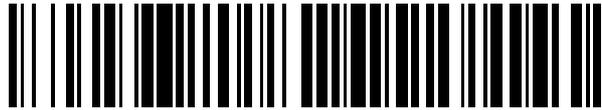


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 480**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2008 E 08755809 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2152917**

54 Título: **Marcadores genéticos de eficacia de iloperidona en el tratamiento de síntomas psicóticos**

30 Prioridad:

18.05.2007 US 939033 P

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

11.05.2016

73 Titular/es:

**VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
9605 MEDICAL CENTER DRIVE, SUITE 300
ROCKVILLE NY 20850, US**

72 Inventor/es:

**LAVEDAN, CHRISTIAN;
VOLPI, SIMONA;
LICAMELE, LOUIS y
POLYMEROPOULOS, MIHAEL, H.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 569 480 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

Marcadores genéticos de eficacia de iloperidona en el tratamiento de síntomas psicóticos

Antecedente de la invención

1. Campo técnico

- 5 La invención se refiere en líneas generales al tratamiento de síntomas psicóticos, y más particularmente a la predicción de si la iloperidona, un metabolito de iloperidona, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma serán eficaces en el tratamiento de los síntomas psicóticos de un individuo, en base al genotipo de un individuo en uno o más loci de polimorfismo de un único nucleótido (SNP).

2. Técnica anterior

- 10 La esquizofrenia es un trastorno psicótico que afecta a aproximadamente el 1% de la población estadounidense. Se caracteriza por la presencia de síntomas positivos (por ejemplo, alucinaciones y delirios) y síntomas negativos (por ejemplo, afecto limitado y aislamiento social), así como alteración de funciones cognitivas. Existen muchas evidencias de que la esquizofrenia puede no estar causada por un único gen principal, sino en su lugar por varios loci de susceptibilidad que interactúan.

- 15 La naturaleza y gravedad de la esquizofrenia de un individuo puede medirse usando varias escalas, siendo la más ampliamente usada la escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS). También pueden usarse subescalas de PANSS, tal como la subescala de psicopatología general PANSS (PANSS-GP), la subescala de síntomas positivos PANSS (PANSS-P), y la subescala de síntomas negativos PANSS (PANSS-N). El valor total PANSS (PANSS-T) está compuesto por todas las subescalas PANSS.

- 20 Quizá debido a la heterogeneidad de los procesos patológicos subyacentes, la etiología de la esquizofrenia no se ha identificado. Se espera que factores genéticos desempeñen un papel en la respuesta al tratamiento con fármacos. Varios estudios han demostrado que un polimorfismo en el receptor de serotonina 5-HT_{2A} puede estar asociado con la eficacia de clozapina y risperidona.

- 25 La iloperidona se clasifica como un antipsicótico atípico, más comúnmente caracterizado por su afinidad relativamente baja por receptores de dopamina D₂ y alta afinidad por receptores de serotonina 5-HT_{2A}. Los datos derivados del programa clínico con iloperidona indican que la respuesta a iloperidona es variable, como es el caso con todos los antipsicóticos comercializados.

- 30 En la Expert Opinion on Investigational Drugs, Ashley Publications Ltd., Londres, Gran Bretaña, vol. 9, n.º 12, 1 de diciembre de 2000, páginas 2935 - 2943, con el título "An assessment of iloperidone for the treatment of schizophrenia" de Jain K. K., se describe que se descubrió que la iloperidona era más potente que sus análogos en comparación con haloperidol en el antagonismo del comportamiento de escalada en ratones. La iloperidona ha demostrado metabolizarse extensamente y el metabolito principal en circulación es iloperidona reducida. En pacientes tratados con iloperidona, se ha observado una baja incidencia de síntomas extrapiramidales y ganancia de peso.

- 35 El documento WO 03/054226 A describe un procedimiento de tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende la etapa de determinar las dos copias del gen CNTF presentes en el individuo, la identidad del par de nucleótidos en el sitio polimórfico 103 G>A en la secuencia de GenBank con n.º de referencia X558790 (Versión 1), en la que si ambos pares de nucleótidos son G o si ambos son A entonces el individuo se trata con iloperidona.

40 Sumario de la invención

- La invención proporciona un procedimiento, como se define en las reivindicaciones, para predecir si la iloperidona probablemente será eficaz en el tratamiento de síntomas psicóticos, tales como alucinaciones y delirios, en trastornos psiquiátricos, incluyendo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, y depresión mayor con características psiquiátricas, en un individuo, en base al genotipo del individuo en uno o más loci de polimorfismo de un único nucleótido (SNP), así como un procedimiento relacionado para el tratamiento de un individuo en base a dicha predicción.

- Un primer aspecto de la invención proporciona un procedimiento para predecir la eficacia del uso de iloperidona, o una sal farmacéuticamente aceptable de iloperidona en el tratamiento de al menos un síntoma psicótico en un individuo, comprendiendo el procedimiento: determinar el genotipo del individuo en al menos **rs11851892** y, en el caso de que el genotipo del individuo en el al menos un locus SNP esté asociado con mayor eficacia de iloperidona, predecir que el tratamiento del individuo con iloperidona será eficaz. Un segundo aspecto de la invención proporciona iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de iloperidona para el tratamiento de un síntoma psicótico en un individuo, comprendiendo el procedimiento de tratamiento: determinar el genotipo del individuo en al menos **rs11851892** y en el caso de que el genotipo del individuo en el al menos un locus SNP esté asociado con

mayor eficacia de iloperidona, administrar al individuo una cantidad de iloperidona.

Descripción detallada

5 Estudios previos investigaron una asociación entre un polimorfismo en el gen CNTF y la eficacia de iloperidona así como asociaciones entre los genotipos CYP2D6 y KCNQ1 y cambios en el intervalo QT después de la administración de iloperidona. El presente estudio implicó el genotipado de muestras de ADN recogidas de 426 individuos diagnosticados con esquizofrenia en un intento por identificar SNP adicionales asociados con la eficacia de iloperidona.

Cada muestra se genotipó en más de 500.000 loci de SNP usando el conjunto de serie de 500K de mapeo humano GeneChip® (Affymetrix, Santa Clara, CA) y usando ensayos de desarrollo propio.

10 A aproximadamente la mitad de los participantes en el estudio se les administró 24 mg/día de iloperidona, b.i.d., durante 28 días. A aproximadamente el 25 % de los pacientes se les administró ziprasidona. A los participantes restantes se les administró un placebo.

15 Se realizaron tres análisis del PANSS-T. 1) Se usó un enfoque de dos etapas donde las muestras se dividieron aleatoriamente en 2 grupos de pacientes tratados con iloperidona para descubrir los SNP asociados con cambios en PANSS-T (fase de descubrimiento) y un segundo grupo para confirmar los 100 SNP más significativos (fase de confirmación). 2) Un enfoque de una etapa usando los datos de PANSS-T de la última observación realizada (LOCF) de todos los pacientes tratados con iloperidona. Para cada SNP, se estableció el modelo genético más parsimonioso (por ejemplo, homocigoto para un alelo frente a todos los demás genotipos [es decir, AA frente a AB y BB], heterocigoto frente a homocigoto [es decir, AB frente a AA y BB]) con respecto a la eficacia de iloperidona usando un análisis de la varianza de un factor (ANOVA). 3) Posteriormente se realizó un análisis de medidas repetidas de modelo de efectos mixtos (MMRM) usando el mejor modelo genético de cada SNP en el modelo MMRM. También se realizaron análisis MMRM con las subescalas de PANSS, PANSS-P, PANSS-N, y PANSS-GP.

