
Estudio piloto aleatorizado fase II para evaluar la seguridad y eficacia de la adición de vismodegib a la quimioterapia convencional en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo.

Promotor:	Clínica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra
Autor:	Silvia Lladosa Marco, Paula Jiménez Serrano
Tipo de Documento:	Informe Final del Protocolo versión 4.0 de fecha 26/08/2016
Número EudraCT:	2014-001287-35
Fase:	II
Versión:	1.1
Fecha Versión:	09/04/2021

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con la BPC, incluyendo los documentos esenciales.

Aviso: Parte o toda la información presentada en este documento puede ser material no publicado y debe ser tratado como ***confidencial y propiedad del promotor***, de ninguna manera será divulgado a persona no autorizada, incluyendo publicaciones y presentaciones, sin una autorización por escrito del Promotor.

HOJA DE FIRMAS DEL INFORME FINAL

SHH-CM

Promotor:	Clínica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra
Autor:	Silvia Lladosa, Paula Jiménez Serrano
Responsable del Promotor:	Dr. José Antonio Páramo Fernández
Promotor; Firma y Fecha:	
Autor; Firma y Fecha:	Paula Jiménez Serrano

1. Resumen

Tipo de Solicitud	Informe final ensayo clínico
Promotor	Clínica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra Avenida de Pío XII, 36 31008 Pamplona
Título del Ensayo Clínico	“Estudio piloto aleatorizado fase II para evaluar la seguridad y eficacia de la adición de vismodegib a la quimioterapia convencional en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo.”
Código del Protocolo	SHH-CM
Coordinador e Investigador Principal del Estudio	Dra. Marta Santisteban Eslava
Centros previstos	Se realiza el estudio en los departamentos de oncología de los siguientes hospitales: Clínica Universidad de Navarra Hospital de Basurto Complejo Hospitalario de Navarra Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla
Comité Éticos de Investigación Clínica de Referencia	CEIm de Navarra
Nombre y calificación de las personas responsables de la Monitorización	SCReN (Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos)
Fármaco Experimental	Vismodegib
Fase del Ensayo	II
Objetivos	Objetivo principal: Evaluar la seguridad y tolerabilidad de vismodegib en combinación con el esquema de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama basada en la escala CTCAE v4 2010. Objetivos secundarios:

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estudiar las modificaciones en los biomarcadores descritos en el plan de estudio y procedimientos (apartado 4.2) relacionados con la vía de señalización HH comparando las muestras al diagnóstico y tras el primer ciclo de tratamiento (a las 3 semanas). 2. Detectar factores predictivos de respuesta en los pacientes que han alcanzado pCR comparado con las pacientes que no la han alcanzado. 3. Valorar el efecto del vismodegib en la tasa de respuestas patológicas completas (pCR). 4. Valorar la respuesta clínica por RNM mamaria y cuantificar las pacientes que se han podido beneficiar de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante. 5. Evaluar la calidad de vida según la escala de la EORTC QLQ-C30 (versión 3).
Diseño	Ensayo prospectivo fase II, multicéntrico, con aleatorización 2:1.
Variable principal de valoración	La variable principal es la seguridad y tolerabilidad de vismodegib en combinación con el esquema de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama.
Población en estudio y número total de sujetos	<p>Pacientes con cáncer de mama sin sobreexpresión de HER2 ni de receptores hormonales (subtipo TN) subsidiarias de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante en estadios I-III.</p> <p>Se reclutaron un total de 38 pacientes, de las cuales 28 fueron elegibles y aleatorizadas.</p>
Duración aproximada de la participación de los sujetos	<p>La duración del periodo de tratamiento fue aproximadamente de 6 meses. La cirugía se podía realizar entre la semana 4 y 7 tras la finalización del tratamiento.</p> <p>Con la cirugía terminaba el periodo de seguimiento del paciente. Posteriormente y fuera del estudio, se realizarían un seguimiento telefónico para valorar el estado de los pacientes.</p>

Calendario y fechas previstas de finalización	<p>Inicio de la inclusión de pacientes: 02/05/2016 (PPPV), paciente SHH01 de la Clínica Universidad de Navarra.</p> <p>Fecha de última visita de la última paciente: 19/12/2018, paciente SHH26 del Hospital Virgen del Rocío</p> <p>Fecha de último contacto de la última paciente contactada (seguimiento telefónico: 27/06/2019, paciente SHH18 del Hospital Virgen del Rocío</p>
Fecha de inicio del estudio	Primer paciente reclutado: 02/05/2016 (PPPV), paciente SHH01 de la Clínica Universidad de Navarra
Fecha de terminación prematura del estudio, si procede	02/01/2019
Fecha de terminación del estudio	Paciente SHH28, realizó la cirugía el 13/11/2018

2. Índice

1. Resumen.....	3
2. Índice	6
3. Abreviaturas	11
4. Ética	13
4.1 Comité Ético Independiente (CEIC de referencia y/o CEIC implicados).....	13
4.2 Desarrollo Ético del Estudio	13
4.3 Hoja de Información al Paciente y Consentimiento	13
5. Investigadores y Estructura Administrativa del Estudio.....	14
6. Introducción	14
7. Objetivos del Estudio.....	18
7.1 Objetivo principal:.....	18
7.2 Objetivos secundarios:.....	18
8. Plan de Investigación.....	19
8.1 Diseño General del Estudio y Descripción del Plan	19
8.2 Discusión del Diseño del Estudio	26
8.3 Selección de la Población en Estudio.....	26
8.3.1 Criterios de Inclusión	26
8.3.2 Criterios de Exclusión.....	26
8.3.2.1. Retirada de los Pacientes de la Terapia o de la Evaluación	27
8.4 Tratamientos.....	30
8.4.1 Tratamientos Administrados	30
8.4.2 Identidad del Producto en Investigación	31
8.4.3 Métodos de Asignación de Pacientes a los Grupos de Tratamiento	33
8.4.4 Selección de la Dosificación del Estudio.....	36
8.4.5 Selección y Duración de Dosificación para cada Paciente	36
8.4.6 Ciego	37
8.4.7 Terapia Previa y Concomitante	37
8.4.8 Cumplimiento del Tratamiento	37
8.5 Variables de Eficacia y Seguridad.....	37
8.5.1 Medidas de Eficacia y Seguridad Evaluadas y Diagrama de Flujo	37
8.5.2 Adecuación de las Medidas	41
8.5.3 Variables Primarias de Eficacia	41
8.5.4 Medidas de Concentración del Fármaco	41
8.6 Aseguramiento de la Calidad de los Datos.....	41
8.7 Métodos Estadísticos Programados en el Protocolo y Determinación del Tamaño de la Muestra	41
8.7.1 Planes Estadísticos y Analíticos	41
8.7.2 Determinación del Tamaño de la Muestra	41
8.8 Cambios en el Desarrollo del Estudio o en los Análisis Programados	42
9. Pacientes del Estudio	42

9.1	Disposición de los pacientes.....	42
9.2	Desviaciones del Protocolo.....	43
10.	Evaluación de la Eficacia.....	43
10.1	Grupos de Datos Analizados.....	43
10.2	Características Demográficas y otras Basales.....	44
10.2.1	Demográficos.....	44
10.2.2	Características clínicas.....	44
10.2.3	Escala EORTC QLQ-C30.....	50
10.3	Medidas de Cumplimiento del Tratamiento.....	52
10.4	Resultados de Eficacia y Tabulaciones de los Datos de cada Paciente Individual.....	52
10.4.1	Análisis de la Eficacia.....	52
10.4.1.1.	Grupo completo de eficacia (N=28).....	52
10.4.1.1.1.	Variables de respuesta.....	52
10.4.1.1.2.	Escala EORTC QLQ-C30.....	55
10.4.1.1.3.	Factores predictivos de respuesta.....	58
10.4.1.2.	Subgrupo de eficacia (N=27).....	62
10.4.1.2.1.	Variables de respuesta.....	62
10.4.1.2.2.	Escala EORTC QLQ-C30.....	64
10.4.1.2.3.	Factores predictivos de respuesta.....	66
10.4.2	Temas Estadísticos/Analíticos.....	69
10.4.2.1.	Ajustes para Covariantes.....	70
10.4.2.2.	Manejo de Abandonos o Falta de Datos.....	70
10.4.2.3.	Análisis Intermedios y Monitorización de Datos.....	71
10.4.2.4.	Estudios Multicéntricos.....	71
10.4.2.5.	Comparaciones Múltiples/Multiplicidad.....	71
10.4.2.6.	Uso de un “Subgrupo de Eficacia” de Pacientes.....	71
10.4.2.7.	Estudios de Control Activo para Demostrar Equivalencia.....	71
10.4.2.8.	Examen de Subgrupos.....	71
10.4.3	Tabulación de Datos de Respuesta Individual.....	72
10.4.4	Dosis del Fármaco, Concentración y Relaciones con la Respuesta.....	74
10.4.5	Interacciones Fármaco-Fármaco y Fármaco-Enfermedad.....	81
10.4.6	Exposiciones por Paciente.....	81
10.4.7	Conclusiones de Eficacia.....	82
11.	Evaluación de la Seguridad.....	82
11.1	Alcance de la Exposición.....	82
11.2	Acontecimientos Adversos (AAs).....	84
11.2.1	Breve Resumen de Acontecimientos Adversos.....	84
11.2.2	Muestra de Acontecimientos Adversos.....	88
11.2.3	Análisis de Acontecimientos Adversos.....	88
11.2.4	Lista de Acontecimientos Adversos por Paciente.....	88
11.3	Muertes, Otros Acontecimientos Adversos Graves (AAG), y Otros Acontecimientos Adversos Significativos.....	88
11.3.1	Listado de Muertes, otros Acontecimientos Adversos Graves, y otros Acontecimientos Adversos Significativos.....	88

11.3.1.1.	Muertes.....	88
11.3.1.2.	Otros Acontecimientos Adversos Graves	88
11.3.1.3.	Otros Acontecimientos Adversos Significativos.....	88
11.3.2	Descripciones de Muertes, otros Acontecimientos Adversos Graves, y otros Acontecimientos Graves Significativos	88
11.3.3	Análisis y Discusión de las Muertes, otros Acontecimientos Adversos Graves, y otros Acontecimientos Adversos Significativos	88
11.4	Evaluación Clínica de Laboratorio	88
11.4.1	Listado de las Medidas de Laboratorio Individuales por Paciente (16.2.8) y cada valor de Laboratorio Anormal (14.3.4)	88
11.4.2	Evaluación de Cada Parámetro de Laboratorio.....	89
11.4.2.1.	Valores de Laboratorio a lo largo del Tiempo.....	89
11.4.2.2.	Cambios Individuales del paciente.....	98
11.4.2.3.	Anormalidades Individuales Clínicamente Significativas.....	105
11.5	Signos Vitales, Hallazgos Físicos, y Otras Observaciones Relacionadas con la Seguridad	105
11.6	Conclusiones de Seguridad.....	113
12.	Comentarios y Conclusiones Generales	113
13.	Tablas, Figuras y Gráficos Referidos pero no Incluidos en el Texto.....	114
13.1	Datos Demográficos.....	114
13.2	Datos de Eficacia.....	114
13.3	Datos de Seguridad.....	115
13.3.1	AAs según el grado CTCAE	115
13.3.1.1.	Grupo experimental (clasificación PT)	115
13.3.1.2.	Grupo experimental (clasificación SOC).....	120
13.3.1.3.	Grupo control (clasificación PT).....	121
13.3.1.4.	Grupo control (clasificación SOC).....	124
13.3.2	AAs graves o inesperados	125
13.3.2.1.	Grupo experimental (clasificación PT)	125
13.3.2.2.	Grupo experimental (clasificación SOC).....	129
13.3.2.3.	Grupo control (clasificación PT).....	130
13.3.2.4.	Grupo control (clasificación SOC).....	133
13.3.3	AAs clasificados según la relación con el tratamiento.....	134
13.3.3.1.	Grupo experimental (clasificación PT)	134
13.3.3.2.	Grupo experimental (clasificación SOC).....	139
13.3.3.3.	Grupo control (clasificación PT).....	140
13.3.3.4.	Grupo control (clasificación SOC).....	142
13.3.4	AAs clasificados según si el evento era esperado	143
13.3.4.1.	Grupo experimental (clasificación PT)	143
13.3.4.2.	Grupo experimental (clasificación SOC).....	148
13.3.4.3.	Grupo control (clasificación PT).....	149
13.3.4.4.	Grupo control (clasificación SOC).....	152
13.3.5	AAs clasificados según la evolución	153
13.3.5.1.	Grupo experimental (clasificación PT)	153

13.3.5.2.	Grupo experimental (clasificación SOC).....	157
13.3.5.3.	Grupo control (clasificación PT).....	158
13.3.5.4.	Grupo control (clasificación SOC).....	161
13.3.6	AAs clasificados según la acción tomada.....	162
13.3.6.1.	Grupo experimental (clasificación PT).....	162
13.3.6.2.	Grupo experimental (clasificación SOC).....	167
13.3.6.3.	Grupo control (clasificación PT).....	168
13.3.6.4.	Grupo control (clasificación SOC).....	170
13.3.7	Acontecimientos adversos graves (AAG).....	171
14.	Lista de Referencia	173
15.	Apéndices	174
15.1	Información del Estudio.....	174
15.1.1	Protocolo y enmiendas del protocolo	174
15.1.2	Muestra de cuaderno de recogida de datos (sólo las páginas únicas)	174
15.1.3	Listas de CEICs o IRBs (más el nombre del presidente del comité si así lo requieren las autoridades reguladoras) – hoja de información al paciente y modelos de consentimiento informado	174
15.1.4	Lista y descripción de los investigadores y otros participantes importantes en el estudio, incluyendo un CV breve (1 página) o resúmenes equivalentes de formación y experiencia pertinente para la actuación en el estudio clínico.....	174
15.1.5	Firmas del investigador principal y coordinador o del médico del promotor, dependiendo de los requisitos de las autoridades reguladoras.....	177
15.1.6	Listados de pacientes que están recibiendo fármacos en estudio/productos en investigación de números de lote específicos, donde más de un número de lote ha sido usado	177
15.1.7	Códigos y lista de aleatorización (identificación del paciente y tratamiento asignado).....	178
15.1.8	Certificados de auditorías (sí están disponibles). Véase Anexos IVa y IVb.	180
15.1.9	Documentación de los métodos estadísticos.....	181
15.1.10	Documentación de métodos normalizados entre laboratorios y procedimientos del aseguramiento de la calidad si se han utilizado	181
15.1.11	Publicaciones basadas en el estudio.....	181
15.1.12	Publicaciones importantes mencionadas en el informe.....	181
15.2	Listas de datos de los pacientes	181
15.2.1	Pacientes discontinuados.....	181
15.2.2	Desviaciones del protocolo	181
15.2.3	Pacientes excluidos de los análisis de eficacia	181
15.2.4	Datos demográficos	181
15.2.5	Datos de cumplimiento y/o de concentración del fármaco (sí está disponible).....	182
15.2.6	Datos de respuesta de eficacia individual	182
15.2.7	Listas de acontecimientos adversos (por paciente)	182
15.2.8	Listas de medidas de laboratorio individuales por paciente, cuando se requiera por las autoridades reguladoras.....	182
15.3	Cuadernos de recogida de datos	182
15.3.1	CRDs de fallecimientos, otros acontecimientos adversos graves y abandonos por AA	182

15.3.2	Otros CRDs entregados	182
---------------	------------------------------------	------------

3. Abreviaturas

AA:	Acontecimiento Adverso
AAG:	Acontecimiento Adverso Grave
BPC:	Buena Práctica Clínica
CI:	Consentimiento Informado
CM:	Cáncer de Mama
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUN:	Clínica Universidad de Navarra
E + C:	Epirubicina + Ciclofosfamida
HH:	Vía Hedgehog
HIP:	Hoja de Información al Paciente
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NA:	Datos No Disponibles
P:	Paclitaxel
pCR:	Respuesta Completa patológica
PNT:	Procedimiento Normalizado de Trabajo
PT:	Término Preferente
QT:	Quimioterapia
RA:	Reacción Adversa
RAGI:	Reacción Adversa Grave o Inesperada
RNM:	Resonancia Nuclear Magnética
RNP:	Registros Notificados por los Pacientes
SCReN:	Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos
SD:	Desviación estándar
SLE:	Supervivencia Libre de Evento

SG: Supervivencia Global

SOC: Clasificación por Órganos y Sistemas

TN: Subtipo Triple Negativo

4. Ética

4.1 ***Comité Ético Independiente (CEIC de referencia y/o CEIC implicados)***

El protocolo del estudio versión 4.0 de 26/ago/2016 así como la Hoja de información al paciente y consentimiento informado v4.0 fueron revisados por el CEIC de referencia de Navarra.

Se presentaron 2 enmiendas relevantes hasta la versión final del protocolo (v4.0):

- Enmienda 1: cambio de la versión 2 del protocolo (de 17/12/2014) a versión 3 (de 01/03/2016)
- Enmienda 2: cambio de la versión 3 del protocolo (de 01/03/2016) a versión 4 (de 26/08/2016)

En la sección 15.1.1 se hace referencia a los documentos presentados de dichas modificaciones relevantes, tanto en cambios del protocolo como en la hoja de información al paciente y consentimiento informado.

El protocolo y la hoja de información al paciente y consentimiento informado se adjuntan como apéndices 3 y 5, respectivamente (ver secciones 15.1.1 y 15.1.3).

4.2 ***Desarrollo Ético del Estudio***

El estudio fue llevado a cabo en conformidad con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

4.3 ***Hoja de Información al Paciente y Consentimiento***

Antes de la inclusión de los sujetos en el estudio, y previo a la realización de cualquier evaluación o prueba específicas del estudio, se explicó y se obtuvo el consentimiento informado general de la paciente y el consentimiento informado para cesión de muestras. Estos documentos deben entregarse para dar la oportunidad a la paciente de leerlo antes de firmarlo, y con el fin de explicar, beneficios y posibles riesgos del ensayo. El consentimiento debe documentarse mediante la firma de la paciente fechada. La firma certifica que el consentimiento está basado en información que ha sido comprendida. Una copia del consentimiento general y del consentimiento para cesión de muestras fue entregada a la paciente. La persona fue informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio.

Las pacientes participantes en el estudio fueron reclutadas a través de la consulta habitual de los investigadores participantes. Los sujetos participantes fueron mujeres con cáncer de mama sin sobreexpresión de HER2 ni de receptores hormonales (subtipo TN) subsidiarias de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante en estadios I-III.

Se realizaron cambios en la hoja de Información al paciente y Consentimiento informado (HIP/CI) general, siendo la última versión 4.0 de 26 de agosto de 2016.

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Se adjunta en el apéndice 15.1.3 el modelo de hoja de Información al paciente y consentimiento informado v4.0 de 26/ago/2016 (ver en 15.1.1 documentos de enmiendas).

5. Investigadores y Estructura Administrativa del Estudio

La Dra. Marta Santisteban ha actuado como Coordinadora e Investigadora Principal del Estudio.

