los participantes debían tener la capacidad de administrarse inyecciones subcutáneas y, en general, gozar de buena salud.

**[0257]** Los criterios de exclusión del paciente incluyeron pacientes que tenían terapia previa con anti-TNF y terapia con antibióticos inestables para HS. Los criterios de exclusión también requirieron el lavado de 30 medicamentos para otros tratamientos de HS. Los criterios de exclusión del paciente incluyeron además la exposición previa a Tysabri® (natalizumab), infección reciente que requirió tratamiento, cualquier evento o afección médica significativa que pudiera poner a los pacientes en riesgo de participación, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o que estuvieran considerando quedarse embarazadas durante el estudio, un historial de cáncer, excepto el cáncer de piel tratado con éxito, y cualquier historial reciente de abuso de drogas o alcohol.

35 **[0258]** Los sitios de participación fueron predominantemente en los Estados Unidos (Alabama, California, Florida, Georgia, Illinois, Indiana, Massachusetts, Misuri, Nebraska, Nueva York, Carolina del Norte, Pensilvania, Texas, Virginia), con algunos sitios ubicados en los Países Bajos, Dinamarca, y Alemania.

40 **[0259]** Ciento noventa y cinco pacientes fueron seleccionados para su ingreso en el estudio: 41 no pasaron la selección, y se inscribieron 154 pacientes de 26 centros en cuatro países (Dinamarca, Alemania, Países Bajos y Estados Unidos) (Figura 1). La razón más común para que los pacientes no pasaran la selección fue no cumplían con los criterios de evaluación.

45 *Criterio(s) de valoración de eficacia*

**[0260]** Los criterios de valoración de eficacia evaluados incluyen: respuesta de la Evaluación global del médico a la Hidradenitis supurativa (HS-PGA) (escala a continuación, definición de la respuesta de la HS-PGA descrita anteriormente); cambio en el absceso, drenaje de la fístula y nódulos inflamatorios; y evaluación de la 50 calidad de vida, cambio en la puntuación del dolor. Específicamente, en las visitas de selección y de estudio, los médicos evaluaron los recuentos de nódulos (inflamatorios y no inflamatorios), abscesos y fístulas (drenantes y no drenantes) y utilizaron estos recuentos para asignar a los pacientes a una de las seis categorías ordinales (claro, mínimo, leve, moderado, grave, muy grave) de la escala HS-PGA según la Tabla 1 a continuación.

55 **Tabla 1 Sistema de puntuación de HS-PGA**

Puntuación	Clasificación	Descripción
0	Claro	Sin abscesos, sin fístulas drenantes, sin nódulos
1	Mínimo	Sin abscesos, sin fístulas drenantes, sin nódulos inflamatorios, presencia de nódulos no inflamatorios

2	Leve	Sin abscesos ni fístulas drenantes, y menos de 5 nódulos inflamatorios, o Solo absceso o fístula drenante, y nódulos inflamatorios
3	Moderado	Sin abscesos ni fístulas drenantes, y al menos 5 nódulos inflamatorios, o Absceso o fístula drenante únicos en presencia de nódulos inflamatorios, o Entre 2 y 5 abscesos o fístulas drenantes con o sin nódulos inflamatorios, hasta 10
4	Grave	Entre 2 y 5 abscesos y fístulas drenantes con o sin nódulos inflamatorios que son mayores que 10
5	Muy grave	Más de 5 abscesos o fístulas drenantes

**[0261]** Una respuesta clínica al tratamiento se ha definido como una puntuación de HS-PGA de clara, mínima o leve con al menos una mejora de dos grados con respecto a la puntuación basal. El dolor se evaluó con una puntuación análoga visual (VAS), que oscilaba entre 0 mm (sin dolor) y 100 mm (dolor máximo). Los siguientes instrumentos informados por los pacientes se incluyeron en el estudio: el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) (mide la calidad de vida relacionada con la salud específica dermatológica que varía de 0-30, con 0 que es sin deterioro), Productividad laboral y Problema de salud específica del deterioro de la actividad: Psoriasis (WPAI-SHP) (varía de 0 a 100, con 0 que es sin deterioro), Cuestionario de salud del paciente (PHQ-9) (autoevaluación para la depresión que varía de 0 a 27, con 0 que es sin síntomas depresivos). Se tomaron muestras de sangre para medir los niveles de proteína C reactiva (CRP) y otros marcadores hematológicos y bioquímicos y de inmunogenicidad.

**[0262]** El criterio de valoración primario del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en la semana 16 (consulte la Tabla 1 para la escala HS-PGA). Las medidas secundarias de eficacia incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta clínica en las semanas 2, 4, 8 y 12, y todas las visitas de estudio durante el Periodo 2; la proporción de pacientes que lograron al menos una mejora de dos grados en la escala PGA en la semana 16; la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de clara, mínima o leve en la semana 16; la proporción de pacientes que lograron la eliminación completa de abscesos, fístulas drenantes o nódulos inflamatorios en la semana 16 y una mejoría media en estos recuentos desde el inicio hasta la semana 16; la proporción de pacientes que lograron una reducción de  $\geq 30\%$  y una reducción absoluta de 10 puntos en la puntuación VAS (entre aquellos pacientes con una puntuación VAS de al menos 10 mm al inicio); cambio medio en los niveles de CRP desde el inicio hasta la semana 16; y, cambio medio en el DLQI, resultado del deterioro de la productividad laboral total (TWPI) de WPAI-SHP, y puntuaciones PHQ-9 desde el inicio a la semana 16.

**[0263]** Más específicamente, los principales criterios de valoración secundarios evaluados incluyen los siguientes:

Cambio porcentual desde el inicio en el número de todos los nódulos y placas inflamatorias en la semana 16. Específicamente, el número de todos los nódulos y placas inflamatorias incluye nódulos inflamatorios que eran sensibles y eritematosos, y tenían diámetros menores de 5 cm e incluían placas que tenían diámetros mayores o iguales a 5 cm. El intervalo para el cambio porcentual fue desde infinito negativo hasta infinito. Los porcentajes negativos de la línea basal indicaron mejoría;

Porcentaje de participantes que logran respuesta clínica en la semana 2 desde el inicio. Específicamente, la respuesta clínica se ha definido como una Evaluación global del médico a la hidradenitis supurativa (HS-PGA) de clara, mínima o leve (puntuaciones de 0, 1 o 2) con un mínimo de 2 grados de mejoría (reducción) desde el inicio. La PGA es una evaluación del médico de la gravedad de la hidradenitis supurativa basada en una escala de 6 puntos (puntuación de 0 = clara y 5 = muy grave);

Porcentaje de participantes que logran respuesta clínica en la semana 4 desde el inicio. Específicamente, la respuesta clínica se ha definido como una puntuación de la Evaluación global del médico a la hidradenitis supurativa (HS-PGA) de clara, mínima o leve (puntuaciones de 0, 1 o 2) con un mínimo de 2 grados de mejoría (reducción) desde el inicio. La PGA es una evaluación del médico de la gravedad de la hidradenitis supurativa basada en una escala de 6 puntos (puntuación de 0 = clara y 5 = muy grave);

Porcentaje de participantes que logran respuesta clínica en la semana 8 desde el inicio. Específicamente, la respuesta clínica se ha definido como una Evaluación global del médico a la hidradenitis supurativa (HS-PGA) de clara, mínima o leve (puntuaciones de 0, 1 o 2) con un mínimo de 2 grados de mejoría (reducción) desde el inicio. La HS-PGA es la evaluación de un médico de la gravedad de la enfermedad basada en una escala de 6 puntos

(puntuación de 0 = clara y 5 = muy grave);

Porcentaje de participantes que logran respuesta clínica en la semana 12 desde el inicio. Específicamente, la respuesta clínica se ha definido como una Evaluación global del médico a la hidradenitis supurativa (HS-PGA) de clara, mínima o leve (puntuaciones de 0, 1 o 2) con un mínimo de 2 grados de mejoría (reducción) desde el inicio. La

5 HS-PGA es una evaluación del médico de la gravedad de la hidradenitis supurativa basada en una escala de 6 puntos (puntuación de 0 = clara y 5 = muy grave);

Cambio desde el inicio en la escala de Sartorius modificada en la semana 16. Específicamente, la escala de Sartorius modificada refleja los cambios en los síntomas de la hidradenitis supurativa, es decir, el número de lesiones (abscesos, nódulos y fístulas) y la distancia más larga entre las lesiones. Se obtuvo una puntuación total  
10 basada en evaluaciones de hasta 8 regiones anatómicas distintas y varía de 5 a indefinida. Los números más pequeños son mejores puntuaciones e indican una menor afectación de la lesión, por lo tanto, las disminuciones (cambios negativos) desde el inicio indican una mejoría en la gravedad de la enfermedad;

Cambio desde el inicio en la escala de Sartorius modificada en la semana 52. Específicamente, la escala de Sartorius modificada refleja los cambios en los síntomas de la hidradenitis supurativa, es decir, el número de  
15 lesiones (abscesos, nódulos y fístulas) y la distancia más larga entre las lesiones. Se obtuvo una puntuación total basada en evaluaciones de hasta 8 regiones anatómicas distintas y varía de 5 a indefinida. Los números más pequeños son mejores puntuaciones e indican una menor afectación de la lesión, por lo tanto, las disminuciones (cambios negativos) desde el inicio indican una mejoría en la gravedad de la enfermedad;

Cambio porcentual desde el inicio en el número de todos los nódulos y placas inflamatorias en la semana 52.  
20 Específicamente, el número de todos los nódulos y placas inflamatorias incluye nódulos inflamatorios que eran sensibles y eritematosos, y tenían diámetros menores de 5 cm e incluían placas que tenían diámetros mayores o iguales a 5 cm. El intervalo para el cambio porcentual fue de infinito negativo hasta infinito. Los porcentajes negativos de la línea basal indican mejoría;

La proporción de pacientes que alcanzaron éxito clínico en las semanas 2, 4, 8 y 12;

25 La proporción de pacientes que lograron una puntuación de HS-PGA de clara, mínima o leve en la semana 16; y La proporción de pacientes que alcanzó una reducción del  $\geq 30\%$  y una reducción absoluta de  $\geq 10$  puntos en la escala análoga visual (VAS) (entre los pacientes con puntuación de dolor VAS  $\geq 10$  al inicio) en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16.

30 **[0264]** Las evaluaciones de seguridad incluyeron incidencias de eventos adversos (EA) evaluadas a lo largo del estudio y hasta 70 días después de la última dosis del medicamento del estudio, o hasta la fecha anterior a la primera dosis en el Periodo 2 para quienes ingresaron en el Periodo 2.

#### *Procedimientos estadísticos*

35

**[0265]** El estudio se planificó para inscribir a 150 pacientes con un 80 % de potencia para detectar una diferencia de tratamiento clínicamente relevante, suponiendo una tasa de respuesta clínica del 10 % para pacientes tratados con placebo y una tasa de respuesta del 35 % para pacientes tratados con adalimumab.

