

INFORME RESUMEN DEL ESTUDIO CLÍNICO

Ensayo clínico multicéntrico, comparativo doble ciego, controlado con placebo, cruzado (2x2) con aleatorización de la secuencia, para evaluar la eficacia y seguridad de Omalizumab (Xolair®, Novartis) en una nueva indicación: urticaria crónica autoinmune y no autoinmune

Promotor: Clínica Universidad de Navarra

Número EUDRACT: 2010-024113-31

Código del protocolo: CUN-OMAL-CU-2010

Fecha de finalización del ensayo clínico: 13/05/2014

Versión 1, 20 de noviembre de 2017

AUTOR DEL RESUMEN DEL INFORME CLÍNICO: MARTA FERRER PUGA

DRA. MARTA FERRER PUGA

DEPARTAMENTO DE ALERGOLOGÍA

CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA (CUN)

Universidad de Navarra. 31008 Pamplona (España)

CONFIDENCIAL



UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

A. INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

TÍTULO: ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO, COMPARATIVO DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, CRUZADO (2X2) CON ALEATORIZACIÓN DE LA SECUENCIA, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE MALIZUMAB (XOLAIR®, NOVARTIS) EN UNA NUEVA INDICACIÓN: URTICARIA CRÓNICA AUTOINMUNE Y NO AUTOINMUNE

Código del promotor: CUN-OMAL-CU-2010

Número EUDRACT: 2010-024113-31

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR

Clínica Universidad de Navarra.

Avda. Pío XII, nº 36, 31008 Pamplona, Navarra, España

Punto de contacto público: ucicec@unav.es

Punto de contacto científico: mferrerp@unav.es

DATOS PEDIÁTRICOS REGLAMENTARIOS

El ensayo clínico no forma parte de un plan de investigación pediátrica

CENTROS DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO E INVESTIGADORES PRINCIPALES

Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Alergología

Investigador Principal: Marta Ferrer Puga

Otros centros:

Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. Departamento de Alergología. Villarroel, 17, 08036 Barcelona



UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Investigador Principal: Antonio Valero

Hospital Universitario de Basurto. Servicio de Alergología. Av. Montevideo, 18,
48013 Bilbao

Investigador Principal: Pedro Gamboa

Hospital Universitario de Araba. Servicio de Alergología. Olaguibel, 29, 01004
Vitoria-Gasteiz

Investigador Principal: M^a Teresa Audicana

FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Fecha de estudio: Fecha de inicio del estudio: 16/04/2012

Fecha en la que el último paciente completó el estudio: 13/05/2014

Fechas de análisis de resultados:

Análisis final: marzo del 2016.

Los datos aquí presentados son definitivos, habiéndose publicado recientemente:

Omalizumab efficacy in cases of chronic spontaneous urticaria is not explained by the inhibition of sera activity in effector cells. Serrano-Candelas E, Martínez-Aranguren R, Vega O, Gastaminza G, Bartra J, Audicana MT, Núñez-Córdoba JM, Algorta J, Valero A, Martin M, Ferrer M. Sci Rep. 2017 Aug 21;7(1):8985

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

Se trata de un ensayo en Fase II terapéutico exploratorio, con un medicamento autorizado, en una indicación no autorizada, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, cruzado (2x2) con aleatorización de la secuencia.

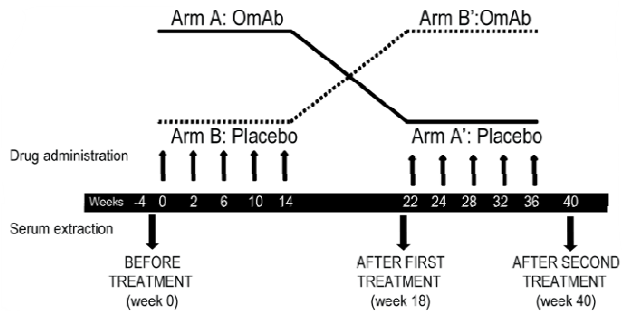
El objetivo es evaluar la seguridad y la eficacia de Omalizumab en una nueva indicación: urticaria crónica autoinmune y no autoinmune.

Se incluyeron pacientes con urticaria crónica grave autoinmune y no autoinmune, que no responden a dosis aprobadas de antihistamínicos.

El control se llevó a cabo mediante placebo puesto que no existe tratamiento adecuado a este tipo de paciente. Se fabricó un placebo específico que fue enmascarado junto con el tratamiento activo (Xolair®).

El diseño cruzado puede aplicarse en este caso al tratarse de una enfermedad crónica estable y aporta la ventaja de requerir un menor número de pacientes. Además, permitió que todos los pacientes incluidos pudieran beneficiarse del tratamiento activo. La secuencia en la que se administraran fué aleatorizada de forma que la mitad de los pacientes siguió la secuencia Xolair - Placebo y la otra mitad Placebo - Xolair. Se tuvo en cuenta el siguiente esquema:

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS



El tratamiento activo consistió en dosis de 300 mg de Omalizumab en forma de 2 inyecciones subcutáneas de 150 mg en 1 ml cada una (jeringas precargadas). El placebo consistió en inyecciones del mismo volumen de suero salino fisiológico, administrado en las mismas condiciones que el tratamiento activo.