Han participado 4 centros del Territorio Español distribuidos en la Comunidad Foral de Navarra (2 centros), País Vasco (1 centro) y en Andalucía (1 centro) siendo oncólogos los investigadores principales participantes.

El Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia evaluador del estudio fue el CEIC de Navarra.

Las extracciones de sangre requeridas por protocolo fueron realizadas en el centro / hospital de cada uno de los investigadores.

Las biopsias fueron realizadas en el centro / hospital de cada uno de los investigadores. Las muestras obtenidas se almacenaron en cada centro, siendo enviadas al final del ensayo en un único envío a la CUN, donde se realizó el análisis centralizado de las mismas (ver documentos adjuntos: manual de gestión de muestras y PNT reducido del procesamiento de muestras en la sección 15.1.10).

El Promotor del estudio es la Clínica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra que delegó las funciones de la Monitorización en SCReN (Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos).

El análisis estadístico fue realizado por Experior S.L, así como la redacción del presente informe final del estudio.

En el apéndice 15.1.4 se proporciona una lista de los investigadores con sus afiliaciones, el papel desarrollado en el estudio y sus calificaciones (curriculum vitae o equivalente), y una lista similar de otras personas cuya participación afecta materialmente al desarrollo del estudio.

6. Introducción

Antecedentes

El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en las mujeres en países desarrollados y la segunda causa de muerte por cáncer en la población femenina tras el cáncer de pulmón. Dentro del amplio abanico de subtipos de cáncer de mama, aquellos con subtipo triple negativo (TN) constituyen el 15% y se caracterizan por la falta de expresión de receptores hormonales y de la proteína HER2, de modo que a fecha actual no disponemos de terapias

dirigidas que impacten en un aumento de los intervalos libres de enfermedad y de la supervivencia global. Al no disponer de tratamiento de mantenimiento individualizado (como los CM lumbinales y aquellos con sobreexpresión de HER2), se produce una recaída de la enfermedad a distancia en los 3 primeros años tras el diagnóstico, empeorando de forma considerable el pronóstico, una vez que las metástasis han hecho su aparición. De acuerdo al subtipo tumoral concreto, las respuestas completas patológicas (pCR) en los tumores de mama con subtipo triple negativo oscila en torno a un 35%.

La hipótesis de las células madre tumorales (BCSC) explica la heterogeneidad del CM y la existencia de poblaciones diversas en un mismo tumor, con diferente comportamiento biológico y respuesta a las terapias, de modo que estas BCSC tienen la habilidad de desarrollar diferentes mecanismos de resistencia a los tratamientos convencionales, tal como la expresión de transportadores de membrana de la familia ABC (BCRP, PGP), aumento de las enzimas de reparación de ADN (PARP, MGMT), aumento de las enzimas de metabolización de citostáticos en el citosol (ALDH1), resistencia a la apoptosis y escape al sistema inmunológico mediante la modulación/internalización de antígenos tumorales de membrana. La hiperactivación de vías de señalización concretas como Hedgehog-Gli, se ha asociado en CM a adquisición de características propias de BCSC, carcinogénesis y transición epitelio-mesénquima –EMT– (relacionada con quimioresistencia y desarrollo de metástasis). Los tumores TN tienen un fenotipo parecido a las BCSC y por otro lado, la vía HH que participa en el mantenimiento de las BCSC se ha visto sobreexpresada en CM TN (Tao Y et al, 2011; Gangopadhyay S et al, 2013). Nuestro trabajo se justifica con la hipótesis de que la adición de un fármaco que inhibe la señalización de BCSC a la terapia estándar podría incrementar la tasa de pCR y mejorar la SLE y SG de estas pacientes, mediante la erradicación de esta subpoblación tumoral más agresiva o mediante la reversión de resistencias del tumor frente a la QT convencional.

La vía Hedgehog-Gli (HH) se activa en mamíferos mediante la secreción de los ligandos SHH (Sonic), IHH (Indian) y DHH (Desert) que se unen a un receptor transmembrana llamado PTCH. Este receptor reprime en condiciones normales a SMO, responsable de la transcripción de los oncogenes Gli (1, 2 y 3). En presencia del ligando, PTCH desreprime su acción sobre SMO y se activa la vía de señalización oncogénica.

La vía HH tiene un papel importante en el desarrollo fisiológico mamario cuando está bloqueada. Por el contrario, la activación de la vía está asociada a lesiones hiperplásicas benignas y carcinomas, en relación con el proceso de carcinogenesis mamaria (Hui M et al, 2013) y parece que interviene en el paso de DCIS a carcinoma infiltrante (Sozaki M et al, abstract 10601, ASCO 2010; JCO 28:15s). Además, se piensa que la estimulación paracrina de HH regula el compartimento de células madre progenitoras mamarias, con un efecto mitógeno sobre éstas.

Se han encontrado mutaciones en PTCH1 y GLI1 en distintos subtipos de cáncer de mama (Nessling M et al. 2005). En modelos murinos se ha asociado la expresión del ligando Hh con mayor grado tumoral y actividad proliferativa tumoral (O'Toole SA et al, Can Res 2011). En pacientes con cáncer de mama, la activación de HH se asocia a alto índice proliferativo tumoral, alto grado, diagnóstico en edad temprana, tumores grandes, afectación ganglionar, ausencia de expresión de receptores hormonales y peor pronóstico (O'Toole SA et al, 2011; Tao Y et al, 2011; Im S et al, 2013).

También se ha asociado la hiperactivación de GLI en modelos murinos a un incremento de la resistencia a quimioterapia mediante una mayor expresión de transportadores de membrana dependientes de ATP como BCRP y MDRP1 (Chen YJ et al, 2007), por lo que la inhibición de HH junto con la administración de la quimioterapia nos parece un esquema acertado.

La alteración en la vía HH bien como una pérdida de expresión de PTCH1, o de SMO, se encuentra respectivamente en el 50% y 30% de los pacientes con cáncer de mama (Moraes RS et al, 2007). Los niveles de GLI1 están elevados en pacientes con CM y afectación ganglionar y SMO está elevado en los CM de alto grado; además ambos marcadores están aumentados en estadios avanzados (Tao Y et al. Oncol Lett 2011). Recientemente se ha visto que HH podría ser una potencial diana terapéutica en pacientes con resistencia a terapias endocrinas (Ramaswamy B et al, Can Res 2012).

Por otra parte, basados en los resultados que hemos obtenido in vitro e in vivo, hemos comprobado que la vía HH está hiperactivada en líneas celulares de cáncer de mama con características de célula madre que han sufrido una transdiferenciación transición epitelio-mesénquima (EMT), y hemos demostrado in vitro que administrando la quimioterapia estándar junto con un inhibidor de HH (GDC-0449 o también llamado vismodegib) se consiguen una mayor tasa de apoptosis, menor viabilidad celular y parada de ciclo celular mediada por la ciclina D1. Además, in vivo en un modelo murino hemos visto que se reducen considerablemente en tamaño los xenoinjertos tumorales tratados con vismodegib en combinación con un taxano (P) con respecto a aquellos tratados con P o vismodegib por separado (Mañu A et al, 2012).

Una vez vista la eficacia de la combinación en modelos celulares y murinos (Mañu A et al, 2012), nos planteamos el siguiente ensayo con intención de valorar la administración del vismodegib junto con el esquema de quimioterapia neoadyuvante estándar con intención de conseguir erradicar esta subpoblación de BCSC más resistentes a la QT convencional.

Medicamento en investigación

El vismodegib es un inhibidor selectivo de la vía HH, en concreto de la proteína transmembrana SMO, que impide la activación de la vía de señalización a través de sus factores de transcripción

GLI, impidiendo así la transcripción de genes proncogénicos. Es más activo y mejor tolerado que la ciclopamina, y ha sido identificado mediante “high-throughput screening” y posterior optimización química. Su eliminación es fundamentalmente fecal (Graham RA et al, 2011) y por tanto los pacientes con alteraciones renales no requieren ajustes de dosis.

En Enero de 2012 se aprobó por la FDA para el tratamiento del carcinoma de células basales (BCC) metastásico sintomático o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia. En España tiene autorización y actualmente está comercializado. La dosis diaria recomendada es de 150 mg, administrada de forma oral, en cápsula (Ficha técnica de Eviredge). Esta ficha técnica incluye información sobre estudios in vitro en los que se ha observado que vismodegib tiene el potencial de actuar como un inhibidor de la proteína SMO de resistencia de cáncer de mama.

La eficacia clínica del vismodegib en BCC se demostró en un ensayo clínico no aleatorizado, con dos cohortes (tumores localmente avanzados y metastáticos) en el que se incluyeron 104 pacientes y en los que el 95% habían recibido terapias previas y en el momento del reclutamiento no eran candidatos a C ni RT. La tasa de respuestas en ambas fue de 43% y 30% respectivamente, con una mediana de duración de respuesta de 7,6 meses.

Hay varios trabajos en los que se comprueba un perfil de toxicidad asociado a esquemas de quimioterapia en diversos tumores sólidos: en cáncer colorrectal, administrado junto con FOLFOX o FOLFIRI y bevacizumab, destaca un aumento de la anemia grado III/IV con el vismodegib (Berlin et al, 2013); en cáncer de páncreas asociado a gemcitabina no se detectan diferencias significativas en toxicidades grados III/IV con la adición de vismodegib, aunque se observa un leve incremento de neutropenia, hiperglicemia, astenia y elevación de las transaminasas (Catenacci DVT et al, JCO 2013). En otro trabajo que continúa en reclutamiento, la adición del vismodegib al esquema gemcitabina más nab-paclitaxel en cáncer de páncreas revela una buena tolerancia, con unas SLE y SG de 5,5 y 10 meses respectivamente (De Jesús-Acosta A, ASCO GI SYMPOSIUM 2014).

Actualmente está en marcha un ensayo clínico fase II en cáncer de mama localizado TN con micrometastasis en médula ósea al finalizar las terapias sistémicas: se ha propuesto la aleatorización a una terapia de mantenimiento con un inhibidor de HH (erismodegib) versus placebo para estudiar el impacto en la erradicación de las micrometástasis en la médula ósea y su efecto en las SLE y SG (NCT01757327).

Los efectos secundarios son leves a moderados e incluyen espasmos musculares, disgeusia, pérdida de peso, astenia, náuseas, alteración de las transaminasas y caída de pelo. También produce toxicidad en período embrionario y fetal, por lo que hay que descartar embarazo antes

de entrar en el estudio (y durante este) y recomendar métodos de anticoncepción durante el estudio.

Justificación del tratamiento

Se incluirán pacientes con cáncer de mama sin sobreexpresión de HER2 ni de receptores hormonales (subtipo TN) subsidiarias de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante en estadios I-III (también se pueden incluir estadios IV oligometastáticas a las que se les va a ofrecer un tratamiento con intención radical, es decir, que tengan una metástasis resecable).

El esquema de QT neoadyuvante en un ámbito prequirúrgico, permite una evaluación rápida y eficaz del efecto del fármaco, en un subgrupo de pacientes sin tratamientos previos, con un volumen limitado de enfermedad pero con unas posibilidades de recaída a distancia considerables en los primeros años tras el diagnóstico. El principal objetivo de nuestro estudio será evaluar la tolerancia a vismodegib administrado junto con la quimioterapia, y como un segundo objetivo, la cuantificación de la tasa de pCR, que es un marcador subrogado de SLE y SG en estos tumores con subtipo TN.

La pauta de tratamiento neoadyuvante habitual es P semanal a dosis de 80 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 21 días y por 12 dosis. Posteriormente se secuenciará a E 90 mg/m² más CPA 600 mg/m² iv cada 2 semanas y por 4 dosis con soporte de GM-CSF.

Los pacientes se aleatorizarán a asociar o no la administración de vismodegib con quimioterapia neoadyuvante con una dosis de 150 mg/día oral todos los días durante la etapa del P. La aleatorización 2:1 a favor del vismodegib se establece porque son pacientes de mal pronóstico y a todas se les administra al menos el tratamiento estándar. Por tanto, todas las pacientes recibirán el tratamiento indicado en su situación, y un grupo recibirá además vismodegib. Con esta distribución de pacientes es posible valorar la respuesta a la nueva combinación de fármacos, en contraste con la respuesta esperada únicamente con el tratamiento neoadyuvante.

7. Objetivos del Estudio

7.1 Objetivo principal:

Evaluar la seguridad y tolerabilidad de vismodegib en combinación con el esquema de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama basada en la escala CTCAE v4 2010.

7.2 Objetivos secundarios:

1. Estudiar las modificaciones en los biomarcadores descritos en el plan de estudio y procedimientos (apartado 4.2) relacionados con la vía de señalización HH comparando las muestras al diagnóstico y tras el primer ciclo de tratamiento (a las 3 semanas).

2. Detectar factores predictivos de respuesta en los pacientes que han alcanzado pCR comparado con las pacientes que no la han alcanzado.
3. Valorar el efecto del vismodegib en la tasa de respuestas patológicas completas (pCR).
4. Valorar la respuesta clínica por RNM mamaria y cuantificar las pacientes que se han podido beneficiar de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante.
5. Evaluar la calidad de vida según la escala de la EORTC QLQ-C30 (versión 3).

8. Plan de Investigación

8.1 *Diseño General del Estudio y Descripción del Plan*

Ensayo clínico de fase II, multicéntrico, con una aleatorización 2:1 a favor del brazo con el fármaco en estudio. El tamaño muestral inicial se estimó en 40 pacientes, 26 pacientes en el brazo experimental y 14 en el brazo control. El sistema de aleatorización fue generado por la Unidad de Apoyo a la Investigación de la Clínica Universidad de Navarra de forma externa a los investigadores. Las pacientes que cumplieran con los criterios de selección del estudio serían asignadas aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento:

- **Grupo experimental:** 26 pacientes previstas para ser tratadas con el tratamiento neoadyuvante habitual de paclitaxel (P) secuenciado a epirubicina más ciclofosfamida en combinación con vismodegib.

Vismodegib: 150 mg/diarios por vía oral durante el tratamiento con P. El tratamiento con vismodegib finalizaría el día 21 del 4º ciclo con paclitaxel con un descanso entre una y dos semanas antes de iniciar el siguiente tratamiento con antraciclinas.

- **Grupo control:** 14 pacientes previstas para ser tratadas con el tratamiento neoadyuvante de paclitaxel secuenciado a epirubicina más ciclofosfamida. Entre el último P y el inicio de las antraciclinas pasarían entre dos y tres semanas.

Todas las pacientes incluidas en el estudio recibirían el tratamiento neoadyuvante de paclitaxel seguido de antraciclinas, independientemente del grupo al que fueran aleatorizadas:

Paclitaxel semanal a dosis de 80 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días (durante 12 semanas).

Ambos grupos recibirán tratamiento con un total de cuatro dosis de epirubicina 90 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m² iv cada 2 semanas con soporte de factores de granulocitos y monocitos (GM-CSF a dosis de 5ug/kg días +5 a +9 o GM-CSF pegilado el día +1 tras quimioterapia).

La administración de la medicación habitual, paclitaxel, epirubicina y ciclofosfamida, así como los ajustes de dosis necesarios (en función de la tolerancia a estos fármacos) se realizaría según la práctica clínica habitual.

Se reclutaron finalmente un total de 38 pacientes (de las cuales 10 resultaron ser fallos de selección) asignadas aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento (ver Tabla 8.1).

Tabla 8.1 Población de estudio: N.º Sujetos vs grupo de tratamiento

N.º Sujetos vs grupo de tratamiento	Grupo Experimental	Grupo Control
Planeados	26	14
Incluidos	38	
Fallos de selección	10	
Aleatorizadas	19	10 ¹
Elegibles	19	9
Discontinuados	1 ²	0
Completados en fase de tratamiento (hasta V9)	18	9
Completados en fase de seguimiento (hasta cirugía)	18	9

¹ Se aleatorizaron inicialmente 29 pacientes. La última paciente aleatorizada (SHH29) fue finalmente fallo de selección y se excluyó del ensayo inmediatamente.

² Solo una paciente (SHH21) discontinuó tras el 2º ciclo de epirubicina + ciclofosfamida retirando su consentimiento informado.

El ensayo constaba de once visitas más la cirugía (ver calendario de visitas y evaluaciones en Tabla 8.2).

Periodo de inclusión (V0):

El periodo de inclusión tuvo una duración de 28 días como máximo para cada paciente.

- Durante el periodo de inclusión, se informó a cada paciente del estudio, solicitando su consentimiento para participar.
- Para seleccionar a las pacientes se utilizaron los datos de la asistencia clínica habitual:
 - la exploración física general, la exploración mamaria, las pruebas diagnósticas habituales, los resultados anatomopatológicos y la determinación de marcadores tumorales (CEA y CA15.3).

- La estadificación se realizó según la práctica clínica habitual, pudiéndose utilizar distintas pruebas: radiografía de tórax anteroposterior y lateral, ecografía hepática (o TC tórax- abdomen), gammagrafía ósea o PET. Si las pacientes eran oligometástáticas se requirió también una RNM cerebral.
- Se evaluó la calidad de vida mediante el test de la EORTC QLQ-C30 (versión 3).
- Se solicitó parte de la biopsia diagnóstica del tumor. Además, se realizó una biopsia tras la inclusión y se obtuvo una muestra de sangre periférica para evaluar biomarcadores.
- Test de embarazo en las mujeres fértiles.

Se consideró una mujer posmenopáusica (no fértil) aquella con amenorrea de >12 meses de evolución, con cirugía de resección de ovarios bilateral, o con un perfil hormonal de estradiol y FSH compatible con menopausia. Las pacientes en edad fértil deberían usar métodos anticonceptivos eficaces a lo largo del estudio y 24 meses después de la finalización del esquema de quimioterapia.

Se indicó a las pacientes potencialmente fértiles que informasen inmediatamente al investigador en caso de que quedasen embarazadas. En caso de ocurrir, el investigador cumplimentaría un formulario de notificación del embarazo y lo enviaría al promotor en un plazo de 24 horas a partir del conocimiento del embarazo. El investigador suspendería el tratamiento con el fármaco en estudio e informaría a la paciente de los riesgos del embarazo y los posibles efectos sobre el feto. Se debía seguir supervisando a la paciente hasta el término del embarazo.

Periodo de tratamiento (6 meses – Visitas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9):

Una vez comprobado que una paciente cumplía con los criterios de selección, se inició el tratamiento, en función de la pauta terapéutica correspondiente según la aleatorización. El periodo de tratamiento duró aproximadamente 6 meses desde la inclusión de la paciente en el estudio.

En cada una de las visitas se realizaron las siguientes pruebas, habituales en el seguimiento de estas pacientes, coincidiendo con el primer día de cada ciclo:

- Exploración física completa.
- Analítica (ver Tabla 8.2), incluyendo los datos de los hemogramas de control en las dosis de recuerdo del paclitaxel.
- Exploraciones de seguimiento: RNM mamaria antes de la cirugía, ecografía mamaria en la quinta visita.