40 **[0266]** Se realizaron análisis de eficacia sobre las poblaciones de intención de tratar (ITT) en cada periodo: para el Periodo 1, la población de ITT consistió en todos los pacientes asignados al azar en la semana 0; para el Periodo 2, la población de ITT integrada consistió en todos los pacientes asignados al azar a los grupos de adalimumab eow y adalimumab ew en la semana 0, y los pacientes asignados al azar al grupo de placebo en la semana 0 que ingresaron al Periodo 2. El análisis de eficacia primario fue realizado por la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) con ajuste para la fase basal de Hurley con la imputación no respondedor (NRI) como  
45 enfoque primario y LOCF como enfoque de sensibilidad para imputar los datos que faltan. Para controlar la multiplicidad, se realizó una prueba general inicial con los tres grupos de tratamiento y se realizó una comparación por pares de cada grupo de dosis de adalimumab frente a grupo de placebo solo cuando la prueba global fue significativa.

50

**[0267]** La CMH y el Análisis de Covarianza (ANCOVA) con factores de tratamiento y la fase de Hurley se usaron para las variables de eficacia secundaria categórica y continua, respectivamente; se usaron la NRI, la última observación llevada hacia delante (LOCF) y los enfoques observados según correspondía. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales con un nivel de significancia de 0,05.

55

**[0268]** Todas las pruebas estadísticas fueron de dos caras con un nivel de significancia de 0,05. Se realizaron comparaciones por pares del grupo de adalimumab frente al grupo de placebo si la comparación general fue significativa.

**[0269]** Los análisis de seguridad se realizaron en la población de seguridad (pacientes en la población de ITT que recibieron  $\geq 1$  dosis del fármaco del estudio); las variables de seguridad se resumieron por grupo de tratamiento.

*Datos demográficos y características clínicas*

5

**[0270]** Un total de 154 sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento en la semana 0: 51 a terapia con placebo (pbo), 52 a terapia cada dos semanas (eow) y 51 a terapia cada semana (qw). La asignación al azar se estratificó por estadificación de Hurley {III frente a (I o II)} para la hidradenitis supurativa (véase, Poli F, Jemec GBE, Revuz J., Clinical Presentation. In: Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ, editors. 10 Hidradenitis Suppurativa. Springer, Nueva York, 2006, pp 11-24, incorporado en el presente documento como referencia).

**[0271]** La estadificación de Hurley es una escala de gravedad que evalúa tanto la actividad actual como las cicatrices pasadas, desde abscesos aislados en la fase primaria hasta lesiones coalescentes con cicatrización y 15 tractos sinusales en la fase terciaria. La enfermedad de Hurley en Fase III es la fase más grave de la hidradenitis supurativa, que refleja la afectación difusa o casi difusa de las áreas afectadas. El porcentaje de sujetos inscritos con Hurley en Fase III no debía exceder el 50 %.

**Tabla 2 Datos demográficos basales y características clínicas**

	Placebo (n = 51)	ADA eow (n = 52)	ADA ew (n = 51)
Edad (años), media (DE)	37,8 (12,10)	36,1 (12,50)	35,1 (10,69)
Mujer, n (%)	36 (70,6)	38 (73,1)	36 (70,6)
Blanco, n (%)	37 (72,5)	36 (69,2)	37 (72,5)
Negro	8(15,7)	12 (23,1)	9(17,6)
Usuarios de nicotina, n (%)	29 (56,9)	26 (50,0)	30 (58,8)
Peso corporal (kg), media (DE)	96,5 (24,80)	99,8 (26,75)	95,4 (22,94)
IMC, n (%)			
<25	9 (17,6)	6 (11,5)	9 (17,6)
$\geq 25$ -<30	6 (11,8)	11 (21,2)	12 (23,5)
$\geq 30$	36 (70,6)	35 (67,3)	30 (58,8)
Duración de la enfermedad (años), media (DE)	13,4 (10,4)	10,9 (9,0)	11,3 (9,1)
CRP (mg/l), media (SD) <sup>a</sup>	13,3 (15,0)	17,8 (26,9)	21,5 (33,1)
Hurley en Fase I o II, n (%)	36 (70,6)	37 (71,2)	36 (70,6)
Hurley en Fase III, n (%)	15 (29,4)	15 (28,8)	15 (29,4)
HS-PGA moderada, n (%)	33 (64,7)	35 (67,3)	35 (68,6)
HS-PGA grave/muy grave, n (%)	17 (33,3)	16 (30,8)	16 (31,4)
Pacientes que reciben doxiciclina o minociclina po, n (%)	4 (7,8)	6 (11,5)	8 (15,7)
Terapia tópica previa, n (%)	27 (52,9)	26 (50,0)	23 (45,1)
Terapia sistémica previa, n (%)	49 (96,1)	52 (100,0)	50 (98,0)
Uso previo de medicación para el dolor, n (%)	23 (45,1)	17 (32,7)	17 (33,3)
Uso previo de opiodes, n (%)	7 (13,7)	7 (13,5)	7 (13,7)
VAS de dolor en la piel, media (DE)	57,8 (28,51)	53,0 (26,35)	52,0 (24,51)
DLQI, media (DE)	15,4 (7,71)	13,5 (7,65)	16,4 (7,48)
PHQ-9, media (DE)	9,1 (6,8)	8,1 (6,1)	11,1 (7,0)
TWPI, media (DE)	31,4 (34,7)	35,1 (29,5)	45,5 (32,8)
Componentes HS-PGA			
Abscesos, mediana (IQR)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Pacientes con absceso, n (%)	29 (56,9)	29 (55,8)	20 (39,2)
Fístulas drenantes, media (mediana)	1 (3,0)	1 (3,5)	1 (3,0)
Pacientes con fístulas drenantes, n (%)	33 (64,7)	28 (53,8)	30 (58,8)
Nódulos inflamatorios, media (mediana)	6 (10,0)	7 (14,5)	7 (10,0)
Pacientes con nódulos inflamatorios, n (%)	49 (96,1)	48 (92,3)	50 (98,0)

a: basado en pacientes con valores no perdidos; placebo, n = 39; eow, n = 40; ew, n = 38. ADA, adalimumab; IMC, índice de masa corporal; HS-PGA, evaluación global del médico a la Hidradenitis supurativa; VAS, escala análoga visual; DLQI, índice de calidad de vida dermatológica; TWPI, deterioro de la productividad laboral total; IQR, intervalo intercuartil.

**[0272]** Es evidente que los datos demográficos iniciales generalmente estaban bien equilibrados en todos los grupos de tratamiento (ver Tabla 2). La mayoría de los sujetos incluidos eran mujeres (71,4 %), blancos (71,4 %), menos de 40 años (63,6 % tenían menos de 40 años, con una edad promedio de 36,3 años), fumadores (55,2 %) y tenía un Hurley en Fase II (55,2 %). El peso promedio para todos los sujetos incluidos fue de 97,2 kg. Las características basales fueron similares en todos los grupos de tratamiento. La puntuación media del dolor fue de 54,3/100 y los porcentajes de pacientes con puntuaciones HS-PGA de moderada, grave o muy grave fueron del 66,9 %, 9,7 % y 22,1 %, respectivamente (Tabla 3).

10

Tabla 3 Distribución de la HS-PGA al inicio del estudio (%)

Categoría de PGA	Placebo	Cada dos semanas	Semanal
Claro (0)	0	0	0
Mínimo (1)	2,0	0	0
Leve (2)	0	1,9	0
Moderado (3)	64,7	67,3	68,6
Grave (4)	9,8	9,6	9,8
Muy grave (5)	23,5	21,2	21,6

**[0273]** Las puntuaciones medias del DLQI al inicio del estudio indicaban que la HS tenía un gran efecto perjudicial sobre la calidad de vida específica dermatológica de los pacientes. La puntuación del DLQI basal promedio de 15,1 fue peor que la puntuación del DLQI basal promedio de 11,4 para los pacientes incluidos en un ensayo de adalimumab de Fase III de psoriasis (REVEAL, véase Revicki y col., Dermatology 216: 260-270, 2008). Los datos demográficos basales generales y las características clínicas fueron similares en los tres grupos de tratamiento.

**[0274]** De los 154 sujetos que se inscribieron, 11 interrumpieron durante el Periodo 1: 5 del grupo de placebo y 6 del grupo qw. Uno de los sujetos que interrumpieron del grupo qw se retiró como razón principal por el evento adverso.

**[0275]** En general, el 90,2 % de los pacientes de placebo, el 100 % de los pacientes de adalimumab (ADA) eow, y el 88,2 % de los pacientes de ADA ew completaron el Periodo 1. Véase la Tabla 4 a continuación. De los pacientes que ingresaron en el Periodo 2, el 73,9 % de los pacientes con placebo/eow, el 74,5 % de los pacientes de eow/eow y el 68,9 % con ew/eow completaron el Periodo 2. Los datos demográficos iniciales y las características clínicas se resumen en la Tabla 2. Cabe destacar que estos pacientes eran notablemente obesos, con pesos promedio de más de 90 kg. Más del 20 % de los inscritos eran afroamericanos, lo que sugiere que la epidemiología de la enfermedad puede estar unida a la población afroamericana. También tenían altos niveles de entrada de dolor y uso sustancial de narcóticos para este problema, con alrededor del 13 % que informan del uso de opioides. El uso previo de antibióticos sistémicos para el tratamiento de la HS fue informado por 144 pacientes (94 %); de estos, 104 (72 %) informaron que no hubo respuesta satisfactoria. Se habían utilizado otras terapias sistémicas que incluyen corticosteroides (29 pacientes, 19 %) y retinoides (28 pacientes, 18 %).

35

Tabla 4 Disposición del paciente

	Placebo (n = 51)	ADA eow (n = 52)	ADA ew (n = 51)
Periodo completado 1	46 (90,2 %)	52 (100 %)	45 (88,2 %)
Motivo principal para la interrupción			
Evento adverso	0	0	1 (2,0 %)
Retirada del consentimiento	2 (3,9 %)	0	1 (2,0 %)
Falta de eficacia	0	0	1 (2,0 %)
Pérdida del seguimiento	2 (3,9 %)	0	1 (2,0 %)
Excedió el número de intervenciones especificado por el protocolo <sup>a</sup>	1 (2,0 %)	0	0
otro <sup>b</sup>	0	0	2 (3,9 %)

a. Se permitió un máximo de 2 intervenciones durante el Periodo 1.  
b. Uno interrumpió debido a incumplimiento y 1 por discreción del investigador.

*Resultados de eficacia*

**[0276]** El criterio de valoración principal para este estudio fue la proporción de sujetos que lograron una

respuesta clínica, definida como alcanzar una HS-PGA de clara (0), mínima (1) o leve (2), con una mejoría (es decir, reducción) desde el inicio de al menos 2 grados en la semana 16.

**[0277]** Todos los que respondieron estaban en el estrato de la Fase I/II de Hurley con la excepción de un sujeto qw que respondía en el estrato de la Fase III de Hurley.

**[0278]** Al evaluar la proporción de sujetos en el grupo eow y en el grupo qw que mejoraron al menos dos grados en la HS-PGA desde el inicio hasta la semana 16, ambos grupos de tratamiento eow y qw tuvieron tasas de respuesta significativamente más altas que las del placebo: 3,9 % para los sujetos del placebo, 21,2 % para sujetos eow ( $p = 0,009$  frente a placebo), y 21,6 % para sujetos qw ( $p = 0,008$  frente a placebo).