Para cada uno de los tratamientos se administraron un total de 5 dosis por paciente, a lo largo de 14 semanas. La segunda dosis se aplicó dos semanas después de la primera y las tres siguientes dosis se administraron con un intervalo de 4 semanas entre ellas. Entre ambos periodos de tratamientos se estableció un periodo de lavado de 4 semanas. Tras finalizar el tratamiento, se realizaron visitas de seguimiento a los pacientes cada 4 semanas durante 12 semanas.

Para comparar los parámetros de eficacia según las intervenciones, se utilizó Stata 14 (StataCorp LP, College Station, TX). Se consideró que los valores de P inferiores o iguales a 0,05 eran estadísticamente significativos usando ensayos de dos caras.

Para comparar medias se emplearon T-Student que se utilizaron para determinar las diferencias significativas (p-valor) y el coeficiente de Pearson se utilizó para analizar la correlación entre los diferentes parámetros utilizando el software GraphPad. Los asteriscos indican los siguientes valores de p: * = valor $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, *** = $p \leq 0,001$ y **** = $p \leq 0,0001$.

POBLACIÓN DEL ENSAYO

Pacientes reclutados: 20

Fallos de selección: 0

Pacientes que son incluidos en el análisis final: 17

Edad media de los pacientes analizados: 46,7 años (DE: 12,5).

Género: 47,1% hombres y 52,9% mujeres.



B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

Se reclutaron 20 pacientes con urticaria crónica autoinmune y no autoinmune, de los cuales todos cumplieron los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes adultos de ambos sexos.
2. Diagnóstico de urticaria crónica autoinmune y no autoinmune:
Urticaria crónica definida como erupción eritemato-habonosa, con o sin angioedema, de más de 6 semanas de duración, que ocurre al menos 4 días a la semana y que los habones tienen una duración al menos de 4 horas y menos de 24 horas.
3. Sin respuesta a dosis terapéuticas de antihistamínicos.
La dosis terapéutica de antihistamínicos se define como la dosis máxima que figura en la ficha técnica del producto.
4. Pacientes con UAS 7 (suma de la media del UAS registrado mañana y tarde de los últimos 7 días) mayor o igual a 28.

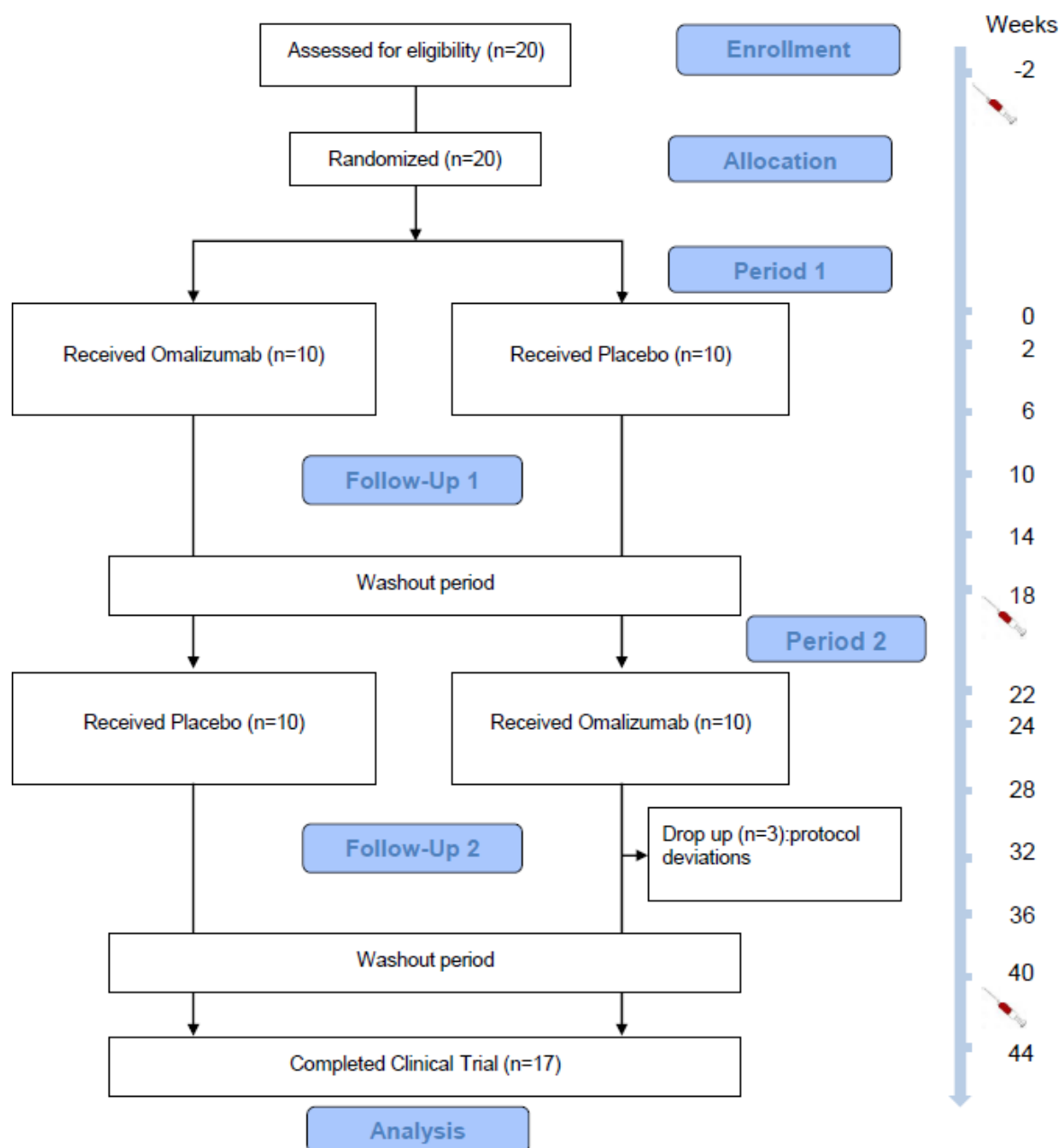
Criterios de exclusión:

1. Presencia de urticaria vasculitis, urticaria física.
2. Valor de IgE total superior a 700 UI/l.
3. Presencia de dermatitis u otras enfermedades dermatológicas o asociadas con prurito.
4. Presencia de enfermedad sistémica grave que impida el seguimiento del paciente o la interpretación de los resultados.
5. Tratamiento previo con omalizumab en los últimos 12 meses.
6. Tratamiento con corticoides o inmunosupresores en las 4 semanas previas a la inclusión.
7. Cualquiera de las exclusiones de la ficha técnica.
8. Embarazo o lactancia.
9. Cualquier otra causa que pueda impedir el correcto cumplimiento del ensayo, como alcoholismo, drogadicción, etc.

Tres de los 20 pacientes fueron excluidos del análisis por presentar desviaciones de protocolo relevantes (pacientes 104, 107 y 116), tal como se explica en la página 12 del presente informe.

A continuación se muestra un esquema con el flujo de pacientes incluidos.

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS



C. CARACTERÍSTICAS BASALES

Pacientes reclutados: 20

Fallos de selección: 0

Pacientes no evaluables: 3 (pacientes 104, 107 y 116)

Pacientes que son incluidos en el análisis final: 17

De los 17 pacientes que se evaluaron, 10 pacientes comenzaron en el brazo tratamiento con Omalizumab 7 comenzaron en el brazo placebo

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Edad media de los pacientes analizados: 46,7 años (DE: 12,5).

Género: 8 hombres y 9 mujeres (52,9%).

La media de edad fue de 46,7 (DE: 12,5) años.

Incluimos 8 varones y 9 (52,9%) mujeres.

D. CRITERIOS DE VALORACIÓN

A continuación se describen los resultados del análisis de la eficacia del omalizumab (incluido en el artículo publicado mencionado abajo) para lo que se analizaron las siguientes variables: escala de gravedad UAS, cuestionario de calidad de vida CU-Q2oL y la escala de actividad visual VAS. Los datos de las cartillas diarias de síntomas y medicación, la tasa de abandonos y la cuantificación de bajas laborales y atenciones de urgencia no fueron analizados por no haberse obtenido datos suficientes.

Omalizumab efficacy in cases of chronic spontaneous urticaria is not explained by the inhibition of sera activity in effector cells. Serrano-Candelas E, Martínez-Aranguren R, Vega O, Gastaminza G, Bartra J, Audicana MT, Núñez-Córdoba JM, Algorta J, Valero A, Martin M, Ferrer M. Sci Rep. 2017 Aug 21;7(1):8985

El cambio de la puntuación de la actividad de la urticaria (UAS) desde el tratamiento basal al tratamiento con OmAb resultó en una mejora estadísticamente significativa al comparar la UAS basal con la UAS de postratamiento (Baseline UAS: 3, p25 = 2, p75 = 0, p75 = 2, p = 0,004) sin diferencias significativas comparando la línea base con el placebo (Figura 1, Tabla 1).

Los cambios en las puntuaciones de CU-Q2OL (calidad de vida) desde el tratamiento basal al tratamiento con OmAb dieron como resultado una mejora estadísticamente significativa al comparar la puntuación basal con el resultado post-tratamiento (puntuación global de referencia 22,8; p25 = 8,7, p75 = 34,8; P = 0,047), sin diferencias significativas comparando el valor basal con el placebo (Figura 2, Tabla 1).

La VAS (puntuación analógica visual) desde la línea de base hasta el tratamiento con OmAb mostró una mejora estadísticamente significativa al comparar el resultado basal de la EAV con el resultado de la VAS después del tratamiento (EVA basal: 60; p25 = 25, p75 = 75; = 1, p75 = 29, p = 0,001) sin diferencias significativas comparando la línea base con el placebo (Figura 2, Tabla 1).

En cuanto a la cuarta variable estudiada de si se producía una diferencia significativa en la respuesta clínica entre aquellos sujetos con mecanismo autoinmune y aquellos que no poseían mecanismo autoinmune, no encontramos diferencias significativas siendo omalizumab efectivo en todos ellos y persistiendo la misma respuesta sérica a lo largo del tratamiento (Figura 2):

Figura 1: B) Puntaje de Actividad Urticaria (UAS); C) Calidad de vida crónica de la urticaria (CU-Q2oL); Y D) Puntaje de actividad visual (VAS) informado por los pacientes antes del inicio del estudio y después de los dos periodos de tratamiento (semanas 0, 18

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

y 40, respectivamente). Las tres primeras barras representan a los pacientes que recibieron Omalizumab seguido de placebo y las segundas barras representan a los pacientes que recibieron placebo seguido por Omalizumab. Las parcelas de caja representan la mediana, el percentil 25 y el percentil 75 de UAS de 17 pacientes incluidos en el ensayo clínico antes y después de recibir Omalizumab o placebo. El punto externo corresponde a un paciente que no respondió al tratamiento con Omalizumab. Para evaluar las diferencias entre la línea de base y el final del estudio se utilizó la prueba de signo-rango de parejas pareadas de Wilcoxon (* $P < 0,05$).

