

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 870 498**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2016 PCT/US2016/018316**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2016 WO16134049**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2016 E 16710038 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.04.2021 EP 3258935**

---

(54) Título: **Iloperidona para el tratamiento de esquizofrenia**

(30) Prioridad:

**17.02.2015 US 201562117173 P  
08.06.2015 US 201562172436 P**

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

**27.10.2021**

(73) Titular/es:

**VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
2200 Pennsylvania Avenue, Suite 300-E  
Washington, DC 20037, US**

(72) Inventor/es:

**POLYMEROPoulos, MIHAEL H. y  
WOLFGANG, CURT D.**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 870 498 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**

Iloperidona para el tratamiento de esquizofrenia

**ANTECEDENTES**

La presente invención se refiere, en general, al tratamiento de esquizofrenia, y más particularmente al tratamiento de esquizofrenia con iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La esquizofrenia es un trastorno para toda la vida, siguiendo la mayoría de los pacientes un curso de recaídas de por vida. La eficacia a largo plazo, la tolerabilidad y el cumplimiento de la medicación son cuestiones clínicas importantes en el abordaje de la esquizofrenia.

La iloperidona, un antagonista mixto de D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y adrenérgico α1, es un antipsicótico atípico que fue autorizado por la FDA estadounidense para el tratamiento de esquizofrenia en adultos en 2009 basándose en estudios de eficacia aguda a corto plazo. La eficacia aguda y a largo plazo y la seguridad de la iloperidona se ha demostrado en cuatro estudios a corto plazo (4 y 6 semanas) y en tres a largo plazo (52 semanas). Posteriormente, se realizó un estudio para evaluar la seguridad y la eficacia de la administración flexible a largo plazo de la iloperidona (8-24 mg/día) en comparación con placebo para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia, y la prevención de recaída o recaída inminente de esquizofrenia.

El documento de patente WO 2010/132866 desvela el tratamiento de un individuo con un antipsicótico basado en el genotipo individual en uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados al receptor de dopamina D2 (DRD2) y/o los genes 1 que contienen repetición de anquirina y dominio de cinasa (ANKK1).

El documento de patente US 2010/063093 desvela métodos para la identificación de polimorfismos genéticos que se pueden asociar a un riesgo de prolongación de QT después del tratamiento con iloperidona y métodos relacionados de administración de iloperidona a pacientes con dichos polimorfismos.

El documento de patente WO 2009/036056 desvela la predicción de la eficacia del tratamiento con antipsicóticos basada en el genotipo de un paciente en uno o más loci del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) asociados a la eficacia de iloperidona y al tratamiento de un paciente basado en dicha predicción.

El documento de patente WO 2006/039663 desvela métodos para la identificación de polimorfismos genéticos que se pueden asociar a un riesgo de prolongación de QT después del tratamiento con iloperidona y métodos relacionados de administración de iloperidona a pacientes con dichos polimorfismos.

**BREVE DESCRIPCIÓN**

La invención se define con referencia a las reivindicaciones adjuntas.

La invención proporciona iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de mantenimiento pos-agudo de la esquizofrenia en un individuo que ha recibido una primera dosis diaria de 16-24 mg/día de iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante una fase de tratamiento aguda de la esquizofrenia, comprendiendo dicho uso: administrar una segunda dosis diaria de mantenimiento de 12-16 mg/día de iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que es más pequeña que la primera dosis diaria.

En algunas realizaciones de la invención, la primera dosis diaria de iloperidona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se alcanzó después de un ajuste inicial de una dosis inicial de 1 mg dos veces al día (bid).

En algunas realizaciones de la invención, la primera dosis diaria es 8-12 mg de iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada por vía oral dos veces al día, y la segunda dosis diaria de mantenimiento es 6-8 mg de iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada por vía oral dos veces al día.

En algunas realizaciones de la invención, la segunda dosis diaria de mantenimiento es 75 % de la primera dosis diaria. En algunas realizaciones de la invención, la primera dosis diaria es 16 mg y la segunda dosis diaria de mantenimiento es 12 mg.

En algunas realizaciones de la invención, la primera dosis diaria es 24 mg y la segunda dosis diaria de mantenimiento es 16 mg.

En algunas realizaciones de la invención, la segunda dosis diaria de mantenimiento es 50 % de la primera dosis diaria. En algunas realizaciones de la invención, la primera dosis diaria es 24 mg y la segunda dosis diaria de mantenimiento es 12 mg.

En algunas realizaciones de la invención, la segunda dosis diaria de mantenimiento es entre 12 mg y 14 mg.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 ilustra la fase de selección, la fase de ajuste sin ocultación, la fase de estabilización sin ocultación, la fase de retirada aleatorizada con doble ocultación de un estudio descrito en el presente documento.

5 La FIG. 2 es un gráfico de Kaplan-Meier de tiempo transcurrido hasta la recaída o recaída inminente para la población del análisis intermedio del estudio.

La FIG. 3 es un diagrama de barras que muestra el porcentaje de pacientes que reciben iloperidona y placebo que tienen una recaída en el estudio.

La FIG. 4 es un diagrama de barras que muestra la dosis diaria promedio de iloperidona durante la fase de estabilización y la fase de prevención de recaída del estudio.

## 10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Para pacientes con síntomas estables de esquizofrenia, el tratamiento de mantenimiento con iloperidona puede prevenir o retrasar la recaída de los síntomas.

Aunque los fragmentos en el presente documento se refieren a la administración de "iloperidona", se entiende que un paciente en necesidad de tratamiento se puede administrar con iloperidona, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

15 La iloperidona, o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, se pueden administrar en cualquier número de maneras, como se reconocerá por un experto en la técnica. La administración por vía oral puede ser típica, pero otras vías incluyen, por ejemplo, parenteral, nasal, bucal, transdérmica, sublingual, intramuscular, intravenosa, rectal, vaginal, etc.

20 La iloperidona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede administrar en forma de liberación prolongada. Dichas formas de liberación prolongada se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. Nº 7.767.230; 8.815.293; 8.293.765; 8.227.488; y 8.614.232. Un experto en la técnica entenderá que, cuando se administran en forma de liberación prolongada, la expresión "dosis diaria" usada en el presente documento se refiere a una dosis esperada o prevista a la que el individuo se expone eficazmente durante el transcurso de un día.