- Test de embarazo:
 - en el brazo de tratamiento control en caso de sospecha
 - en el brazo experimental se realizó un test de embarazo mensual durante el tratamiento con vismodegib, tal como recomienda la ficha técnica del medicamento. Cumpliendo asimismo con el programa de prevención de embarazo de Erivedge que aparece en la ficha técnica, empleando dos métodos anticonceptivos (uno altamente eficaz y un método de barrera durante el tratamiento con vismodegib).
- Se recogió una biopsia coincidiendo con la visita 2, antes de la administración de paclitaxel.
- Se evaluó la calidad de vida antes de iniciar mediante el test de la EORTC QLQ-C30 (versión 3). (En V0 o V1)
- Se recogió información sobre la toxicidad al tratamiento y los acontecimientos adversos, tanto los referidos por el paciente como los observados por el médico.

Administración del tratamiento:

El vismodegib se administró por vía oral en las pacientes del grupo experimental. El tratamiento con vismodegib se administró diariamente durante 12 semanas (84 días), coincidiendo con la duración del tratamiento de paclitaxel (ciclos de 21 días, con administración los días 1, 8 y 15 del ciclo, 12 administraciones).

El paclitaxel se administró a todas las pacientes del estudio como terapia neoadyuvante habitual.

Posteriormente, tras una o dos semanas de descanso (también en el grupo control, es decir, 2 ó 3 semanas tras el último P), se administró epirubicina y ciclofosfamida, en ciclos de 2 semanas, el primer día del ciclo, durante cuatro dosis (ver Tabla 8.3).

Periodo de seguimiento (hasta cirugía):

Preintervención:

Se recogieron para el estudio los datos generados en las pruebas que se realizan de forma habitual antes de la intervención quirúrgica:

- Exploración física completa.
- RNM mamaria.
- Ecocardiograma.
- Cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (versión 3).
- Acontecimientos adversos.
- Medicación concomitante.

Cirugía:

Una vez completado el tratamiento neoadyuvante, las pacientes se sometieron a la cirugía programada dentro de su asistencia. La cirugía debía realizarse en las 4-7 semanas siguientes a la última dosis de E+C.

Se debían mantener las medidas de anticoncepción de la ficha técnica de Erivedge durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de vismodegib.

Con la cirugía se consideró finalizado el periodo de seguimiento activo del estudio. A partir de ese momento se realizó un seguimiento telefónico para valorar el estado de los pacientes en relación con la SLE y SG.

Las muestras biológicas de los pacientes se almacenaron en el biobanco de la Universidad de Navarra una vez realizados los estudios moleculares, con posibilidad de emplearlas en posteriores estudios.

A continuación, se detalla un calendario de visitas y evaluaciones del estudio así como el flujo de la medicación del estudio:

Tabla 8.2 Calendario de visitas y evaluaciones

	Selección	Tratamiento									
Visita	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	Preintervención
Día (margen)	-28 al 0	1 (+/- 3)	22 (+/- 3)	43 (+/- 3)	64 (+/- 3)	85 (+/- 3)	99 (+/- 3)	113 (+/- 3)	127 (+/- 3)	141 (+/- 3)	
Consentimiento informado/Historia clínica	X										
Criterios inclusión/exclusión	X										
Biopsia y sangre periférica	X		X								
Exploración física, tensión arterial talla y peso ^a		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Analítica ^b	X ^{c,d}		X	X	X	X ^c	X	X	X	X ^c	
Test embarazo	X		X ^e		X ^e						
RNM mamaria	X										X
Estudios de extensión según práctica del centro	X										
Ecocardiograma	X					X					X
Ecografía mamaria	X					X					
Cuestionario de calidad de vida QLQ-C30	X ^f	X ^f									X
Acontecimientos adversos			X	X	X	X	X	X	X		X
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Paclitaxel semanal		X	X	X	X						
Epirubicina+ciclofosfamida cada 2 semanas							X	X	X	X	
Vismodegib en grupo experimental ^g		X	X	X	X						

Tabla 8.3 Tabla de flujo de la medicación del estudio

Visitas ^h	1			2			3			4			5		6		7		8		9		Cirugía
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	25-28 ⁱ
Días	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	92	99	106	113	120	127	134	141	148	
Ciclos	Ciclo 1 P			Ciclo 2 P			Ciclo 3 P			Ciclo 4 P					Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3		Ciclo 4		
Fármacos	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P			E+C		E+C		E+C		E+C		
	VISMODEGIB diario/sin tratamiento concomitante																						

P: Paclitaxel; E+C: Epirubicina + Ciclofosfamida

a: Si estuviese clínicamente indicado

b: Glucosa, SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, LDH, bilirrubina (total, directa e indirecta), urea, ionograma, creatinina, hemograma y perfil lipídico completo (colesterol, HDL, LDL y triglicéridos)

c: En la analítica inicial también se solicitarán marcadores tumorales CEA y CA15.3 (si están elevados se solicitarán con la última dosis de tratamiento con taxol y al finalizar el tratamiento con la última dosis de antraciclina)

d: En la analítica de selección se realizarán pruebas de coagulación y glicohemoglobina

e: Si sospecha en brazo control, mensual en brazo experimental

f: El cuestionario se pasará antes del inicio del tratamiento, en la V0 o en la V1

g: Entrega de la medicación experimental (28 cápsulas) junto con el diario del paciente

h: Las visitas se hacen el primer día del ciclo. Como el P va a ser semanal y se administrará los días 1, 8 y 15 cada 3 semanas y por 4 ciclos, las visitas coincidirán con la administración de la primera dosis de ciclo y serán los días 1 (V1), 22 (V2), 43 (V3), 64 (V4), 99 (V6, que corresponde a primer EC), 113 (V7), 127 (V8) y 141 (V9).

i: Tras el último ciclo de QMT se permitirán entre 4 y 7 semanas para realizar la intervención quirúrgica.

En esquemas de neoadyuvancia, la BGC se puede realizar antes de la QMT o con la cirugía final, según se acostumbre en cada centro.

8.2 *Discusión del Diseño del Estudio*

Este estudio se centraba en estudiar la seguridad y eficacia de la adición de vismodegib al tratamiento estándar, por lo que se consideró apropiado que el grupo de control fuera el que recibía únicamente el tratamiento estándar. Por otra parte, la aleatorización 2:1 a favor del vismodegib se estableció porque eran pacientes de mal pronóstico y a todas se les administraba al menos el tratamiento estándar.

La adición de vismodegib a la quimioterapia adyuvante no influyó en la duración ni en la dosificación del tratamiento estándar, ni en la planificación de la cirugía.

8.3 *Selección de la Población en Estudio*

Para ser susceptible de participar en el estudio, la paciente debía cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

8.3.1 *Criterios de Inclusión*

1. Sexo femenino.
2. Capacidad para otorgar consentimiento informado y expresar su deseo de cumplir todos los requisitos del protocolo durante el periodo de estudio.
3. La paciente debe, en opinión del investigador, ser capaz de cumplir con todos los requerimientos del ensayo clínico y tener enfermedad medible.
4. La paciente deberá tener entre 18 y 75 años de edad.
5. Cáncer de mama (estadios I-III) con subtipo triple negativo (RE<1%, RP<1%, HER2 no sobrepresado). Extraordinariamente se pueden incluir pacientes con 1-2 metástasis (estadio IV oligometastática) resecables.
6. No haber recibido previamente quimioterapia ni terapia sistémica.
7. Pacientes en las que esté indicado el tratamiento con la quimioterapia neoadyuvante establecida en el protocolo.
8. ECOG<2 ó Karnofsky >70%.
9. Parámetros analíticos Adecuados (recuento absoluto de neutrófilos > 1500/uL; hemoglobina > 9 gr/dL; plaquetas ≥ 100.000/uL; bilirrubina total ≤ 1.5 veces el límite normal (LN); GOT y GPT ≤ 2 xLN; FA ≤ 2x LN; glucosa en ayunas ≤ 150 mg/dL y HbA1c ≤ 8%); creatinina sérica < 2 mg/dL.

8.3.2 *Criterios de Exclusión*

Los pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios de exclusión no podrán ser incluidos en el ensayo clínico:

1. Infecciones o enfermedades graves o insuficiencia hepática, renal o medular que desaconsejen la participación del paciente en el estudio, según el criterio del investigador.
2. Mujeres embarazadas o en período de lactancia o en edad fértil que no vayan a usar contracepción.
3. Diagnóstico de otros tumores primarios a excepción de CIS de mama, tumores cutáneos localizados y CIN.
4. Cáncer de mama inflamatorio o cáncer de mama bilateral.
5. Problemas de cicatrización de heridas, ulcus péptico o fracturas óseas.
6. Cualquier tratamiento previo (local o sistémico) para cáncer de mama.
7. Necesidad de tratamiento con inmunosupresores de forma mantenida, aspirina > de 325 mg/día ó clopidogrel > 75 mg/día.
8. Cardiopatía clase II, III o IV de la NYHA; o IAM en los 6 meses previos, HTA descontrolada (sistólica > 150 mm Hg y/o diastólica > 100 mmHg), diátesis hemorrágica o coagulopatías con riesgo de sangrado.
9. Enfermedad pulmonar preexistente.
10. Enfermedad actual o antecedentes de fístula abdominal, perforación gatrointestinal o abscesos intraabdominales en los 6 meses previos.
11. Incapacidad para tragar las cápsulas.

8.3.2.1. Retirada de los Pacientes de la Terapia o de la Evaluación

Según lo descrito en el protocolo del estudio, las pacientes del ensayo finalizaron el tratamiento neoadyuvante y posteriormente recibieron la cirugía y la radioterapia si precisaban.

Las pacientes tenían derecho a suspender voluntariamente el tratamiento con el fármaco en estudio o a retirarse del estudio en el momento deseado, por el motivo que fuese. El investigador tenía derecho a suspender prematuramente el tratamiento con vismodegib en un paciente determinado o a retirar a un paciente del estudio en cualquier momento. Entre los motivos para suspender prematuramente el tratamiento en un paciente concreto se incluyeron:

- retirada del consentimiento del paciente,
- cualquier condición médica que, en opinión del investigador, pudiese comprometer la seguridad del paciente en el caso de continuar
- embarazo (ver a continuación el plan de prevención del embarazo)
- toxicidad severa grado IV.

Los pacientes retirados del estudio no fueron sustituidos por otros pacientes, salvo que el investigador y el promotor considerasen que podía comprometerse la validez del estudio.

Plan de prevención del embarazo:

El plan de prevención del embarazo es fundamental, debido al riesgo de vismodegib de muerte embrionofetal o graves defectos congénitos. Erivedge puede provocar muerte embrionofetal o graves defectos congénitos cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha demostrado en múltiples especies animales que los inhibidores de la ruta Hedgehog, como vismodegib, son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, defectos de la línea media y defectos en las extremidades. Erivedge no debe usarse durante el embarazo.

Criterios para la mujer en edad fértil

La mujer en edad fértil se define en el Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge como:

Mujer sexualmente madura que

- ha tenido la menstruación en cualquier momento durante los últimos 12 meses consecutivos,
- no haya sido sometida a histerectomía o a ooforectomía bilateral, o que no tenga confirmación médica de insuficiencia ovárica prematura permanente,
- no tenga un genotipo XY, síndrome de Turner, ni agenesia de útero,
- presenta amenorrea después del tratamiento del cáncer, incluyendo el tratamiento con Erivedge.

Asesoramiento

Para la mujer en edad fértil:

Erivedge está contraindicado en la mujer en edad fértil que no cumpla con el Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge.

Una mujer en edad fértil debe entender que:

- Erivedge expone a un riesgo teratogénico al feto,
- No debe tomar Erivedge si está embarazada o planea quedarse embarazada,
- Debe haber tenido un test de embarazo negativo, realizado por un profesional sanitario dentro de los 7 días anteriores al comienzo del tratamiento con Erivedge,

- Debe tener un test de embarazo negativo todos los meses durante el tratamiento, incluso si ha estado amenorreica,
- No debe quedarse embarazada mientras toma Erivedge ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.
- Debe cumplir medidas anticonceptivas eficaces,
- Mientras esté tomando Erivedge, debe utilizar 2 métodos anticonceptivos recomendados, a menos que se comprometa a no tener relaciones sexuales durante el tratamiento (abstinencia),
- Debe informar a su médico si durante el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis ocurre cualquier situación de las siguientes:
 - Si se queda embarazada o piensa que por cualquier razón pudiese estar embarazada
 - Si tiene alguna falta en su período menstrual
 - Si deja de usar métodos anticonceptivos a menos que ella se comprometa a no tener relaciones sexuales (abstinencia),
 - Si necesita cambiar el método anticonceptivo durante el tratamiento,
- No se permite la lactancia durante el tratamiento con Erivedge ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.

Para los profesionales sanitarios:

Los profesionales sanitarios deben asegurarse que los pacientes entienden las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge.

Métodos anticonceptivos

Mujeres en edad fértil

Las pacientes deben utilizar dos métodos anticonceptivos recomendados, incluyendo uno altamente eficaz y un método barrera durante el tratamiento con Erivedge y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.

Test de embarazo

En mujeres en edad fértil, se debe realizar un test de embarazo supervisado médicamente realizado por un profesional sanitario, dentro de los 7 días previos al inicio del tratamiento, y una vez al mes durante el tratamiento. Los test de embarazo tienen que tener una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml, según disponibilidad local. Las pacientes que presenten amenorrea durante el tratamiento con Erivedge deben continuar realizándose un test de embarazo mensualmente mientras estén en tratamiento.

Restricciones en la prescripción y en la dispensación para mujeres en edad fértil

La prescripción inicial y la dispensación de Erivedge debe realizarse dentro de los 7 días siguientes a un test de embarazo negativo. Las prescripciones de Erivedge deben limitarse a 28 días de tratamiento, la continuación del tratamiento requiere una nueva prescripción.

8.4 Tratamientos

8.4.1 Tratamientos Administrados

Se describen a continuación los tratamientos administrados en cada grupo de pacientes del estudio, el calendario de dosis y dosificación (Tabla 8.4).

El medicamento en investigación (vismodegib) fue proporcionado por el laboratorio farmacéutico Roche. Se etiquetó en España según las recomendaciones legales. Desde el almacén de Roche se enviaron al resto de los centros, tras las solicitudes de medicación y en base a las necesidades de los centros.

La quimioterapia neoadyuvante no fue sufragada por el promotor, al considerarse el tratamiento habitual en estos pacientes, tratamiento común en las dos ramas de tratamiento. La quimioterapia neoadyuvante se administró al paciente en el centro clínico, dado que toda ella requería de administración intravenosa. Vismodegib se entregó al paciente en cada visita, solicitándole que devolviese los envases vacíos y la medicación sobrante en cada una de las visitas. Estas devoluciones sirvieron para establecer el cumplimiento terapéutico del sujeto.

Tabla 8.4 Ruta y forma administración de los fármacos del estudio (fármaco en estudio y fármaco control)

Fármaco en estudio	Forma farmacéutica	Composición	Administración
Vismodegib	Cuerpo de la cápsula de color rosa, opaco, con la inscripción "150 mg" y tapa gris, opaca, con la inscripción "VISMO" en tinta negra. Dimensiones de la capsula: 19,0 x 6,6 mm	Cada cápsula dura contiene 150 mg de vismodegib.	150 mg/día por vía oral durante la etapa del paclitaxel. Las cápsulas deben tragarse con agua, con o sin alimentos. No deben abrirse, para evitar la exposición involuntaria a otras personas. La presentación es en botes de 28 cápsulas duras. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años. El tratamiento con vismodegib se administrará diariamente durante 12 semanas (84 días), coincidiendo con la duración del tratamiento de paclitaxel (ciclos de 21 días, con administración los días 1, 8 y 15 del ciclo, 12 administraciones).

			<p>Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomar la dosis olvidada, sino que debe reanudar el plan con la siguiente dosis programada.</p> <p>Se dejan entre una y dos semanas de descanso antes de empezar con las antraciclinas, en función de la tolerancia a los tratamientos previos.</p> <p>Nota: Las pacientes no deberán donar sangre mientras estén tomando vismodegib ni en los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.</p>
Fármacos control	Forma farmacéutica	Composición	Administración
Paclitaxel	Concentrado para solución para perfusión. Solución viscosa transparente, incolora o ligeramente amarillenta.	1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de Paclitaxel.	<p>Administración semanal a dosis de 80 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días (durante 12 semanas).</p> <p>Se dejan entre una y dos semanas de descanso antes de empezar con las antraciclinas, en función de la tolerancia a los tratamientos previos.</p>
Epirubicina	Solución inyectable. Solución transparente de color rojo.	Cada ml de solución inyectable contiene 2 mg de hidrocloreuro de epirubicina.	<p>Vía intravenosa a dosis de 90 mg/m². Se recibirán un total de 4 dosis cada 2 semanas con soporte de factores de granulocitos y monocitos (GM-CSF a dosis de 5ug/kg días +5 a +9 o GM-CSF pegilado el día +1 tras quimioterapia).</p> <p>Se administra en combinación con la ciclofosfamida a todas las pacientes aleatorizadas.</p>
Ciclofosfamida	Polvo para solución inyectable y para perfusión. Polvo blanco cristalino.	Genoxal 200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión: cada vial contiene 213,8 mg de ciclofosfamida monohidrato, equivalentes a 200 mg de ciclofosfamida.	<p>Vía intravenosa a dosis de 600 mg/m². Se recibirán un total de 4 dosis cada 2 semanas con soporte de factores de granulocitos y monocitos (GM-CSF a dosis de 5ug/kg días +5 a +9 o GM-CSF pegilado el día +1 tras quimioterapia).</p> <p>Se administra en combinación con la epirubicina a todas las pacientes aleatorizadas.</p>

Véase la sección 8.1 para mayor información sobre la administración de los diferentes tratamientos, así como en la Tabla 8.3 del diagrama de flujo de las visitas del estudio en relación con dicha administración.

8.4.2 Identidad del Producto en Investigación

Fármaco en estudio:

N.º EudraCT: 2014-001287-35

El vismodegib es un inhibidor selectivo de la vía HH, en concreto de la proteína transmembrana SMO, que impide la activación de la vía de señalización a través de sus factores de transcripción GLI, impidiendo así la transcripción de genes oncogénicos.

La dosis diaria recomendada es de 150 mg, administrada de forma oral, en cápsula (Ficha técnica de Eviredge). En la Tabla 8.4 puede obtenerse más información sobre la forma farmacéutica, composición y administración del vismodegib.

En la Tabla 8.5 se muestran los diferentes lotes del vismodegib que Roche proporcionó a los centros según la demanda de los centros. Se describe la cantidad enviada a cada centro, el número del lote y su fecha de caducidad.

El tratamiento neoadyuvante basado en paclitaxel y la combinación de antraciclinas (E + C) fue administrada por los propios hospitales participantes al tratarse del tratamiento habitual en la práctica clínica de esta enfermedad.