25 Los SNP con una asociación estadísticamente significativa en los 3 análisis de PANSS-T, así como el mejor de cada uno de los análisis se consideraron hallazgos significativos y se enumeran a continuación en la Tabla 1. Los resultados para cada uno de estos SNP con las escalas PANSS-T y con las tres subescalas PANSS-P, PANSS-N, y PANSS-GP se muestran en las Tablas 2, 3, 4, y 5, respectivamente.

TABLA 1 - SNP asociados con eficacia en pacientes tratados con iloperidona

SNP ¹	dbSNP ¹	Gen ²	Crom.	Cito	Posición ³	Alelo A ⁴	Alelo B ⁴	Genotipo ⁵
SNP_A-1819750	rs2902346	CREG1	1	q24.2	165793447	A	G	no AB
SNP_A-1860353	rs17105331	RAP1B	12	q15	67030804	A	G	AA
SNP_A-1934663	rs6565249		16	p11.2	31476343	A	G	no BB
SNP_A-1973093	rs875326	KIAA0040	1	q25.1	173556022	A	G	no AB
SNP_A-197592	rs16892475	SLC2A9	4	p16.1	9649371	A	C	no BB
SNP_A-1987915	rs1931990	GPR126	6	q24.1	142638813	A	G	BB
SNP_A-2007721	rs1473470	LOC58486	11	p15.3	11003055	C	G	AB
SNP_A-2044214	rs7939190	HNT	11	q25	131362795	A	G	no AB
SNP_A-2048427	rs11851892	NPAS3	14	q13.1	32921165	A	G	no BB
SNP_A-2070454	rs11744669	NKX2-5	5	q35.2	172657942	A	G	BB
SNP_A-2076797	rs4528226	NUDT9P1	10	q23.31	92822226	G	T	AB
SNP_A-2103099	rs10039523	HTR1A	5	q12.1	62457846	A	G	no AB
SNP_A-2120958	rs6669798		1	p33	48160175	C	T	no BB
SNP_A-2170121	rs17260228	C6	5	p13.1	41204861	C	T	AB
SNP_A-2274533	rs7837682	LZTS1	8	p21.3	21329990	A	G	AA
SNP_A-2283283	rs9643483	XKR4	8	q12.1	55960228	G	T	no AA
SNP_A-22 84243	rs2513265	GRIA4	11	q22.3	104929005	A	T	no BB
SNP_A-4204396	rs7206381	CDH13	16	q23.3	81620805	C	T	no BB
SNP_A-4212785	rs17155176	PPP1R3B	8	p23.1	8973511	C	T	no AA
SNP_A-4230979	rs13019052	ASB3	2	p16.2	52901041	C	G	BB
SNP_A-4256833	rs4401068	MLCK	16	q11.2	45354669	A	G	no AB
SNP_A-4258279	rs7946885	RRM1	11	p15.4	4120756	A	G	no AB

(continuación)

SNP ¹	dbSNP ¹	Gen ²	Crom.	Cito	Posición ³	Alelo A ⁴	Alelo B ⁴	Genotipo ⁵
<p>¹ Los SNP están identificados por su nomenclatura de SNP Affimetrix (SNP_A-) y su numeración dbSNP exclusiva (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/) dbSNP versión 126, mayo de 2006.</p> <p>² El nombre del gen corresponde al símbolo oficial del NCBI del gen asociado con el SNP indicado por Affimetrix. Obsérvese que cuando un SNP está asociado con más de un gen, se enumera el nombre de solamente el primer gen en la anotación. El SNP podría estar dentro o cerca del gen enumerado, u otro gen en la misma región cromosómica.</p> <p>³ La dirección de cada SNP en el genoma se indica por su cromosoma (Crom.), citobanda (Cito), la localización y la posición física enumeradas en el NCBI Build 36.1 marzo de 2006 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=snp)</p> <p>⁴ Los nucleótidos correspondiente a los alelos A y B se enumeran como se define por Affimetrix. Su relación de las hebras + y - está disponible en el sitio web NCBI dbSNP enumerado anteriormente.</p> <p>⁵ La clase de genotipo asociado con la mejor respuesta de iloperidona se muestra usando la nomenclatura de alelos Affimetrix.</p>								

TABLA 2 - SNP asociados con el valor PANSS-T en pacientes tratados con iloperidona

SNP ¹	Gen ²	Iloperidona ³	Ilo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-1934663		5,42404E-05	0,072815255	A_A	15	-18,67	3,20
		5,42404E-05	0,072815255	A_B	58	-18,34	4,25
		5,42404E-05	0,072815255	B_B*	115	-8,39	4,71
		5,42404E-05	0,072815255	no BB**	73	-18,40	4,04
SNP_A-1973093	KIAA0040	2,11212E-05	0,000607322	A_A	25	-14,99	4,27
		2,11212E-05	0,000607322	A_B*	76	-6,21	4,51
		2,11212E-05	0,000607322	B_B	105	-16,73	4,33
		2,11212E-05	0,000607322	no AB**	130	-16,39	4,35
SNP_A-2070454	NKX2-5	0,000646006	0,000122264	A_A	44	-9,88	5,04
		0,000646006	0,000122264	A_B	94	-10,39	4,07
		0,000646006	0,000122264	B_B**	61	-18,31	4,43
		0,000646006	0,000122264	no BB*	138	-10,23	4,39
SNP_A-2076797	NUDT9P1	7,78445E-07	0,015918222	A_A	57	-7,14	4,10
		7,78445E-07	0,015918222	A_B**	99	-18,73	3,99
		7,78445E-07	0,015918222	B_B	52	-6,04	4,45
		7,78445E-07	0,015918222	no AB*	109	-6,61	4,29
SNP_A-2103099	HTR1A	3,13417E-05	5,86485E-07	A_A	38	-17,43	4,64
		3,13417E-05	5,86485E-07	A_B*	105	-8,31	4,34
		3,13417E-05	5,86485E-07	B_B	65	-16,12	4,21
		3,13417E-05	5,86485E-07	no AB**	103	-16,60	4,40
SNP_A-2120958		7,60281E-05	0,00188507	A_A	116	-13,95	4,28
		7,60281 E-05	0,00188507	A_B	77	-13,71	4,67
		7,60281 E-05	0,00188507	B_B*	17	2,48	5,38
		7,60281 E-05	0,00188507	no BB**	193	-13,85	4,43
SNP_A-2170121	C6	1,69136E-05	0,000229991	A_A	137	-8,94	4,27
		1,69136E-05	0,000229991	A_B**	53	-21,93	3,86
		1,69136E-05	0,000229991	B_B	14	-11,50	3,58
		1,69136E-05	0,000229991	no AB*	151	-9,17	4,27
SNP_A-2283283	XKR4	0,000172366	0,000425434	A_A*	47	-3,30	3,93
		0,000172366	0,000425434	A_B	96	-14,57	4,35
		0,000172366	0,000425434	B_B	67	-15,66	4,28
		0,000172366	0,000425434	no AA**	163	-15,02	4,34

ES 2 569 480 T3

(continuación)