25 Como se describe en el presente documento, las dosis diarias de iloperidona, o una sal farmacéuticamente aceptable administrada durante un contexto de tratamiento agudo (denominado en el presente documento una "primera dosis diaria"), pueden ser diferentes de las dosis diarias administradas durante un contexto de mantenimiento a largo plazo (denominado en el presente documento una "segunda dosis diaria"). Es decir, una primera dosis diaria pretende referirse a una dosis administrada durante el contexto de tratamiento agudo después del ajuste inicial de la iloperidona, 30 mientras que una segunda dosis diaria pretende referirse a una dosis administrada durante el contexto de mantenimiento a largo plazo. Para pacientes con esquizofrenia que se han estabilizado, la segunda dosis, es decir, la terapia de mantenimiento, puede ser una dosis recomendada de 6-8 mg/día dos veces al día (12-16 mg/día).

Por lo tanto, las instrucciones para llevar a cabo las realizaciones de la presente invención pueden incluir todas o porciones de las siguientes afirmaciones o variantes de las mismas:

35 Los pacientes se deben ajustar a una dosis eficaz de iloperidona. Así, se puede retrasar el control de los síntomas durante las primeras 1 a 2 semanas de tratamiento en comparación con algunos otros fármacos antipsicóticos que no requieren un ajuste similar. Los médicos deben ser conscientes de este retraso cuando se selecciona un fármaco antipsicótico para el tratamiento de la esquizofrenia;

y/o

40 la iloperidona se debe ajustar lentamente desde una dosis inicial baja para evitar la hipotensión ortostática debido a sus propiedades de bloqueo alfa-adrenérgico. La dosis inicial recomendada para los comprimidos de iloperidona es 1 mg dos veces al día. Se pueden hacer aumentos de dosis para alcanzar el intervalo objetivo de 6 a 12 mg dos veces al día (12 a 24 mg/día) para que los ajustes de la dosis diaria no superen 2 mg dos veces al día (4 mg/día). La dosis recomendada máxima es 12 mg dos veces al día (24 mg/día). No se han evaluado sistemáticamente en los ensayos clínicos las dosis de iloperidona por encima de 24 mg/día. Se demostró la eficacia con iloperidona en un intervalo de dosis de 6 a 12 mg dos veces al día. Los médicos deben ser conscientes del hecho de que los pacientes necesitan ser ajustados a una dosis eficaz de iloperidona. Así, se

45 puede retrasar el control de síntomas durante las primeras 1 a 2 semanas de tratamiento en comparación con algunos otros fármacos antipsicóticos que no requieren ajuste similar. Los médicos también deben ser conscientes de que algunos efectos adversos asociados al uso de la iloperidona están relacionados con la dosis

50 y/o

para pacientes con síntomas estables de esquizofrenia, el tratamiento de mantenimiento con iloperidona puede prevenir o retrasar la recaída. El intervalo de dosis recomendado es 6 a 8 mg dos veces al día (12 a 16 mg/día).

**EJEMPLO 1****1. MÉTODOS**

## Visión general

Los sujetos del estudio eran adultos con esquizofrenia que fueron tratados primero con iloperidona sin ocultación a 12 mg/día administrada como 6 mg BID y luego se estabilizaron durante 14-24 semanas adicionales con un régimen de iloperidona de dosis flexible según los criterios del investigador que variaba entre una dosis diaria de 8-24 mg/día (administrada BID). Los sujetos que siguieron estando clínicamente estables durante al menos 12 semanas entraron en la fase de prevención de recaída y se aleatorizaron 1:1 a o continuar en el mismo régimen de dosis flexible de iloperidona o a retirada de iloperidona a un placebo equiparado en un modo de doble ocultación. Los sujetos se siguieron durante hasta 26 semanas y se retiraron después de mostrar signos de recaída o recaída inminente. Se realizó un análisis intermedio (AI) sin ocultación predefinido utilizando un procedimiento de prueba secuencial de grupos con un límite de detención de O'Brien-Fleming después de que se observaran 68 acontecimientos de recaída o recaída inminente. El resultado principal fue el tiempo transcurrido hasta la recaída o recaída inminente con criterios de acontecimiento definidos en el protocolo antes del reclutamiento del primer sujeto.

15 **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio aleatorizado, con doble ocultación, controlado por placebo y de grupos paralelos (identificador de ClinicalTrials.gov NCT01291511) en 27 centros en los Estados Unidos, 15 en la India y 24 en Ucrania. Los criterios de inclusión y de exclusión clave para la población de pacientes se enumeran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Criterios de inclusión/exclusión clave

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Varones o mujeres, 18 a 65 años, ambos inclusive	Diagnóstico de trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo según DSM-IV
Diagnóstico de esquizofrenia según DSM-IV durante al menos 1 año	Cualquier otro trastorno del eje I o eje II
IMC > 17 y < 40 kg/m <sup>2</sup>	Sin tratamiento previo, primer episodio de esquizofrenia
Puntuación total de PANSS ≤ 100 y CGI-S ≤ 5 en la selección	Pacientes cuyos síntomas psicóticos dejaron de mejorar después de una exposición suficiente a 2 tratamientos antipsicóticos en 2 años desde la selección
Tener antecedentes de ≥ 2 episodios previos de recaída o recaída inminente en 2 años desde la selección	Pacientes hospitalizados debido a ideas de suicidio en 6 meses desde la selección, o comportamiento suicida en 2 años desde la selección
Pacientes que no fueron ingresados durante al menos 1 semana antes de la selección	Enfermedades cardiovasculares significativas (por ejemplo, infarto de miocardio, arritmia cardíaca) o QTcF basal ≥ 450 ms