**[0279]** La Tabla 5 describe la proporción de pacientes que logran una respuesta clínica (definida como alcanzar una HS-PGA de clara, mínima o leve, y al menos 2 grados de mejora con respecto al valor inicial) en cada grupo. Específicamente, una proporción significativamente mayor de pacientes asignados al grupo ew alcanzó el criterio de valoración primario, una respuesta clínica en la semana 16, en comparación con los pacientes asignados al grupo de placebo (17,6 % frente a 3,9 %,  $p = 0,03$ ; Figuras 1 y 7). Para el criterio de valoración primario, las estimaciones puntuales para el número de pacientes necesarios para tratar (NNT) fueron de 18 para el grupo de eow y de 8 para el grupo ew. La tasa de respuesta clínica en la semana 16 con la dosificación ew fue del 22,2 % (8/36) para los pacientes con Hurley en Fase I o II al inicio, en comparación con el 6,7 % (1/15) para los pacientes con Hurley en Fase III al inicio.

Tabla 5. Proporción (porcentaje) de pacientes que logran respuesta clínica

Grupo de pacientes	Semana 2	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16
Placebo	2	2	7,8	5,9	3,9
EOW	9,6	5,8	5,8	7,7	9,6
QWK	2	11,8	7,8	21,6*	17,6*

\*  $p = 0,005$  en la semana 12, o  $p = 0,006$  en la semana 16, qwk frente a placebo.

**[0280]** El análisis posterior también reveló que una mayor proporción de fumadores en la actualidad que reciben terapia semanal lograron una respuesta clínica en la semana 16 en comparación con los no fumadores en la actualidad que reciben terapia semanal (23,3 % frente a 9,5 %). El porcentaje de sujetos que recibieron antibióticos orales concomitantes fue demasiado pequeño para permitir inferencias significativas sobre el efecto del uso de antibióticos sobre las tasas de respuesta clínica. Entre los pacientes que recibieron terapia semanal, una mayor proporción de pacientes con un IMC superior o igual al IMC medio logró una respuesta clínica en la semana 16 en comparación con los pacientes por debajo del IMC medio (23 % frente a 14 %).

**[0281]** En la semana 16, el 49,0 % de los pacientes de ew, el 21,2 % de los pacientes de eow y el 23,5 % de los pacientes con placebo ( $p < 0,01$ , ew frente a pbo) lograron una puntuación de HS-PGA clara, mínima o leve.

**[0282]** La reducción media (mejoría) desde la línea basal hasta la semana 16 en la escala de Sartorius modificada fue de 33,0 para los pacientes ew, 32,0 para los pacientes eow y 16,7 para los pacientes con placebo. Las fotografías clínicas del perineo de un paciente que recibió terapia eow mostraron una marcada mejoría (datos no mostrados).

**[0283]** También se observó una mejoría significativa cuando se evaluó la proporción de sujetos que mejoraron al menos un grado en la HS-PGA desde el inicio hasta la semana 16: 28,0 % para sujetos placebo, 40,4 % para sujetos eow y 66,0 % para sujetos ew ( $p < 0,001$  frente a placebo). Tras un análisis posterior, la proporción de sujetos que mejoraron al menos un grado en la HS-PGA desde el inicio hasta la semana 16 es: 27,5 % para sujetos placebo, 40,4 % para sujetos eow, y 56,9 % para sujetos ew ( $p = 0,002$  frente a placebo).

**[0284]** En general, en la semana 16, una proporción estadísticamente mayor de pacientes de ADA ew (49,0 %) lograron una HS-PGA de clara, mínima o leve en comparación con los pacientes de placebo (23,5 %) ( $p < 0,01$ , Tabla 6). Estos datos también sugieren que la dosificación semanal de adalimumab probada (ew) puede ser más efectiva para lograr una HS-PGA de clara, mínima o leve en comparación con una dosificación una vez cada dos semanas (eow o bisemanal) (21,2 %) en la semana 16.

Tabla 6. Proporción (porcentaje) de pacientes que logran una HS-PGA de clara, mínima o leve en la semana 16 de tratamiento

Grupo de pacientes	Semana 16
Placebo (n = 51)	23,5
EOW (n = 52)	21,2
EW (n = 51)	49,0*

\* p <0,01, placebo frente a ADA ew en la semana 16

[0285] De hecho, cada uno de los componentes individuales de la puntuación de HS-PGA mejoró en la semana 16 para los pacientes que recibieron cada terapia en comparación con los pacientes tratados con placebo; los pacientes que recibieron terapia eow generalmente experimentaron menos mejoría que los pacientes tratados ew en cada uno de estos componentes (ver a continuación).

[0286] La terapia con adalimumab, en particular con la dosificación ew, se asoció con una mejoría significativa en otros resultados informados por los pacientes. Se consideró que la mejoría en las puntuaciones VAS del dolor de  $\geq 30\%$  constituía una mejoría clínicamente relevante en el dolor, y por lo tanto era un análisis secundario predefinido. La proporción de sujetos cuyas puntuaciones de dolor mejoraron al menos un 30 % desde el inicio hasta la semana 16 fue significativamente mayor que con placebo solo en el grupo qw: 27,1 % para sujetos placebo, 36,2 % para sujetos eow y 47,9 % para sujetos qw (p = 0,037 frente a placebo). Véase la Tabla 7.

[0287] Además, la mejoría en el dolor fue rápida, con significativamente más pacientes en ambos grupos de tratamiento activo que consiguen al menos el 30 % y al menos 10 mm de reducción del dolor en la semana 2. Específicamente, en la semana 2, el 44,7 % (p <0,01 frente a placebo) de sujetos que recibieron adalimumab cada dos semanas (ADA eow) y el 41,7 % (p <0,05 frente a placebo) de sujetos que recibieron adalimumab cada semana (ADA ew) experimentaron al menos un 30 % y al menos de 10 mm de reducción en el dolor en comparación con el 18,8 % de placebo. En la semana 4, el 58,3 % (p <0,001 frente a placebo) de sujetos ADA ew y el 46,8 % (p <0,05 frente a placebo) de sujetos ADA eow mostraron una reducción de más del 30 % y más de 10 mm del dolor basal, en comparación al 22,9 % del grupo de placebo. En la semana 12, el 60,4 % (p <0,01 frente a placebo) de sujetos ADA ew mantuvo una reducción del dolor estadísticamente significativa con respecto al grupo de placebo (29,2 %). Véase la Tabla 7.

Tabla 7. Proporción (porcentaje) de pacientes que lograron una reducción  $\geq 30\%$  y  $\geq 10$  mm desde el inicio en el dolor en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16 del tratamiento entre pacientes con una puntuación de dolor VAS  $\geq 10$  mm al inicio del estudio

Grupo de pacientes	Semana 2	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16
Placebo (n = 48)	18,8	22,9	29,2	29,2	27,1
EOW (n = 47)	44,7 <sup>†</sup>	46,8*	40,4	42,6	36,2
EW (n = 48)	41,7**	58,3 <sup>§</sup>	43,8	60,4 <sup>‡</sup>	47,9**

\* p <0,05, ADA eow frente a placebo; \*\* p <0,05, ADA ew frente a placebo;  
<sup>†</sup> p <0,01, ADA eow frente a placebo; <sup>‡</sup> p <0,01, ADA ew frente a placebo;  
<sup>§</sup> p <0,001, ADA ew frente a placebo

[0288] Entre los pacientes con puntuaciones de dolor VAS  $\geq 10$  mm al inicio, la proporción con una mejoría clínicamente significativa en el dolor (al menos un 30 % de reducción y 10 mm de reducción del dolor) en la semana 16 fue significativamente mayor para los pacientes del grupo ew en comparación con el grupo de placebo (47,9 % frente a 27,1 %, p <0,05); más del 40 % de los pacientes que recibieron terapia ew o eow cruzaron este umbral de reducción del dolor en la semana 2.

[0289] La reducción media (mejoría) en las puntuaciones del DLQI fue significativamente mayor para los sujetos en el grupo qw solo cuando se comparó con placebo: 1,9 para sujetos placebo, 2,8 para sujetos eow y 6,0 para sujetos qw (p <0,001 ew frente a placebo). La productividad laboral mejoró significativamente entre los pacientes del grupo ew en comparación con el grupo de placebo: la reducción media (mejoría) en las puntuaciones TWPI entre el inicio y la semana 16 fue de 17,4 para el grupo ew y de 0,94 para el grupo eow; los pacientes con placebo experimentaron un aumento de 2,93 (deterioro) en la puntuación TWPI (p <0,001, ew frente a placebo). La reducción media (mejoría) en la medida de la depresión PHQ-9 entre el inicio y la semana 16 fue de 3,8 para el grupo ew, 1,4 para el grupo eow y 1,2 para el grupo de placebo (p <0,05, ew frente a placebo).

[0290] Los recuentos en bruto de los abscesos, las fistulas drenantes y los nódulos inflamatorios fueron los

componentes clínicos clave de la puntuación del PGA. La Tabla 8 a continuación muestra la disminución media en los recuentos (el valor positivo representa mejoría) para estos tipos de lesiones, desde el inicio hasta la semana 16, para los sujetos en los tres grupos de tratamiento:

5 **Tabla 8. Disminución media de los recuentos de abscesos, fístulas drenantes y nódulos inflamatorios**

Grupo de pacientes	Abscesos	Fístulas drenantes	Nódulos inflamatorios
Placebo	0,42	-1,03	1,93
EOW	1,43	0,04	6,18*
QW	1,85	-4,93	5,66*
* p <0,05, qw frente a placebo			

**[0291]** Para los nódulos inflamatorios, abscesos y fístulas drenantes, la Tabla 9 a continuación proporciona el cambio absoluto medio/mediana desde el inicio hasta la semana 16, el cambio porcentual medio/mediano desde el inicio hasta la semana 16 y la proporción de pacientes que alcanzaron la eliminación completa en la semana 16. El grupo de dosificación qwk superó notablemente al grupo de dosificación eow y al grupo de placebo en la disminución del porcentaje medio/medio en los nódulos inflamatorios, la disminución del porcentaje medio/medio en las fístulas drenantes y en la proporción de pacientes con eliminación completa de las fístulas drenantes. Mientras que el grupo de dosificación eow superaba al grupo de dosificación qwk en la disminución media absoluta en las fístulas drenantes, el efecto del tratamiento para la dosificación eow en comparación con placebo fue pequeño con este criterio de valoración (diferencia en el cambio promedio de menos de 1 fístula drenante por paciente).

**Tabla 9. Reducción porcentual, reducción absoluta, proporción de pacientes con eliminación completa (%) Cambios en lesiones primarias en la semana 16**

	Placebo	Eow	Qwk
<b>Porcentaje de reducción <sup>1</sup></b>			
Nódulos inflamatorios (media)	13,7	30,4	50,7 (p <0,05 frente a placebo)
Nódulos inflamatorios (mediana)	17,86	48,39	66,67
Abscesos (medio)	25,0	46,2	51,8
Abscesos (mediana)	100,00	75,00	92,86
Fístulas drenantes (media)	7,5	7,7	44,4 (p <0,05 frente a placebo)
Fístulas drenantes (mediana)	11,11	12,5	96,15
<b>Reducción absoluta <sup>1</sup></b>			
Nódulos inflamatorios (media)	1,93	6,18 (p <,01 frente a placebo)	5,66 (p <0,05 frente a placebo)
Nódulos inflamatorios (mediana)	1,0	3,5	4,0
Abscesos (medio)	0,42	1,43	1,85
Abscesos (mediana)	1,0	1,0	1,0
Fístulas drenantes (media)	-1,03	0,04	-4,93*
Fístulas drenantes (mediana)	1,0	0,5	1,5
<b>Proporción de pacientes con eliminación completa <sup>1</sup> (%)</b>			
Nódulos inflamatorios	8,2	20,8	20,0
Abscesos	44,8	48,3	50,0
Fístulas drenantes	27,3	25,0	43,3
<sup>1</sup> Entre los pacientes con cualquier lesión al inicio del estudio. El valor positivo denota la mejoría del paciente (reducción en los recuentos).			
* El aumento promedio en el grupo qwk se vio muy afectado por un único valor atípico: un paciente para el cual se informó un aumento de 210 fístulas drenantes (de 100 al inicio a 310 en la semana 16), mientras que el aumento máximo en los otros dos grupos fue de 14.			