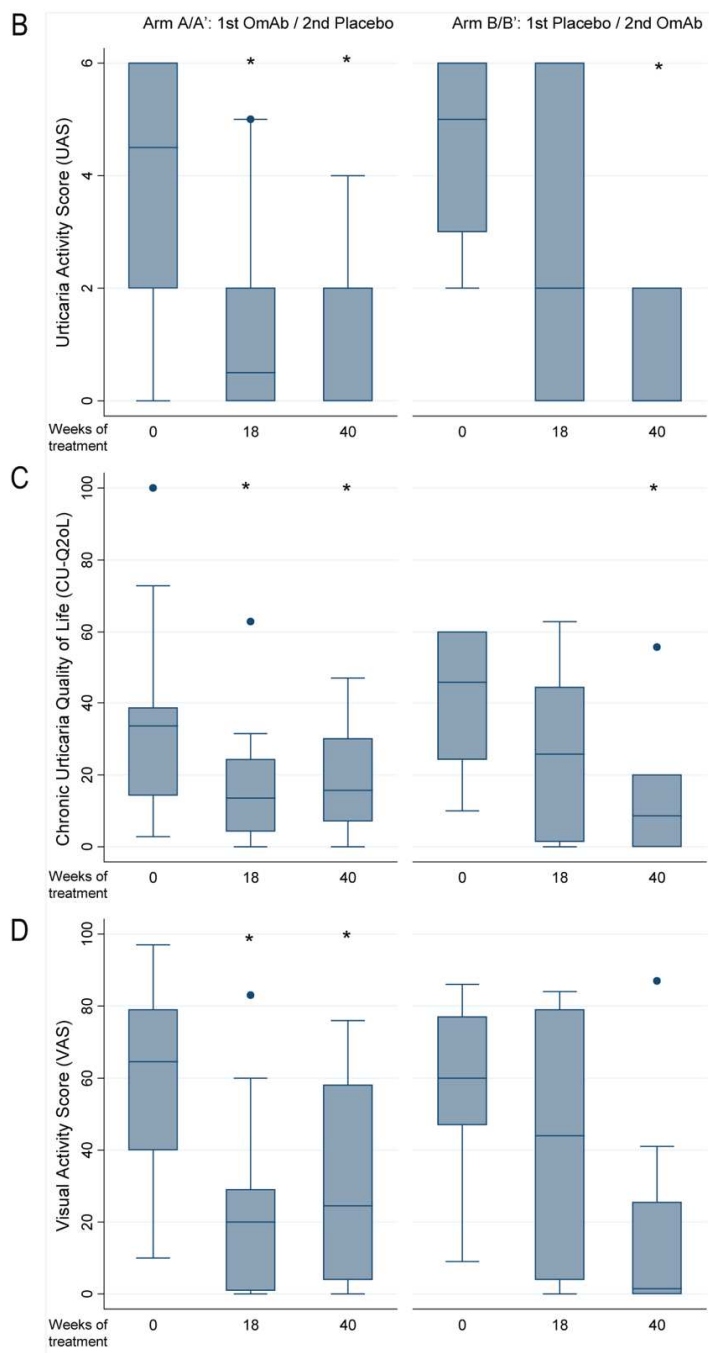


Tabla 1: Datos de las variables estudiadas

Differences in CU-Q2oL, UAS and VAS before and after omalizumab treatment

	Basal	Omalizumab	Within-individual difference	p-value
Overall score	22.8 (8.7, 34.8)	6.5 (3.3, 15.2)	-5.4 (-29.3, 1.1)	0.047
Pruritus	50 (25, 62.5)	25 (0, 25)	-25 (-50, 0)	0.008
Swelling	12.5 (0, 25)	0 (0, 25)	0 (-25, 0)	0.332
Impact on life activities	20.8 (4.2, 41.7)	0 (0, 8.3)	-4.2 (-37.5, 0)	0.012
Sleep disorders	25 (15, 35)	10 (0, 25)	-5 (-30, 5)	0.123
Limits	16.7 (8.3, 25)	0 (0, 25)	0 (-25, 0)	0.263
Appearance	20 (0, 30)	0 (0, 10)	0 (-20, 0)	0.156
Urticaria activity score (UAS)	3 (2, 6)	0 (0, 2)	-2 (-4, 0)	0.004
Itch	2 (1, 3)	0 (0, 1)	-1 (-3, 0)	0.001
Wheals or hives	1 (1, 3)	0 (0, 1)	-1 (-2, 0)	0.019
Visual analogue scale (VAS)	60 (25, 75)	10 (1, 29)	-23 (-53, -7)	0.001

Table S2 B. Differences in CU-Q2oL, UAS and VAS before and after placebo treatment