Tabla 8.5 Información del nº de lote y caducidad del vismodegib

CANTIDAD	CENTRO	Nº DE LOTE	CADUC.
3	Clínica Universidad de Navarra	N1017B06	30/11/2016
5	Clínica Universidad de Navarra	N1017B06	30/11/2016
3	Clínica Universidad de Navarra	N1021B08	28/02/2017
3	H. Virgen del Rocío	N1021B08	28/02/2017
3	Clínica Universidad de Navarra	N1021B08	28/02/2017
2	Clínica Universidad de Navarra	N1017B11	30/11/2017
3	H. Virgen del Rocío	N1017B11	30/11/2017
1	Clínica Universidad de Navarra	N1017B11	30/11/2017
2	H. Virgen del Rocío	N1017B12	30/11/2017
1	H. Virgen del Rocío	N1017B12	30/11/2017
2	H. Virgen del Rocío	N1020B14	31/01/2019
3	H. Virgen del Rocío	N1020B14	31/01/2019
1	H. Virgen del Rocío	N1020B14	31/01/2019
2	H. Virgen del Rocío	N1020B14	31/01/2019
2	H. Virgen del Rocío	N1020B14	31/01/2019
3	Clínica Universidad de Navarra	N1020B14	31/01/2019
3	H. Virgen del Rocío	N1020B14	31/01/2019
3	H. Virgen del Rocío	N1020B14	31/01/2019
2	H. Virgen del Rocío	N1020B14	31/01/2019
1	H. Virgen del Rocío	N1026B07	30/09/2019
3	H. Virgen del Rocío	N1026B07	30/09/2019
3	H. Virgen del Rocío	N1026B07	30/09/2019
1	H. Virgen del Rocío	N1026B07	30/09/2019
4	H. Virgen del Rocío	N1028B10	31/10/2019
3	H. Virgen del Rocío	N1028B10	31/10/2019
3	H. Virgen del Rocío	N1028B10	31/10/2019
2	Clínica Universidad de Navarra	N1028B10	31/10/2019
1	Clínica Universidad de Navarra	N1032B18	01/08/2020

8.4.3 Métodos de Asignación de Pacientes a los Grupos de Tratamiento

El procedimiento de aleatorización e identificación de los sujetos fue realizado por UCEC – Servicio de Apoyo a la Investigación de la Clínica Universidad de Navarra.

Se asignó a los sujetos un número de identificación del tipo XX-YY, en el que XX es el código del centro (01 es el código de CUN, 02 el de CHN, 03 el de Hospital Virgen del Rocío y 04 el del Hospital Basurto) e YY es un número de 2 dígitos que empezó con el 01 en cada centro y fue variando de manera secuencial según el orden de firma del consentimiento informado.

Una vez que el Investigador verificó que el paciente en periodo de selección cumplía los criterios de selección (todos los de inclusión y ninguno de exclusión), el paciente fue incluido en el estudio.

Para la asignación del tratamiento, el investigador o data manager solicitó la aleatorización del mismo a través de correo electrónico al gestor del ensayo (aizal@unav.es) indicando el número de selección del paciente.

Ejemplo: “*Solicito aleatorización de tratamiento para el paciente 01-01*”.

El gestor del ensayo, persona designada para custodiar y asignar el tratamiento, actualizó la tabla de asignación del código de aleatorización (Tabla 8.6) y contestó al correo indicando el código de aleatorización del paciente, el tratamiento asignado y la fecha en la que el paciente fue incluido y aleatorizado.

Ejemplo: “*Paciente SHH01, grupo xxxxx fecha de inclusión dd/mm/aaaa*”.

Este código de aleatorización fue el número con el que se identificó al paciente una vez aleatorizado.

Se imprimieron dos copias de los correos y se guardaron como documentos esenciales en el TMF y archivo del investigador.

Tabla 8.6 Tabla de asignación del código de aleatorización

Código de protocolo: SHH-CM		Nº eudraCT: 2014-001287-35	
Promotor: Clínica Universidad de Navarra		Investigador coordinador: Marta Santisteban	
Tabla aleatorización pacientes			
Selección	Aleatorización	Tratamiento	Fecha inclusión
	SHH01	Experimental	
	SHH02	Experimental	
	SHH03	Control	
	SHH04	Experimental	
	SHH05	Control	
	SHH06	Experimental	
	SHH07	Experimental	
	SHH08	Experimental	
	SHH09	Control	
	SHH10	Experimental	
	SHH11	Control	
	SHH12	Experimental	
	SHH13	Experimental	

N.º EudraCT: 2014-001287-35

	SHH14	Control	
	SHH15	Experimental	
	SHH16	Experimental	
	SHH17	Control	
	SHH18	Experimental	
	SHH19	Experimental	
	SHH20	Control	
	SHH21	Experimental	
	SHH22	Experimental	
	SHH23	Control	
	SHH24	Experimental	
	SHH25	Experimental	
	SHH26	Experimental	
	SHH27	Control	
	SHH28	Experimental	
	SHH29	Control	
	SHH30	Experimental	
	SHH31	Control	
	SHH32	Experimental	
	SHH33	Experimental	
	SHH34	Control	
	SHH35	Experimental	
	SHH36	Experimental	
	SHH37	Experimental	
	SHH38	Control	
	SHH39	Experimental	
	SHH40	Control	
	SHH41	Experimental	
	SHH42	Experimental	

Selección: Código de selección del paciente (01-01, 01-02...etc.) Teniendo en cuenta que:
CUN (01); CHN (02); Virgen del Rocío (03); Basurto (04)

Aleatorización: Código de aleatorización del paciente (SHH01, SHH02, SHH03...)

Tratamiento: Control o experimental (Vismodegib)

Fecha de inclusión: Fecha verificación criterios de inclusión

N.º EudraCT: 2014-001287-35

En el apéndice 15.1.7 se incluye la lista inicial de aleatorización diseñada para el estudio (Tabla 15.3) y una tabla donde se muestran los códigos de aleatorización finalmente asignados a las pacientes válidas, los identificadores de pacientes el tratamiento asignado a cada paciente y la fecha de inclusión (Tabla 15.4).

8.4.4 Selección de la Dosificación del Estudio

Vismodegib:

La dosis diaria recomendada de vismodegib es de 150 mg, administrada de forma oral, en cápsula según la ficha técnica de Eviredge. Esta ficha técnica incluye información sobre que en estudios in vitro se ha observado que vismodegib tiene el potencial de actuar como un inhibidor de la proteína SMO de resistencia de cáncer de mama.

Terapia neoadyuvante:

La terapia neoadyuvante utilizada en las pacientes de este estudio fue la que se administra según la práctica clínica habitual.

La pauta de tratamiento neoadyuvante habitual es paclitaxel semanal a dosis de 80 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 21 días y por 12 dosis. Posteriormente se secuencía a epirubicina 90 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m² intravenosa cada 2 semanas y por 4 dosis con soporte de GM-CSF.

(véase Tabla 8.4 para más información sobre la administración y pautas del tratamiento del estudio)

8.4.5 Selección y Duración de Dosificación para cada Paciente

La elección del fármaco del estudio para cada paciente se realizó de forma aleatoria (véase sección 8.4.3), asignando al paciente al grupo experimental (vismodegib + tratamiento neoadyuvante habitual) o al grupo control (tratamiento neoadyuvante habitual), en una proporción 2:1 a favor del vismodegib.

La dosificación del tratamiento administrado fue fija a lo largo del estudio y definida desde el inicio (ver Tabla 8.4).

Ajustes de dosis:

Los ajustes de dosis necesarios en función de la tolerancia a estos fármacos se realizaron según la práctica clínica habitual. En caso de toxicidad de grado III o IV se suspendería todo el tratamiento hasta recuperación a grado I o completa. Si se consideraba que la toxicidad era debida al vismodegib se reiniciaría dicho tratamiento a días alternos hasta recuperación. Si la toxicidad era asociada al taxol, se reduciría su dosis a 70 mg/m² hasta recuperación. En caso de que pudiera ser debida a los dos, se ajustaría la dosis de ambos fármacos de la misma manera.

8.4.6 Ciego

No aplica en este estudio.

8.4.7 Terapia Previa y Concomitante

Medicaciones concomitantes permitidas:

Estaba permitido el uso de medicaciones antieméticas, protectores gástricos, corticoides y antihistamínicos, así como GM-CSF y antibióticos (excepto inductores de CYP) o analgésicos (no AAS) en caso de infección o dolor.

Medicación prohibida:

No se permitió durante el tratamiento con vismodegib la administración de hierba de San Juan, pomelo ni papaya por su posible interacción con las terapias sistémicas.

No estuvieron prohibidos, pero se limitaron en lo posible, el uso de inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor-H2 o antiácidos.

Se evitó el tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP (p.e. rifampicina, carbamazepina, o fenitoína).

8.4.8 Cumplimiento del Tratamiento

El cumplimiento del tratamiento fue comprobado por los monitores del estudio a través de los registros de contabilidad del fármaco del estudio.

Al paciente se le suministró la quimioterapia neoadyuvante en el centro clínico, dado que toda ella requiere la administración intravenosa. Vismodegib se entregó al paciente en cada visita. Por ello se le solicitó al paciente la devolución de los envases vacíos y la medicación sobrante en cada una de las visitas. Estas devoluciones sirvieron para establecer el cumplimiento terapéutico del sujeto.

Debido a que el paciente acudía semanalmente al centro clínico durante las primeras doce semanas de tratamiento, el control del cumplimiento terapéutico fue sencillo.

8.5 Variables de Eficacia y Seguridad

8.5.1 Medidas de Eficacia y Seguridad Evaluadas y Diagrama de Flujo

Medidas de eficacia:

- Biomarcadores relacionados con la vía de señalización HH

Se evaluaron los biomarcadores Ki67, Gli1, Smo, Patch, Ciclina D1, claudina1, p16, Snail, E-cadherina, CD44, CD24, ALDH1, MMP, CD25 y Foxp3.

Estos biomarcadores se analizaron en la biopsia diagnóstica (tejido parafinado), en la biopsia basal (sangre periférica y tejido fresco congelado) y la biopsia de la visita 2 (sangre periférica y tejido congelado, tras el primer ciclo completo con paclitaxel. También se estudió la muestra quirúrgica (tejido parafinado).

N.º EudraCT: 2014-001287-35

El análisis de biomarcadores estaba previsto realizarse cuando obtuvieran todas las muestras, una vez completado el estudio, y se centralizaría en CIMA diagnostics.

- Efecto del vismodegib en la tasa de respuestas patológicas completas (pCR)

La respuesta patológica en las muestras de tumor se evaluó tras la intervención quirúrgica, mediante la clasificación de Miller & Paine.

Esta clasificación de Miller & Paine se utilizó para evaluar la respuesta tanto en la mama como a nivel regional (axila). La ausencia de carcinoma infiltrante y por tanto la persistencia de CIS residual (Tis) se consideró respuesta completa en la mama.

- Respuesta clínica por RNM mamaria

Se realizó la evaluación de la situación de T y N en cada caso. La RNM mamaria se realizó en la visita basal y en la preintervención.

- Calidad de vida según la escala de la EORTC QLQ-C30

Se evaluó la calidad de vida al diagnóstico y al finalizar las terapias sistémicas mediante el test de la EORTC QLQ-C30 (versión 3).

- Supervivencia libre de eventos y supervivencia global

Fuera del estudio se realizó un seguimiento para determinar SLE y SG en ambas cohortes, mediante seguimiento telefónico. (Los análisis de supervivencia no figuran en este informe final).

Medidas de seguridad:

Se recogieron datos de seguridad y tolerabilidad de vismodegib en combinación con el esquema de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama.

Se recogieron datos tanto de las notificaciones espontáneas de los pacientes como de los derivados de las distintas pruebas realizadas:

- Acontecimientos adversos (AA):

Se registraron todos los acontecimientos adversos en los cuadernos de recogida de datos siguiendo el criterio de valoración de la escala de criterios de toxicidad de la NCCN CTCAE v4 2010.

Los acontecimientos adversos se registraron desde el inicio del tratamiento hasta la cirugía.

Un **acontecimiento adverso se define** como cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de un ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente una 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.

Acontecimiento adverso grave se define como:

Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis:

- Provoque la muerte del paciente.
- Amenace la vida del paciente*
- Requiera la hospitalización o prolongación de la hospitalización del paciente
- Provoque invalidez o incapacidad permanente o importante
- Dé lugar a una anomalía o malformación congénita

*El concepto “amenaza para la vida del paciente” hace referencia a que, en opinión del investigador, el paciente en el momento del AA o RA está en un riesgo real de muerte; no se refiere a que el AA/RA hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en el caso de haber sido más intenso.

No debe confundirse el concepto “grave (serious)”, descrito anteriormente, con “intenso (severe)” que se refiere a la intensidad del AA o RA (leve/moderado/severo).

Reacción adversa (RA):

Se considera reacción adversa cualquier reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio debe realizarse de acuerdo con las definiciones de la

Tabla 8.7.

Tabla 8.7 Relación de un acontecimiento adverso con la medicación de estudio

Relación	Definición
No relacionado	No hay evidencia de ninguna relación causal.
Improbable	Existe poca evidencia que sugiera una relación causal (p.ej. el acontecimiento no se presentó en un período de tiempo

	razonable después de la administración del medicamento/procedimiento del estudio). Hay otra explicación razonable para el acontecimiento (p.ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes). Existen evidencias que sugieren una posible relación causal (p.ej. porque el acontecimiento ocurrió en un tiempo razonable después de la administración del medicamento del estudio). Sin embargo, la influencia de otros factores puede haber contribuido al acontecimiento (p.ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes).
Posible	Existen evidencias que sugieren una relación causal y la influencia de otros factores es poco probable.
Probable	Existen evidencias claras que sugieren una relación causal y se puede descartar una posible contribución de otros factores.
Seguro	

Debe considerarse reacción adversa cualquier acontecimiento adverso que se recoja como posible, probable o definitivamente relacionado con el tratamiento del estudio.

La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio es responsabilidad del investigador principal del centro de investigación o de la persona designada por éste.

Reacción Adversa Grave e Inesperada (RAGI):

Cualquier reacción adversa grave cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia para el medicamento (la Ficha Técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

El carácter inesperado de una reacción adversa se basa en el hecho de no haber sido observado previamente y no se basa en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades farmacológicas del medicamento.

- Los valores de analíticas que se recogieron en cada una de las visitas de la fase de tratamiento (V1 a V9) fueron:
glucosa, SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, LDH, bilirrubina (total, directa e indirecta), urea, ionograma, creatinina, hemograma y perfil lipídico completo (colesterol, HDL, LDL y triglicéridos).

Tanto las variables de seguridad como las de eficacia se recogieron cuando la paciente acudía al centro para recibir cada dosis de tratamiento sistémico (ver el calendario del estudio en la Tabla 8.2).

8.5.2 Adecuación de las Medidas

Todas las evaluaciones utilizadas para analizar la eficacia o la seguridad del estudio estuvieron basadas en procedimientos normalizados, es decir, ampliamente utilizados y generalmente reconocidos para la evaluación y análisis de los objetivos del estudio.

8.5.3 Variables Primarias de Eficacia

Las variables referentes al análisis de eficacia de este estudio están descritas en la sección 8.5.1.

8.5.4 Medidas de Concentración del Fármaco

No aplica en este estudio realizar análisis de concentración del fármaco.

8.6 Aseguramiento de la Calidad de los Datos

Este ensayo se monitorizó para garantizar que se siguieron las directrices de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y la legislación vigente.

Los datos del estudio se introdujeron en un sistema de procesamiento de datos validado y seguro, que permitió realizar copias de seguridad. Además, se documentaron las modificaciones en los datos del estudio.

8.7 Métodos Estadísticos Programados en el Protocolo y Determinación del Tamaño de la Muestra

8.7.1 Planes Estadísticos y Analíticos

El análisis estadístico se realizó según lo previsto en el Plan de Análisis Estadístico.

No se realizaron análisis intermedios.

8.7.2 Determinación del Tamaño de la Muestra

Se estimó un total de 40 pacientes a incluir, 26 paciente en el brazo A con el paclitaxel+vismodegib y 14 pacientes en el brazo B (control) basándose en el diseño de comparación de dos grupos independientes, y con el objetivo de tasa de respuestas, se tomó el análisis empleado en un estudio del grupo GeparQuinto titulado “Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and everolimus in breast cancer patients with non-responsive tumors to EC±bevacizumab” que incluía un tamaño muestral similar con una tasa de respuestas totales (TR) en el grupo de P de 61.7%.

Así, se tomó como referencia una TR del 60% en el grupo control. Como este es un estudio piloto no hay ninguna estimación de la TR para el brazo experimental con vismodegib, por lo que se asumió una TR de 95%. También se asumió para el cálculo del tamaño muestral un error α de 0,05 (one-sided) y retiradas del estudio de un 10%.

8.8 Cambios en el Desarrollo del Estudio o en los Análisis Programados

No aplica. No se han realizado cambios en los análisis programados.

9. Pacientes del Estudio

9.1 Disposición de los pacientes

El tamaño muestral inicial previsto en el cálculo del tamaño muestral fue de 40 pacientes, 26 pacientes en el brazo experimental y 14 en el brazo control. Finalmente, no se llegó a reclutar 40 pacientes por no tener financiación suficiente para continuar el ensayo una vez se llegó a la fecha prevista de finalización del ensayo.

El 2 de enero de 2019 el jefe de proyecto presentó a la AEMPS una solicitud indicando la notificación del fin del ensayo. El motivo expuesto en dicha solicitud fue: “Se notifica la finalización del ensayo clínico tras no haber conseguido nueva financiación que permita continuar reclutando pacientes”.

Se reclutaron finalmente un total de 38 pacientes (de las cuales 10 resultaron ser fallos de selección) asignadas aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento. La tabla siguiente muestra la distribución de pacientes reclutados y aleatorizados en los 4 centros participantes.

Tabla 9.1 Contabilidad de pacientes por centro

Centro	Nº pacientes reclutados	Nº Fallos de selección	Nº pacientes aleatorizados	Grupo de tratamiento	
Clínica Universidad Navarra (CUN)	10 ^a	3	8 pacientes:	Grupo experimental (n=6):	
			SHH01	SHH01	
			SHH02	SHH02	
			SHH04	SHH04	
			SHH05	SHH06	
			SHH06	SHH15	
			SHH15	SHH28	
			SHH28	Grupo control (n=1):	
			SHH29 ^a	SHH05	
Hospital Virgen del Rocío	24	4	20 pacientes:	Grupo Experimental (n=13)	Grupo Control (n=7)
			SHH03 SHH17	SHH07	SHH03
			SHH07 SHH18	SHH08	SHH09
			SHH08 SHH19	SHH10	SHH11
			SHH09 SHH20	SHH12	SHH14
			SHH10 SHH21	SHH13	SHH17
			SHH11 SHH22	SHH16	SHH20

Centro	Nº pacientes reclutados	Nº Fallos de selección	Nº pacientes aleatorizados	Grupo de tratamiento	
			SHH12 SHH23 SHH13 SHH24 SHH14 SHH25 SHH16 SHH26	SHH18 SHH19 SHH21 SHH22 SHH24 SHH25 SHH26	SHH23
Hospital Universitario de Basurto	5	4	1 SHH27	Grupo control (n=1): SHH27	
Complejo Hospitalario de Navarra	0	0	0	No aplica	
Total	38	10	28	Grupo Experimental: 19 Grupo Control: 9	

^a La paciente SHH29 fue reclutada en la Clínica Universidad de Navarra (CUN) y asignada inicialmente al grupo control (ver en apéndice 15.1.7 las listas de aleatorización). Finalmente, y antes de recibir tratamiento descubrieron que no cumplía con los criterios de selección, por lo que fue retirada del estudio inmediatamente.