20 **[0292]** La tabla 10 a continuación describe la proporción de pacientes que lograron la depuración completa de los abscesos en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16 entre aquellos con al menos una lesión al inicio del estudio. El grupo de dosificación de qwk superó al grupo de dosificación de eow en cada visita de estudio excepto en la semana 2.

Tabla 10. Proporción (porcentaje) de pacientes que logran una eliminación completa de abscesos en las semanas 4, 8, 12 y 16

Grupo de pacientes	Semana 2	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16
Placebo	37,9	37,9	44,8	44,8	44,8
EOW	41,4	48,3	51,7	58,6	48,3
QWK	35,0	50,0	55,0	60,0	50,0

Entre los pacientes con cualquier número de abscesos al inicio del estudio. PBO = 29; EOW = 29; QWK = 20.

**[0293]** Para todos estos componentes (a excepción de la eliminación completa de los abscesos), los 5 pacientes con enfermedad en Fase III de Hurley al inicio que recibieron la dosificación semanal de adalimumab experimentaron una mayor mejoría en comparación con los que recibieron placebo (datos no mostrados). Para todos los pacientes que recibieron una dosificación ew, al menos la mitad de la mejoría porcentual media observada en la semana 16 se observó en la semana 4: la mejora del porcentaje medio fue del 26 % en la semana 4 para el recuento de nódulos inflamatorios; del 67 % en la semana 4 para el recuento de abscesos; y del 46 % en la semana 4 para el recuento de fístulas drenantes. Entre el inicio y la semana 16, los niveles séricos de CRP promedio disminuyeron en 10 7,9 mg/l y 3,1 mg/l en los grupos ew y eow, respectivamente, en comparación con un aumento de 4,4 mg/l en el grupo de placebo ( $p < 0,05$ , ew frente a placebo).

**[0294]** En un ejemplo particular, al inicio del estudio, un sujeto de 45 años con una duración de hidradenitis supurativa de 10 años, 8 meses, tenía una HS-PGA y una puntuación de dolor VAS de 47. Después de 16 semanas de adalimumab 40 mg administrados cada dos semanas (eow), el sujeto logró una HS-PGA de 3 y una puntuación de dolor VAS de 33. La reducción en las lesiones de HS en este paciente después de adalimumab 40 mg administrado cada dos semanas (eow) durante 16 semanas fue una mejoría clínicamente relevante (reducción del dolor del 34 %).

**[0295]** Entre los pacientes que recibieron terapia semanal, una mayor proporción de pacientes con un IMC superior o igual al IMC medio logró una respuesta clínica en la semana 16 en comparación con los pacientes por debajo del IMC medio (22,7 % frente a 13,8); entre los pacientes tratados con placebo, la relación de respuesta clínica análoga para aquellos  $\geq$ IMC medio: aquellos  $<$ IMC medio fueron de 0 % frente a 7,7 %.

#### Resultados de seguridad

**[0296]** Para la evaluación de seguridad, los 3 grupos de tratamiento en el Periodo 1 (Adalimumab 40 mg Qwk, Adalimumab 40 mg Eow y Placebo) se evaluaron desde la semana 0 hasta la semana 16. Para el adalimumab abierto (Periodo 2), los pacientes fueron evaluados desde la semana 16 hasta la semana 52, más 70 días después de la última dosis. El investigador realizó una evaluación y registro de los eventos adversos (EA) y los eventos adversos graves (EAG) en cada visita de estudio. La información sobre los eventos que ocurrieron 70 días después de la última dosis del medicamento del estudio (semana 52 o terminación anticipada) se recopiló durante una llamada telefónica de seguimiento.

**[0297]** La proporción de sujetos con cualquier evento adverso (EA) fue del 54,9 % para el grupo de placebo, del 63,5 % para el grupo eow y del 70,6 % para el grupo qw. En general, los tipos y la frecuencia de los eventos adversos fueron consistentes con los resultados observados en la base de datos de seguridad de adalimumab para otras indicaciones. Tres sujetos (todos Hurley en Fase III) desarrollaron infecciones graves: un sujeto de eow con superinfección de la hidradenitis escrotal, un sujeto de eow con un brote cístico pilonidal y un sujeto de qw con infección polimicrobiana del pene y el escroto. Un sujeto en el grupo qw desarrolló una neoplasia benigna de las cuerdas vocales (tumor de células granulares).

**[0298]** No se informaron muertes, tuberculosis, infecciones oportunistas, enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de tipo lupus, linfoma o cáncer de piel no melanoma durante el Periodo 1.

**[0299]** Nueve pacientes experimentaron eventos adversos graves (EAG) durante el Periodo 1: obstrucción del intestino delgado e intento de suicidio (1 cada uno en el grupo de placebo); hidradenitis, enfermedad pulmonar intersticial y quiste pilonidal (1 en el grupo de ADA eow); anemia, dolor torácico no cardíaco, infección bacteriana genital e infección por Escherichia [mismo paciente], y neoplasia de las cuerdas vocales en el grupo ew. Véanse las Tablas 11 y 12 a continuación.

Tabla 11. Eventos adversos que aparecen del tratamiento durante el Periodo 1

	Placebo (n = 51)	ADA eow (n = 52)	ADA ew (n = 51)
Cualquier EA	30 (58,8 %)	33 (63,5 %)	36 (70,6 %)
EA infeccioso	18 (35,3 %)	22 (42,3 %)	17 (33,3 %)
EA grave	2 (3,9 %)	3 (5,8 %)	4 (7,8 %)
EA grave infeccioso	0	1 (1,9 %)	1 (2,0 %)
Malignidades	0	0	0
EA que conduce a la retirada	0	2 (3,8 %)	1 (2,0 %)
EA: evento adverso.			

[0300] En la Tabla 12 se presenta un desglose detallado de las diferentes categorías de EA.

5

Tabla 12. Eventos adversos emergentes del tratamiento durante el Periodo 1

	Adalimumab 40 mg Qwk DB	Adalimumab 40 mg Eow DB	Placebo DB
Número total de participantes afectados/en riesgo	36/51 (70,59 %)	33/52 (63,46 %)	30/51 (58,82 %)
Trastornos gastrointestinales			
Enfermedad por reflujo gastroesofágico † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	3/51 (5,88 %)	0/52(0 %)	0/51(0 %)
Náuseas † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	4/51 (7,84 %)	2/52 (3,85 %)	1/51 (1,96 %)
Vómitos † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	1/51 (1,96 %)	2/52 (3,85 %)	3/51 (5,88 %)
Trastornos generales			
Fatiga † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	3/51 (5,88 %)	2/52 (3,85 %)	2/51 (3,92 %)
Infecciones e infestaciones			
Foliculitis † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51(0 %)	0/52(0 %)	3/51 (5,88 %)
Nasofaringitis † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	6/51 (11,76 %)	7/52 (13,46 %)	6/51 (11,76 %)
Infección del tracto respiratorio superior † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	4/51 (7,84 %)	4/52 (7,69 %)	2/51 (3,92 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	3/51 (5,88 %)	0/52(0 %)	1/51 (1,96 %)
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	8/51 (15,69 %)	7/52 (13,46 %)	2/51 (3,92 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	3/51 (5,88 %)	1/52 (1,92 %)	0/51 (0 %)
Dolor orofaríngeo † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	1/51 (1,96 %)	3/52 (5,77 %)	1/51 (1,96 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Hidradenitis † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	4/51 (7,84 %)	6/52 (11,54 %)	6/51 (11,76 %)
Prurito † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	1/51 (1,96 %)	3/52 (5,77 %)	0/51 (0 %)
Trastornos gastrointestinales			
Dolor abdominal superior † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	1/51 (1,96 %)	2/52 (3,85 %)	1/51 (1,96 %)
Diarrea † <sup>A</sup>			

N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51(0 %)	2/52 (3,85 %)	2/51 (3,92 %)
Trastornos generales			
Prurito del sitio de inyección † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	2/51 (3,92 %)	0/52 (0 %)	0/51(0 %)
Edema periférico † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51 (0 %)	1/52 (1,92 %)	2/51 (3,92 %)
Dolor † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51 (0 %)	2/52 (3,85 %)	0/51 (0 %)
Pirexia † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51 (0 %)	2/52 (3,85 %)	1/51 (1,96 %)
Infecciones e infestaciones			
Bronquitis † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	1/51 (1,96 %)	0/52 (0 %)	2/51 (3,92 %)
Infección de oído † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51(0 %)	0/52 (0 %)	2/51 (3,92 %)
Herpes simplex † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51 (0 %)	2/52 (3,85 %)	0/51 (0 %)
Gripe † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	2/51 (3,92 %)	1/52 (1,92 %)	0/51 (0 %)
Sinusitis † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	2/51 (3,92 %)	0/52 (0 %)	1/51 (1,96 %)
Amigdalitis † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51 (0 %)	0/52 (0 %)	2/51 (3,92 %)
Investigaciones			
Colesterol en la sangre aumentado † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51 (0 %)	0/52 (0 %)	2/51 (3,92 %)
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Hipercolesterolemia † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	1/51 (1,96 %)	2/52 (3,85 %)	0/51 (0 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	1/51 (1,96 %)	1/52 (1,92 %)	2/51 (3,92 %)
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51 (0 %)	1/52 (1,92 %)	2/51 (3,92 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51 (0 %)	2/52 (3,85 %)	0/51 (0 %)
Congestión sinusal † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	2/51 (3,92 %)	0/52 (0 %)	0/51(0 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Dermatitis alérgica † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	2/51 (3,92 %)	0/52 (0 %)	0/51(0 %)
Pitiriasis rosada † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	2/51 (3,92 %)	0/52 (0 %)	0/51 (0 %)
Psoriasis † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	0/51 (0 %)	0/52 (0 %)	2/51 (3,92 %)
Erupción † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	2/51 (3,92 %)	0/52 (0 %)	0/51(0 %)
Urticaria † <sup>A</sup>			
N.º de participantes afectados/en riesgo	2/51 (3,92 %)	0/52 (0 %)	0/51 (0 %)
† Indica que los eventos fueron recolectados por evaluación sistemática. A Término del vocabulario, MedDRA 13.1 Umbral de frecuencia por encima del cual se informan otros eventos adversos: 3 %			

**[0301]** En resumen, no se produjeron muertes, tumores malignos, casos de tuberculosis o infecciones oportunistas. Durante el Periodo 1, la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que experimentó eventos adversos (Tablas 11 y 12) fue mayor para los grupos eow y ew en comparación con el grupo de placebo.