	Basal	Placebo	Within-individual difference	p-value
Overall score	22.8 (7.6, 34.8)	12.0 (2.2, 27.7)	-4.9 (-16.8, 3.3)	0.079
Pruritus	37.5 (12.5, 50)	37.5 (25, 75)	-12.5 (-25, 0)	0.133
Swelling	0 (0, 12.5)	6.3 (0, 25)	0 (0, 12.5)	0.227
Impact on life activities	25 (0, 41.7)	4.2 (0, 16.7)	-8.3 (-25, 0)	0.015
Sleep disorders	25 (5, 35)	10 (0, 25)	-5 (-20, 0)	0.147
Limits	16.7 (0, 25)	8.3 (0, 41.7)	0 (-8.3, 8.3)	0.884
Appearance	15 (5, 25)	10 (0, 25)	-5 (-10, 0)	0.181
Urticaria activity score (UAS)	3 (1, 5)	2 (0, 3)	-2 (-3, 1)	0.082
Itch	2 (1, 3)	1 (0, 2)	-1 (-2, 0)	0.074
Wheals or hives	1 (1, 2)	1 (0, 1)	-1 (-2, 0)	0.110
Visual analogue scale (VAS)	48 (9, 72)	27 (4, 60)	-11 (-45, 21)	0.344

*Values expressed as a median (25th percentile, 75th percentile).

**Scores were transformed to a 0 to 100 scale. Higher scores represent worse health-related quality of life.

Figura 2: Los sueros de pacientes CSU incluidos en el ensayo clínico, tratados con OmAb o placebo, que no modificaron la capacidad de los sueros para activar mastocitos o basófilos. A) Protocolo seguido en el ensayo. B) Diagrama de puntos que muestra CD63 MFI de células LAD2 y C) basófilos incubados con sueros de pacientes CSU en diferentes momentos del ensayo clínico.

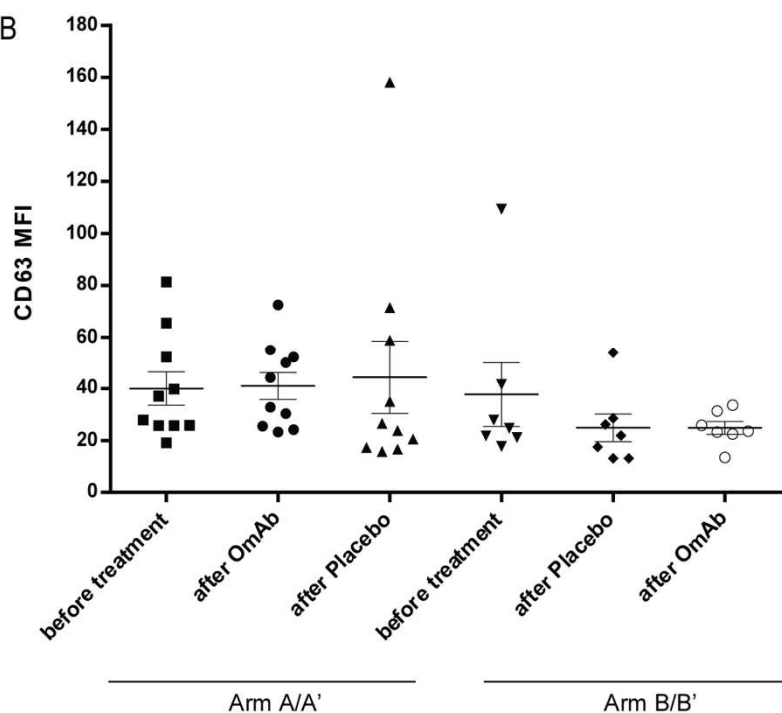
UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

A

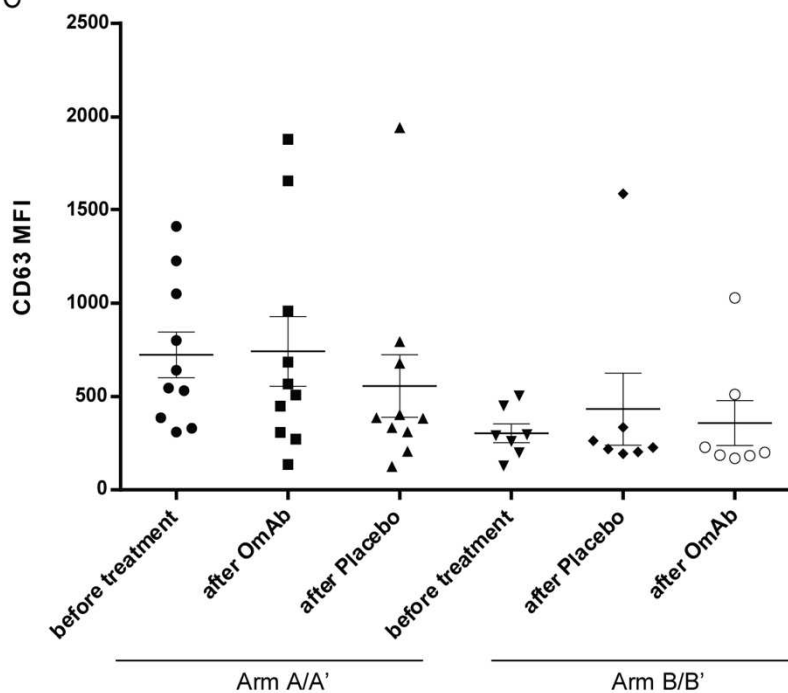
OmAb treatment *in vivo*



B



C



E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

Un **Acontecimiento adverso (AA)** es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento. Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Los AA serán evaluados por todos los investigadores, quienes los clasificarán mediante la escala CTM.