Solo una paciente fue discontinuada durante la fase de tratamiento. Se trata de la paciente SHH21 del Hospital Virgen del Rocío asignada en el proceso de aleatorización al grupo experimental. El último ciclo de tratamiento recibido fue el 09/03/2018 (segundo ciclo de epirubicina + ciclofosfamida). Según los informes de monitorización, el día 14/03/2018 en la historia clínica aparece documentado que la paciente se encuentra en mal estado y desea dar por finalizado el tratamiento. Presenta náuseas continuas constantemente, no tiene ningún apetito, presenta disgeusia y sensación de malestar. El motivo de finalización en el estudio fue la retirada del consentimiento informado.

9.2 Desviaciones del Protocolo

Se adjunta como documento anexo a este informe.

10. Evaluación de la Eficacia

10.1 Grupos de Datos Analizados

Para el análisis de seguridad se utilizó un único grupo de datos formado por todas aquellas pacientes que cumplían los criterios de selección y fueron aleatorizadas para recibir el tratamiento de estudio. En este conjunto de datos estaban todas las pacientes del estudio (N=28).

El análisis de eficacia se realizó en dos grupos de pacientes:

- Grupo de pacientes utilizado para el análisis de seguridad (N=28)
- Grupo de pacientes eliminando a la paciente SHH07 (N=27). Se decidió eliminar a esta paciente puesto que no cumplía con los criterios de selección al obtener un estadio T4 en la RMN mamaria basal.

10.2 Características Demográficas y otras Basales

10.2.1 Demográficos

El total de pacientes reclutadas fue de 28 (todas ellas de sexo femenino según los criterios de selección), 9 pacientes en el grupo control y 19 en el grupo experimental. A continuación, se muestran tablas resumen de datos demográficos y características basales. Todos los resultados se evaluaron por cada grupo de tratamiento.

La edad media de las pacientes en el grupo control fue de 49 años mientras que en el grupo experimental fue de 54 años.

Tabla 10.1 Estadísticos descriptivos de la edad de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Edad, n (%)			
n	9	19	28
Media (SD)	49.1 (9.7)	53.6 (9.3)	52.2 (9.5)
Mediana (P25, P75)	48 (46, 52)	52 (47.5, 58)	50 (46.8, 58)
Mín., máx.	(31, 64)	(42, 73)	(31, 73)
No disponible	0	0	0

10.2.2 Características clínicas

En el momento basal a todas las pacientes se les realizó una RMN mamaria. En ambos grupos de tratamiento se recogió el estadio T, siendo el nivel T2 el predominante (44% en el grupo control y 58 % en el grupo experimental). Alrededor del 20% de las pacientes de ambos grupos registraron un nivel T1; el 33% del grupo control tuvo un nivel T3 mientras que en el grupo experimental el 16% de las pacientes tuvieron T3. Solo una paciente del grupo experimental registró un nivel T4. Este caso ocurrió en el Hospital Virgen del Rocío, en la paciente SHH07.

Prácticamente el 100% de las pacientes de ambos grupos mostraron sospecha de malignidad en los resultados de la RMN mamaria. Solo en una paciente del grupo experimental no se obtuvo sospecha de malignidad.

Tabla 10.2 Tabla de contingencia de los niveles de T (RMN mamaria) de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Niveles T, n (%)			
T1	2 (22.2)	4 (21.1)	6 (21.4)
T2	4 (44.4)	11 (57.9)	15 (53.6)
T3	3 (33.3)	3 (15.8)	6 (21.4)
T4	0 (0)	1 (5.3)	1 (3.6)
Total	9 (99.9)	19 (100.1)	28 (100)
No disponible	0	0	0

Tabla 10.3 Tabla de contingencia de la sospecha de malignidad en la RMN mamaria.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Sospecha de malignidad, n (%)			
No	0 (0)	1 (5.9)	1 (4)
Si	8 (100)	16 (94.1)	24 (96)
Total	8 (100)	17 (100)	25 (100)
No disponible	1	2	3

En la Tabla 10.4 se muestran los estudios de extensión que se utilizaron durante la visita basal. Entre el 43 y 47% de las pacientes, en el grupo control y experimental respectivamente, se les realizó un TAC de tórax y abdomen junto con gammagrafía y PET.

Tabla 10.4 Tabla de contingencia del tipo de estudio de extensión realizado a las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Tipo de estudio, n (%)			
PET	3 (42.9)	6 (40)	9 (40.9)
Rx tórax +Ecografía hepática + Gammagrafía	1 (14.3)	2 (13.3)	3 (13.6)
TAC tórax-Abdomen + Gammagrafía	3 (42.9)	7 (46.7)	10 (45.5)
Total	7 (100.1)	15 (100)	22 (100)
No disponible	2	4	6

Solo a una paciente del grupo control y a dos pacientes del grupo experimental se les realizó una RNM cerebral según los procedimientos indicados en el protocolo del estudio. Los resultados de todas ellas fueron M0.

Tabla 10.5 Tabla de contingencia de la RNM cerebral realizada a las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
RNM cerebral, n (%)			
No Procede	8 (88.9)	13 (86.7)	21 (87.5)
Si	1 (11.1)	2 (13.3)	3 (12.5)
Total	9 (100)	15 (100)	24 (100)
No disponible	0	4	4

Tabla 10.6 Tabla de contingencia de los niveles de M de la RNM cerebral de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Niveles M, n (%)			
M0	8 (100)	15 (100)	23 (100)
Total	8 (100)	15 (100)	23 (100)
No disponible	1	4	5

El 77.8% de las pacientes del grupo control y el 57.9% del grupo experimental tuvieron un estadio del tumor de nivel II, siendo este el nivel predominante. En el grupo control hubo un 22.2% de pacientes con un estadio I. En el grupo experimental hubo mayor variedad en el estadio, siendo el estadio II el más predominante seguido del III (36.8%). En menor medida (5.3%) hubo estadio I (ver Tabla 10.7).

Tabla 10.7 Tabla de contingencia del estadio de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Estadio, n (%)			
I	2 (22.2)	1 (5.3)	3 (10.7)
II	7 (77.8)	11 (57.9)	18 (64.3)
III	0 (0)	7 (36.8)	7 (25)
Total	9 (100)	19 (100)	28 (100)
No disponible	0	0	0

Tabla 10.8 Estadísticos descriptivos de los valores del Ki67.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Ki67, n (%)			
n	8	17	25
Media (SD)	65.62 (27.44)	56.41 (23.27)	59.36 (24.49)
Mediana (P25, P75)	77.5 (35, 86.25)	60 (30, 75)	69 (35, 75)
Mín., máx.	(30, 95)	(25, 90)	(25, 95)
No disponible	1	2	3

El valor medio del Ki67 en el grupo control fue de 66% y en el grupo experimental fue de 56%.

A todas las pacientes, excepto una del grupo control (SHH14), se les realizó un ecocardiograma. Todos los valores registrados fueron superiores al 50%. La media del FEVI fue de 66% en el grupo control y de 61% en el grupo experimental.

Tabla 10.9 Estadísticos descriptivos del FEVI de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
FEVI, n (%)			
n	8	18	26
Media (SD)	65.7 (4.3)	61.2 (5)	62.6 (5.2)
Mediana (P25, P75)	64.5 (64, 66.5)	60 (58.1, 64)	64 (59.7, 64.8)
Mín., máx.	(60, 74.9)	(51.4, 72)	(51.4, 74.9)
No disponible	1	1	2

En las tablas siguientes se muestran los resultados obtenidos de la ecografía mamaria realizada en la visita basal. En las pacientes del grupo control, el 29% tuvo una clasificación T1, el 43% un T2 y el 29 % un T3. En las pacientes del grupo experimental, el 27% tuvo un nivel T1, el 64% un T2 y el 9% (solo una de las pacientes) tuvo una categoría T3. Hubo 10 pacientes a las que les realizaron la ecografía, pero no se registraron resultados sobre el valor de T (ver Tabla 10.10).

La sospecha de malignidad detectada a través de la ecografía mamaria fue del 100% en el grupo control, y del 94% en el grupo experimental. Solo en una paciente de este último grupo no se evidenció sospecha de malignidad en la ecografía inicial (Tabla 10.11).

En aquellas pacientes en las que se registró el resultado de la ecografía mamaria, hubo confirmación histológica en el 100% siendo de tipo maligno en todas ellas.

Tabla 10.10 Tabla de contingencia de los niveles de T de la ECO mamaria de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Niveles T, n (%)			
T1	2 (28.6)	3 (27.3)	5 (27.8)
T2	3 (42.9)	7 (63.6)	10 (55.6)
T3	2 (28.6)	1 (9.1)	3 (16.7)
Total	7 (100)	11 (100)	18 (100)
No disponible	2	8	10

Tabla 10.11 Tabla de contingencia de la sospecha de malignidad en la ECO mamaria de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Sospecha de malignidad, n (%)			
No	0 (0)	1 (5.9)	1 (4)
Si	8 (100)	16 (94.1)	24 (96)

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Total	8 (100)	17 (100)	25 (100)
No disponible	1	2	3

Tabla 10.12 Tabla de contingencia de la confirmación histológica en la ECO mamaria de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Confirmación histológica, n (%)			
Si	7 (100)	11 (100)	18 (100)
Total	7 (100)	11 (100)	18 (100)
No disponible	2	8	10

Tabla 10.13 Tabla de contingencia del tipo de confirmación histológica de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Tipo de confirmación, n (%)			
Maligno	9 (100)	19 (100)	28 (100)
Total	9 (100)	19 (100)	28 (100)
No disponible	0	0	0

La mayoría de las pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaban medicación de forma habitual, el 56% en el grupo control y el 53% del grupo experimental.

Tabla 10.14 Tabla de contingencia de la medicación habitual de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Medicación habitual, n (%)			
No	4 (44.4)	9 (47.4)	13 (46.4)
Si	5 (55.6)	10 (52.6)	15 (53.6)
Total	9 (100)	19 (100)	28 (100)
No disponible	0	0	0

La mayoría de las pacientes tenían un ECOG de 0 en el momento basal (57% y 84% en el grupo control y experimental respectivamente). El 43% y 16% del grupo control y experimental (respectivamente) tuvieron un ECOG 1.

Tabla 10.15 Tabla de contingencia del ECOG de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
ECOG, n (%)			
0	5 (55.6)	16 (84.2)	21 (75)
1	4 (44.4)	3 (15.8)	7 (25)
Total	9 (100)	19 (100)	28 (100)
No disponible	0	0	0

La presión arterial en el momento basal de las pacientes de ambos grupos fue muy similar. En el grupo control la media de la tensión arterial sistólica fue de 124 mmHg y la diastólica de 73 mmHg. En el grupo experimental estos valores medios fueron de 126 mmHg y 74 mmHg. El IMC en el grupo control fue de 25 kg/m² y en el experimental fue de 26 kg/m².

Tabla 10.16 Estadísticos descriptivos de la tensión arterial sistólica (mmHg) de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Tensión arterial sistólica, n (%)			
n	9	17	26
Media (SD)	124.3 (14.9)	125.6 (23.4)	125.2 (20.5)
Mediana (P25, P75)	126 (122, 138)	123 (118, 126)	124.5 (118.8, 130)
Mín., máx.	(100, 139)	(90, 200)	(90, 200)
No disponible	0	2	2

Tabla 10.17 Estadísticos descriptivos de la tensión arterial diastólica (mmHg) de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Tensión arterial diastólica, n (%)			
n	9	17	26
Media (SD)	72.6 (16)	73.6 (11.6)	73.3 (13)
Mediana (P25, P75)	75 (64, 83)	75 (64, 83)	75 (64, 83)
Mín., máx.	(40, 89)	(45, 90)	(40, 90)
No disponible	0	2	2

Tabla 10.18 Estadísticos descriptivos del IMC de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
IMC, n (%)			
n	7	19	26
Media (SD)	25.3 (3)	26.2 (5.9)	26 (5.3)
Mediana (P25, P75)	25.9 (23.9, 27.3)	25.7 (21.1, 31.6)	25.8 (21.7, 29)
Mín., máx.	(20, 29.1)	(18.2, 35.7)	(18.2, 35.7)
No disponible	2	0	2

10.2.3 Escala EORTC QLQ-C30

Tabla 10.19 Frecuencias absolutas y relativas (%) de la escala EORTC QLQ-C30 (para las respuestas de las (preguntas 1-28))

Pregunta	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)				Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)			
	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	4 (44.44)	4 (44.44)	1 (11.11)	0 (0)	12 (70.59)	5 (29.41)	0 (0)	0 (0)
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	5 (55.56)	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)	14 (82.35)	3 (17.65)	0 (0)	0 (0)
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	7 (77.78)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	17 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentada en una silla durante el día?	7 (77.78)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	16 (94.12)	1 (5.88)	0 (0)	0 (0)
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	9 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	7 (77.78)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	16 (94.12)	1 (5.88)	0 (0)	0 (0)
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	5 (55.56)	3 (33.33)	0 (0)	1 (11.11)	14 (82.35)	3 (17.65)	0 (0)	0 (0)
8. ¿Tuvo sensación de 'falta de aire' o dificultad para respirar?	6 (66.67)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	15 (88.24)	2 (11.76)	0 (0)	0 (0)
9. ¿Ha tenido dolor?	4 (44.44)	3 (33.33)	2 (22.22)	0 (0)	12 (70.59)	5 (29.41)	0 (0)	0 (0)
10. ¿Necesitó parar para descansar?	4 (44.44)	2 (22.22)	2 (22.22)	1 (11.11)	13 (76.47)	4 (23.53)	0 (0)	0 (0)
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	5 (55.56)	1 (11.11)	2 (22.22)	1 (11.11)	7 (41.18)	9 (52.94)	1 (5.88)	0 (0)
12. ¿Se ha sentido débil?	4 (44.44)	2 (22.22)	3 (33.33)	0 (0)	12 (70.59)	4 (23.53)	1 (5.88)	0 (0)
13. ¿Le ha faltado el apetito?	5 (55.56)	3 (33.33)	1 (11.11)	0 (0)	15 (88.24)	2 (11.76)	0 (0)	0 (0)
14. ¿Ha tenido náuseas?	8 (88.89)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	16 (94.12)	1 (5.88)	0 (0)	0 (0)
15. ¿Ha vomitado?	9 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
16. ¿Ha estado estreñida?	6 (66.67)	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)	15 (88.24)	2 (11.76)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Pregunta	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)				Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)			
	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
17. ¿Ha tenido diarrea?	7 (77.78)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	17 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
18. ¿Estuvo cansada?	4 (44.44)	3 (33.33)	1 (11.11)	1 (11.11)	12 (70.59)	5 (29.41)	0 (0)	0 (0)
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	6 (66.67)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	12 (70.59)	5 (29.41)	0 (0)	0 (0)
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	5 (55.56)	2 (22.22)	1 (11.11)	1 (11.11)	12 (70.59)	4 (23.53)	1 (5.88)	0 (0)
21. ¿Se sintió nerviosa?	1 (11.11)	3 (33.33)	2 (22.22)	3 (33.33)	3 (17.65)	10 (58.82)	4 (23.53)	0 (0)
22. ¿Se sintió preocupada?	0 (0)	5 (55.56)	1 (11.11)	3 (33.33)	3 (17.65)	9 (52.94)	5 (29.41)	0 (0)
23. ¿Se sintió irritable?	6 (66.67)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	12 (70.59)	5 (29.41)	0 (0)	0 (0)
24. ¿Se sintió deprimida?	4 (44.44)	4 (44.44)	1 (11.11)	0 (0)	10 (58.82)	6 (35.29)	1 (5.88)	0 (0)
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	6 (66.67)	1 (11.11)	2 (22.22)	0 (0)	13 (76.47)	4 (23.53)	0 (0)	0 (0)
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	6 (66.67)	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)	11 (64.71)	5 (29.41)	1 (5.88)	0 (0)
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?	7 (77.78)	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	11 (64.71)	6 (35.29)	0 (0)	0 (0)
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	7 (77.78)	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	12 (70.59)	2 (11.76)	2 (11.76)	1 (5.88)

Tabla 10.20 Frecuencias absolutas y relativas (%) de la escala EORTC QLQ-C30 (para las respuestas de las (pregunta 29)

Pregunta 29 ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?	1 (Pésima)	2	3	4	5	6	7 (Excelente)
Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	3 (33.33)	0 (0)	5 (55.56)	0 (0)
Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11.76)	1 (5.88)	10 (58.82)	4 (23.53)

10.3 Medidas de Cumplimiento del Tratamiento

La información sobre la duración del tratamiento, la dosis administrada y los reajustes de dosis se encuentra en el apartado 11.1.

10.4 Resultados de Eficacia y Tabulaciones de los Datos de cada Paciente Individual

10.4.1 Análisis de la Eficacia

10.4.1.1. Grupo completo de eficacia (N=28)

10.4.1.1.1. Variables de respuesta

La respuesta completa patológica (pCR) se determinó mediante la clasificación de Miller & Paine evaluada tras la intervención quirúrgica. Aquellos pacientes con categorías 5A o 5D se clasificaron con pCR.

En el grupo control el 67% de las pacientes resultó tener una pCR, mientras que en el grupo experimental el 56% de las pacientes obtuvo pCR. Cabe destacar que no se dispone de información sobre la pCR de 1 de las pacientes del grupo experimental (SHH01) puesto que se operó en otro centro y se desconocen sus resultados. Se utilizó el test exacto de Fisher para determinar una posible relación entre el grupo y el hecho de tener pCR o no. Se obtuvo un p-valor = 0.69, no significativo, por lo que no hay evidencia estadística para afirmar que hay diferencias entre ambas variables.

Tabla 10.21 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR).