5 Los dolores de cabeza, generalmente descritos como de gravedad leve o moderada, representaron gran parte del desequilibrio numérico en los eventos adversos entre los grupos de tratamiento. Una mayor proporción de pacientes que comenzaron con dosificación semanal en el Periodo 1 y cambiaron a dosis eow en el Periodo 2 experimentaron cualquier evento adverso, cualquier evento adverso infeccioso o cualquier evento adverso grave comparado con los  
10 pacientes que recibieron dosificación eow en los Periodos 1 y/o 2 (Tablas 11 y 12; véase también la Tabla 13 a continuación). Los pacientes que se sometieron a aumento de la dosis en el Periodo 2 tuvieron frecuencias de eventos adversos similares en comparación con los pacientes que recibieron dosificación eow. Quince pacientes que recibieron adalimumab experimentaron uno o más eventos adversos graves durante el ensayo; los tipos más  
15 comunes de eventos adversos graves fueron hidradenitis supurativa (5 pacientes), complicaciones infecciosas de la hidradenitis supurativa (4 pacientes) y anemia (2 pacientes, un paciente tenía historial de hemorragia digestiva intermitente por colitis ulcerosa y un paciente tenía una concentración baja de hemoglobina en la selección).

**[0302]** La proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos de grado 3 de los criterios comunes de toxicidad (CTC) como consecuencia del tratamiento en química clínica o valores hematológicos fue baja y similar  
20 en todos los grupos de tratamiento en el Periodo 1, y se mantuvo baja durante el periodo 2. La prevalencia de anticuerpos anti-adalimumab para el estudio de 52 semanas fue del 10,4 % (16 de 154 sujetos).

**[0303]** Los tipos y frecuencias de eventos adversos en general fueron consistentes con lo que se ha observado en ensayos clínicos de adalimumab en otras indicaciones. Sin embargo, se observó una superinfección de lesiones de hidradenitis supurativa y/o un brote cístico pilonidal, aunque infrecuente, con el tratamiento activo  
25 pero no con el tratamiento con placebo. Si bien no se desea estar sujeto a ninguna teoría en particular, es posible que esta sea una señal de seguridad asociada con la inmunosupresión mediada por adalimumab de piel y tejidos blandos contaminados, aunque no puede descartarse en esta etapa que sea una señal falsa. Dicho esto, los tipos y la frecuencia de los eventos adversos fueron consistentes con los resultados observados en otros estudios para el tratamiento de otras indicaciones con adalimumab.  
30

**[0304]** En conclusión, el estudio anterior mostró que anticuerpos anti-TNF $\alpha$  humanos, tales como adalimumab, son eficaces y seguros para tratar sujetos que tienen hidradenitis supurativa (HS) humana, incluyendo pacientes con formas de moderadas a graves de la enfermedad.

### 35 **Ejemplo 2 Seguridad y eficacia del adalimumab en sujetos con hidradenitis supurativa (HS) crónica de moderada a grave**

**[0305]** El siguiente ejemplo es una continuación del estudio descrito en el Ejemplo 1. Este ejemplo muestra el mantenimiento parcial de la eficacia y seguridad continua de la administración de adalimumab 40 mg cada dos  
40 semanas (eow) para pacientes con hidradenitis supurativa durante un periodo de al menos varias semanas (al menos 8 semanas) después del periodo de tratamiento inicial de 16 semanas, doble ciego, controlado con placebo. También se evaluaron la farmacocinética y la inmunogenicidad de adalimumab después de la inyección subcutánea (sc).

45 **[0306]** Los sujetos que han recibido 16 semanas de inyecciones semanales o bisemanales de adalimumab (o placebo) en el periodo de tratamiento asignado al azar, doble ciego, controlado con placebo, como se describe en el Ejemplo 1 anterior, reciben inyección sc de adalimumab de prueba abierta (40 mg eow) durante 36 semanas adicionales para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de la administración de adalimumab en esta  
50 población de pacientes (el diseño del estudio se describe en la Figura 1). Los pacientes que tenían una respuesta subóptima en las semanas 28 o 31 tenían la opción de aumentar la dosis a dosificación ew.

**[0307]** Como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, 51 pacientes con placebo (pbo), 52 pacientes cada dos semanas (eow) y 51 pacientes cada semana (ew) se inscribieron en el Periodo 1. La semana 16 las tasas de respuesta clínica fueron del 3,9 % para los pacientes pbo, 9,6 % para los pacientes eow, 17,6 % para los  
55 pacientes ew (P = 0,025, ew frente a pbo (n = 46/51/45)).

**[0308]** Las tasas de respuesta clínica de la semana 52 fueron del 17,4 % para los pacientes pbo -> eow (n = 46), 5,9 % para eow -> eow (n = 51) y 8,9 % para ew -> eow (n = 45). 89 pacientes tuvieron respuestas subóptimas en las semanas 28 o 31, y se les aumentó la dosis a dosificación ew; de estos, 13 (15 %) tuvieron una respuesta

clínica en la semana 52. El porcentaje de pacientes con eventos adversos graves fue del 3,9 % para pacientes pbo, del 5,8 % para eow y del 7,8 % para ew durante el Periodo 1; 2,2 % para pacientes pbo -> eow, 3,9 % para eow -> eow, y 4,4 % para ew -> eow durante el Periodo 2; y del 5,6 % para pacientes con escalada de dosis.

5 **[0309]** Entre los pacientes que habían recibido una dosificación ew en el Periodo 1, la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta clínica se mantuvo durante 8 semanas después de cambiar a la dosificación eow en el Periodo 2 (Figura 3). Sin embargo, con la continuación de la dosificación eow, la proporción de pacientes que lograron respuesta clínica disminuyó, y finalmente se volvió similar a la tasa de respuesta para pacientes que nunca habían recibido dosis semanales (pero que habían recibido dosificación eow desde la semana 16). De los 24  
10 pacientes tratados ew que tenían una HS-PGA de respuesta leve o mejor al inicio del Periodo 2, 12 (50 %) retuvieron esta respuesta en la semana 28, 12 semanas después del paso a la dosificación eow. Ochenta y nueve pacientes (63 % de los que ingresaron en el Periodo 2) tuvieron una respuesta subóptima en las semanas 28 o 31 y se les aumentó la dosis a dosificación ew; de estos, 13 (15 %) tuvieron una respuesta clínica en la semana 52. Por  
15 lo tanto, parece que cada dosificación ew (para 40 mg de ADA) fue más efectiva que la dosificación eow, aunque la dosificación eow fue suficiente para una proporción de los pacientes.

**[0310]** El perfil de seguridad fue similar para los pacientes que recibieron terapia semanal con adalimumab en comparación con los que recibieron terapia cada dos semanas. La Tabla 13 a continuación compara los EA entre el Periodo 1 y el Periodo 2.

20

Tabla 13. Eventos adversos (EA) durante el Periodo 1 y el periodo 2

n (%)	Periodo 1			Periodos 1 y 2 <sup>a</sup>		
	Placebo n = 51	ADA eow n = 52	ADA ew n = 51	PBO/eow + eow/eow N = 98	ew/eow N = 51	Escalada de dosis N = 89
Cualquier evento adverso	30 (58,8)	33 (63,5)	36 (70,6)	60 (61,2)	44 (86,3)	50 (56,2)
Cualquier evento adverso infeccioso	18 (35,3)	22 (42,3)	17 (33,3)	41 (41,8)	30 (58,8)	24 (27,0)
Evento adverso grave	2 (3,9)	3 (5,8)	4 (7,8)	5 (5,1)	6 (11,8)	5 (5,6)
Evento adverso infeccioso grave	0	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (1,0)	3 (5,9)	3 (3,4)
Cualquier evento adverso que lleve a suspender el estudio del medicamento	0	2 (3,8)	2 (3,9)	4 (4,1)	5 (9,8)	5 (5,6)
Malignidades	0	0	0	0	0	0
Eventos adversos en > 7 % de los pacientes Náuseas	1 (2,0)	2 (3,8)	4 (7,8)	2 (2,0)	6 (11,8)	1 (1,1)
Fatiga <sup>b</sup>	2 (3,9)	2 (3,8)	3 (5,9)	5 (5,1)	5 (9,8)	1 (1,1)
Gripe <sup>b</sup>	0	1 (1,9)	2 (3,9)	2 (2,0)	4 (7,8)	1 (1,1)
Nasofaringitis	6 (11,8)	7 (13,5)	6 (11,8)	13 (13,3)	9 (17,6)	5 (5,6)
Infección del tracto respiratorio superior	2 (3,9)	4 (7,7)	4 (7,8)	7 (7,1)	6 (11,8)	0 (0)
Artralgia <sup>b</sup>	1 (2,0)	0	3 (5,9)	5 (5,1)	4 (7,8)	0 (0)
Dolor de cabeza	2 (3,9)	7 (13,5)	8 (15,7)	9 (9,2)	10 (19,6)	5 (5,6)
Tos <sup>b</sup>	0	1 (1,9)	3 (5,9)	1 (1,0)	5 (9,8)	2 (2,2)
Hidradenitis	6 (11,8)	7 (13,5)	4 (7,8)	17 (17,3)	12 (23,5)	6 (6,7)
Vómitos	3 (5,9)	2 (3,8)	1 (2,0)			

a: los EA después de la escalada de la dosis no se incluyeron en los grupos eow.  
b: se produjo en <7 % de los pacientes en todos los grupos de tratamiento durante el Periodo 1.

25 **[0311]** Este estudio de Fase 2 demostró la eficacia y la tolerabilidad de adalimumab en el tratamiento de los signos de inflamación, dolor y deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y la productividad laboral en pacientes con hidradenitis supurativa, y confirmó que la hidradenitis supurativa está mediada, directa o indirectamente, en parte por niveles patológicamente elevados de TNF $\alpha$ .

30 **[0312]** Se logró una mejoría significativa, dependiente de la dosis en la evaluación global de estos pacientes en el criterio de valoración primario de la semana 16, con evidencia de mejoría en criterios de valoración secundarios importantes en momentos más tempranos. Los pacientes de todo el espectro de gravedad se beneficiaron, y los

pacientes con enfermedad menos grave y más reversible (por ejemplo, menos cicatrización) al inicio del estudio (Hurley en Fase I o II) tenían más probabilidades de beneficiarse. Los resultados de la parte del estudio controlada con placebo mostraron que el beneficio es más consistente y estable con la dosificación semanal que con la dosificación cada dos semanas; este hallazgo fue corroborado por los resultados en la parte abierta del estudio, en la que la mayoría de los pacientes aumentó su frecuencia de dosificación a semanal debido a la respuesta subóptima con la dosificación cada dos semanas y en la que la escalada de dosis mejoró los resultados del tratamiento. Se observó un mayor efecto del tratamiento para la mejoría de los nódulos inflamatorios y las fístulas drenantes que para la mejoría de los abscesos.

10 **[0313]** Además de evaluar los efectos terapéuticos, este estudio corroboró y amplió el conocimiento de varias características epidemiológicas importantes de la población de HS. Según estudios epidemiológicos previos de los factores de riesgo asociados con la HS, la mayoría de la población de estudio era femenina, su peso promedio excedía los 90 kg y la mayoría eran fumadores. La observación de que aproximadamente el 20 % de los pacientes del estudio, que en su mayoría eran de Estados Unidos, eran afroamericanos es importante, ya que respalda la impresión de una mayor prevalencia de esta enfermedad en esta población que está sujeta a múltiples disparidades de salud. Además, la proporción de pacientes no blancos en la población de estudio puede ser una subestimación de la proporción en la población general, ya que numerosos estudios han demostrado una menor voluntad de los pacientes no blancos a participar en ensayos clínicos.