- 20 El estudio consistió en cinco fases, mostrándose las cuatro primeras en la FIG. 1: fase de selección, fase de ajuste sin ocultación, fase de estabilización sin ocultación, fase de retirada aleatorizada con doble ocultación y fase de extensión sin ocultación (no mostrada).
- 25 En la fase de ajuste sin ocultación, los pacientes recibieron iloperidona 1, 2, 4, 6, 6, 6 mg dos veces al día en los días 1 a 7, respectivamente. Se interrumpieron todos los tratamientos antipsicóticos previos antes de, o en los 4 días después de, el primer día de tratamiento con iloperidona. Si el investigador consideró que era necesario ajustar de forma descendente la medicación antipsicótica previa, la reducción de dosis se tuvo que hacer en los primeros 4 días desde que se inició el tratamiento con iloperidona (es decir, medicación previa completamente interrumpida en el día 4).
- 30 En la fase de estabilización sin ocultación, los pacientes recibieron dosis flexibles de iloperidona de 4 a 12 mg dos veces al día (8 a 24 mg/día). Los pacientes necesitaron estar clínicamente estables durante un mínimo de 12 semanas antes de la aleatorización.
- 35 En la fase de retirada aleatorizada con doble ocultación, los pacientes se aleatorizaron para recibir iloperidona o placebo. Los pacientes aleatorizados a iloperidona tomaron inicialmente el nivel de dosis que recibieron durante las 4 últimas semanas de la fase de estabilización y luego se trataron con dosis flexibles de iloperidona de 4 a 12 mg dos veces al día (8 a 24 mg/día).

Aquí no se informa de la fase de extensión sin ocultación.

- Se necesitó que los pacientes estuvieran clínicamente estables durante las 12 últimas semanas de la fase de estabilización para que cumplieran los requisitos para la aleatorización. Los pacientes ambulatorios adultos "clínicamente estables" se definieron como: cumplen los criterios de DSM-IV para esquizofrenia, y siguen estando estables después de 12 semanas del tratamiento sin ocultación con dosis flexibles de iloperidona, están con una dosis establecida de iloperidona que siguió invariable debido a la eficacia durante las 4 semanas antes de la aleatorización; puntuación total de PANSS ≤ 70 y puntuación de CGI-S ≤ 4; puntuación de ≤ 4 en cada uno de los siguientes puntos individuales de PANSS: P1 (trastorno del pensamiento), P2 (desorganización conceptual), P3 (comportamiento alucinatorio), P6 (desconfianza/persecución), P7 (hostilidad) o G8 (falta de colaboración); y sin hospitalización o aumento en el nivel de cuidados para tratar los agravamientos.
- Este estudio se realizó según los principios éticos de la Declaración de Helsinki, prácticas clínicas adecuadas y directrices reglamentarias aplicables.
- El criterio de evaluación de la eficacia principal fue tiempo transcurrido hasta la recaída o recaída inminente. La recaída o recaída inminente durante la fase de prevención de recaída con doble ocultación se definió como cualquiera de los siguientes: hospitalización (voluntaria o involuntaria) debido a un empeoramiento de la esquizofrenia; un aumento (empeoramiento) de la puntuación total de PANSS de ≥ 30 % desde la aleatorización, confirmado en una segunda visita hecha 1 a 7 días después; el paciente tuvo comportamiento de suicidio, e homicidio o agresivo de transcendencia clínica; puntuación de CGI-I de ≥ 6 (mucho peor) o 7 (muchísimo peor) después de la aleatorización; o un aumento en la dosis de iloperidona o en necesidad de tratamiento antipsicótico adicional. Las reducciones de dosis para la tolerabilidad no se consideraron una recaída o recaída inminente.
- El criterio de evaluación de la eficacia principal se basó en un análisis intermedio previamente especificado para ser realizado por un comité independiente de monitorización de datos (IDMC) después de que ocurrieran 68 acontecimientos (recaída o recaída inminente). Si se observó eficacia significativa, el estudio se pararía. Los acontecimientos que ocurrieron después del análisis intermedio se incluyeron en el grupo del análisis completo (FAS) y se analizaron como evidencia confirmatoria. Las variables de eficacia secundaria incluyeron el cambio desde la aleatorización hasta el momento final para las puntuaciones de PANSS (total, positiva, negativa y de psicopatología general), BPRS de 18 puntos, impresión clínica global de mejoría e intensidad (CGI-I y CGI-S) y la escala de discapacidad de Sheehan (SDS).
- Las evaluaciones de seguridad incluyeron recogida de los acontecimientos adversos (AE), evaluaciones de laboratorio clínico, electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones, peso corporal, constantes vitales, escala de evaluación del riesgo de suicidio de Columbia (C-SSRS) y escalas de valoración de los trastornos del movimiento (escala de acatisia de Barnes [BAS], escala de movimientos anormales involuntarios [AIMS] y escala de Simpson-Angus [SAS]).
- El análisis de la eficacia principal del tiempo transcurrido hasta la recaída o recaída inminente fue la prueba del rango logarítmico. Se realizó un análisis intermedio sin ocultación previamente definido utilizando un procedimiento de prueba secuencial de grupos con un límite de detención de O'Brien-Fleming después de que se observaran 68 acontecimientos de recaída o recaída inminente. Se examinaron las pruebas del orden logarítmico para comparar el tiempo transcurrido hasta la recaída (o recaída inminente) entre la iloperidona y el placebo en el nivel alfa de 0,001 para el análisis intermedio y en el tiempo de nivel alfa de 0,048 para el análisis final. Los resultados del análisis intermedio se consideraron los resultados principales, y los resultados de la población FAS se consideraron de apoyo.
- Se usaron gráficos de estimadores producto-límite de Kaplan-Meier (KM) para resumir las distribuciones de supervivencia; el modelo de regresión de Cox proporcionó un cociente de riesgos instantáneos estimado e intervalo de confianza (IC) de 95 %; y se compararon los cambios en los criterios secundarios de valoración con puntos finales continuos (PANSS, BPRS, SDS, CGI-I, CGI-S) usando un análisis de la covarianza (ANCOVA) con tratamiento y lugar como efectos principales y la puntuación en la aleatorización como covariable.
- El análisis de eficacia se basó en la población FAS, que contuvo todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio y de los que se obtuvo al menos 1 medición de eficacia mientras que tomaban la medicación del estudio.
- Se definió la población de seguridad para cada fase del estudio (ajuste y estabilización o prevención de recaída con doble ocultación). Para cada fase, la población de seguridad incluyó todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de medicación del estudio durante la fase correspondiente. Se calculó la estadística descriptiva por fase de estudio para cada una de las evaluaciones de seguridad.
- ## 2. RESULTADOS
- ### Visión general
- De los 587 sujetos que entraron en la fase de estabilización en el análisis intermedio (AI), 195 (33 %) cumplieron los criterios para la fase de prevención de la recaída con doble ocultación, continuando 99 sujetos aleatorizados con iloperidona y cambiando 96 a placebo. De los 635 sujetos que entraron en la fase de estabilización en el grupo final del análisis (FAS), 303 (48 %) cumplieron los criterios de DBRP, continuando 153 sujetos aleatorizados con iloperidona y cambiando 150 a placebo. La dosis diaria modal para iloperidona en todas las fases del estudio fue 12 mg/día. El estudio se detuvo antes de tiempo después de que se observaran 68 acontecimientos y se confirmara la hipótesis de que la iloperidona era más eficaz que el placebo en la prevención de recaídas (prueba del rango logarítmico:  $p <$