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
pCR, n (%)			
Sin pCR	3 (33.3)	8 (44.4)	11 (40.7)
Con pCR	6 (66.7)	10 (55.6)	16 (59.3)
Total	9 (100)	18 (100)	27 (100)
No disponible	0	1	1
Tasa pCR (IC 95%)	0.67 (0.31, 0.91)	0.53 (0.36, 0.84)	0.64 (0.0.43, 0.81)
p-valor	0.69		

Tabla 10.22 Tabla de contingencia de la respuesta radiológica T (por RNM mamaria) en preintervención.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Respuesta radiológica T, n (%)			
Estabilidad de la enfermedad	1 (11.11)	0 (0)	1 (3.70)
Respuesta completa	8 (88.89)	9 (50)	17 (62.96)

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Respuesta parcial	0 (0)	9 (50)	9 (33.33)
Total	9 (100)	18 (100)	27 (100)
No disponible	0	1	1
p-valor	0.014		

Tabla 10.23 Tabla de contingencia de la respuesta radiológica N (por RNM mamaria) en preintervención.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Respuesta radiológica N, n (%)			
Estabilidad de la enfermedad	2 (22.22)	3 (20.00)	5 (18.51)
Respuesta completa	7 (77.78)	9 (46.67)	16 (59.026)
Respuesta parcial	0 (0)	6 (33.33)	6 (22.22)
Total	9 (100)	18 (100)	27 (100)
No disponible	0	1	1
p-valor	0.171		

Tabla 10.24 Frecuencias absoluta y relativa (%) del tipo de cirugía realizada a las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Tipo de cirugía N, n (%)			
Conservada	6 (66.7)	15 (83.3)	21 (77.8)
Mastectomía	3 (33.3)	3 (16.7)	6 (22.2)
Total	9 (100)	18 (100)	27 (100)
No disponible	0	1	1

Tabla 10.25 Tabla de contingencia del tipo de cirugía realizada a las pacientes según la pCR en el grupo control.

	Sin pCR	Con pCR
Conservada	2 (66.7)	4 (66.7)
Mastectomía	1 (33.3)	2 (33.3)
Total	3 (100)	6 (100)
p-valor	1	

Tabla 10.26 Tabla de contingencia del tipo de cirugía realizada a las pacientes según la pCR en el grupo experimental.

	Sin pCR	Con pCR
Conservada	5 (62.5)	10 (100)
Mastectomía	3 (37.5)	0 (0)

	Sin pCR	Con pCR
Total	8 (100)	10(100)
p-valor	0.069	

10.4.1.1.2. Escala EORTC QLQ-C30

Tabla 10.27 Frecuencias absolutas y relativas (%) de la escala EORTC QLQ-C30 (para las respuestas de las (preguntas 1-28))

Pregunta	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)				Grupo experimental (Paclitaxel + Vismodegib) (N=19)			
	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	3 (33.33)	4 (44.44)	2 (22.22)	0 (0)
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	0 (0)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	2 (22.22)	6 (66.67)	1 (11.11)	0 (0)
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	7 (77.78)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentada en una silla durante el día?	2 (50)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	6 (66.67)	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (11.11)	6 (66.67)	2 (22.22)	0 (0)
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1 (25)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	1 (11.11)	4 (44.44)	4 (44.44)	0 (0)
8. ¿Tuvo sensación de 'falta de aire' o dificultad para respirar?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	6 (66.67)	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)
9. ¿Ha tenido dolor?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	3 (33.33)	4 (44.44)	2 (22.22)	0 (0)
10. ¿Necesitó parar para descansar?	0 (0)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	1 (11.11)	8 (88.89)	0 (0)	0 (0)
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	1 (11.11)	6 (66.67)	2 (22.22)	0 (0)
12. ¿Se ha sentido débil?	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	1 (11.11)	5 (55.56)	3 (33.33)	0 (0)
13. ¿Le ha faltado el apetito?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	6 (66.67)	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)
14. ¿Ha tenido náuseas?	3 (75)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	6 (66.67)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)
15. ¿Ha vomitado?	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Pregunta	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)				Grupo experimental (Paclitaxel + Vismodegib) (N=19)			
	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
16. ¿Ha estado estreñida?	1 (25)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	6 (66.67)	0 (0)	3 (33.33)	0 (0)
17. ¿Ha tenido diarrea?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	7 (77.78)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)
18. ¿Estuvo cansada?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	8 (88.89)	1 (11.11)	0 (0)
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1 (25)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	3 (33.33)	5 (55.56)	1 (11.11)	0 (0)
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	5 (55.56)	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)
21. ¿Se sintió nerviosa?	0 (0)	3 (75)	0 (0)	1 (25)	2 (22.22)	6 (66.67)	1 (11.11)	0 (0)
22. ¿Se sintió preocupada?	1 (25)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	2 (22.22)	5 (55.56)	1 (11.11)	1 (11.11)
23. ¿Se sintió irritable?	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	4 (44.44)	4 (44.44)	1 (11.11)	0 (0)
24. ¿Se sintió deprimida?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	5 (55.56)	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	2 (50)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	3 (33.33)	5 (55.56)	1 (11.11)	0 (0)
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	3 (33.33)	4 (44.44)	1 (11.11)	1 (11.11)
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?	0 (0)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	2 (22.22)	5 (55.56)	1 (11.11)	1 (11.11)
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	3 (33.33)	3 (33.33)	3 (33.33)	0 (0)

Tabla 10.28 Frecuencias absolutas y relativas (%) de la escala EORTC QLQ-C30 (para las respuestas de las (pregunta 29)

Pregunta 29 ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?	1 (Pésima)	2	3	4	5	6	7 (Excelente)
Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (44.44)	3 (33.33)	2 (22.22)	0 (0)

10.4.1.1.3. Factores predictivos de respuesta

Se realizó un análisis exploratorio para detectar posibles factores predictivos de respuesta en las pacientes que habían alcanzado pCR comparando con las pacientes que no la alcanzaron.

En la Tabla 10.29 se observa que, en el grupo control, tanto la media como la mediana de la edad del grupo de pacientes que tuvo respuesta patológica completa es inferior a la del grupo de pacientes que no la tuvo. No obstante, no existe evidencia estadística suficiente como para poder afirmar que esta diferencia es significativa. Lo mismo sucede con las pacientes del grupo experimental.

Tabla 10.29 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la edad de las pacientes del grupo control.

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=9)
Edad			
n	3	6	9
Media (SD)	57 (9.6)	45.2 (7.6)	49.1 (9.7)
Mediana (P25, P75)	61 (53.5, 62.5)	47.5 (44, 49.5)	48 (46, 52)
Mín., máx.	(46, 64)	(31, 52)	(31, 64)
No disponible	0	0	0
p-valor	0.152		

Tabla 10.30 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la edad de las pacientes del grupo experimental.

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=19)
Edad			
n	8	10	18
Media (SD)	57.4 (9.7)	49.2 (6.5)	53.6 (9.3)
Mediana (P25, P75)	57 (51, 60.8)	48.5 (44, 51.5)	52 (47.5, 58)
Mín., máx.	(45, 73)	(42, 64)	(42, 73)
No disponible	0	0	1
p-valor	0.063		

En lo que respecta a la expresión de Ki67, este marcador se expresa en mayor cantidad en las pacientes en las cuales se ha dado respuesta patológica completa en comparación con las pacientes en las cuales esta no se ha dado, tanto en el grupo control como en el experimental. En el caso del grupo experimental, esta diferencia es estadísticamente significativa.

Tabla 10.31 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la expresión de Ki67 del grupo control.

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=9)
Ki67			
n	2	6	8
Media (SD)	57.5 (38.9)	68.3 (26.8)	65.6 (27.4)
Mediana (P25, P75)	57.5 (43.8, 71.2)	77.5 (45, 87.5)	77.5 (35, 86.2)
Mín., máx.	(30, 85)	(35, 95)	(30, 95)
No disponible	1	0	1
p-valor	0.615		

Tabla 10.32 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la expresión de Ki67 del grupo experimental.

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=19)
Ki67			
n	8	8	16
Media (SD)	44.4 (24.3)	71.8 (10.7)	56.4 (23.3)
Mediana (P25, P75)	32.5 (25, 60)	75 (66.8, 75)	60 (30, 75)
Mín., máx.	(25, 85)	(55, 90)	(25, 90)
No disponible	0	2	3
p-valor	0.042		

El nivel basal de CA15.3 es muy similar entre las pacientes que han presentado respuesta patológica completa y las que no en ambos grupos de pacientes, no se observaron resultados significativos.

Tabla 10.33 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según el nivel basal de CA15.3 del grupo control

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=9)
Nivel basal de CA15.3			
n	3	6	9
Media (SD)	18.1 (7)	18.1 (9.5)	18.1 (8.3)
Mediana (P25, P75)	15.1 (14.1, 20.6)	15.2 (10.7, 24)	15.1 (11.5, 25.8)
Mín., máx.	(13.1, 26.1)	(9.5, 32.9)	(9.5, 32.9)
No disponible	0	0	0
p-valor	0.993		

Tabla 10.34 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según el nivel basal de CA15.3 del grupo experimental

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=19)
Nivel basal de CA15.3			
n	7	10	17

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=19)
Media (SD)	20.9 (11.1)	21.3 (10.1)	21.1 (9.9)
Mediana (P25, P75)	18.7 (15.2,22)	22.1 (13.2, 26.4)	20.7 (13.8, 24.6)
Mín., máx.	(9.5, 43.8)	(5.3, 36.6)	(5.3, 43.8)
No disponible	1	0	2
p-valor	0.601		

En cuanto al valor T de la RNM mamaria basal y la T de la ecografía mamaria basal, tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Tan solo cabe destacar que únicamente se observó un nivel T3 en las pacientes que presentaron respuesta patológica completa.

Tabla 10.35 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la T de la RNM mamaria basal del grupo control

	T1	T2	T3	T4	Total (N=9)
T de la RNM					
Sin pCR	1 (50)	2 (50)	0 (0)	0 (--)	3 (33.3)
Con pCR	1 (50)	2 (50)	3 (100)	0 (--)	6 (66.7)
Total	2 (100)	4 (100)	3 (100)	0 (--)	9 (100)
No disponible	0	0	0	0	0
p-valor	0.5				

Tabla 10.36 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la T de la RNM mamaria basal del grupo experimental

	T1	T2	T3	T4	Total (N=19)
T de la RNM					
Sin pCR	1 (25)	6 (54.5)	0 (0)	1 (100)	8 (46.7)
Con pCR	3 (75)	5 (45.5)	2 (100)	0 (0)	10 (53.3)
Total	4 (100)	11 (100)	2 (100)	1 (100)	18 (100)
No disponible	1	0	0	0	1
p-valor	0.382				

Tabla 10.37 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la T de la ecografía mamaria basal del grupo control

	T1	T2	T3	Total (N=9)
T de la ecografía				
Sin pCR	1 (50)	2 (66.7)	0 (0)	3 (42.9)
Con pCR	1 (50)	1 (33.3)	2 (100)	4 (57.1)
Total	2 (100)	3 (100)	2 (100)	7 (100)
No disponible	0	0	0	2
p-valor	0.657			

Tabla 10.38 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la T de la ecografía mamaria basal del grupo experimental

	T1	T2	T3	Total (N=19)
T de la ecografía				
Sin pCR	1 (33.3)	2 (28.6)	0 (--)	3 (30)
Con pCR	2 (66.7)	5 (71.4)	0 (--)	7 (100)
Total	3 (100)	7 (100)	0 (--)	10 (100)
No disponible	0	0	1	9
p-valor	1			

Tampoco se observaron diferencias significativas entre los estadios de las pacientes con y sin respuesta patológica completa.

Tabla 10.39 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según el estadio del grupo control

	I	II	III	Total (N=9)
Estadio				
Sin pCR	1 (50)	2 (28.6)	0 (--)	3 (33.3)
Con pCR	1 (50)	5 (71.4)	0 (--)	6 (66.7)
Total	2 (100)	7 (100)	0 (--)	9 (100)
No disponible	0	0	0	0
p-valor	1			

Tabla 10.40 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según el estadio del grupo experimental

	I	II	III	Total (N=19)
Estadio				
Sin pCR	0 (0)	6 (54.5)	2 (33.3)	8 (44.4)
Con pCR	1 (100)	5 (45.5)	4 (66.7)	10 (55.6)
Total	1 (100)	11 (100)	6 (100)	18 (100)
No disponible	0	0	1	1
p-valor	0.789			

10.4.1.2. Subgrupo de eficacia (N=27)

Los siguientes resultados corresponden al subgrupo de pacientes resultado de eliminar a la paciente SHH07. El total de pacientes evaluadas es de 27, 9 pacientes del grupo control y 18 del grupo experimental.

10.4.1.2.1. Variables de respuesta

En el grupo control el 67% de las pacientes resultó tener una pCR, mientras que en el grupo experimental el 59% de las pacientes obtuvo pCR. Cabe destacar que no se dispone de información sobre la pCR de 1 de las pacientes del grupo experimental (SHH01) puesto que se operó en otro centro y se desconocen sus resultados. También se desconocen los valores de la N y la M de la paciente SHH21 ya que esta paciente retiró su consentimiento a mitad el estudio. Se utilizó el test exacto de Fisher para determinar una posible relación entre el grupo y el hecho de tener pCR o no. Se obtuvo un p-valor = 1, no significativo, por lo que no hay evidencia estadística para afirmar que hay diferencias entre ambas variables.

Tabla 10.41 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR).

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=18)	Total (N=27)
pCR, n (%)			
Sin pCR	3 (33.3)	7 (41.2)	10 (38.5)
Con pCR	6 (66.7)	10 (58.8)	16 (61.5)
Total	9 (100)	17 (100)	26 (100)
No disponible	0	1	1
Tasa pCR (IC 95%)	0.67 (0.31, 0.91)	0.56 (0.39, 0.87)	0.59 (0.41, 0.79)
p-valor	1		

Tabla 10.42 Tabla de contingencia de la respuesta radiológica T (por RNM mamaria) en preintervención.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=18)	Total (N=27)
Respuesta radiológica T, n (%)			
Estabilidad de la enfermedad	1 (11.11)	0 (0)	1 (3.85)
Respuesta completa	8 (88.89)	9 (52.94)	17 (65.38)
Respuesta parcial	0 (0)	8 (47.06)	8 (30.77)
Total	9 (100)	17 (100)	26 (100)
No disponible	0	1	1
p-valor	0.023		

Tabla 10.43 Tabla de contingencia de la respuesta radiológica N (por RNM mamaria) en preintervención.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=18)	Total (N=27)
Respuesta radiológica N, n (%)			
Estabilidad de la enfermedad	2 (22.22)	3 (17.65)	5 (19.23)
Respuesta completa	7 (77.78)	9 (52.94)	16 (61.54)
Respuesta parcial	0 (0)	5 (29.41)	5 (19.23)
Total	9 (100)	17 (100)	26 (100)
No disponible	0	1	1
p-valor	0.2561		

Tabla 10.44 Frecuencias absoluta y relativa (%) del tipo de cirugía realizada a las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=18)	Total (N=27)
Tipo de cirugía N, n (%)			
Conservada	6 (66.7)	15 (88.2)	21 (80.8)
Mastectomía	3 (33.3)	2 (11.8)	5 (19.2)
Total	9 (100)	17 (100)	26 (100)
No disponible	0	1	1
p-valor	0.302		

Tabla 10.45 Tabla de contingencia del tipo de cirugía realizada a las pacientes según la pCR en el grupo control.

	Sin pCR	Con pCR
Conservada	2 (66.7)	4 (66.7)
Mastectomía	1 (33.3)	2 (33.3)
Total	3 (100)	6 (100)
p-valor	1	

Tabla 10.46 Tabla de contingencia del tipo de cirugía realizada a las pacientes según la pCR en el grupo experimental.

	Sin pCR	Con pCR
Conservada	5 (71.4)	10 (100)
Mastectomía	2 (28.6)	0 (0)
Total	7 (100)	10 (100)
p-valor	0.154	

10.4.1.2.2. Escala EORTC QLQ-C30

Tabla 10.47 Frecuencias absolutas y relativas (%) de la escala EORTC QLQ-C30 (para las respuestas de las (preguntas 1-28))

Pregunta	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)				Grupo experimental (Paclitaxel + Vismodegib) (N=18)			
	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	2 (25)	4 (50)	2 (25)	0 (0)
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	0 (0)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	2 (25)	5 (62.5)	1 (12.5)	0 (0)
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	6 (75)	2 (25)	0 (0)	0 (0)
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentada en una silla durante el día?	2 (50)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0)	0 (0)
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	6 (75)	2 (25)	0 (0)
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1 (25)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	4 (50)	4 (50)	0 (0)
8. ¿Tuvo sensación de 'falta de aire' o dificultad para respirar?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0)	0 (0)
9. ¿Ha tenido dolor?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (25)	4 (50)	2 (25)	0 (0)
10. ¿Necesitó parar para descansar?	0 (0)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	8 (100)	0 (0)	0 (0)
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	6 (75)	2 (25)	0 (0)
12. ¿Se ha sentido débil?	1 (25)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0)
13. ¿Le ha faltado el apetito?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0)	0 (0)
14. ¿Ha tenido náuseas?	3 (75)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	5 (62.5)	2 (25)	1 (12.5)	0 (0)
15. ¿Ha vomitado?	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Pregunta	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)				Grupo experimental (Paclitaxel + Vismodegib) (N=18)			
	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
16. ¿Ha estado estreñida?	1 (25)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	5 (62.5)	0 (0)	3 (37.5)	0 (0)
17. ¿Ha tenido diarrea?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	6 (75)	2 (25)	0 (0)	0 (0)
18. ¿Estuvo cansada?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0)
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1 (25)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	2 (25)	5 (62.5)	1 (12.5)	0 (0)
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	4 (50)	2 (25)	2 (25)	0 (0)
21. ¿Se sintió nerviosa?	0 (0)	3 (75)	0 (0)	1 (25)	1 (12.5)	6 (75)	1 (12.5)	0 (0)
22. ¿Se sintió preocupada?	1 (25)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	1 (12.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
23. ¿Se sintió irritable?	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	3 (37.5)	4 (50)	1 (12.5)	0 (0)
24. ¿Se sintió deprimida?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	4 (50)	4 (50)	0 (0)	0 (0)
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	2 (50)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	2 (25)	5 (62.5)	1 (12.5)	0 (0)
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	2 (25)	4 (50)	1 (12.5)	1 (12.5)
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?	0 (0)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	1 (12.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (25)	3 (37.5)	3 (37.5)	0 (0)

Tabla 10.48 Frecuencias absolutas y relativas (%) de la escala EORTC QLQ-C30 (para las respuestas de las (pregunta 29)

Pregunta 29 ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?	1 (Pésima)	2	3	4	5	6	7 (Excelente)
Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Grupo experimental (Paclitaxel + Vismodegib) (N=18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (50)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0)

10.4.1.2.3. Factores predictivos de respuesta

En la siguiente se puede apreciar que tanto la media como la mediana de la edad del grupo de pacientes que tuvo respuesta patológica completa es inferior a la del grupo de pacientes que no la tuvo en el grupo control. Sin embargo, no existe evidencia estadística suficiente como para poder decir que esta diferencia es significativa. Lo mismo sucede con las pacientes del grupo experimental.

Tabla 10.49 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la edad del grupo control.

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=9)
Edad			
n	3	6	9
Media (SD)	57 (9.6)	45.2 (7.6)	49.1 (9.7)
Mediana (P25, P75)	61 (53.5, 62.5)	47.5 (44, 49.5)	48 (46, 52)
Mín., máx.	(46, 64)	(31, 52)	(31, 64)
No disponible	0	0	0
p-valor	0.152		

Tabla 10.50 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la edad del grupo experimental.