20 **[0314]** Además, el nivel inicial sustancial de analgésicos utilizados (en particular del uso de opiáceos por el 10 % de los inscritos), así como la calidad de vida relacionada con la salud y el deterioro de la productividad laboral de estos pacientes, fue sorprendente, subrayando la naturaleza debilitante de la hidradenitis supurativa y su importante necesidad médica no satisfecha. La puntuación del DLQI basal medio de 15 en este estudio fue 3,6 puntos más alto (peor) que el DLQI basal medio de pacientes con psoriasis moderada-grave inscritos en un ensayo de adalimumab de Fase III de psoriasis; el deterioro medio de la productividad laboral total inicial fue dos veces mayor que el de los pacientes con psoriasis moderada-grave inscritos en un ensayo de Fase III de adalimumab; y la puntuación basal media del PHQ-9 de 9,5 indicó depresión moderada. A la inversa, el tratamiento con adalimumab semanal produjo una mejoría significativa y clínicamente relevante en los resultados informados por los pacientes: la mejora media de 6 puntos en el DLQI entre las semanas 0 y 16 excedió la diferencia clínicamente importante mínima (MCID) para el DLQI (2,3-5,7 puntos); una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron dosis semanales logró la reducción clínicamente significativa del dolor; la reducción media de 3,8 puntos (mejora) en las puntuaciones de PHQ-9 de la semana 0 a 16 excedió la MCID (½ de la desviación típica de referencia para PHQ-9); y los pacientes con adalimumab ew lograron una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en comparación con el placebo en 20,34 unidades en el TWPI, superando la MCID (½ de la desviación típica de referencia).

35 **[0315]** El adalimumab fue bien tolerado en este estudio. La proporción de pacientes con eventos adversos infecciosos fue similar tanto en el grupo de tratamiento activo como en el grupo de placebo durante el periodo doble ciego de 16 semanas, y la proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos que condujeron a la interrupción del estudio o eventos adversos graves fue baja. El patrón de eventos adversos no cambió durante las 40 52 semanas de tratamiento. El perfil de seguridad fue similar para los pacientes que recibieron terapia semanal con adalimumab en comparación con los que recibieron terapia de cada dos semanas. Dado el aparente aumento en la eficacia logrado con la dosis más alta, el balance de riesgo-beneficio parece favorecer la dosificación semanal.

45 **[0316]** En conclusión, la terapia semanal con adalimumab fue efectiva para mejorar la HS de moderada a grave durante hasta 52 semanas. Se observó una disminución en la tasa de respuesta después del cambio de la dosis de ew a eow durante el Periodo 2. El aumento de la dosis a la dosificación ew dio como resultado una eficacia mejorada. La proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos graves fue baja a lo largo de 52 semanas de tratamiento.

50 **[0317]** En resumen, los resultados descritos anteriormente muestran que el adalimumab es la primera terapia sistémica que ha demostrado una eficacia significativa en pacientes con hidradenitis supurativa de moderada a grave para lograr el control de los signos objetivos de la enfermedad y para reducir el dolor. Las tasas de eventos adversos graves asociadas con el tratamiento fueron bajas y fueron similares en todos los grupos de tratamiento.

55 **Ejemplo 3 El adalimumab es eficaz en el tratamiento de subpoblaciones con hidradenitis supurativa (HS)**

**[0318]** Este ejemplo proporciona un subanálisis del estudio de Fase II de 52 semanas descrito anteriormente en los Ejemplos 1 y 2. Específicamente, el siguiente ejemplo examina la respuesta a adalimumab a través de subgrupos de pacientes con hidradenitis supurativa de moderada a grave.

**[0319]** El objetivo de este subanálisis fue evaluar la relación entre la edad, el sexo, la raza, la mediana de peso y el estado de tabaquismo actual, y la eficacia clínica en un ensayo clínico de adalimumab (ADA) en hidradenitis supurativa (HS).

5

**[0320]** Los procedimientos del estudio se describen anteriormente en los Ejemplos 1 y 2, y se reiteran en el presente documento. Pacientes con HS de moderada a grave (pacientes con Evaluación global del médico a la HS [HS-PGA]  $\geq$  moderado) se asignaron al azar 1:1:1 a 40 mg de ADA semanalmente (ew) (después de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2), 40 mg de ADA cada dos semanas (eow) (después de 80 mg en la semana 0), o placebo (pbo) en un ensayo clínico de Fase II de 52 semanas. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes en la semana 16 con respuesta clínica (definida como alcanzar una puntuación de HS-PGA de clara, mínima o leve, con al menos una mejora de dos grados con respecto al valor inicial) en la semana 16.

10

**[0321]** Para este análisis, los datos de los subconjuntos de la población de intención de tratar se agruparon según la edad del paciente, el sexo, la raza, la mediana de peso y el estado de tabaquismo actual, para un análisis post-hoc del efecto de estos factores sobre la eficacia clínica. La imputación de no respondedor se utilizó para los datos que faltan.

15

**[0322]** Las tasas de respuesta clínica global en la semana 16 para pacientes pbo, eow y ew fueron del 3,9 % (n = 2/51), 9,6 % (n = 5/52) y 17,6 % (n = 9/51) (P = 0,025, ew frente a pbo).

20

**[0323]** Edad: en la semana 16, se lograron respuestas clínicas de la siguiente manera en pacientes <40 años: pbo 5,9 % (2/34), eow 6,5 % (2/31) y ew 12,1 % (4/33); para pacientes  $\geq$ 40 años: pbo 0 % (0/17), eow 15,0 % (3/21) y ew 29,4 % (5/18; p = 0,047, ew frente a pbo).

25

**[0324]** Sexo: en la semana 16, se lograron respuestas clínicas de la siguiente manera: para hombres: pbo 0 % (0/15), eow 14,3 % (2/14) y ew 13,3 % (2/15); para mujeres: pbo 5,6 % (2/36), eow 7,9 % (3/38), y ew 19,4 % (7/36).

30

**[0325]** Raza: en la semana 16, se lograron respuestas clínicas de la siguiente manera: para blancos: pbo 2,6 % (1/38), eow 7,9 % (3/38), y ew 21,6 % (8/37; p = 0,016, ew frente a pbo); para no blancos: pbo 7,7 % (1/13), eow 14,3 % (2/14) y ew 7,1 % (1/14).

**[0326]** Peso corporal: en la semana 16, se lograron respuestas clínicas de la siguiente manera: para pacientes <96,5 kg: pbo 7,7 % (2/26), eow 4,5 % (1/30) y ew 17,2 % (5/29); para pacientes  $>$  96,5 kg: pbo 0 % (0/25), eow 13,3 % (4/30; p = 0,048, eow frente a pbo), y ew 18,2 % (4/22; p = 0,013, ew frente a pbo)

35

**[0327]** Estado de tabaquismo actual: en la semana 16, se lograron respuestas clínicas de la siguiente manera: para fumadores en la actualidad: pbo 3,4 % (1/29), eow 11,5 % (3/26), y ew 23,3 % (7/30; p = 0,041, ew frente a pbo); y para no fumadores en la actualidad: pbo 4,5 % (1/22), eow 7,7 % (2/26) y ew 9,5 % (2/21).

40

**[0328]** Los resultados muestran que el tratamiento semanal con adalimumab fue efectivo para el tratamiento de la HS de moderada a grave en la semana 16. En este análisis post-hoc, las mayores tasas de respuesta clínica se observaron en pacientes mayores de 40 años, mujeres, blancos y fumadores en la actualidad. No se observaron diferencias aparentes entre los subgrupos de peso corporal en este análisis.

45

#### **Ejemplo 4 Impacto del peso y el índice de masa corporal sobre la respuesta de la proteína C reactiva de alta sensibilidad al adalimumab en pacientes con hidradenitis supurativa**

**[0329]** Este ejemplo proporciona un subanálisis del estudio de Fase II de 52 semanas descrito anteriormente en los Ejemplos 1 y 2. El objetivo del subanálisis fue determinar el impacto del tratamiento con adalimumab sobre la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) en pacientes con hidradenitis supurativa (HS) de moderada a grave, y para determinar si el peso o el IMC tienen un efecto sobre la respuesta de la hscRP al adalimumab.

50

**[0330]** El siguiente ejemplo se basa en datos de un ensayo de Fase II, de 52 semanas (wk), en el que la porción inicial de 16 semanas fue doble ciego y controlada con placebo (véanse los Ejemplos 1 y 2). Los pacientes con HS de moderada a grave (Evaluación global del médico a la HS [HS-PGA]  $\geq$  moderada) se asignaron al azar 1:1:1 a adalimumab 40 mg semanalmente (ew) (después de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2), adalimumab 40 mg cada dos semanas (eow) (después de 80 mg en la semana 0), o placebo (pbo). La variable de

55

eficacia primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta clínica, definida como una puntuación de HS-PGA de clara, mínima o leve, con al menos una mejora de dos grados con respecto al valor inicial, en la semana 16.

5 **[0331]** Este análisis post-hoc evaluó el cambio promedio en la concentración de hs-CRP desde el inicio hasta la semana 16 por grupo de tratamiento; los pacientes se agruparon adicionalmente por peso  $\leq 100$  kg y  $> 100$  kg e IMC  $< 25$ ,  $\geq 25$ - $< 30$  y  $\geq 30$ . Los datos que faltan fueron imputados como falta de respuesta.

10 **[0332]** Se inscribieron 154 pacientes: 51 pbo/52 eow/51 ew. En la semana 16, la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta clínica fue del 3,9 %/9,6 %/17,6 % para los grupos pbo/eow/ew ( $p = 0,025$ , ew frente a pbo). Al inicio del estudio, las concentraciones medias de hs-CRP fueron: 13,8/17,8/22,2 mg/l para grupos pbo/eow/ew ( $n = 36/40/35$ ). En la semana 16, el cambio promedio desde el inicio en la hs-CRP fue de 5,5/-1,6/-3,2 mg/l para pacientes pbo/eow/ew ( $P = 0,034$ , ew frente a pbo). Para pacientes pbo/ew/eow  $\leq 100$  kg y  $> 100$  kg, el cambio promedio desde el inicio hasta la semana 16 fue de 8,3/-4,0/-4,4 mg/l ( $n = 20/19/24$ ;  $p = 0,020$ , eow frente a pbo;  $p = 0,011$ , ew frente a pbo) y 2,0/0,5/-0,7 mg/l ( $n = 16/21/11$ ). Para pacientes pbo/eow/ew con un IMC  $< 25/\geq 25$ - $< 30/\geq 30$ , el cambio promedio desde el inicio hasta la semana 16 fue de 4,7/-1,0/-6,0 ( $n = 6/4/6$ ); 14,2/-11,6/4,8 ( $n = 3/8/9$ ;  $p = 0,018$ , eow frente a pbo); 4,7/1,2/-6,0 ( $n = 27/28/20$ ).

20 **[0333]** La conclusión del subanálisis fue que el tratamiento semanal con adalimumab fue eficaz para reducir las concentraciones de hs-CRP en pacientes con HS de moderada a grave, independientemente del peso o el IMC. Para el peso, las mayores reducciones de la hs-CRP se produjeron en pacientes  $\leq 100$  kg que recibieron dosis semanales; para el IMC, se observaron reducciones comparables de la hs-CRP en pacientes normales y obesos que recibieron dosis semanales.