0,0001), con tasas de recaída estimadas al final de la fase de prevención de recaídas con doble ocultación del 63,4 % (est. KM) para el grupo de placebo en comparación con 20,4 % (est. KM) para los que seguían tomando iloperidona. El tiempo medio transcurrido hasta la recaída basado en el estimador de KM fue 71 días para el placebo y 139 días para los sujetos con iloperidona, con un cociente de riesgos instantáneos de la regresión de Cox de 4,7 (IC de 95 %: 2,7-8,3) que favorecía a la iloperidona ( $p < 0,0001$ ). El cociente de riesgos instantáneos para el grupo final del análisis (FAS) favoreció similarmente a la iloperidona (5,2, IC de 95 %: 3,2, 8,4). El perfil de seguridad observado en estudios previos a corto plazo también se reafirmó en este contexto de tratamiento de mantenimiento.

La sospecha de acontecimientos adversos (AA) más comunes que se relacionaban con la iloperidona en la fase de estabilización fueron mareos, somnolencia y sequedad de boca. No hubo acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento con iloperidona con una frecuencia > 2 % y superior al placebo en la fase de prevención de recaída con doble ocultación. No hubo diferencias notables en los acontecimientos adversos graves ni en la incidencia de anomalías clínicamente notables en los parámetros de hematología o bioquímica, excepto que el 4,5 % y el 2,6 % de los pacientes tuvieron elevaciones en el nitrógeno ureico en sangre y LDL, respectivamente, con iloperidona frente a ninguno con placebo.

El iDMC paró el estudio debido a que se observó eficacia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Los datos de eficacia mostrados en el presente documento derivan de los datos de población y seguridad del análisis intermedio de la población del análisis completo. Las Tablas 2 y 3 a continuación detallan la disposición de pacientes (pacientes reclutados/aleatorizados) para la población del análisis intermedio usada para las evaluaciones de eficacia y características demográficas (pacientes reclutados/aleatorizados) para la población del análisis intermedio usada para las evaluaciones de eficacia, respectivamente.

20 Tabla 2: Disposición de pacientes (pacientes reclutados/aleatorizados) - Población del análisis intermedio usada para las evaluaciones de eficacia

	Fase de ajuste / estabilización	Fase de prevención de recaída		
		Total n (%)	Iloperidona n (%)	Placebo n (%)
Número de seleccionados	991			
Número de reclutados en la fase o aleatorizados <sup>1</sup>	587 (58)	99 (17)	96 (16)	195 (33)
Número de pacientes que completaron la fase <sup>2</sup>	201 (34)	62 (63)	66 (69)	128 (66)
Número de pacientes que se retiraron durante la fase <sup>2</sup>	247 (42)	23 (23)	12 (13)	35 (18)
Motivo principal para la retirada <sup>3</sup>				
Acontecimiento(s) adverso(s)	80 (32)	3 (13)	0	3 (9)
Valor(es) analítico(s) de laboratorio anormal(es)	19 (8)	3 (13)	2 (17)	5(14)
Resultado(s) anormal(es) de procedimientos de prueba	5 (2)	1 (4)	0	1 (3)
Efecto terapéutico insatisfactorio	20 (8)	0	0	0
Retirada del consentimiento	86 (35)	8 (35)	7 (58)	15 (43)
Perdidos en el seguimiento	18 (7)	6 (26)	3(25)	9(26)
Problemas administrativos	8 (3)	1 (4)	0	1 (3)
Muerte	1 (<1)	1 (4)	0	1 (3)
Desviación del protocolo	10 (4)	0	0	0

<sup>1</sup> Porcentaje basado en el número total de pacientes de la fase previa: pacientes seleccionados (fases de ajuste y estabilización) o pacientes reclutados (fase de prevención de recaída con doble ocultación).

<sup>2</sup> Porcentaje basado en el número total de pacientes reclutados (fases de ajuste y estabilización) o aleatorizados (fase de prevención de recaída con doble ocultación).

<sup>3</sup> Porcentaje basado en el número total de pacientes retirados durante la fase. El estudio se interrumpió después del análisis intermedio por la recomendación de iDMC. El motivo para la interrupción se asignó a "Problemas administrativos".

Tabla 3: Características demográficas (pacientes reclutados/aleatorizados) - Población del análisis intermedio usada para las evaluaciones de eficacia

	Fase de ajuste / estabilización	Fase de prevención de recaída		
	Total (N = 587)	Iloperidona (N = 99)	Placebo (N = 96)	Total (N = 195)
Edad (años) <sup>1</sup>	39,4 (11,3)	38,3 (11,2)	39,9 (11,0)	39,1 (11,1)
Sexo N (%)				
Varones	369 (63)	62 (63)	52 (54)	114 (59)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	26,6 (5,6)	27,2 (5,3)	26,9 (5,4)	27,0 (5,3)
Raza N (%)				
Caucásica	268 (46)	66 (67)	67 (70)	133 (68)
Negra	172 (29)	22 (22)	22 (23)	44 (23)
Asiática	117 (20)	5 (5)	6 (6)	11 (6)
Aborígenes de las islas de Oceanía	2 (<1)	1 (1)	0	1 (<1)
Otra	28 (5)	5 (5)	1 (1)	6(3)
PANSS total <sup>1</sup> en el nivel basal <sup>2</sup>	76,9 (11,5)	57,8 (9,5)	57,1 (9,2)	57,5 (9,3)
N	582	97	96	193

<sup>1</sup> Media (desviación estándar)

<sup>2</sup> Nivel basal al principio de la fase respectiva.