El paciente que desarrolle un AA será seguido hasta la resolución del mismo.

ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE.

Durante el desarrollo del ensayo clínico, ninguno de los pacientes incluidos presentó acontecimientos adversos graves.

ACONTECIMIENTO ADVERSO NO GRAVE.

Durante el desarrollo del ensayo clínico, 12 de los pacientes incluidos presentaron un total de 139 acontecimientos adversos (AA, ver tabla de acontecimientos adversos más abajo), siendo el 77% de ellos de intensidad leve y el resto de intensidad moderada. De los 139 AA, 8 de ellos (5,8%) presentaron una posible relación con el fármaco administrado, 1 de ellos (0,7%) presentó una relación probable, 10 de ellos (7,2%) presentaron una relación remota y 93 de ellos (66,9%) no presentaron relación alguna. 27 de los 139 AA (19,4%) presentaron una relación desconocida con el fármaco administrado.

F. INFORMACIÓN ADICIONAL

Modificaciones globales sustanciales.

Durante el desarrollo del ensayo clínico se realizaron las siguientes modificaciones en el protocolo:

Modificación	Fecha	Fecha autorización AEMPS	Nuevas versiones generadas	Resumen de los cambios
Modificación nº1 RELEVANTE	26sep11	24/11/2011	Protocolo v3 de 26sep11 HIP-CI v3 de 26sep11	Modificaciones en el protocolo para cambiar diseño de simple ciego con evaluador ciego a doble ciego. Idifarma enmascarará y acondicionará la medicación
Modificación nº2 RELEVANTE	2mar12	20/04/2012	Protocolo v4 de 2mar12	Añadir dos extracciones de sangre más, una después de cada periodo Cambio de promotor Adición de un criterio de inclusión
Modificación nº3 RELEVANTE	20jun12	20/08/2012	Protocolo v5 de 20jun12 HIP-CI v4 de 20jun12	Cambios para aclarar procedimientos Cambio en la medicación permitida Cambios en el calendario Corrección errores
Modificación nº4 RELEVANTE	26jul13	16/09/2013	Protocolo v6 de 26jul13 CI Biobanco v1 de 26jul13	Disminución de n Donación muestras Biobanco

Interrupciones globales y reanudaciones.

No procede

Limitaciones, valorando las fuentes de sesgos potenciales e imprecisiones y advertencias.

Durante el desarrollo del ensayo clínico se produjeron las desviaciones de protocolo que se listan en la tabla. La mayor parte de ellas no se consideran graves ya que no afectan a la seguridad de los pacientes ni a la fiabilidad de los datos obtenidos.

En el caso del paciente 116, no se registró en la historia clínica ninguna de las visitas del ensayo clínico. Debido al fallecimiento del investigador principal inicial, la marcha del centro de la subinvestigadora que incluyó al paciente y la ausencia de datos en la historia, no hay forma de asegurar la veracidad de los datos introducidos en el CRD.

Por su parte, el paciente 104 no recibió una de las dosis de uno de los periodos y el paciente 107 no cumplió los intervalos entre las dos primeras dosis de los dos periodos de tratamiento

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

y no completó el seguimiento. Por otro lado se detectaron irregularidades en la gestión de las muestras de los pacientes 104, 107 y 116.

Por estas desviaciones, los pacientes 104, 107 y 116 no se consideran evaluables y se excluyen del análisis.

Identificación paciente	Descripción de la desviación
111, 112, 113, 114, 115, 119	No se cumple la ventana de 3 días entre visitas
111, 112, 113, 114, 115, 119	No se cumple el tiempo mínimo de 30 minutos entre inyecciones de tratamiento
104	No recibió la primera dosis del primer periodo de tratamiento
107	No se realizaron los correspondientes test de embarazo a una de las pacientes. En el protocolo se especifica la realización de una prueba de embarazo en cada visita de administración de tratamiento, sin embargo sólo se realizó el primero de ellos.
107	El intervalo entre las dos primeras dosis de cada fase de tratamiento fue de 4 semanas en lugar de 2, tal como se especifica en el protocolo
107	No se realiza la visita de seguimiento de la semana 44
116	No registrado en la historia clínica del paciente ninguna de las visitas realizadas del ensayo clínico
104, 107, 116	Irregularidades en la gestión de las muestras

Declaración del solicitante con respecto a la exactitud de la información presentada.

Los abajo firmantes suscriben que el presente estudio se realizó de acuerdo con el protocolo aprobado y cumpliendo las normas de Buena Práctica Clínica.

El presente resumen del informe contiene toda la información relevante del estudio y refleja de forma completa y precisa los datos generados durante el mismo.



UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Investigador coordinador

Investigador principal de la Clínica Universidad de Navarra

Dra. Marta Ferrer Puga

Firma

Fecha

Investigador principal del Hospital Clinic i Provincial de Barcelona

Dr. Antonio Valero

Firma

Fecha

Investigador principal del Hospital Universitario de Basurto

Dr. Pedro Gamboa

Firma

Fecha

Investigador principal del Hospital Universitario de Araba

Dra. María Teresa Audicana

Firma

Fecha

Representante del promotor

Dr. Enrique Aubá Guedea

Subdirector médico

Clínica Universidad de Navarra

Firma

Fecha

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

PACIENTE	DESCRIPCIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	INTENSIDAD (leve/moderado/severo)	GRAVE (si/no)	ACCIÓN	EVOLUCIÓN (Recuperado/Recuperado con secuela/Continúa/Muerte/Desconocido)	RELACIÓN CON LA MEDICACIÓN (No relacionado/Remota/Posible/Probable/Definitiva/Desconocido)
102	Cefalea	19-May-2012	24-May-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Dolor cervical	19-May-2012	25-May-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Diarrea	21-May-2012	22-May-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Cefalea	02-Jun-2012	05-Jun-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Cefalea	21-Jun-2012	25-Jun-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	dolor cervical	03-Jun-2012	04-Jun-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	afonía	03-Jun-2012	03-Jun-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Prurito nasal	04-Jun-2012	04-Jun-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Rinitis	04-Jun-2012	05-Jun-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Rinitis	09-Jun-2012	13-Jun-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

102	rinorrea	15-Jun-2012	20-Jun-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	rinitis	25-Jun-2012	26-Jun-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	cefalea	21-Jun-2012	25-Jun-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	dolor costodorsal	21-Jun-2012	27-Jun-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	angioedema de lengua	26-Jun-2012	26-Jun-2012	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Cefalea	30-Jun-2012	01-Jul-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Rinitis	02-Jul-2012	04-Jul-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Dolor cervical	07-Jul-2012	10-Jul-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Rinitis	19-Jul-2012	20-Jul-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Rinitis	26-Jul-2012	27-Jul-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Cefalea	26-Jul-2012	28-Jul-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	cefalea	28-Jul-2012	28-Jul-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	rinitis	31-Jul-2012	31-Jul-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Cefalea	29-Aug-2012	29-Aug-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Cefalea	19-Sep-2012	19-Sep-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Cansancio/pesadez	26-Oct-2012	01-Nov-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Posible
102	Dolor muscular	26-Oct-2012	31-Oct-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Posible

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

102	cervicalgia	28-Nov-2012	28-Nov-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Remota
102	dolor muscular	05-Nov-2012	05-Nov-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Posible
102	cefalea	01-Dec-2012	03-Dec-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Remota
102	cefalea	27-Nov-2012	28-Nov-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Remota
102	cervicalgia	01-Dec-2012	06-Dec-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Remota
102	rinorrea	01-Dec-2012	06-Dec-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Rinoconjuntivitis	12-Jan-2013	04-Feb-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	cervicalgia	23-Feb-2013	02-Mar-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Disnea con sibilancias	25-Feb-2013	27-Feb-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	edema de labios	25-Feb-2013	27-Feb-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Rinitis	21-Feb-2013	03-Mar-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
102	Amigdalitis	23-Feb-2013	02-Mar-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
103	Angioedema de labios en relacion con ibuprofeno	28-Oct-2012	28-Oct-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
103	Edema de labios	19-Oct-2012	21-Oct-2012	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
103	Dolor costal	19-Feb-2013	20-Feb-2013	Moderado	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

108	Artritis	20-Feb-2013		Moderado	No	Ninguna	Continúa	Desconocido
108	Sincope vasovagal	14-Oct-2013	14-Oct-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
108	Artritis manos y codos	26-Sep-2013		Leve	No	Ninguna	Continúa	No relacionado
109	Edema de parpado derecho	25-Apr-2013	25-Apr-2013	Moderado	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
110	Nauseas y mareos	20-Jun-2013	20-Jun-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Nauseas y mareos	26-Jun-2013	27-Jun-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	cansancio	20-Jun-2013	01-Jul-2013	Leve	No	Ninguna	Continúa	No relacionado
110	CLAVA UNA ESPINA EN ANTEBRAZO	24-Jul-2013		Moderado	No	Ninguna	Continúa	No relacionado
110	CANSANCIO	26-Jul-2013	01-Aug-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	Posible
110	cansancio	07-Aug-2013	15-Aug-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	Posible
110	edema labial	29-Jul-2013	30-Jul-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	edema ojos	29-Jul-2013	30-Jul-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	disnea	07-Aug-2013	15-Aug-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