25 **Ejemplo 5. Sistema de puntuación HiSCR para el tratamiento de la Hidradenitis Supurativa (HS)**

30 **[0334]** El siguiente ejemplo describe un nuevo sistema de puntuación para evaluar las mejoras en un sujeto que tiene HS. El nuevo sistema de puntuación, llamado Respuesta clínica a la hidradenitis supurativa (HiSCR), se desarrolló sobre la base de los datos de ensayos clínicos (descritos anteriormente) obtenidos utilizando el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  adalimumab para el tratamiento de la HS.

35 **[0335]** La HiSCR se define como una reducción de al menos un 50 % en el recuento total de lesiones inflamatorias (nódulos inflamatorios y abscesos) (recuento de AN) con respecto al valor basal, sin aumento en el recuento de abscesos ni aumento en el recuento de fístulas drenantes. Los sujetos tratados son declarados respondedores clínicos solo si experimentan al menos un 50 % de reducción en el recuento total de lesiones inflamatorias (absceso + nódulo inflamatorio), y además no presentan un aumento en el recuento de abscesos ni aumento en el recuento de fístulas drenantes.

40 **[0336]** Se aplicó la HiSCR a los datos clínicos en bruto del ensayo clínico de Fase II descrito en los Ejemplos 1-4 para evaluar la eficacia de adalimumab usando la HiSCR. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 14.

45 **[0337]** La Tabla 14 muestra la proporción de pacientes que logran una HiSCR, es decir, al menos un 50 % de reducción en el recuento de lesiones inflamatorias sin aumento en el recuento de abscesos y sin aumento en el recuento de fístulas drenantes en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16, entre pacientes que se encontraban en Fase II o III de Hurley, y que tenían más de dos abscesos o nódulos inflamatorios, pero menos de 20 fístulas drenantes al inicio del estudio. Las tasas de respuesta observadas en la semana 12 para la HiSCR fueron de aproximadamente el 61 % y de aproximadamente el 16 % en el grupo adalimumab qwk y placebo, respectivamente.

50 **Tabla 14. Proporción (porcentaje) de pacientes que logran una HiSCR en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16**

Grupo de pacientes	Semana 2	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16
Placebo	8,1	13,5	32,4	16,2	21,6
EOW	21,1	31,6 <sup>\$</sup>	31,6	28,9	31,6
QWK	41,7 <sup>#</sup>	47,2 <sup>#</sup>	50,0	61,1 <sup>#, &amp;</sup>	55,6 <sup>#, &amp;</sup>

Excluyendo sujetos con  $\leq 2$  abscesos/nódulos inflamatorios y  $> 20$  fístulas drenantes al inicio del estudio; N = 37 para PBO, N = 38 para eow, N = 36 para QWK, ITT, NRI.  
#:  $p < 0,05$ , qwk frente a pbo; \$:  $p < 0,05$ , eow frente a pbo; &:  $p < 0,05$ , qwk frente a eow.

**[0338]** La HiSCR se puede usar para evaluar la eficacia clínica, ya que los resultados descritos en la Tabla 14 mostraron que se observaría una eficacia mejorada en todas las visitas de estudio para pacientes tratados con una dosificación qwk en comparación con aquellos tratados con una dosificación eow. En la semana 12, se prevé que la cantidad de tratamientos necesarios para lograr el éxito clínico sea de 2,2 con la dosificación qwk, en comparación con las 7,9 con la dosificación eow.

## BIBLIOGRAFÍA

### [0339]

- 10 1. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial Impact of Hidradenitis Suppurativa: A Qualitative Study. *Acta Derm Venereol* 2011.
2. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:971-4.
- 15 3. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, y col. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 2008;17:455-6; discussion 7-72.
4. Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. *Am Fam Physician* 2005;72:1547-52.
5. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermato-endocrinology* 2010;2:9-16.
- 20 6. van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2010;162:195-7.
7. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, y col. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596-601.
8. Jemec GB. Hidradenitis suppurativa. *J Cutan Med Surg* 2003;7:47-56.
- 25 9. Zouboulis CC. Disorders of the Apocrine Sweat Glands. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, New York City: McGraw Hill; 2010.
10. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;198:261-4.
11. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009;161:831-9.
- 30 12. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;144:809-13.
13. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:621-3.
14. Using PHQ-9 Diagnosis and Score for Initial Treatment Selection. (Accessed February 22, 2010, at [http://www.depression-primarycare.org/clinicians/toolkits/materials/forms/phq9/score\\_table.](http://www.depression-primarycare.org/clinicians/toolkits/materials/forms/phq9/score_table.))
- 35 15. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2010;90:264-8.
16. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:539-61; quiz 62-3.
- 40 17. Plewig G. Acne and Rosacea. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. *Braun-Falco's Dermatology*, 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009:1002-4.
18. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983;22:325-8.
19. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986;115:263-8.
- 45 20. van der Zee HH, de Ruyter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of TNF-alpha, IL-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin; a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol* 2011.
21. Lebwohl B, Sapadin AN. Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S275-6.
- 50 22. Rosi YL, Lowe L, Kang S. Treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab in a patient with Crohn's disease. *J Dermatolog Treat* 2005;16:58-61.
23. Haslund P, Lee RA, Jemec GB. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2009;89:595-600.
24. Harde V, Mrowietz U. Treatment of severe recalcitrant hidradenitis suppurativa with adalimumab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:139-41.
- 55 25. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010;146:501-4.
26. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*

2010;62:205-17.

27. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double blind Placebo Controlled randomised Trial of Adalimumab in the treatment of Hidradenitis Suppurativa. Br J Dermatol 2011.

28. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH, eds. Dermatologic Surgery. New York: Dekker; 1989:729.

5 29. Manton KG, Patrick CH, Johnson KW. Health differentials between blacks and whites: recent trends in mortality and morbidity. Milbank Q 1987;65 Suppl 1:129-99.

30. Corbie-Smith G, Thomas SB, Williams MV, Moody-Ayers S. Attitudes and beliefs of African Americans toward participation in medical research. J Gen Intern Med 1999;14:537-46.

10 31. Shavers VL, Lynch CF, Burmeister LF. Racial differences in factors that influence the willingness to participate in medical research studies. Ann Epidemiol 2002;12:248-56.

32. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Dermatology 2008;216:260-70.

15 33. Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J, y col. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis,. accepted.

34. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health Qual Life Outcomes 2006;4:71.

20 35. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. J Pain Symptom Manage 2003;25:406-11.

36. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care 2003;41:582-92.

## 25 EQUIVALENTES

**[0340]** Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando nada más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento.

30

## LISTADO DE SECUENCIAS

### **[0341]**

35 <110> Abbott Biotechnology, Ltd., y col.

<120> USOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA (HS)

<130> 117813-56620

40

<140> Presentada simultáneamente con

<141> 2011-06-03

<150> US 61/351,125

45

US 61/430,645

US 61/474,764

<151> 2010-06-03

2011-01-07

50

2011-04-13

<160> 37

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

55

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 685 607 T3

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

5 <220>

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 1

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
      20      25      30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
      35      40      45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
      85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100      105
    
```

10

<210> 2

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 2

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
      20      25      30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35      40      45
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
      50      55      60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
      100      105      110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115      120
    
```

20

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 685 607 T3

<223> anticuerpo humano mutado

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> (9)

<223> Xaa = Thr o Ala

<400> 3

Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Xaa  
1 5

10

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (12)

<223> Xaa = Tyr o Asn

<400> 4

Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Xaa  
1 5 10

25

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

35 <400> 5

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser  
1 5

<210> 6

<211> 17

40 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

45

<400> 6

ES 2 685 607 T3

Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu  
1 5 10 15  
Gly

<210> 7

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

10

<400> 7

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 8

15 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> anticuerpo humano mutado

<400> 8

Asp Tyr Ala Met His  
1 5

25 <210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 9

ES 2 685 607 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
           20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
           35           40           45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
           50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
           85           90           95
Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100           105

```

<210> 10

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

10

<400> 10

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
           20           25           30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
           35           40           45
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
           50           55           60
Glu Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Thr Lys Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn Trp Gly
           100           105           110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           115           120

```

<210> 11

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> anticuerpo humano mutado

<400> 11

```

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Ala
 1           5

```

ES 2 685 607 T3

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

10 <400> 12

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala  
1 5

<210> 13

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

20

<400> 13

Gln Lys Tyr Gln Arg Ala Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 14

25 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223> anticuerpo humano mutado

<400> 14

Gln Lys Tyr Ser Ser Ala Pro Tyr Thr  
1 5

35 <210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

40 <220>

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 15

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr  
1 5

45

<210> 16

ES 2 685 607 T3

<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

5 <220>  
<223> anticuerpo humano mutado  
  
<400> 16

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr  
1 5

10  
<210> 17  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

15  
<220>  
<223> anticuerpo humano mutado  
  
<400> 17

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Tyr  
1 5

20  
<210> 18  
<211> 9  
<212> PRT  
25 <213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> anticuerpo humano mutado

30 <400> 18

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Asn  
1 5

<210> 19  
<211> 9  
35 <212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> anticuerpo humano mutado

40  
<400> 19

Gln Lys Tyr Thr Ser Ala Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 20  
45 <211> 9  
<212> PRT

ES 2 685 607 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

5

<400> 20

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Asn

1

5

<210> 21

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> anticuerpo humano mutado

<400> 21

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Ala Tyr Ser

1

5

20 <210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 22

Gln Gln Tyr Asn Ser Ala Pro Asp Thr

1

5

30

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

35

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 23

Gln Lys Tyr Asn Ser Asp Pro Tyr Thr

1

5

40

<210> 24

<211> 9

ES 2 685 607 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
5 <223> anticuerpo humano mutado  
<400> 24

Gln Lys Tyr Ile Ser Ala Pro Tyr Thr  
1 5

10 <210> 25  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

15 <220>  
<223> anticuerpo humano mutado  
<400> 25

Gln Lys Tyr Asn Arg Pro Pro Tyr Thr  
1 5

20  
<210> 26  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

25  
<220>  
<223> anticuerpo humano mutado  
<400> 26

Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala  
1 5

30  
<210> 27  
<211> 12  
<212> PRT  
35 <213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> anticuerpo humano mutado  
40 <400> 27

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn  
1 5 10

<210> 28  
<211> 12  
45 <212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

ES 2 685 607 T3

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

5 <400> 28

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Lys  
1 5 10

<210> 29

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

15

<400> 29

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Tyr  
1 5 10

<210> 30

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> anticuerpo humano mutado

<400> 30

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asp  
1 5 10

30 <210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

35 <220>

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 31

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Phe Ser Leu Asp Tyr  
1 5 10

40

<210> 32

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

45

<220>

# ES 2 685 607 T3

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 32

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu His Tyr  
1 5 10

5

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 33

Ala Ser Phe Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Glu Tyr  
1 5 10

15

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

25 <400> 34

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Glu Tyr  
1 5 10

<210> 35

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

35

<400> 35

Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Asn  
1 5 10

<210> 36

40 <211> 321

<212> DNA

<213> Secuencia Artificial

<220>

45 <223> anticuerpo humano mutado

<400> 36

# ES 2 685 607 T3

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcatcaga aattacttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaacttca ccatcagcag cctacagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaagg tataaccgtg caccgtatac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
```

<210> 37

<211> 363

5 <212> DNA

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> anticuerpo humano mutado

<400> 37