#### Evaluaciones de eficacia

- 5 Los pacientes aleatorizados en la fase de prevención de recaída en el AI (N = 195) experimentaron una mejoría media de  $-19,5 \pm 10,1$  puntos en la puntuación total de PANSS durante la fase de ajuste y estabilización.

Como se muestra en la FIG. 2, en la que "Ilo" = iloperidona y "Pbo" = placebo, los pacientes en el grupo de tratamiento con iloperidona tuvieron un tiempo transcurrido hasta la recaída estadísticamente significativamente más largo que los pacientes con placebo. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes se trataron con dosis de hasta 16 mg por día, y el resto recibió dosis de hasta 24 mg por día. Los acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento estuvieron de acuerdo con los acontecimientos adversos notificados en los datos previamente recogidos de estudios a corto plazo. También de acuerdo con análisis previos, la prolongación de QTcF en este ensayo a largo plazo fue dependiente de la dosis, estando exposiciones más altas de FANAPT asociadas a más prolongación de QT.

- 10 15 Además, como se muestra en la Tabla 4 a continuación, se observó un tiempo más largo hasta la recaída o recaída inminente en los pacientes tratados con iloperidona en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Tabla 4: Análisis del tiempo transcurrido hasta el acontecimiento

	Población del análisis intermedio		Final (FAS)*	
	Iloperidona (N = 97)	Placebo (N = 96)	Iloperidona (N = 151)	Placebo (N = 150)
Tasa de recaídas (IC de 95 %)	20,4 (12,9, 31,4)	63,4 (52,7, 74,1)	17,9 (11,7, 26,7)	64,0 (55,0, 72,9)
Valor de la <i>p</i> (prueba del orden logarítmico)	<0,0001		<0,0001	
Tiempo promedio transcurrido hasta la recaída	139 días	71 días	140 días	95 días
Cociente de riesgos instantáneos (IC de 95 %)	4,7 (2,7, 8,3)		5,2 (3,2, 8,4)	
*FAS = Conjunto del análisis completo				

El cambio medio ajustado desde el nivel basal de aleatorización en el momento final en la puntuación total de PANSS para la fase de prevención de recaída fue 2,3 puntos para los pacientes tratados con iloperidona frente a 16,0 puntos para los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,0001$ , LOCF).

5 La puntuación de CGI-I media ajustada para la fase de prevención de recaída fue significativamente más baja en los pacientes tratados con iloperidona (3,3) en comparación con los pacientes tratados con placebo (4,2) ( $p < 0,0001$ , LOCF). La mayoría de los pacientes tratados con iloperidona mostró mejoría (puntuaciones  $\leq 4$ ) mientras que la mayoría de los pacientes tratados con placebo mostró empeoramiento (puntuaciones  $> 4$ ).

10 Como se muestra en la FIG. 3, la dosis diaria total promedio para la iloperidona durante las fases de ajuste y estabilización y de prevención de recaída fue  $13,6 \pm 4,5$  mg y  $15,0 \pm 4,9$  mg. La dosis diaria total modal para la iloperidona durante las fases de ajuste y estabilización y de prevención de recaída fue 12 mg para cada fase.

La Tabla 5, mostrada a continuación, ilustra el tiempo en días transcurrido hasta la recaída o recaída inminente por dosis de iloperidona (8, 12, 16, 20 y 24 mg/día) para la población del análisis completo.

15 Tabla 5: Tiempo transcurrido hasta la recaída o recaída inminente por dosis de iloperidona - Población del análisis completo

Dosis (diaria) de iloperidona (mg/día)	Número de pacientes (n)	Tiempo promedio transcurrido hasta la recaída o recaída inminente (días)
8 mg/d	18	<30 días
12 mg/d	58	>120 días
16 mg/d	36	>90 a <120 días
20 mg/d	14	>120 días
24 mg/d	25	>90 a <120 días

Las medicaciones concomitantes más frecuentemente usadas ( $\geq 4\%$ ) durante la fase de ajuste y estabilización fueron: lorazepam (10,8 %), tartrato de zolpidem (5,9 %) y trihexifenidilo (5,7 %), ibuprofeno (4,5 %). Las medicaciones concomitantes más frecuentemente usadas ( $\geq 4\%$ ) durante la fase de prevención de recaída fueron: lorazepam (6,0 %) y tartrato de zolpidem (4,0 %). El uso de anticolinérgicos fue bajo en el estudio. Solo 1 paciente (0,2 %) que participaba en el estudio se trató con bromuro de ipratropio en la fase de ajuste y estabilización, así como durante la fase de prevención de recaída.

20 En la fase de ajuste y estabilización, el 69 % de los pacientes tratados con iloperidona tuvo un acontecimiento adverso aparecido durante el tratamiento (AAAT) y el 4 % de los pacientes tratados con iloperidona tuvo un AAG. El AAG más común fue esquizofrenia (1,4 %). No ocurrieron otros AAG en  $> 1$  paciente. El 15 % de los pacientes tratados con iloperidona fue retirado debido a AAAT. Los que ocurrieron en  $\geq 1$  % de pacientes fueron: esquizofrenia (1,9 %), mareos (1,4 %) y prolongación de QT (1,1 %). Un paciente murió debido a intoxicación por alcohol mientras recibía la iloperidona (0,2 %).

25 En la fase de prevención de recaída, el 40 % de los pacientes tratados con iloperidona frente al 36 % de los pacientes tratados con placebo tuvo un AAAT y el 4 % de los pacientes tratados con iloperidona frente al 3 % de los pacientes tratados con placebo tuvo un AAG. El AAG más común fue esquizofrenia: 1,3 % en pacientes tratados con iloperidona, 1,3 % de pacientes tratados con placebo. No tuvieron lugar otros AAG en  $> 1$  paciente.