SNP ¹	Gen ²	lloperidona ³	llo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-4256833	MLCK	0,000353368	0,002609391	A_A	9	-15,19	3,02
		0,000353368	0,002609391	A_B*	64	-6,20	5,21
		0,000353368	0,002609391	B_B	137	-15,15	4,23
		0,000353368	0,002609391	no AB**	146	-15,15	4,15
SNP_A-4258279	RRM1	4,67654E-05	0,005619516	A_A	2	-13,42	3,08
		4,67654E-05	0,005619516	A_B*	45	-2,55	4,42
		4,67654E-05	0,005619516		160	-14,72	4,15
		4,67654E-05	0,005619516	no AB**	162	-14,70	4,13
SNP_A-1819750	CREG1	0,017284377	0,100418357	A_A	22	-18,13	4,58
		0,017284377	0,100418357	A_B*	119	-10,74	4,70
		0,017284377	0,100418357	B_B	46	-16,05	4,74
		0,017284377	0,100418357	no AB**	68	-16,72	4,76
SNP_A-1860353	RAP1B	0,000625325	0,005405007	A_A**	5	-37,40	4,03
		0,000625325	0,005405007	A_B	35	-11,79	4,23
		0,000625325	0,005405007	B_B	169	-11,84	4,03
		0,000625325	0,005405007	no AA*	204	-11,83	4,06
SNP_A-1975928	SLC2A9	4,61282E-05	0,003653312	A_A	150	-13,09	4,57
		4,61282E-05	0,003653312	A_B	48	-13,17	4,05
		4,61282E-05	0,003653312	B_B*	6	16,38	6,49
		4,61282E-05	0,003653312	no BB**	198	-13,11	4,44
SNP_A-1987915	GPR126	0,001249144	0,029776522	A_A	27	-9,87	5,11
		0,001249144	0,029776522	A_B	97	-9,61	4,60
		0,001249144	0,029776522	B_B**	85	-17,29	4,25
		0,001249144	0,029776522	no BB*	124	-9,67	4,69
SNP_A-2007721	LOC58486	1,0792E-05	0,000560557	A_A	1	-4,55	
		1,0792E-05	0,000560557	A_B**	48	-22,64	4,50
		1,0792E-05	0,000560557	B_B	147	-9,55	3,93
		1,0792E-05	0,000560557	no AB*	148	-9,52	3,94
SNP_A-2044214	HNT	0,000944901	0,002995624	A_A	86	-15,71	4,97
		0,000944901	0,002995624	A_B*	78	-7,43	3,87
		0,000944901	0,002995624	B_B	46	-14,43	4,27
		0,000944901	0,002995624	no AB**	132	-15,26	4,76
SNP_A-2048427	NPAS3	9,30226E-05	0,008990872	A_A	9	-19,94	2,44
		9,30226E-05	0,008990872	A_B	56	-20,15	3,87
		9,30226E-05	0,008990872	B_B*	145	-9,20	4,25
		9,30226E-05	0,008990872	no BB**	65	-20,12	3,69
SNP_A-2274533	LZTS1	0,000180835	0,00115156	A_A**	116	-15,95	4,23
		0,000180835	0,00115156	A_B	64	-6,04	4,55
		0,000180835	0,00115156	B_B	18	-6,21	3,21
		0,000180835	0,00115156	no AA*	82	-6,08	4,28
SNP_A-2284243	GRIA4	5,54999E-05	0,001000122	A_A	63	-15,30	4,46
		5,54999E-05	0,001000122	A_B	99	-15,17	4,16
		5,54999E-05	0,001000122	B_B*	48	-3,30	4,11
		5,54999E-05	0,001000122	no BB**	162	-15,22	4,26

(continuación)

SNP ¹	Gen ²	Iloperidona ³	Ilo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-4204396	CDH13	8,05822E-05	0,005999381	A_A	111	-13,72	4,52
		8,05822E-05	0,005999381	A_B	67	-14,04	4,02
		8,05822E-05	0,005999381	B_B*	15	4,89	5,46
		8,05822E-05	0,005999381	no BB**	178	-13,84	4,33
SNP_A-4212785	PPP1R3B	2,46186E-06	0,002306863	A_A*	4	25,90	3,38
		2,46186E-06	0,002306863	A_B	67	-13,66	4,31
		2,46186E-06	0,002306863	B_B	124	-13,56	4,19
		2,46186E-06	0,002306863	no AA**	191	-13,60	4,22
SNP_A-4230979	ASB3	6,05937E-06	9,86017E-05	A_A	26	-6,70	3,39
		6,05937E-06	9,86017E-05	A_B	98	-8,77	4,59
		6,05937E-06	9,86017E-05	B_B**	85	-18,82	4,25
		6,05937E-06	9,86017E-05	no BB*	124	-8,34	4,43

¹ Los SNP están identificados por su nomenclatura de SNP Affimetrix (SNP_A-)

² El nombre del gen corresponde al símbolo oficial del NCBI del gen asociado con el SNP indicado por Affimetrix. Obsérvese que cuando un SNP está asociado con más de un gen, se enumera el nombre de solamente el primer gen en la anotación. El SNP podría estar dentro o cerca del gen enumerado, u otro gen en la misma región cromosómica.

³ Valor p del análisis MMRM entre las dos clases de genotipo asociado con la respuesta menor * o mayor ** para tratamiento con iloperidona.

⁴ Valor p del análisis MMRM entre los grupos de iloperidona (Ilo) y placebo (Pbo) para la clase de genotipo asociada con la mejor respuesta (**).

⁵ Las 2 clases de genotipos usadas en los análisis MMRM se indican como asociadas con respuesta menor * o mayor ** a tratamiento con iloperidona.

⁶ La cantidad de pacientes (N), la media de cambio en PANSS-T (Media), y la desviación típica de la media (DT) mostradas aquí se obtienen del análisis MMRM hecho dentro del grupo de pacientes tratados con iloperidona.

Como se usa en el presente documento, "eficacia mayor de iloperidona" significa una mejora en el valor PANSS-T de al menos aproximadamente el 20 %. En el presente estudio, esto significa una mejora de al menos 13 puntos.

- 5 El potencial predictivo de un SNP puede apreciarse mejor cuando se expresa en términos de una proporción de probabilidad (probabilidad de que un individuo que tiene un genotipo asociado con una mayor eficacia de iloperidona experimente mayor eficacia de iloperidona que la de un individuo que no tiene un genotipo asociado con mayor eficacia de iloperidona), sensibilidad (probabilidad de que un individuo que tiene un genotipo asociado con mayor eficacia de iloperidona, dado que ha experimentado mayor eficacia de iloperidona), especificidad (probabilidad de que un individuo no tenga un genotipo asociado con mayor eficacia de iloperidona, dado que no ha experimentado mayor eficacia de iloperidona), valor predictivo negativo (probabilidad de que un individuo no experimente mayor eficacia de iloperidona, dado que no tiene un genotipo asociado con mayor eficacia de iloperidona), y valor predictivo positivo (probabilidad de que un individuo experimente mayor eficacia de iloperidona, dado que tiene un genotipo asociado con mayor eficacia de iloperidona). Estos valores se muestran en la siguiente Tabla 6.
- 10
- 15 Entre los 6 SNP identificados en los 3 análisis de PANSS-T y enumerados en la Tabla 6, SNP_A-2048427 fue el SNP con la mayor especificidad (79 %) y el mejor valor predictivo positivo (62 %). Los SNP con la mayor sensibilidad (87 %) fueron SNP_A-2274533 y SNP_A-2283283. Estos SNP también proporcionaron los mejores valores predictivos negativos (75 % y 74 %, respectivamente).