110	edema labial	11-Aug-2013	12-Aug-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	cansancio	19-Aug-2013	22-Aug-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Posible
110	asma	24-Aug-2013	20-Sep-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	cansancio	24-Aug-2013	30-Aug-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Posible
110	cansancio	06-Sep-2013	07-Sep-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	edema ocular	25-Aug-2013	26-Aug-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	edema ocular	06-Sep-2013	07-Sep-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	edema de labios	25-Aug-2013	25-Aug-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	edema labial	07-Sep-2013	07-Sep-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	cansancio	17-Nov-2013	24-Nov-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	rinoconjuntivitis	15-Nov-2013	22-Nov-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	asma	17-Nov-2013	24-Nov-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	edema ocular	24-Nov-2013	25-Nov-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Asma	02-Dec-2013	13-Dec-2013	Moderado	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
110	Asma	16-Dec-2013	20-Dec-2013	Moderado	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
110	Asma	27-Dec-2013	27-Dec-2013	Leve	No	Toma	Recuperado	No relacionado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

						medicación concomitante		
110	Astenia	03-Dec-2013	08-Dec-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Astenia	10-Dec-2013	12-Dec-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Astenia	17-Dec-2013	18-Dec-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Astenia	23-Dec-2013	24-Dec-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Naúsea	03-Dec-2013	03-Dec-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Edema de labio	12-Dec-2013	12-Dec-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Edema de labios	23-Dec-2013	23-Dec-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Edema bipalpebral	11-Dec-2013	12-Dec-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Astenia	28-Dec-2013	02-Jan-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Astenia	08-Jan-2014	15-Jan-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Astenia	18-Jan-2014	24-Jan-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Asma	28-Dec-2013	01-Jan-2014	Leve	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
110	Asma	03-Jan-2014	09-Jan-2014	Leve	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
110	Dolor muscular	28-Dec-2013	24-Jan-2014	Leve	No	Ninguna	Continúa	Desconocido

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

110	Edema palpebral	23-Jan-2014	24-Jan-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Disnea	25-Jan-2014	27-Jan-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Edema labial	01-Feb-2014	02-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Edema bipalpebral	01-Feb-2014	03-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Disnea	01-Feb-2014	06-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Disnea	08-Feb-2014	11-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Edema bipalpebral	16-Feb-2014	18-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Edema labial	16-Feb-2014	18-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Disnea	15-Feb-2014	19-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Disnea	21-Feb-2014	23-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Astenia	21-Feb-2014	24-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	nausea	21-Feb-2014	23-Feb-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Disnea	01-Mar-2014	04-Mar-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Astenia	01-Mar-2014	04-Mar-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Angioedema bipalpebral	02-Mar-2014	04-Mar-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Angioedema labial	01-Mar-2014	04-Mar-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

110	Astenia	07-Mar-2014	08-Mar-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Astenia	11-Mar-2014	15-Mar-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
110	Disnea	07-Mar-2014	09-Mar-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Disnea	11-Mar-2013	15-Mar-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Angioedema ojo	27-Mar-2014	27-Mar-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Disnea	26-Mar-2014	27-Mar-2014	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Angioedema ojo	29-Mar-2014	30-Apr-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Angioedema de ojo	13-Apr-2014	14-Apr-2014	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Angioedema de labios	13-Apr-2014	14-Apr-2014	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Disnea	13-Apr-2014	14-Apr-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Astenia	13-Apr-2014	15-Apr-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
110	Mal descanso nocturno	13-Apr-2014	15-Apr-2014	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
117	Edema de localizado en frente y parpado izquierdo.	13-Jul-2013	13-Jul-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
117	Edema de labio superior	17-Jul-2013	17-Jul-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

117	Edema facial y estornudos	09-Oct-2013	09-Oct-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
117	Edema facial	16-Oct-2013	20-Oct-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
117	Edema facial	28-Sep-2013	29-Sep-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
111	Dolor muscular	04-Mar-2013	07-Mar-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Probable
111	otitis externa	17-Jun-2013	30-Jun-2013	Leve	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
111	Miàlgia	15-Apr-2013	15-Apr-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Posible
112	Resfriado común	04-Nov-2012	06-Nov-2012	Leve	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
112	Resfriado común	05-Jan-2013	10-Jan-2013	Leve	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
113	angiodema labial	07-Oct-2012	08-Oct-2012	Moderado	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
113	Resfriado común	16-Jan-2013	18-Jan-2013	Leve	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
115	endodoncia	18-Jan-2013	18-Jan-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
115	ansiedad	29-Jan-2013	29-Jan-2013	Leve	No	Toma	Recuperado	No relacionado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

						medicación concomitante		
104	Odontalgia	02-Jan-2013		Moderado	No	Toma medicación concomitante	Continúa	Remota
104	Diarrea y náuseas	05-Jan-2013	06-Jan-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	Remota
104	Síndrome febril pseudogripal	13-Feb-2013	20-Feb-2013	Moderado	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	Remota
104	Aftas lengua	14-Feb-2013	19-Feb-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Desconocido
104	Catarro respiratorio	22-Mar-2013		Leve	No	Toma medicación concomitante	Continúa	Desconocido
104	Ansiedad e insomnio	03-Mar-2013	04-Mar-2013	Moderado	No	Ninguna	Recuperado	No relacionado
104	Eritema solar	23-Jun-2013	25-Jun-2013	Leve	No	Ninguna	Recuperado	Remota
104	Hiperpigmentación cutánea	06-Jun-2013		Leve	No	Ninguna	Continúa	Remota
104	Cefalea	18-Jul-2013	18-Jul-2013	Leve	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	No relacionado
104	Cefalea	25-Jul-2013	25-Jul-2013	Leve	No	Toma medicación	Recuperado	No relacionado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

						concomitante		
104	Resfriado leve	07-Aug-2013	10-Aug-2013	Leve	No	Toma medicación concomitante	Recuperado	Remota
107	DERMATITIS	15-Apr-2013		Leve	No	Toma medicación concomitante	Continúa	No relacionado