30 Se retiró el 6 % de los pacientes tratados con iloperidona frente a 0 pacientes tratados con placebo debido a AAAT. No hubo AAAT que condujera a una retirada que ocurriera en  $\geq 1$  paciente. Una paciente de 47 años murió debido a arritmia cardíaca de etiología desconocida mientras recibía iloperidona. El día antes de su muerte, un ECG habitual mostró hipertrofia ventricular izquierda clínicamente no significativa (por tensión solo) con ritmo sinusal normal e intervalo de QTcF normal (410 ms).

Tabla 6: Incidencia de los acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento (5 % de incidencia en cualquier grupo, población del análisis completo)

Acontecimiento adverso	Fase de ajuste/estabilización	Fase de prevención de recaída con doble ocultación		
	Total N = 629 n (%)	Iloperidona N = 151 n (%)	Placebo N = 150 n (%)	Total N = 301 n (%)
Pacientes con al menos 1 AAAT	433 (68,8)	60 (39,7)	54 (36,0)	114 (37,9)
Esquizofrenia	15 (2,4)	3 (2,0)	15 (10,0)	18 (6,0)
Insomnio	35 (5,6)	3 (2,0)	7 (4,7)	10 (3,3)
Mareos	73 (11,6)	4 (2,6)	4 (2,7)	8 (2,7)
Cefalea	40 (6,4)	3 (2,0)	5 (3,3)	8 (2,7)
Aumento de peso	34 (5,4)	2 (1,3)	4 (2,7)	6 (2,0)
Náuseas	32 (5,1)	2 (1,3)	0	2 (0,7)
Somnolencia	52 (8,3)	2 (1,3)	0	2 (0,7)
Sequedad de boca	43 (6,8)	0	0	0

5 En la fase de ajuste y estabilización, el 4 % de los pacientes notificaron acatisia y el 3 % de los pacientes notificaron trastorno extrapiramidal como AAAT. Para la evaluación clínica global de acatisia usando la escala de acatisia de Barnes (BAS), la acatisia estuvo ausente en el 87 % de los pacientes en el nivel basal y ausente en el 97 % de los pacientes tratados con iloperidona al final de esta fase. No se observaron cambios de transcendencia clínica en las puntuaciones de la escala de movimientos anormales involuntarios (AIMS).

10 En la fase de prevención de recaída, el 1 % de los pacientes tratados con iloperidona frente a 0 tratados con placebo notificaron acatisia como AAAT durante la fase de prevención de recaída. El 1 % de los pacientes tratados con iloperidona frente a 0 tratados con placebo notificaron trastorno extrapiramidal AAAT durante la fase de prevención de recaída. La acatisia estuvo ausente en el 95 % de los pacientes tratados con iloperidona en la finalización frente al 92 % de pacientes tratados con placebo en la finalización según BAS. No se observaron cambios de transcendencia clínica en las puntuaciones de AIMS.

15 Ninguna diferencia clínicamente notable en los parámetros de hematología o de bioquímica espera que el 4,5 % y el 2,6 % de los pacientes tratados con iloperidona tenga elevaciones en BUN y LDL, respectivamente, frente a ninguno en pacientes tratados con placebo.

20 En la fase de ajuste y estabilización, el cambio medio desde el nivel basal en el peso al final de la fase de ajuste y estabilización fue 0,5 kg en pacientes tratados con iloperidona. El 17 % de los pacientes tratados con iloperidona tuvo  $\geq 7$  % de aumento de peso desde el nivel basal al final de la fase de ajuste y estabilización.

25 En la fase de prevención de recaída, el cambio medio desde el nivel basal en el peso al final del estudio fue 0,02 kg en pacientes tratados con iloperidona frente a 0,40 kg en pacientes tratados con placebo. El 38 % de los pacientes tratados con iloperidona frente al 31 % de los pacientes tratados con placebo tuvo  $\geq 7$  % de aumento de peso desde el nivel basal al final del estudio. No hubo diferencias notables en el perímetro de la cintura al final del estudio.

En la fase de ajuste y estabilización, el cambio medio desde el nivel basal en QTcF para pacientes tratados con iloperidona fue 6,4 ms. En la fase de prevención de recaída, el cambio medio desde el nivel basal en QTcF para pacientes tratados con iloperidona fue 4,9 ms frente a 1,0 ms en pacientes tratados con placebo.

### 3. CONCLUSIONES

30 Estos resultados mostraron que la administración flexible de iloperidona fue significativamente más eficaz que el placebo en la prevención de recaída o recaída inminente en pacientes con esquizofrenia que estaban estabilizados con tratamiento con iloperidona, y que el tratamiento a largo plazo con iloperidona es, en general, seguro y bien tolerado. La dosis de mantenimiento a largo plazo recomendada para la iloperidona es 6 a 8 mg dos veces al día (12 a 16 mg/día).