20 De forma interesante, el efecto de estos SNP sobre cada una de las subescalas PANSS varió. Por ejemplo, SNP_A-2076797 mostró la asociación más fuerte en la subescala PANSS-P, SNP_A-2274533 mostró la asociación más fuerte en la subescala PANSS-N, y SNP_A-1973093 mostró la asociación más fuerte en la subescala PANSS-GP. Estos resultados se muestran a continuación en las Tablas 3-5 y subrayan el valor de evaluar varios marcadores genéticos cuando se analiza un fenotipo clínico tan complejo como la respuesta a fármacos. En el presente caso de eficacia de iloperidona, es probable que diferentes marcadores estén más específicamente asociados con uno o unos pocos síntomas clínicos específicos, lo que se refleja en la mejora medida en subescalas separadas.

25

TABLA 3 - SNP asociados con el valor PANSS-P en pacientes tratados con iloperidona

SNP ¹	Gen ²	Iloperidona ³	Ilo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-1934663		0,003905021	0,017701441	A_A	15	-5,65	1,43
		0,003905021	0,017701441	A_B	58	-5,78	1,49
		0,003905021	0,017701441	B_B*	115	-3,40	1,71
		0,003905021	0,017701441	no BB**	73	-5,75	1,47
SNP_A-1973093	KIAA0040	0,00037196	0,000125358	A_A	25	-5,12	1,46
		0,00037196	0,000125358	A_B*	76	-2,58	1,54
		0,00037196	0,000125358	B_B	105	-5,64	1,47
		0,00037196	0,000125358	no AB**	130	-5,54	1,47
SNP_A-2070454	NKX2-5	0,024690788	0,000399844	A_A	44	-4,04	1,83
		0,024690788	0,000399844	A_B	94	-3,89	1,38
		0,024690788	0,000399844	B_B**	61	-5,75	1,46
		0,024690788	0,000399844	no BB*	138	-3,94	1,54
SNP_A-2076797	NUDT9P1	1,67719E-07	5,22823E-05	A_A	57	-2,57	1,37
		1,67719E-07	5,22823E-05	A_B**	99	-6,55	1,39
		1,67719E-07	5,22823E-05	B_B	52	-2,27	1,53
		1,67719E-07	5,22823E-05	no AB*	109	-2,42	1,45
SNP_A-2103099	HTR1A	4,37186E-06	2,53636E-08	A_A	38	-6,05	1,72
		4,37186E-06	2,53636E-08	A_B*	105	-2,88	1,41
		4,37186E-06	2,53636E-08	B_B	65	-5,88	1,47
		4,37186E-06	2,53636E-08	no AB**	103	-5,95	1,56
SNP_A-2120958		4,54898E-06	1,76898E-05	A_A	116	-4,97	1,48
		4,54898E-06	1,76898E-05	A_B	77	-4,92	1,48
		4,54898E-06	1,76898E-05	B_B*	17	1,49	1,47
		4,54898E-06	1,76898E-05	no BB**	193	-4,95	1,48
SNP_A-2170121	C6	0,00039812	2,77139E-05	A_A	137	-3,49	1,47
		0,00039812	2,77139E-05	A_B**	53	-6,98	1,35
		0,00039812	2,77139E-05	B_B	14	-4,26	1,00
		0,00039812	2,77139E-05	no AB*	151	-3,56	1,45
SNP_A-2283283	XKR4	0,001976376	8,73988E-06	A_A*	47	-1,85	1,41
		0,001976376	8,73988E-06	A_B	96	-4,92	1,34
		0,001976376	8,73988E-06	B_B	67	-5,41	1,48
		0,001976376	8,73988E-06	no AA**	163	-5,12	1,42
SNP_A-4256833	MLCK	0,002452989	0,000199725	A_A	9	-4,59	1,17
		0,002452989	0,000199725	A_B*	64	-2,78	1,82
		0,002452989	0,000199725	B_B	137	-5,14	1,37
		0,002452989	0,000199725	no AB**	146	-5,10	1,36
SNP_A-4258279	RRM1	5,11554E-06	5,0386E-05	A_A	2	-5,01	0,99
		5,11554E-06	5,0386E-05	A_B*	45	-0,85	1,64
		5,11554E-06	5,0386E-05	B_B	160	-5,25	1,43
		5,11554E-06	5,0386E-05	no AB**	162	-5,24	1,43
SNP_A-1819750	CREG1	0,274067436	0,042539637	A_A	22	-5,31	1,37
		0,274067436	0,042539637	A_B*	119	-4,28	1,48
		0,274067436	0,042539637	B_B	46	-5,02	1,51
		0,274067436	0,042539637	no AB**	68	-5,11	1,46
SNP_A-1860353	RAP1B	0,041832082	0,04007533	A_A**	5	-9,20	1,41
		0,041832082	0,04007533	A_B	35	-4,42	1,59
		0,041832082	0,04007533	B_B	169	-4,28	1,37
		0,041832082	0,04007533	no AA*	204	-4,30	1,40

ES 2 569 480 T3

(continuación)

SNP ¹	Gen ²	lloperidona ³	llo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-1975928	SLC2A9	1,50144E-06	9,32666E-05	A_A	150	-4,60	1,62
		1,50144E-06	9,32666E-05	A_B	48	-4,79	1,49
		1,50144E-06	9,32666E-05	B_B*	6	6,19	2,08
		1,50144E-06	9,32666E-05	no BB**	198	-4,65	1,59
SNP_A-1987915	GPR126	0,001751883	0,002962652	A_A	27	-3,53	1,49
		0,001751883	0,002962652	A_B	97	-3,43	1,53
		0,001751883	0,002962652	B_B**	85	-5,95	1,35
		0,001751883	0,002962652	no BB*	124	-3,45	1,52
SNP_A-2007721	LOC58486	5,7801 E-05	0,000580283	A_A	1	-1,70	
		5,7801 E-05	0,000580283	A_B**	48	-7,48	1,51
		5,7801 E-05	0,000580283	B_B	147	-3,42	1,35
		5,7801 E-05	0,000580283	no AB*	148	-3,41	1,35
SNP_A-2044214	HNT	2,5043E-06	8,84357E-06	A_A	86	-5,77	1,53
		2,5043E-06	8,84357E-06	A_B*	78	-2,08	1,36
		2,5043E-06	8,84357E-06	B_B	46	-5,64	1,37
		2,5043E-06	8,84357E-06	no AB**	132	-5,73	1,47
SNP_A-2048427	NPAS3	0,004724236	0,002047518	A_A	9	-6,16	0,74
		0,004724236	0,002047518	A_B	56	-6,26	1,35
		0,004724236	0,002047518	B_B*	145	-3,61	1,46
		0,004724236	0,002047518	no BB**	65	-6,24	1,28
SNP_A-2274533	LZTS1	0,002564762	0,000131854	A_A**	116	-5,34	1,47
		0,002564762	0,000131854	A_B	64	-2,64	1,57
		0,002564762	0,000131854	B_B	18	-2,63	0,95
		0,002564762	0,000131854	no AA*	82	-2,63	1,45
SNP_A-2284243	GRIA4	0,002257083	0,000446623	A_A	63	-5,09	1,49
		0,002257083	0,000446623	A_B	99	-5,09	1,51
		0,002257083	0,000446623	B_B*	48	-2,11	1,28
		0,002257083	0,000446623	no BB**	162	-5,09	1,49
SNP_A-4204396	CDH13	8,30622E-06	0,000224593	A_A	111	-4,76	1,60
		8,30622E-06	0,000224593	A_B	67	-4,99	1,31
		8,30622E-06	0,000224593	B_B*	15	1,63	1,90
		8,30622E-06	0,000224593	no BB**	178	-4,85	1,50
SNP_A-4212785	PPP1R3B	0,000861132	1,17771 E-05	A_A*	4	4,95	1,17
		0,000861132	1,17771 E-05	A_B	67	-4,78	1,34
		0,000861132	1,17771 E-05	B_B	124	-4,70	1,46
		0,000861132	1,17771 E-05	no AA**	191	-4,73	1,42
SNP_A-4230979	ASB3	0,001139814	0,000253507	A_A	26	-2,80	1,12
		0,001139814	0,000253507	A_B	98	-3,63	1,52
		0,001139814	0,000253507	B_B**	85	-5,84	1,51
		0,001139814	0,000253507	no BB*	124	-3,45	1,48