```
gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ccggcaggtc cctgagactc 60
tctctgcggg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcagct atcacttga atagtggca catagactat 180
gcggactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggat acggccgtat attactgtgc gaaagtctcg 300
taocttagca ccgcgtcctc ccttgactat tggggccaag gtaccctggt caccgtctcg 360
agt 363
```

10

**REIVINDICACIONES**

1. Un anticuerpo dirigido contra el TNF $\alpha$  humano aislado, para su uso en el tratamiento de la hidradenitis supurativa (HS) en un sujeto, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado se administra al sujeto según un régimen de dosis variable múltiple que comprende:
- 5 a) una primera dosis de carga de 160 mg en la semana 0,  
 b) una segunda dosis de carga de 80 mg en la semana 2, y  
 c) una dosis de tratamiento semanal de 40 mg a partir de la semana 4;
- 10 adicionalmente en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  es adalimumab.
2. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  disminuye el número de lesiones inflamatorias (recuento de AN) en el sujeto, adicionalmente en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se administra sistémicamente al sujeto.
- 15 3. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según la reivindicación 2, en el que el recuento de AN se reduce al menos en un 50 % de reducción en el sujeto con respecto al recuento de AN basal.
- 20 4. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según la reivindicación 2 o 3, en el que el sujeto no presenta aumento en el recuento de abscesos y/o no aumenta el recuento de fístulas drenantes después de la administración con el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ .
5. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el sujeto tiene lesiones de HS en al menos dos áreas anatómicas distintas antes del tratamiento.
- 25 6. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el sujeto:
- 30 (i) tiene una respuesta inadecuada a los antibióticos orales, es intolerante a los antibióticos orales, o tiene una contraindicación para los antibióticos orales; o  
 (ii) no respondía o era intolerante a los antibióticos orales para el tratamiento de su HS.
7. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se administra por vía subcutánea.
- 35 8. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se administra con al menos un agente terapéutico adicional.
- 40 9. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  no se usa en combinación con ninguno de los siguientes:
- (i) un agente terapéutico adicional;  
 (ii) un agente terapéutico adicional útil para tratar la HS; o  
 (iii) un agente antibiótico o antiinfeccioso.
- 45 10. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el sujeto se selecciona del grupo que consiste en un sujeto que tiene un recuento de AN mayor o igual a 3 al inicio, un sujeto que es una mujer, un sujeto que tiene más de 40 años, un sujeto que es fumador y cualquier combinación de los mismos.
- 50 11. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ :
- 55 (i) mejora la puntuación del Índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) en el sujeto;  
 (ii) reduce la puntuación de Evaluación global del médico a la Hidradenitis supurativa (HS-PGA) en el sujeto, de una puntuación de 3 o más a una puntuación de 0-2; o  
 (iii) disminuye la puntuación de HS-PGA en el sujeto en al menos 2 grados.

12. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la HS es una HS de moderada a grave.
13. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el sujeto es un paciente adulto.
14. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según la reivindicación 1, en el que se tratan los abscesos y los nódulos inflamatorios de la hidradenitis supurativa de moderada a grave.
- 10 15. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según la reivindicación 14, en el que el sujeto es intolerante a antibióticos orales, tiene una contraindicación para antibióticos orales, o tiene una respuesta inadecuada a los antibióticos orales.
16. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según la reivindicación 14 o 15, que además comprende  
15 administrar subcutáneamente al sujeto 40 mg de adalimumab cada dos semanas después de la semana 16.
17. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según la reivindicación 14 o 15, en el que el sujeto es un paciente adulto, y el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se administra por vía subcutánea.
- 20 18. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  se incorpora en una composición farmacéutica en forma de solución inyectable o infundible.
19. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , para su uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la dosis de  
25 tratamiento semanal de 40 mg mantiene la salud del sujeto en un estado en el que el sujeto está completamente libre de síntomas asociados con la enfermedad, o en el que los síntomas se reducen significativamente.

Figura 1

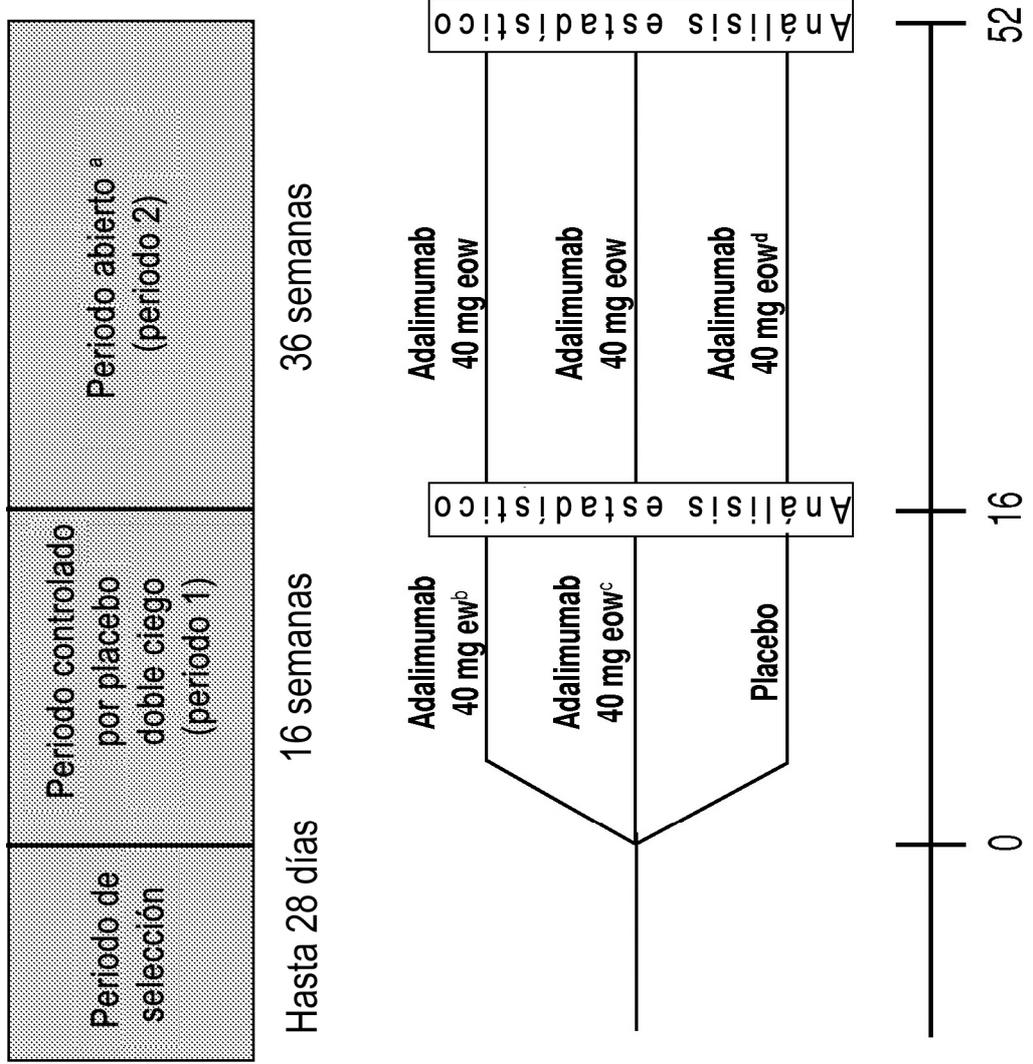


Figura 2

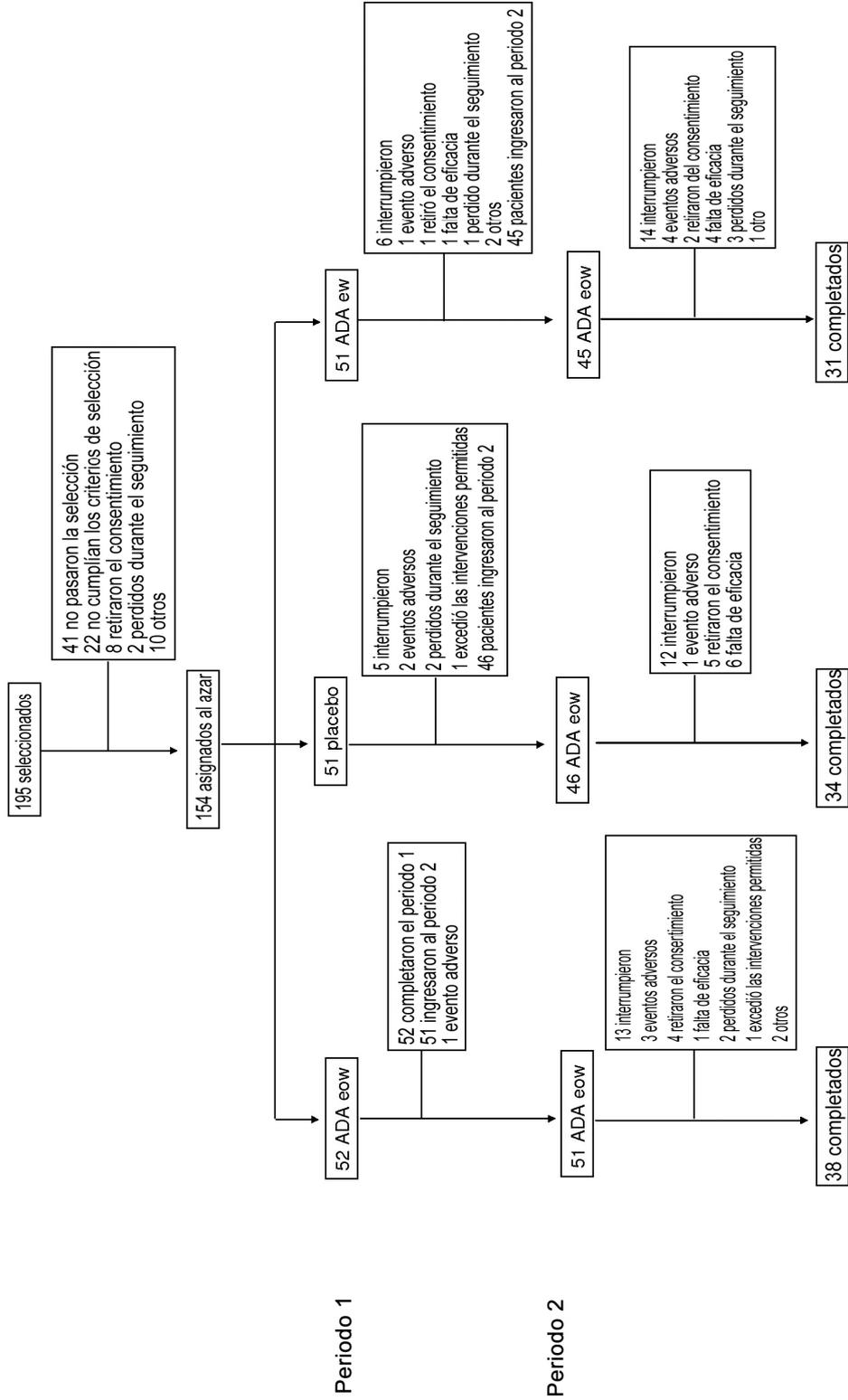


Figura 3