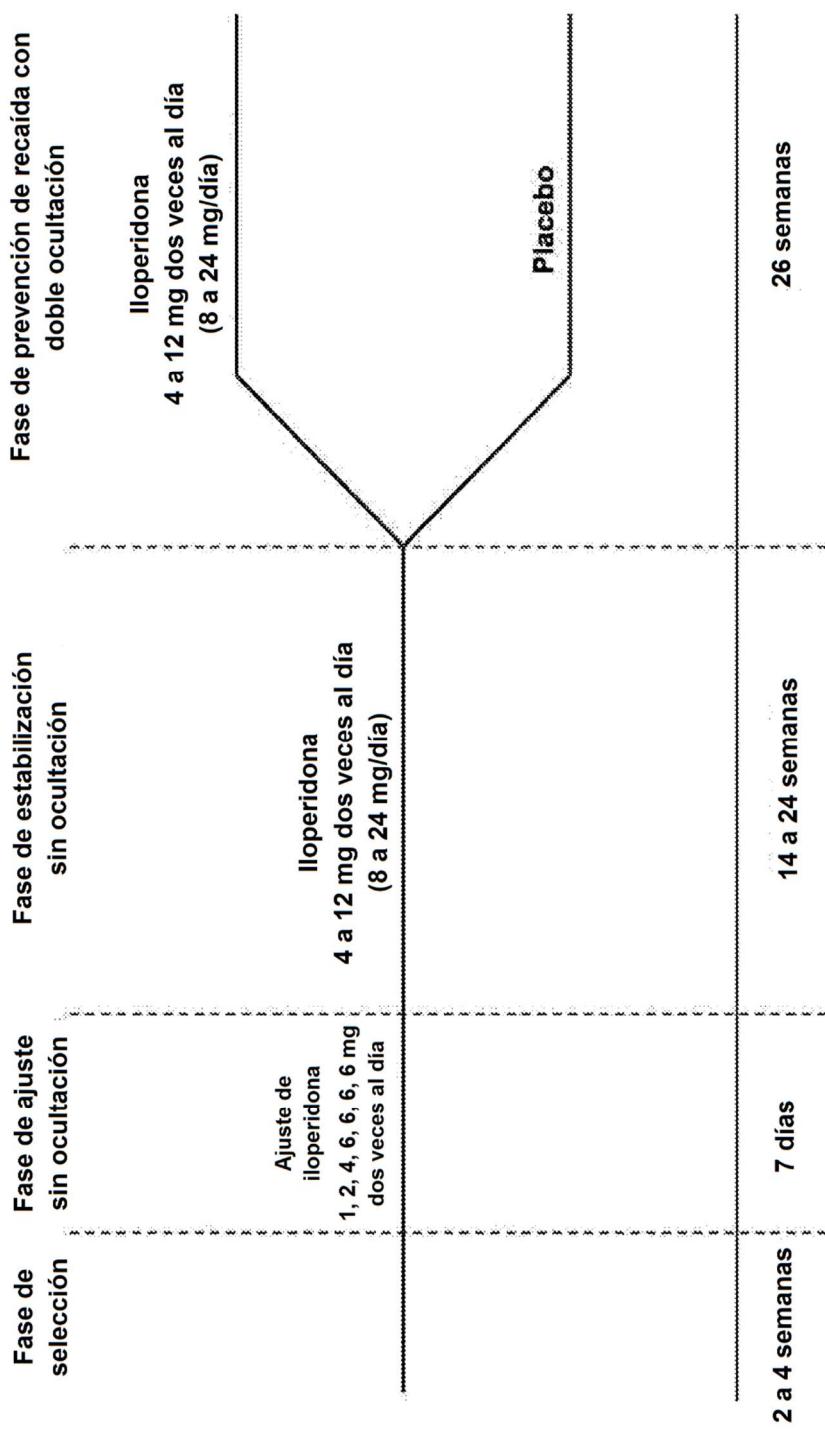
Estos resultados demuestran además una reducción en los acontecimientos adversos en pacientes administrados con 16 mg/día o menos de iloperidona durante dicho periodo de mantenimiento. El análisis de seguridad no indicó nuevas señales de seguridad con respecto al uso de iloperidona a largo plazo.

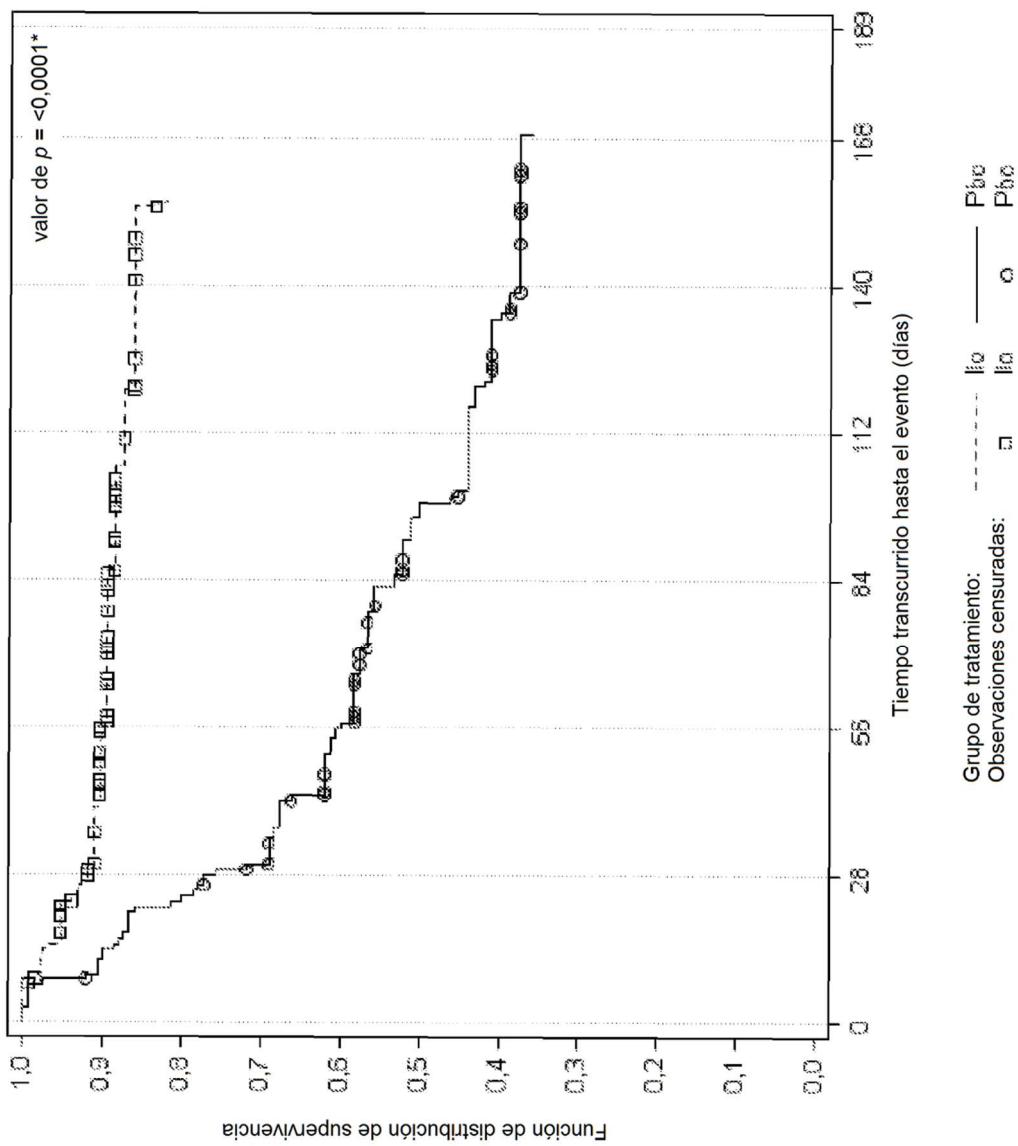
- 5 Como se usa en el presente documento, los términos "primera", "segunda" y similares no indican ningún orden, cantidad o importancia, sino que se usan para distinguir un elemento de otro, y los términos "un" y "una" en el presente documento no indican una limitación de cantidad, sino que indican la presencia de al menos uno del artículo referenciado. El modificador "aproximadamente" usado a propósito de una cantidad incluye el valor establecido y tiene el significado impuesto por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado a la medición de la cantidad particular). El sufijo "(s)" como se usa en el presente documento pretende incluir tanto el singular como el plural del término al que modifica, incluyendo así uno o más de ese término (por ejemplo, metal(es) incluye uno o más metales). Los intervalos desvelados en el presente documento son incluyentes e independientemente combinables (por ejemplo, intervalos de "hasta aproximadamente 24 mg/día, o, más específicamente, aproximadamente 12 mg a aproximadamente 24 mg", incluyen los extremos y todos los valores intermedios de los intervalos de "aproximadamente 12 mg a aproximadamente 24 mg", etc.).
- 10