(continuación)

SNP ¹	Gen ²	Iloperidona ³	Ilo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
¹ Los SNP están identificados por su nomenclatura de SNP Affimatrix (SNP_A-)							
² El nombre del gen corresponde al símbolo oficial del NCBI del gen asociado con el SNP indicado por Affimatrix. Obsérvese que cuando un SNP está asociado con más de un gen, se enumera el nombre de solamente el primer gen en la anotación. El SNP podría estar dentro o cerca del gen enumerado, u otro gen en la misma región cromosómica.							
³ Valor p del análisis MMRM entre las dos clases de genotipo asociado con la respuesta menor * o mayor ** para tratamiento con iloperidona.							
⁴ Valor p del análisis MMRM entre los grupos de iloperidona (Ilo) y placebo (Pbo) para la clase de genotipo asociada con la mejor respuesta (**).							
⁵ Las 2 clases de genotipos usadas en los análisis MMRM se indican como asociadas con respuesta menor * o mayor ** a tratamiento con iloperidona.							
⁶ La cantidad de pacientes (N), la media de cambio en PANSS-P (Media), y la desviación típica de la media (DT) mostradas aquí se obtienen del análisis MMRM hecho dentro del grupo de pacientes tratados con iloperidona.							

TABLA 4 - SNP asociados con el valor PANSS-N en pacientes tratados con iloperidona

SNP ¹	Gen ²	Iloperidona ³	Ilo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-1934663		0,002008934	0,418799746	A_A	15	-3,38	1,84
		0,002008934	0,418799746	A_B	58	-3,94	2,10
		0,002008934	0,418799746	B_B*	115	-2,06	1,97
		0,002008934	0,418799746	no BB**	73	-3,82	2,05
SNP_A-1973093	KIAA0040	0,007114056	0,068955252	A_A	25	-3,32	1,91
		0,007114056	0,068955252	A_B*	76	-1,85	1,96
		0,007114056	0,068955252	B_B	105	-3,46	1,96
		0,007114056	0,068955252	no AB**	130	-3,43	1,94
SNP_A-2070454	NKX2-5	4,97557E-05	8,03515E-05	A_A	44	-1,86	2,21
		4,97557E-05	8,03515E-05	A_B	94	-2,40	1,98
		4,97557E-05	8,03515E-05	B_B**	61	-4,58	2,02
		4,97557E-05	8,03515E-05	no BB*	138	-2,23	2,06
SNP_A-2076797	NUDT9P1	0,000463402	0,080014935	A_A	57	-1,75	2,10
		0,000463402	0,080014935	A_B**	99	-4,06	1,89
		0,000463402	0,080014935	B_B	52	-1,62	1,78
		0,000463402	0,080014935	no AB*	109	-1,69	1,94
SNP_A-2103099	HTR1A	0,000979899	0,000198436	A_A	38	-4,08	1,97
		0,000979899	0,000198436	A_B*	105	-2,09	1,99
		0,000979899	0,000198436	B_B	65	-3,40	1,85
		0,000979899	0,000198436	no AB**	103	-3,65	1,91
SNP_A-2120958		0,017774444	0,071168568	A_A	116	-3,15	1,88
		0,017774444	0,071168568	A_B	77	-2,84	2,06
		0,017774444	0,071168568	B_B*	17	-1,11	2,13
		0,017774444	0,071168568	no BB**	193	-3,03	1,96
SNP_A-2170121	C6	0,001634307	0,016887418	A_A	137	-2,14	1,85
		0,001634307	0,016887418	A_B**	53	-4,78	2,22
		0,001634307	0,016887418	B_B	14	-2,52	1,78
		0,001634307	0,016887418	no AB*	151	-2,17	1,84
SNP_A-2283283	XKR4	0,002331952	0,018382642	A_A*	47	-0,95	1,47
		0,002331952	0,018382642	A_B	96	-3,20	2,06
		0,002331952	0,018382642	B_B	67	-3,62	1,99
		0,002331952	0,018382642	no AA**	163	-3,37	2,03

ES 2 569 480 T3

(continuación)

SNP ¹	Gen ²	Iloperidona ³	Ilo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-4256833	MLCK	4,46659E-05	0,02283654	A_A	9	-3,58	1,63
		4,46659E-05	0,02283654	A_B*	64	-0,86	2,04
		4,46659E-05	0,02283654	B_B	137	-3,69	1,90
		4,46659E-05	0,02283654	no AB**	146	-3,68	1,88
SNP_A-4258279	RRM1	0,012725795	0,202301911	A_A	2	-2,57	0,37
		0,012725795	0,202301911	A_B*	45	-1,09	1,96
		0,012725795	0,202301911	B_B	160	-3,34	1,85
		0,012725795	0,202301911	no AB**	162	-3,33	1,84
SNP_A-1819750	CREG1	6,64422E-05	0,03950581	A_A	22	-5,35	1,71
		6,64422E-05	0,03950581	A_B*	119	-2,01	2,12
		6,64422E-05	0,03950581	B_B	46	-4,01	1,93
		6,64422E-05	0,03950581	no AB**	68	-4,45	1,95
SNP_A-1860353	RAP1B	1,56517E-05	0,001522569	A_A**	5	-11,00	2,13
		1,56517E-05	0,001522569	A_B	35	-2,29	2,04
		1,56517E-05	0,001522569	B_B	169	-2,73	1,82
		1,56517E-05	0,001522569	no AA*	204	-2,65	1,86
SNP_A-1975928	SLC2A9	0,017253052	0,094589657	A_A	150	-2,87	1,94
		0,017253052	0,094589657	A_B	48	-2,95	1,57
		0,017253052	0,094589657	B_B*	6	0,62	2,79
		0,017253052	0,094589657	no BB**	198	-2,89	1,86
SNP_A-1987915	GPR126	3,12808E-05	0,022414357	A_A	27	-1,91	2,49
		3,12808E-05	0,022414357	A_B	97	-2,03	2,00
		3,12808E-05	0,022414357	B_B**	85	-4,28	1,93
		3,12808E-05	0,022414357	no BB*	124	-2,00	2,11
SNP_A-2007721	LOC58486	0,000980061	0,00971944	A_A	1	0,51	
		0,000980061	0,00971944	A_B**	48	-4,73	1,93
		0,000980061	0,00971944	B_B	147	-2,33	1,95
		0,000980061	0,00971944	no AB*	148	-2,31	1,95
SNP_A-2044214	HNT	0,040382222	0,031333432	A_A	86	-3,32	2,11
		0,040382222	0,031333432	A_B*	78	-2,16	1,94
		0,040382222	0,031333432	B_B	46	-3,05	1,76
		0,040382222	0,031333432	no AB**	132	-3,22	1,99
SNP_A-2048427	NPAS3	0,002823078	0,039237616	A_A	9	-4,12	1,41
		0,002823078	0,039237616	A_B	56	-4,30	1,97
		0,002823078	0,039237616	B_B*	145	-2,27	1,96
		0,002823078	0,039237616	no BB**	65	-4,28	1,89
SNP_A-2274533	LZTS1	0,000653736	0,01900311	A_A**	116	-3,67	2,03
		0,000653736	0,01900311	A_B	64	-1,52	1,84
		0,000653736	0,01900311	B_B	18	-1,16	2,05
		0,000653736	0,01900311	no AA*	82	-1,44	1,88
SNP_A-2284243	GRIA4	7,94158E-05	0,010014455	A_A	63	-3,70	1,86
		7,94158E-05	0,010014455	A_B	99	-3,46	1,95
		7,94158E-05	0,010014455	B_B*	48	-0,52	1,95
		7,94158E-05	0,010014455	no BB**	162	-3,55	1,91
SNP_A-4204396	CDH13	0,001334144	0,051404328	A_A	111	-3,22	1,90
		0,001334144	0,051404328	A_B	67	-3,12	1,93
		0,001334144	0,051404328	B_B*	15	1,62	2,13
		0,001334144	0,051404328	no BB**	178	-3,18	1,91