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=18)
Edad			
n	7	10	17
Media (SD)	57.6 (10.4)	49.2 (6.5)	53.5 (9.5)
Mediana (P25, P75)	58 (50, 63.5)	48.5 (44, 51.5)	51 (47.2, 58)
Mín., máx.	(45, 73)	(42, 64)	(42, 73)
No disponible	0	0	1
p-valor	0.091		

En cuanto a la expresión de Ki67, se observa que, tanto en el grupo control como en el experimental, este marcador se expresa en mayor cantidad en las pacientes en las cuales se ha dado respuesta patológica completa en comparación con las pacientes en las cuales esta no se ha dado. No obstante, esta diferencia no es estadísticamente significativa en ninguno de los dos casos.

Tabla 10.51 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la expresión de Ki67 del grupo control.

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=9)
Ki67			
n	2	6	8
Media (SD)	57.5 (38.9)	68.3 (26.8)	65.6 (27.4)
Mediana (P25, P75)	57.5 (43.8, 71.2)	77.5 (45, 87.5)	77.5 (35, 86.2)

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=9)
Mín., máx.	(30, 85)	(35, 95)	(30, 95)
No disponible	1	0	1
p-valor	0.615		

Tabla 10.52 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la expresión de Ki67 del grupo experimental.

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=18)
Ki67			
n	7	8	15
Media (SD)	42.9 (25.8)	71.8 (10.7)	56.5 (24)
Mediana (P25, P75)	30 (25, 55)	75 (66.8, 75)	64.5 (30, 75)
Mín., máx.	(25, 85)	(55, 90)	(25, 90)
No disponible	0	2	3
p-valor	0.067		

Las diferencias entre los valores del nivel basal de CA15.3 son mínimas en ambos grupos y en ningún caso significativas.

Tabla 10.53 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según el nivel basal de CA15.3 del grupo control

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=9)
Nivel basal de CA15.3			
n	3	6	9
Media (SD)	18.1 (7)	18.1 (9.5)	18.1 (8.3)
Mediana (P25, P75)	15.1 (14.1, 20.6)	15.2 (10.7, 24)	15.1 (11.5, 25.8)
Mín., máx.	(13.1, 26.1)	(9.5, 32.9)	(9.5, 32.9)
No disponible	0	0	0
p-valor	0.993		

Tabla 10.54 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según el nivel basal de CA15.3 del grupo experimental

	Sin pCR	Con pCR	Total (N=18)
Nivel basal de CA15.3			
n	6	10	16
Media (SD)	22.8 (10.9)	21.3 (10.1)	21.8 (9.7)
Mediana (P25, P75)	19.8 (18.2, 22.6)	22.1 (13.2, 26.4)	20.8 (18, 25)
Mín., máx.	(12.4, 43.8)	(5.3, 36.6)	(5.3, 43.8)
No disponible	1	0	2
p-valor	0.875		

En lo que respecta a la T de la RNM y la T de la ecografía, de nuevo las diferencias encontradas no son significativas en ninguno de los grupos y únicamente cabe destacar que solo se observa T3 en las pacientes que han presentado respuesta patológica completa.

Tabla 10.55 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la T de la RNM del grupo control

	T1	T2	T3	Total (N=9)
T de la RNM				
Sin pCR	1 (50)	2 (50)	0 (0)	3 (33.3)
Con pCR	1 (50)	2 (50)	3 (100)	6 (66.7)
Total	2 (100)	4 (100)	3 (100)	9 (100)
No disponible	0	0	0	0
p-valor	0.5			

Tabla 10.56 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la T de la RNM del grupo experimental

	T1	T2	T3	Total (N=18)
T de la RNM				
Sin pCR	1 (25)	6 (54.5)	0 (0)	7 (41.2)
Con pCR	3 (75)	5 (45.5)	2 (100)	10 (58.8)
Total	4 (100)	11 (100)	2 (100)	17 (100)
No disponible	0	0	1	1
p-valor	0.464			

Tabla 10.57 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la T de la ecografía del grupo control

	T1	T2	T3	Total (N=9)
T de la ecografía				
Sin pCR	1 (50)	2 (66.7)	0 (0)	3 (42.9)
Con pCR	1 (50)	1 (33.3)	2 (100)	4 (57.1)
Total	2 (100)	3 (100)	2 (100)	7 (100)
No disponible	0	0	0	2
p-valor	0.657			

Tabla 10.58 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según la T de la ecografía del grupo experimental

	T1	T2	T3	Total (N=18)
T de la ecografía				
Sin pCR	1 (33.3)	2 (28.6)	0 (--)	3 (30)
Con pCR	2 (66.7)	5 (71.4)	0 (--)	7 (70)
Total	3 (100)	7 (100)	0 (--)	10 (100)
No disponible	0	0	1	8

	T1	T2	T3	Total (N=18)
p-valor	1			

Los estadios de las pacientes con y sin respuesta patológica completa tampoco difieren significativamente en ninguno de los dos grupos.

Tabla 10.59 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según el estadio del grupo control

	I	II	III	Total (N=9)
Estadio				
Sin pCR	1 (50)	2 (28.6)	0 (--)	3 (33.3)
Con pCR	1 (50)	5 (71.4)	0 (--)	6 (66.7)
Total	2 (100)	7 (100)	0 (--)	9 (100)
No disponible	0	0	0	0
p-valor	1			

Tabla 10.60 Tabla de contingencia de la respuesta completa patológica (pCR) según el estadio del grupo experimental

	I	II	III	Total (N=18)
Estadio				
Sin pCR	0 (0)	6 (54.5)	1 (20)	7 (41.2)
Con pCR	1 (100)	5 (45.5)	4 (80)	10 (58.8)
Total	1 (100)	11 (100)	5 (100)	17 (100)
No disponible	0	0	1	1
p-valor	0.423			

10.4.2 Temas Estadísticos/Analíticos

Análisis principal

- Los AA y los AAG se describieron mediante sus frecuencias absolutas y relativas. Además de calcularon las frecuencias absolutas y relativas (%) de los AA y los AAG en función del grado de la escala CTCAE, la gravedad, la intensidad, la acción tomada y la relación con el tratamiento administrado. Los resultados obtenidos se presentaron en tablas de frecuencias. Previamente al análisis, los AA y los AAG se codificaron utilizando la versión 22.0 del diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) según su término preferente (PT) y su clasificación por órganos y sistemas (SOC).

- Se calculó la frecuencia absoluta y relativa (%) de ocurrencia de reajustes de dosis, clasificados según el tipo de ajuste realizado para cada grupo, y se presentó en tablas de frecuencia.
- Se presentaron diversos estadísticos descriptivos de la duración del tratamiento en semanas (media, desviación típica, mediana, primer y tercer cuantil, mínimo y máximo, número de NA).

No se realizó inferencia estadística para el análisis principal.

Análisis secundario

- El análisis de los biomarcadores se realizará cuando se disponga de los datos de todas las muestras.
- Factores predictivos
- Se presentó una tabla de frecuencias absolutas y relativas (%) de la ocurrencia o no de pCR por grupo de tratamiento y total. El efecto del vismodegib en la tasa de pCR se evaluó mediante una prueba exacta de Fisher, ya que no se cumplían los supuestos para aplicar la prueba X^2 . El análisis exploratorio entre la pCR y las características basales de los pacientes se realizó mediante los test X^2 o la prueba exacta de Fisher (según aplicase en cada caso); y mediante el test t-Student o prueba de Wilcoxon (versión no paramétrica) según las condiciones de aplicabilidad de la t-Student.
- Se presentó una tabla de frecuencias absolutas y relativas (%) de la respuesta clínica por RNM mamaria y la ocurrencia o no de cirugía conservadora. La relación entre ellas se evaluó mediante una prueba exacta de Fisher, ya que no se cumplían los supuestos para aplicar la prueba X^2 .
- La información relativa a la calidad de vida de las pacientes se presentó en tablas de frecuencias. Estas contenían las frecuencias absolutas y relativas (%) de las distintas respuestas preguntas de la escala EORTC QLQ-C30.

10.4.2.1. Ajustes para Covariantes

No se realizó ningún ajuste de covariantes.

10.4.2.2. Manejo de Abandonos o Falta de Datos

Se ha trabajado únicamente con los datos disponibles en las listas y tablas de datos. No se realizó imputación de valores para datos no disponibles.

Para el análisis de la escala de calidad de vida EORTC QLQ-C30, si faltaba un apartado de una subescala de varios, se utilizó el promedio de los apartados restantes como puntuación de escala, siempre que se dispusiera de al menos la mitad de los apartados

de esa escala. Para categorizar el promedio obtenido se redondeó su valor al alza cuando el número presentaba un decimal igual o mayor que 5.

En los casos en los que no se disponía de al menos la mitad de los apartados no se imputó ningún dato y se trabajó con los datos disponibles.

Durante el análisis de los datos de laboratorio, se detectaron valores que no eran compatibles con las unidades en las que teóricamente estaban los datos. Estos datos se ignoraron en los cálculos.

10.4.2.3. Análisis Intermedios y Monitorización de Datos

No se han realizado análisis intermedios en este estudio.

10.4.2.4. Estudios Multicéntricos

No aplica. No se han realizado análisis por cada centro participante.

10.4.2.5. Comparaciones Múltiples/Multiplicidad

En este estudio había dos brazos de tratamiento (grupo experimental y grupo control) cuyos resultados fueron comparados. No se realizaron comparaciones post-hoc por lo que no fue necesario realizar ajustes del error tipo I.

10.4.2.6. Uso de un “Subgrupo de Eficacia” de Pacientes

Se definió un subgrupo de eficacia: pacientes que cumplían criterios de selección y recibieron el tratamiento del estudio eliminando a la paciente SHH07 (véase sección 10.1).

10.4.2.7. Estudios de Control Activo para Demostrar Equivalencia

No se realizaron análisis para demostrar equivalencia de tratamiento, ya que no era el objetivo del estudio.

10.4.2.8. Examen de Subgrupos

No se realizaron análisis con subgrupos.

10.4.3 Tabulación de Datos de Respuesta Individual

Tabla 10.61 Respuesta individual por paciente.

Paciente	Grupo	Muestra tejido en cirugía			Respuesta radiológica preintervención	
		Respuesta local	Respuesta ganglionar	pCR	T	N
SHH01	Grupo experimental				Respuesta parcial	Respuesta parcial
SHH02	Grupo experimental	4	A	No	Respuesta completa	Estabilidad de la enfermedad
SHH03	Grupo control	5	D	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH04	Grupo experimental	5	B	No	Respuesta parcial	Respuesta completa
SHH06	Grupo experimental	5	B	No	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH05	Grupo control	5	A	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH07	Grupo experimental	5	C	No	Respuesta parcial	Respuesta parcial
SHH08	Grupo experimental	3	D	No	Respuesta parcial	Respuesta parcial
SHH09	Grupo control	5	A	Sí	Estabilidad de la enfermedad	Estabilidad de la enfermedad
SHH10	Grupo experimental	5	D	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH11	Grupo control	5	D	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH12	Grupo experimental	5	D	Sí	Respuesta parcial	Respuesta completa
SHH13	Grupo experimental	5	D	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH14	Grupo control	3	A	No	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH15	Grupo experimental	5	A	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH16	Grupo experimental	3	A	No	Respuesta parcial	Respuesta parcial
SHH17	Grupo control	5	D	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH18	Grupo experimental	5	A	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH19	Grupo experimental	3	C	No	Respuesta parcial	Respuesta parcial

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Paciente	Grupo	Muestra tejido en cirugía			Respuesta radiológica preintervención	
		Respuesta local	Respuesta ganglionar	pCR	T	N
SHH20	Grupo control	5	A	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH21	Grupo experimental	5	D	Sí	Respuesta parcial	Respuesta completa
SHH22	Grupo experimental	2	D	No	Respuesta parcial	Respuesta completa
SHH23	Grupo control	3	A	No	Respuesta completa	Estabilidad de la enfermedad
SHH24	Grupo experimental	5	A	Sí	Respuesta completa	Estabilidad de la enfermedad
SHH25	Grupo experimental	2	A	No	Respuesta parcial	Estabilidad de la enfermedad
SHH26	Grupo experimental	5	D	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH27	Grupo control	5	A	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa
SHH28	Grupo experimental	5	A	Sí	Respuesta completa	Respuesta completa

Los campos en blanco corresponden a datos no disponibles en la base de datos.

10.4.4 Dosis del Fármaco, Concentración y Relaciones con la Respuesta

Tabla 10.62 Dosis de paclitaxel, epirubicina y ciclofosfamida por paciente.

Paciente	Visita	Paclitaxel			Epirubicina Dosis (mg)	Ciclofosfamida Dosis (mg)
		Dosis D1 (mg)	Dosis D8 (mg)	Dosis D15 (mg)		
SHH01	Visita 1	140	145	145		
SHH01	Visita 2	145	145	145		
SHH01	Visita 3	145	145	145		
SHH01	Visita 4	145	145	145		
SHH01	Visita 5					
SHH01	Visita 6				160	1070
SHH01	Visita 7				160	1080
SHH01	Visita 8				160	1080
SHH01	Visita 9				160	1080
SHH02	Visita 1	125	125	125		
SHH02	Visita 2	125	125	125		
SHH02	Visita 3	125	125	125		
SHH02	Visita 4	125	125	125		
SHH02	Visita 5					
SHH02	Visita 6				150	945
SHH02	Visita 7				150	940
SHH02	Visita 8				150	900
SHH02	Visita 9				150	900
SHH03	Visita 1	145	145	145		
SHH03	Visita 2	145	145	145		
SHH03	Visita 3	145	145	145		
SHH03	Visita 4	145	145			
SHH03	Visita 5					
SHH03	Visita 6				164	1092
SHH03	Visita 7				164	1092
SHH03	Visita 8				147	983
SHH03	Visita 9				147	983
SHH04	Visita 1	128	128	128		
SHH04	Visita 2	128	128	128		
SHH04	Visita 3	128	128	128		
SHH04	Visita 4	115	115	115		
SHH04	Visita 5					
SHH04	Visita 6				144	960

Paciente	Visita	Paclitaxel			Epirubicina Dosis (mg)	Ciclofosfamida Dosis (mg)
		Dosis D1 (mg)	Dosis D8 (mg)	Dosis D15 (mg)		
SHH04	Visita 7				144	960
SHH04	Visita 8				144	960
SHH04	Visita 9				144	960
SHH05	Visita 1	130	130	130		
SHH05	Visita 2	130	130	130		
SHH05	Visita 3	130	135	135		
SHH05	Visita 4	135	135	135		
SHH05	Visita 5					
SHH05	Visita 6				135	1000
SHH05	Visita 7				150	1000
SHH05	Visita 8				150	1000
SHH05	Visita 9				150	1000
SHH06	Visita 1	116	116	116		
SHH06	Visita 2	116	116	116		
SHH06	Visita 3	116	116	116		
SHH06	Visita 4	120	120	120		
SHH06	Visita 5					
SHH06	Visita 6				135	900
SHH06	Visita 7				120	900
SHH06	Visita 8				120	900
SHH06	Visita 9				120	900
SHH07	Visita 1	150	150	150		
SHH07	Visita 2	150	150	150		
SHH07	Visita 3	150	150	150		
SHH07	Visita 4	150	150	150		
SHH07	Visita 5					
SHH07	Visita 6				180	1100
SHH07	Visita 7				180	1100
SHH07	Visita 8				180	1100
SHH07	Visita 9				180	1100
SHH08	Visita 1	147	147	147		
SHH08	Visita 2	147	147	147		
SHH08	Visita 3	147	147	147		
SHH08	Visita 4	147	147	147		
SHH08	Visita 5					
SHH08	Visita 6				162	1080

Paciente	Visita	Paclitaxel			Epirubicina Dosis (mg)	Ciclofosfamida Dosis (mg)
		Dosis D1 (mg)	Dosis D8 (mg)	Dosis D15 (mg)		
SHH08	Visita 7				162	1080
SHH08	Visita 8				159	1062
SHH08	Visita 9				159	1062
SHH09	Visita 1	110	110	110		
SHH09	Visita 2	110	110	110		
SHH09	Visita 3	110	110	110		
SHH09	Visita 4	110	110	110		
SHH09	Visita 5					
SHH09	Visita 6				124	828
SHH09	Visita 7				124	828
SHH09	Visita 8				106	704
SHH09	Visita 9					
SHH10	Visita 1	126	126	126		
SHH10	Visita 2	126	126	126		
SHH10	Visita 3	126	126	126		
SHH10	Visita 4	126	126	126		
SHH10	Visita 5					
SHH10	Visita 6				135	900
SHH10	Visita 7				135	900
SHH10	Visita 8				135	900
SHH10	Visita 9				135	900
SHH11	Visita 1	122	122	122		
SHH11	Visita 2	122	122	122		
SHH11	Visita 3	122	122	122		
SHH11	Visita 4	122	122	122		
SHH11	Visita 5					
SHH11	Visita 6				138	918
SHH11	Visita 7				138	918
SHH11	Visita 8				138	918
SHH11	Visita 9				138	918
SHH12	Visita 1	149	149	149		
SHH12	Visita 2	149	149	149		
SHH12	Visita 3	149	149	149		
SHH12	Visita 4	130	130	130		
SHH12	Visita 5					
SHH12	Visita 6				161	1074

Paciente	Visita	Paclitaxel			Epirubicina Dosis (mg)	Ciclofosfamida Dosis (mg)
		Dosis D1 (mg)	Dosis D8 (mg)	Dosis D15 (mg)		
SHH12	Visita 7				161	1074
SHH12	Visita 8				161	1074
SHH12	Visita 9				161	1074
SHH13	Visita 1	142	142	142		
SHH13	Visita 2	142	142	142		
SHH13	Visita 3	142	142	142		
SHH13	Visita 4	142	142	142		
SHH13	Visita 5					
SHH13	Visita 6				159	1062
SHH13	Visita 7				159	1062
SHH13	Visita 8				159	1062
SHH13	Visita 9				159	1062
SHH14	Visita 1	139	139	139		
SHH14	Visita 2	139	129	139		
SHH14	Visita 3	139	139	139		
SHH14	Visita 4	139	139	139		
SHH14	Visita 5					
SHH14	Visita 6				157	1044
SHH14	Visita 7				157	1044
SHH14	Visita 8				157	1044
SHH14	Visita 9				157	1044
SHH15	Visita 1	120	120	120		
SHH15	Visita 2	120	120	120		
SHH15	Visita 3	120	120	120		
SHH15	Visita 4	120	120	120		
SHH15	Visita 5					
SHH15	Visita 6				140	940
SHH15	Visita 7				140	940
SHH15	Visita 8				140	940
SHH15	Visita 9				140	940
SHH16	Visita 1	145	145	145		
SHH16	Visita 2	145	145	145		
SHH16	Visita 3	145	145	145		
SHH16	Visita 4	123	123	123		
SHH16	Visita 5					
SHH16	Visita 6				158	1056