15

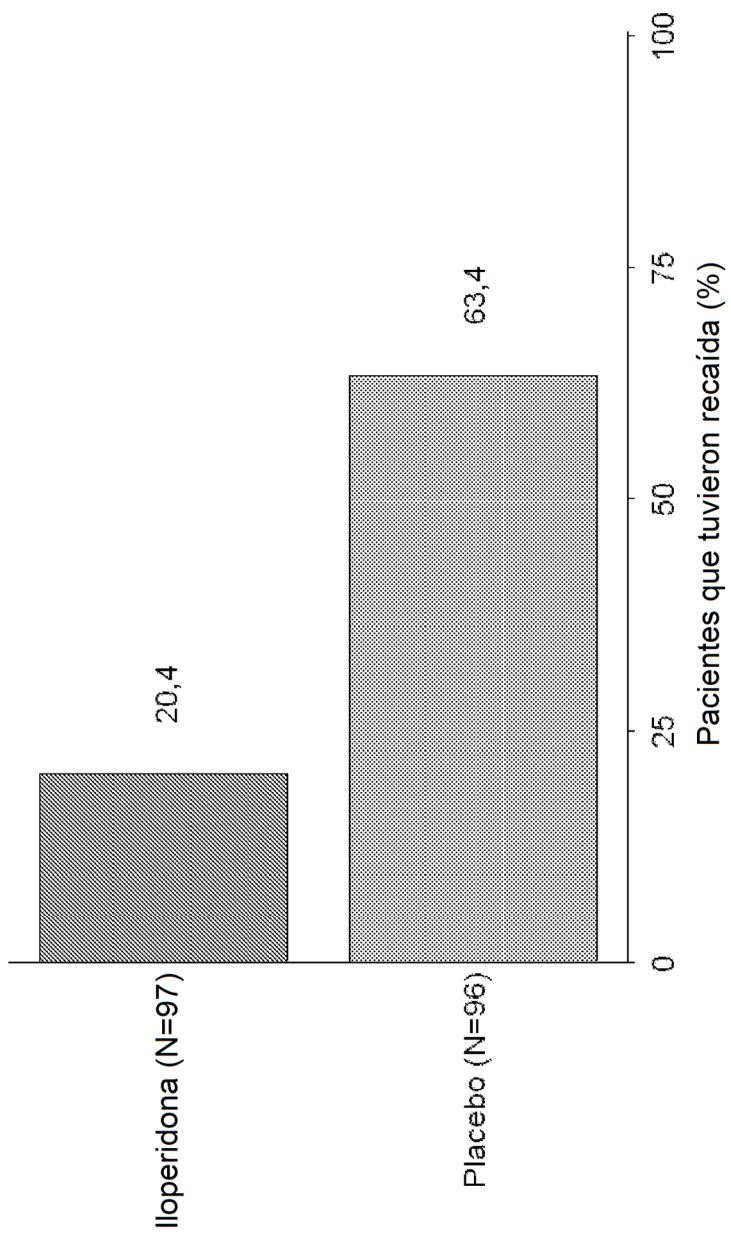
**REIVINDICACIONES**

- 5      1. Iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de mantenimiento pos-agudo de esquizofrenia en un individuo que ha recibido una primera dosis diaria de 16-24 mg/día de la iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante una fase de tratamiento aguda de la esquizofrenia, comprendiendo dicho uso: administrar una segunda dosis diaria de mantenimiento de 12-16 mg/día de iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que es más pequeña que la primera dosis diaria.
- 10     2. La iloperidona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1, en donde la primera dosis diaria de iloperidona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se alcanzó después de un ajuste inicial de una dosis inicial de 1 mg dos veces al día (bid).
- 15     3. La iloperidona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la primera dosis diaria es 8-12 mg de iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada por vía oral dos veces al día y la segunda dosis diaria de mantenimiento es 6-8 mg de iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada por vía oral dos veces al día.
- 20     4. La iloperidona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la segunda dosis diaria de mantenimiento es el 75 % de la primera dosis diaria.
- 25     5. La iloperidona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 4, en donde la primera dosis diaria es 16 mg y la segunda dosis diaria de mantenimiento es 12 mg.
6. La iloperidona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la primera dosis diaria es 24 mg y la segunda dosis diaria de mantenimiento es 16 mg.
7. La iloperidona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la segunda dosis diaria de mantenimiento es el 50 % de la primera dosis diaria.
8. La iloperidona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 7, en donde la primera dosis diaria es 24 mg y la segunda dosis diaria de mantenimiento es 12 mg.
9. La iloperidona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la segunda dosis diaria de mantenimiento es entre 12 mg y 14 mg.

**FIG. 1**

**FIG. 2**

**FIG. 3**



**FIG. 4**