(continuación)

SNP ¹	Gen ²	lloperidona ³	llo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-4212785	PPP1R3B	5,46916E-05	0,047157777	A_A*	4	4,72	1,29
		5,46916E-05	0,047157777	A_B	67	-3,06	2,09
		5,46916E-05	0,047157777	B_B	124	-3,11	1,82
		5,46916E-05	0,047157777	no AA**	191	-3,09	1,92
SNP_A-4230979	ASB3	4,20913E-05	0,004329523	A_A	26	-1,72	1,61
		4,20913E-05	0,004329523	A_B	98	-2,02	1,96
		4,20913E-05	0,004329523	B_B**	85	-4,23	2,01
		4,20913E-05	0,004329523	no BB*	124	-1,96	1,89

¹ Los SNP están identificados por su nomenclatura de SNP Affimatrix (SNP_A-)

² El nombre del gen corresponde al símbolo oficial del NCBI del gen asociado con el SNP indicado por Affimatrix. Obsérvese que cuando un SNP está asociado con más de un gen, se enumera el nombre de solamente el primer gen en la anotación. El SNP podría estar dentro o cerca del gen enumerado, u otro gen en la misma región cromosómica.

³ Valor p del análisis MMRM entre las dos clases de genotipo asociado con la respuesta menor * o mayor ** para tratamiento con iloperidona.

⁴ Valor p del análisis MMRM entre los grupos de iloperidona (llo) y placebo (Pbo) para la clase de genotipo asociada con la mejor respuesta (**).

⁵ Las 2 clases de genotipos usadas en los análisis MMRM se indican como asociadas con respuesta menor * o mayor ** a tratamiento con iloperidona.

⁶ La cantidad de pacientes (N), la media de cambio en PANSS-N (Media), y la desviación típica de la media (DT) mostradas aquí se obtienen del análisis MMRM hecho dentro del grupo de pacientes tratados con iloperidona.

TABLA 5 - SNP asociados con el valor PANSS-GP en pacientes tratados con iloperidona

SNP ¹	Gen ²	lloperidona ³	llo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-1934663		6,70172E-06	0,133256964	A_A	15	-9,38	2,88
		6,70172E-06	0,133256964	A_B	58	-8,80	2,62
		6,70172E-06	0,133256964	B_B*	115	-3,07	3,33
		6,70172E-06	0,133256964	no BB**	73	-8,92	2,67
SNP_A-1973093	KIAA0040	5,76184E-06	0,001577176	A_A	25	-6,40	2,49
		5,76184E-06	0,001577176	A_B*	76	-1,92	2,97
		5,76184E-06	0,001577176	B_B	105	-7,77	3,19
		5,76184E-06	0,001577176	no AB**	130	-7,51	3,11
SNP_A-2070454	NKX2-5	0,001508458	0,00202546	A_A	44	-3,91	3,30
		0,001508458	0,00202546	A_B	94	-4,34	3,01
		0,001508458	0,00202546	B_B**	61	-8,12	2,94
		0,001508458	0,00202546	no BB*	138	-4,20	3,10
SNP_A-2076797	NUDT9P1	3,36249E-05	0,17099973	A_A	57	-2,80	2,91
		3,36249E-05	0,17099973	A_B**	99	-8,23	2,98
		3,36249E-05	0,17099973	B_B	52	-2,42	2,96
		3,36249E-05	0,17099973	no AB*	109	-2,62	2,93
SNP_A-2103099	HTR1A	0,000311502	4,11695E-05	A_A	38	-7,79	3,22
		0,000311502	4,11695E-05	A_B*	105	-3,42	3,15
		0,000311502	4,11695E-05	B_B	65	-6,80	2,76
		0,000311502	4,11695E-05	no AB**	103	-7,16	2,96
SNP_A-2120958		0,000314352	0,020369025	A_A	116	-5,90	3,01
		0,000314352	0,020369025	A_B	77	-6,13	3,24
		0,000314352	0,020369025	B_B*	17	1,80	3,79
		0,000314352	0,020369025	no BB**	193	-5,99	3,10

ES 2 569 480 T3

(continuación)

SNP ¹	Gen ²	lloperidona ³	llo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-2170121	C6	3,69457E-05	0,002035176	A_A	137	-3,40	2,88
		3,69457E-05	0,002035176	A_B**	53	-10,21	2,69
		3,69457E-05	0,002035176	B_B	14	-5,25	3,23
		3,69457E-05	0,002035176	no AB*	151	-3,57	2,95
SNP_A-2283283	XKR4	0,000210491	0,006474865	A_A*	47	-0,58	2,59
		0,000210491	0,006474865	A_B	96	-6,49	3,13
		0,000210491	0,006474865	B_B	67	-6,90	3,17
		0,000210491	0,006474865	no AA**	163	-6,66	3,14
SNP_A-4256833	MLCK	0,001705341	0,016306876	A_A	9	-7,14	1,80
		0,001705341	0,016306876	A_B*	64	-2,62	3,36
		0,001705341	0,016306876	B_B	137	-6,45	3,14
		0,001705341	0,016306876	no AB**	146	-6,49	3,08
SNP_A-4258279	RRM1	0,000310388	0,044200906	A_A	2	-4,64	6,48
		0,000310388	0,044200906	A_B*	45	-0,66	3,01
		0,000310388	0,044200906	B_B	160	-6,29	2,93
		0,000310388	0,044200906	no AB**	162	-6,27	2,96
SNP_A-1819750	CREG1	0,074338855	0,398903123	A_A	22	-8,04	3,58
		0,074338855	0,398903123	A_B*	119	-4,58	3,12
		0,074338855	0,398903123	B_B	46	-6,81	3,21
		0,074338855	0,398903123	no AB**	68	-7,21	3,35
SNP_A-1860353	RAP1B	0,002845774	0,012178225	A_A**	5	-17,20	2,97
		0,002845774	0,012178225	A_B	35	-5,17	2,99
		0,002845774	0,012178225	B_B	169	-4,96	2,88
		0,002845774	0,012178225	no AA*	204	-5,00	2,90
SNP_A-1975928	SLC2A9	0,000154655	0,026316868	A_A	150	-5,82	3,09
		0,000154655	0,026316868	A_B	48	-5,39	2,99
		0,000154655	0,026316868	B_B*	6	9,62	4,95
		0,000154655	0,026316868	no BB**	198	-5,72	3,06
SNP_A-1987915	GPR126	0,031457263	0,238695172	A_A	27	-4,63	3,20
		0,031457263	0,238695172	A_B	97	-4,28	3,18
		0,031457263	0,238695172	B_B**	85	-7,14	3,13
		0,031457263	0,238695172	no BB*	124	-4,36	3,17
SNP_A-2007721	LOC58486	8,90971 E-05	0,001841909	A_A	1	-2,52	
		8,90971 E-05	0,001841909	A_B**	48	-10,51	3,30
		8,90971E-05	0,001841909	B_B	147	-3,91	2,61
		8,90971 E-05	0,001841909	no AB*	148	-3,90	2,60
SNP_A-2044214	HNT	0,015325757	0,040928723	A_A	86	-6,83	3,61
		0,015325757	0,040928723	A_B*	78	-3,34	2,53
		0,015325757	0,040928723	B_B	46	-5,68	3,04
		0,015325757	0,040928723	no AB**	132	-6,43	3,46
SNP_A-2048427	NPAS3	6,59322E-05	0,03604452	A_A	9	-9,50	2,19
		6,59322E-05	0,03604452	A_B	56	-9,79	3,00
		6,59322E-05	0,03604452	B_B*	145	-3,44	2,83
		6,59322E-05	0,03604452	no BB**	65	-9,75	2,89
SNP_A-2274533	LZTS1	0,000591957	0,012256756	A_A**	116	-7,04	2,98
		0,000591957	0,012256756	A_B	64	-2,16	3,09
		0,000591957	0,012256756	B_B	18	-2,33	2,36
		0,000591957	0,012256756	no AA*	82	-2,20	2,94

(continuación)

SNP ¹	Gen ²	Iloperidona ³	Ilo frente a Pbo ⁴	Genotipo ⁵	N ⁶	Media ⁶	DT ⁶
SNP_A-2284243	GRIA4	0,000147192	0,00611101	A_A	63	-6,57	3,10
		0,000147192	0,00611101	A_B	99	-6,77	2,91
		0,000147192	0,00611101	B_B*	48	-0,77	3,12
		0,000147192	0,00611101	no BB**	162	-6,69	2,98
SNP_A-4204396	CDH13	0,001744351	0,042910873	A_A	111	-5,87	3,06
		0,001744351	0,042910873	A_B	67	-5,99	2,98
		0,001744351	0,042910873	B_B*	15	1,39	3,87
		0,001744351	0,042910873	no BB**	178	-5,91	3,03
SNP_A-4212785	PPP1R3B	4,17363E-06	0,040340673	A_A*	4	15,61	2,26
		4,17363E-06	0,040340673	A_B	67	-5,99	3,04
		4,17363E-06	0,040340673	B_B	124	-5,84	3,10
		4,17363E-06	0,040340673	no AA**	191	-5,89	3,07
SNP_A-4230979	ASB3	6,83689E-06	0,000197511	A_A	26	-1,74	2,44
		6,83689E-06	0,000197511	A_B	98	-3,42	3,20
		6,83689E-06	0,000197511	B_B**	85	-8,85	3,05
		6,83689E-06	0,000197511	no BB*	124	-3,07	3,12

¹ Los SNP están identificados por su nomenclatura de SNP Affimatrix (SNP_A-)

² El nombre del gen corresponde al símbolo oficial del NCBI del gen asociado con el SNP indicado por Affimatrix. Obsérvese que cuando un SNP está asociado con más de un gen, se enumera el nombre de solamente el primer gen en la anotación. El SNP podría estar dentro o cerca del gen enumerado, u otro gen en la misma región cromosómica.

³ Valor p del análisis MMRM entre las dos clases de genotipo asociado con la respuesta menor * o mayor ** para tratamiento con iloperidona.

⁴ Valor p del análisis MMRM entre los grupos de iloperidona (Ilo) y placebo (Pbo) para la clase de genotipo asociada con la mejor respuesta (**).

⁵ Las 2 clases de genotipos usadas en los análisis MMRM se indican como asociadas con respuesta menor * o mayor ** a tratamiento con iloperidona.

⁶ La cantidad de pacientes (N), la media de cambio en PANSS-GP (Media), y la desviación típica de la media (DT) mostradas aquí se obtienen del análisis MMRM hecho dentro del grupo de pacientes tratados con iloperidona.

TABLA 6 - Proporción de probabilidad, sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de SNP asociados con cambio en PANSS-T en el grupo tratado con iloperidona

SNP ¹	Gen ²	Genotipo ³	Delta-Tz > -13 ⁴		Delta-T < -13 ⁴		Proporción de probabilidad	P	Intervalo de confianza del 95 %	Sensibilidad	Especificidad	PV ⁻⁵	PV ⁺⁶
			ensayo -	ensayo +	ensayo -	ensayo +							
SNP_A-2048427	NPAS3	no-GG	94	25	51	40	2,93	0,0005	1,596-5,388	0,44	0,79	0,65	0,62
SNP_A-2283283	XKR4	no-GG	35	84	12	79	2,82	0,0053	1,359-5,835	0,87	0,29	0,74	0,48
SNP_A-1973093	KIAA0040	no-AG	55	61	21	69	3,10	0,0003	1,671-5,744	0,77	0,47	0,72	0,53
SNP_A-2274533	GRIA4	no-TT	36	83	12	79	2,97	0,0035	1,431-6,148	0,87	0,30	0,75	0,49
SNP_A-2284243	LZTS1	AA	60	54	22	62	3,16	0,0002	1,715-5,832	0,74	0,53	0,73	0,53
SNP_A-2076797	NUDT9P1	GT	77	41	32	58	3,48	<0,0001	1,946-6,211	0,64	0,65	0,71	0,59

¹ Los SNP están identificados por su nomenclatura de SNP Affimatrix (SNP_A-)

² El nombre del gen corresponde al símbolo oficial del NCBI del gen asociado con el SNP indicado por Affimatrix. Obsérvese que cuando un SNP está asociado con más de un gen, se enumera el nombre de solamente el primer gen en la anotación. El SNP podría estar dentro o cerca del gen enumerado, u otro gen en la misma región cromosómica.

³ La clase del genotipo mostrada aquí es la clase de genotipo asociada con mejor eficacia a tratamiento con iloperidona.

⁴ La cantidad de pacientes con cambio en PANSS-T (Delta-T) por encima y por debajo de -13 se muestra por clase de genotipo. Este umbral se eligió para calcular valores de un ensayo que predice ~ el 20 % de mejora de la media: el valor Delta-T medio (-11) se calculó a partir de los datos LOCF dentro del grupo de iloperidona y se eligió como el umbral para todos los cálculos. El ensayo genético se definió como positivo (+) para la clase de genotipo especificada ³ asociada con mejor respuesta, y negativo (-) para todos los demás genotipos.

⁵ Valor predictivo negativo (PV-)

⁶ Valor predictivo positivo (PV+).

5 Muchos SNP no se sabe si contribuyen directamente a un fenotipo particular, pero muchos pueden estar físicamente unidos en la misma región cromosómica a otros polimorfismos funcionales que contribuyen directamente a un fenotipo particular. Por consiguiente, además de, o en lugar de, determinar el genotipo de un SNP en sí mismo, procedimientos de acuerdo con la presente invención pueden incluir secuenciación directa y/o la caracterización de un producto de expresión de un gen con el que está asociado el SNP. Dichos productos de expresión incluyen ARNm, péptidos, y proteínas.

10 Se desvela la predicción de la respuesta de un individuo a tratamiento con iloperidona en base a uno o más de los loci de SNP anteriores en combinación con el genotipo o secuencia génica del individuo en uno o más genes o loci adicionales. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO2006039663, describe un procedimiento para tratar a un individuo con un compuesto capaz de inducir prolongación QT en base al genotipo CYP2D6 del individuo. Otros genes asociados con prolongación QT incluyen KCNQ1 y CERKL. Otro gen asociado con eficacia de iloperidona es CNTF. Estos genes son simplemente ilustrativos de los SNP y/o genotipos adicionales
15 que pueden usarse. Otros genotipos y/o secuencias génicas pueden usarse de forma similar en combinación con los loci de SNP anteriores.

20 Además, aunque el estudio anterior implicaba la administración de iloperidona (1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanona), en algunos casos puede ser ventajoso usar iloperidona o un metabolito de iloperidona preferentemente en pacientes con ciertos genotipos como se desvela, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2003/054226. También pueden usarse sales farmacéuticamente aceptables de iloperidona o metabolitos de iloperidona en la presente invención.

También son útiles en la presente invención metabolitos de iloperidona, por ejemplo, P88 (también mencionado como P-88-8891 o 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanol). Véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 03/020707.

25 Otros metabolitos de iloperidona incluyen: 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-hidroxifenil]etanona; 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]-2-hidroxietanona; 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-hidroxi-_-metilbencenometanol; 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-2-hidroxi-5-metoxi-_-metilbencenometanol; 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-2-hidroxi-5-metoxifenil]etanona; y 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-2,5-dihidroxifenil]etanona. Véase la patente de Estados Unidos n.º 5.364.866, y las publicaciones de solicitud de patente internacional n.º WO9309276 y WO9511 680.

35 La iloperidona, un metabolito de iloperidona, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de varias formas incluyendo, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones orales, soluciones intravenosas, inyectables intramusculares, inyectables intradérmicos, supositorios, parches, inhalantes, y pulverizaciones nasales. Asimismo, dichos compuestos pueden proporcionarse en formulaciones de liberación inmediata, o formulaciones de liberación prolongada, o formulaciones inyectables de larga acción (por ejemplo, formulaciones de depósito de 28 días). Además, los procedimientos pueden incluir administraciones de una vez, dos veces, o tres veces al día.

40 La presente invención, definida en la reivindicación 4, incluye otros aspectos además de los descritos anteriormente. Por ejemplo, en el caso de que el genotipo o genotipos de SNP de un individuo, secuencia de ADN, y/o productos de expresión no estén asociados con mayor eficacia de iloperidona, puede administrarse al individuo una dosis aumentada de iloperidona, un metabolito de iloperidona, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, al individuo se le puede administrar dosis más frecuentes que las de un individuo que tiene un genotipo de SNP, secuencia de ADN o producto de expresión asociado con mayor eficacia de iloperidona. Como alternativa, al individuo se le puede administrar un compuesto diferente a iloperidona, un metabolito de iloperidona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
45

Se desvela adicionalmente un kit para determinar un genotipo de SNP o secuencia de ADN o para caracterizar un producto de expresión de acuerdo con un procedimiento descrito anteriormente.

- 5 Incluso se describe adicionalmente un procedimiento para seleccionar individuos para un ensayo de fármacos, en el que los individuos se seleccionan para su inclusión en base a una respuesta predicha a tratamiento con iloperidona, un metabolito de iloperidona y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos usando uno o más de los SNP anteriores.

También se desvela un procedimiento para analizar los resultados de un ensayo de fármacos basado en los genotipos de los pacientes para uno o más de los SNP descritos en el presente documento.

- 10 Se desvela adicionalmente la selección y/o desarrollo de una composición que tiene una eficacia aumentada o disminuida en individuos de un genotipo particular.

La divulgación también comprende un procedimiento para determinar un genotipo de un individuo, incluyendo el procedimiento determinar si el individuo posee uno o más SNP anteriores asociados con mayor eficacia de iloperidona.

- 15 La divulgación incluye adicionalmente un procedimiento para comercializar iloperidona, un metabolito de iloperidona y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo el procedimiento para informar a los pacientes o a los prescriptores farmacéuticos o ambos de que individuos que tienen uno o más de los SNP anteriores asociados con mayor eficacia de iloperidona tienen mayor probabilidad de responder favorablemente a tratamiento con iloperidona, un metabolito de iloperidona y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de predicción de la eficacia del uso de iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de iloperidona en el tratamiento de al menos un síntoma psicótico en un individuo, comprendiendo el procedimiento:
5 determinar el genotipo del individuo en el locus de polimorfismo de un único nucleótido (SNP) rs11851892; y en el caso de que el genotipo del individuo en el locus de SNP rs11851892 sea no-GG, predecir que el tratamiento del individuo con iloperidona será eficaz.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mayor eficacia de iloperidona incluye mejora en al menos uno de los siguientes: valor total de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS-T), valor de la subescala positiva de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS-P), valor de la subescala negativa de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS-N), y valor de la subescala de psicopatología general de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS-GP).
10
3. Iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de iloperidona para su uso en el tratamiento de al menos un síntoma psicótico en un individuo, en el que el genotipo del individuo tratado en el locus de SNP rs11851892 es no-GG y en el que el procedimiento de tratamiento comprende:
15 determinar si el genotipo del individuo en el locus de polimorfismo de un único nucleótido (SNP) rs11851892 es no-GG o no.
4. Iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de iloperidona para su uso en el tratamiento de al menos un síntoma psicótico en un individuo, en el que el genotipo del individuo tratado en el locus de SNP rs11851892 es GG; y en el que el procedimiento de tratamiento comprende determinar si el genotipo del individuo en el locus de SNP rs11851892 es GG o no y en el caso de que el genotipo del individuo en el locus de SNP rs11851892 sea GG, administrar al individuo una cantidad de iloperidona mayor que la que se administraría a un individuo que tiene un genotipo asociado con mayor eficacia de iloperidona.
20
5. Iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de iloperidona para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que el procedimiento de tratamiento de mayor eficacia de iloperidona incluye mejora en al menos uno de los siguientes: valor total de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS-T), valor de la subescala positiva de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS-P), valor de la subescala negativa de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS-N), y valor de la subescala de psicopatología general de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS-GP).
25