Paciente	Visita	Paclitaxel			Epirubicina Dosis (mg)	Ciclofosfamida Dosis (mg)
		Dosis D1 (mg)	Dosis D8 (mg)	Dosis D15 (mg)		
SHH16	Visita 7				158	1056
SHH16	Visita 8				158	1056
SHH16	Visita 9				158	1056
SHH17	Visita 1	136	136	136		
SHH17	Visita 2	136	136	136		
SHH17	Visita 3	133	133	133		
SHH17	Visita 4	133	133	133		
SHH17	Visita 5					
SHH17	Visita 6				149	996
SHH17	Visita 7				149	996
SHH17	Visita 8				149	996
SHH17	Visita 9				149	996
SHH18	Visita 1	138	138	138		
SHH18	Visita 2	138	138	138		
SHH18	Visita 3	138	138	138		
SHH18	Visita 4	138	138	138		
SHH18	Visita 5					
SHH18	Visita 6				156	1038
SHH18	Visita 7				156	1038
SHH18	Visita 8				156	1038
SHH18	Visita 9				156	1038
SHH19	Visita 1	129	129	129		
SHH19	Visita 2	129	129	129		
SHH19	Visita 3	129	129	129		
SHH19	Visita 4	129	129	129		
SHH19	Visita 5					
SHH19	Visita 6				145	966
SHH19	Visita 7				145	966
SHH19	Visita 8				145	966
SHH19	Visita 9				145	966
SHH20	Visita 1	135	135	135		
SHH20	Visita 2	135	135	135		
SHH20	Visita 3	135	135	135		
SHH20	Visita 4	135	135	135		
SHH20	Visita 5					
SHH20	Visita 6				152	1014

Paciente	Visita	Paclitaxel			Epirubicina Dosis (mg)	Ciclofosfamida Dosis (mg)
		Dosis D1 (mg)	Dosis D8 (mg)	Dosis D15 (mg)		
SHH20	Visita 7				152	1014
SHH20	Visita 8				152	1014
SHH20	Visita 9				152	1014
SHH21	Visita 1	144	144	144		
SHH21	Visita 2	144	144	144		
SHH21	Visita 3	144	144	144		
SHH21	Visita 4	144	144	144		
SHH21	Visita 5					
SHH21	Visita 6				158	1050
SHH21	Visita 7				126	840
SHH21	Visita 8					
SHH21	Visita 9					
SHH22	Visita 1	134	134	134		
SHH22	Visita 2	134	134	134		
SHH22	Visita 3	134	134	134		
SHH22	Visita 4	134	134	134		
SHH22	Visita 5					
SHH22	Visita 6				151	1008
SHH22	Visita 7				151	1008
SHH22	Visita 8				151	1008
SHH22	Visita 9				151	1008
SHH23	Visita 1	120	120	120		
SHH23	Visita 2	120	120	120		
SHH23	Visita 3	120	120	120		
SHH23	Visita 4	120	120	120		
SHH23	Visita 5					
SHH23	Visita 6				135	900
SHH23	Visita 7				135	900
SHH23	Visita 8				135	900
SHH23	Visita 9				115	765
SHH24	Visita 1	121	121	121		
SHH24	Visita 2	121	121	121		
SHH24	Visita 3	121	121	121		
SHH24	Visita 4	121	121	121		
SHH24	Visita 5					
SHH24	Visita 6				136	906

Paciente	Visita	Paclitaxel			Epirubicina Dosis (mg)	Ciclofosfamida Dosis (mg)
		Dosis D1 (mg)	Dosis D8 (mg)	Dosis D15 (mg)		
SHH24	Visita 7				136	906
SHH24	Visita 8				136	906
SHH24	Visita 9				132	882
SHH25	Visita 1	131	131	131		
SHH25	Visita 2	131	131	131		
SHH25	Visita 3	131	131	131		
SHH25	Visita 4	131	131	131		
SHH25	Visita 5					
SHH25	Visita 6				143	954
SHH25	Visita 7				143	954
SHH25	Visita 8				143	954
SHH25	Visita 9				143	954
SHH26	Visita 1	129	129	129		
SHH26	Visita 2	129	129	129		
SHH26	Visita 3	129	129	129		
SHH26	Visita 4	129	129	129		
SHH26	Visita 5					
SHH26	Visita 6				145	966
SHH26	Visita 7				145	966
SHH26	Visita 8				145	966
SHH26	Visita 9				145	966
SHH27	Visita 1	140	140			
SHH27	Visita 2	218,75	218,75	218,75		
SHH27	Visita 3	218,75	218,75	218,75		
SHH27	Visita 4	218,75	218,75	218,75		
SHH27	Visita 5					
SHH27	Visita 6				156,6	1044
SHH27	Visita 7				156,6	1044
SHH27	Visita 8				156,6	1044
SHH27	Visita 9				156,6	1044
SHH28	Visita 1	115	115	115		
SHH28	Visita 2	115	115	115		
SHH28	Visita 3	115	115	115		
SHH28	Visita 4	115	115	115		
SHH28	Visita 5					
SHH28	Visita 6				130	876

Paciente	Visita	Paclitaxel			Epirubicina Dosis (mg)	Ciclofosfamida Dosis (mg)
		Dosis D1 (mg)	Dosis D8 (mg)	Dosis D15 (mg)		
SHH28	Visita 7				130	876
SHH28	Visita 8				130	880
SHH28	Visita 9				130	876

10.4.5 Interacciones Fármaco-Fármaco y Fármaco-Enfermedad

No se dispone de información suficiente para evaluar este tipo de interacciones.

10.4.6 Exposiciones por Paciente

Tabla 10.63 Duración del tratamiento por paciente.

Paciente	Grupo	Duración del tratamiento (semanas)
SHH01	Grupo experimental	20,0
SHH02	Grupo experimental	19,0
SHH03	Grupo control	19,3
SHH04	Grupo experimental	19,9
SHH06	Grupo experimental	
SHH05	Grupo control	19,0
SHH07	Grupo experimental	19,4
SHH08	Grupo experimental	20,6
SHH09	Grupo control	18,1
SHH10	Grupo experimental	20,3
SHH11	Grupo control	21,0
SHH12	Grupo experimental	23,3
SHH13	Grupo experimental	20,0
SHH14	Grupo control	21,0
SHH15	Grupo experimental	18,9
SHH16	Grupo experimental	20,4
SHH17	Grupo control	20,0
SHH18	Grupo experimental	23,4
SHH19	Grupo experimental	20,0
SHH20	Grupo control	19,7
SHH21	Grupo experimental	17,0
SHH22	Grupo experimental	21,3
SHH23	Grupo control	23,0
SHH24	Grupo experimental	20,6
SHH25	Grupo experimental	23,1
SHH26	Grupo experimental	21,4

Paciente	Grupo	Duración del tratamiento (semanas)
SHH27	Grupo control	20,9
SHH28	Grupo experimental	20,0

10.4.7 Conclusiones de Eficacia

No hay evidencia estadística suficiente como para poder demostrar el objetivo de aumento de la tasa de respuestas completas patológicas en la cohorte de paclitaxel (66% en ambos grupos) con respecto al vismodegib + paclitaxel (53% en el subgrupo N=28 y 56% en el subgrupo N=27). Para ambos subgrupos se ha obtenido un p-valor superior a 0.05, 0.69 en el subgrupo N=28 y 1 en el subgrupo N=27.

11. Evaluación de la Seguridad

11.1 Alcance de la Exposición

La duración del tratamiento fue calculada como el tiempo transcurrido (en semanas) entre la fecha de inicio del tratamiento (C1D1) y la última dosis de tratamiento administrada a la paciente. La duración del tratamiento en las pacientes de grupo control fue de 18.94 semanas de media. En el grupo experimental fue de 20.24 semanas de media (ver Tabla 11.1).

Durante el análisis de los datos, se observó que se registraron una fecha de forma incorrecta produciendo valores extremos en los estadísticos descriptivos. Este caso se corresponde con la paciente SHH19, en la cual se registra el último ciclo de E+C con fecha 27/02/2019, siendo los anteriores ciclos de E+C el 13/02/2018, 30/01/2018 y 16/01/2018. Durante el análisis de los datos se decidió corregir la fecha del último ciclo de E+C por 27/02/2018 ya que había suficiente evidencia de ser un fallo de inserción de datos. (En caso de no corregirse la fecha, este paciente tenía una duración del tratamiento de 72 semanas).

Tabla 11.1 Estadísticos descriptivos de la duración del de las pacientes.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Duración tratamiento			
n	9	19	28
Media (SD)	18.94 (4.52)	20.24 (2.05)	19.82 (3.04)
Mediana (P25, P75)	20 (19.29, 21)	20 (19.64, 20.93)	20 (19.39, 21)
Mín., máx.	(7.43, 23)	(14, 23.43)	(7.43, 23.43)
No disponible	0	0	0

La dosis media de paclitaxel (mg) en las pacientes del grupo control fue de 137,21 mg y de 132,69 mg en el grupo experimental. La dosis media de epirubicina (mg) en el grupo N.º EudraCT: 2014-001287-35

control fue de 145,47 mg y de 148,50 mg en el grupo experimental. La dosis media de ciclofosfamida (mg) en el grupo control fue de 972,54 mg y de 986,12 mg en el grupo experimental.

Tabla 11.2 Estadísticos descriptivos de la dosis de paclitaxel (mg).

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Dosis paclitaxel (mg)			
n	9	19	28
Media (SD)	137.21 (26.97)	132.69 (11.07)	134.12 (17.82)
Mediana (P25, P75)	135 (122, 139)	130.5 (125, 144)	131 (122, 144)
Mín., máx.	(110, 218.75)	(115, 150)	(110, 218.75)

Tabla 11.3 Estadísticos descriptivos de la dosis de epirubicina (mg).

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Dosis epirubicina (mg)			
n	9	19	28
Media (SD)	145.47 (13.36)	148.5 (13.55)	147.53 (13.51)
Mediana (P25, P75)	149 (138, 156.6)	147.5 (140, 159)	149 (138, 157)
Mín., máx.	(106, 164)	(120, 180)	(106, 180)

Tabla 11.4 Estadísticos descriptivos de la dosis de ciclofosfamida (mg).

	Grupo control (Paclitaxel) (N=9)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=19)	Total (N=28)
Dosis ciclofosfamida (mg)			
n	9	19	28
Media (SD)	972.54 (88.51)	986.12 (74.06)	981.76 (78.83)
Mediana (P25, P75)	1000 (918, 1044)	966 (914.5, 1062)	996 (918, 1044)
Mín., máx.	(704, 1092)	(840, 1100)	(704, 1100)

Un total de 9 pacientes (4 del grupo control y 5 del grupo experimental) tuvieron un reajuste de dosis. En la tabla siguiente se muestra toda la información registrada en el CRDe sobre dichos reajustes:

Tabla 11.5 Información sobre reajustes de dosis.

Paciente	Grupo	Reajuste	Fecha del reajuste	Motivo del reajuste	Especificar
SHH03	Control	Otros	23/02/2017	Astenia G2 mantenida	Epirubicina y Ciclofosfamida
SHH04	Experimental	Paclitaxel 70 mg/m ²	14/03/2017	Neurotoxicidad	
SHH06	Experimental	Otros	20/02/2017	Toxicidad	Epirubicina 80mg/m ²
SHH09	Control	Otros	18/07/2017	Toxicidad	Ciclofosfamida (704 mg) y Epirubicina (106 mg)
SHH12	Experimental	Paclitaxel 70 mg/m ²	20/07/2017	Toxicidad hepática	

Paciente	Grupo	Reajuste	Fecha del reajuste	Motivo del reajuste	Especificar
SHH12	Experimental	Vismodegib días alternos	20/07/2017	Toxicidad hepática	
SHH16	Experimental	Otros	17/10/2017	Espasmos musculares	Reducción 15 % de Paclitaxel
SHH21	Experimental	Otros	09/03/2018	Neutropenia grado 3	Epirubicina y ciclofosfamida
SHH23	Control	Otros	29/05/2018	Reducción de un 15% de dosis a criterio clínico y por neutropenia	Epirubicina+Ciclofosfamida
SHH27	Control	Otros	07/06/2018	Pustulosis exantemática aguda generalizada G3	Se cambia el paclitaxel por el nabpaclitaxel 125 mg/m2 por AA

Tabla 11.6 Tabla de frecuencias de los reajustes de dosis.

	Grupo control (Paclitaxel) (N=4)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib) (N=5)
Reajustes, n (%)		
Paclitaxel 70 mg/m ²	0 (0)	2 (40)
Vismodegib días alternos	0 (0)	1 (20)
Ambos	0 (0)	0 (0)
Otros	4 (100)	3 (60)

11.2 Acontecimientos Adversos (AAs)

11.2.1 Breve Resumen de Acontecimientos Adversos

En el CRDe se solicitó la siguiente información sobre cada AA registrado: descripción, fecha de inicio, fecha de fin, intensidad, grave o inesperado, relación con el tratamiento, esperado, evolución y acción tomada. En la sección de apéndices 15.2.7 puede observarse el listado de AA por paciente. Como se podrá observar en dicho listado, muchos de los AA registrados en el CRDe no disponían de toda la información anteriormente comentada. Los resultados de los AA descritos en esta sección, así como las tablas de la sección 13.3 muestran los datos y resultados disponibles en el CRDe.

En las siguientes tablas se muestran los AAs más frecuentes en ambos grupos de tratamiento (con una frecuencia $\geq 50\%$ de las pacientes). La descripción de los AAs fue codificada utilizando el nivel PT y SOC del diccionario médico MedDRA versión 22.0.

Hubo dos AA de la paciente SHH06 que no fueron posibles codificar con el diccionario MedDRA: Hipersensibilidad térmica y Xifoides. De estos AA no se conocía más

información que las fechas de inicio y fin de ambos (véase el apéndice de la sección 15.2.7 para más información).

En el grupo experimental, tratado con paclitaxel y vismodegib, la alopecia fue el AA más frecuente, apareciendo en el 84% de las pacientes. Le siguieron la disgeusia (63%), astenia (58%) y la diarrea (53%).

En el grupo control la alopecia fue también el AA más frecuente, presentándose en el 100% de las pacientes. A este le siguieron la diarrea (78%), neutropenia (67%) e inflamación de mucosa (56%). En la sección 0 pueden encontrarse tablas de todos los AAs registrados a lo largo del estudio.

Tabla 11.7 Estadísticos descriptivos de los AA más frecuentes (≥50%) en el grupo experimental.

Descripción del AE	Nº (%) de pacientes (N=19)
Alopecia	16 (84.21)
Disgeusia	12 (63.16)
Astenia	11 (57.89)
Diarrea	10 (52.63)

Tabla 11.8 Estadísticos descriptivos de los AA más frecuentes (≥50%) en el grupo control.

Descripción del AE	Nº (%) de pacientes (N=9)
Alopecia	9 (100)
Diarrea	7 (77.78)
Neutropenia	6 (66.67)
Inflamación de mucosa	5 (55.56)

Se solicitó el registro del grado CTCAE v4.0 de cada AA registrado en el cuaderno de recogida de datos (ver sección 13.3.1). La mayoría de los AA se clasificaron como grado 1 o grado 2; hubo pocos AA de grado 3 y grado 4.

En el grupo experimental los AA de grado 3 que se registraron fueron: náuseas (11%), astenia, diarrea, estreñimiento, apetito disminuido, gastritis, vómitos, alanina aminotransferasa elevada, neutropenia, gamma glutamiltransferasa elevada y linfopenia (todos ellos con una frecuencia del 5%). Los AA de grado 4 fueron: diarrea, neuropatía periférica, neutropenia y neumonía, todos ellos con una frecuencia del 5%.

En el grupo control los AA de grado 3 fueron: alopecia y náuseas (en el 22% de las pacientes); neutropenia, inflamación de mucosa, estreñimiento, afonía, distrofia de las uñas y pustulosis exantemática generalizada aguda (todos ellos con una frecuencia del 11%). Los AA de grado 4 fueron: la neutropenia (22%).

En las siguientes tablas se muestran la frecuencia absoluta y relativa de los AA más frecuentes de grado I-II y de grado III-IV. En el grupo control los AA más frecuentes de

N.º EudraCT: 2014-001287-35

grado I-II fueron: alopecia, diarrea e inflamación de glucosa. Los de grado III-IV fueron: neutropenia, alopecia y náuseas. En cambio, en el grupo experimental los AA más frecuentes de grado I-II fueron: alopecia, disgeusia, astenia y diarrea, mientras que los de grado III-IV fueron: diarrea, náuseas y neutropenia.

Tabla 11.9 Estadísticos descriptivos de los AA de grado 1 y 2 más frecuentes (≥50%) en ambos grupos.

Descripción del AE	Grupo Control	Grupo Experimental	p-valor
	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=19)	
Alopecia	9 (100)	14 (73.68)	0.24
Astenia	4 (44.44)	10 (52.63)	1.00
Diarrea	6 (66.67)	10 (52.63)	0.77
Disgeusia	3 (33.33)	12 (63.16)	0.28
Inflamación de mucosa	5 (55.56)	4 (21.05)	0.16

Tabla 11.10 Estadísticos descriptivos de los AA de grado 3 y 4 más frecuentes (≥50%) en ambos grupos.

Descripción del AE	Grupo Control	Grupo Experimental	p-valor
	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=19)	
Alopecia	2 (22.22)	0 (0)	0.18
Diarrea	0 (0)	2 (10.53)	0.82
Náuseas	2 (22.22)	2 (10.53)	0.80
Neutropenia	3 (33.33)	2 (10.53)	0.35

Tal y como se aprecia en las tablas, en ninguno de los casos hay evidencia estadística suficiente como para afirmar que la proporción de estos AAs es significativamente distinta entre ambos grupos.

Se clasificaron los AAs según si eran graves o inesperados (ver sección 13.3.2). En el grupo experimental los AA clasificados como graves o inesperados fueron: disgeusia (11%), alopecia (5%), dolor de espalda (5%) y neumonía (5%).

En el grupo control solo hubo una paciente con un AA grave o inesperado, este fue la alopecia.

Cada AA fue clasificado en 5 categorías según la relación con el tratamiento: no relacionado, improbable, probable, posible y seguro. Los resultados de dicha clasificación se pueden ver en la sección 13.3.3.

En el grupo experimental se registraron los siguientes AAs con una relación con el tratamiento posible o segura: disgeusia, apetito disminuido, epistaxis, edema periférico,

mareo, molestia musculoesquelética, sequedad nasal, ansiedad, colitis, dermatitis atópica, disfagia, dolor, dolor musculoesquelético, herpes oral, hiperglucemia, infección del tracto urinario y molestias en las uñas (la frecuencia de todos ellos fue de 5%, produciéndose en 1 paciente cada evento registrado).

En el grupo control los AAs clasificados con una relación posible fueron: alopecia, disgeusia, apetito disminuido, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, anemia, dispepsia y pápula (todos ellos con una incidencia en 11% de las pacientes). Los AA clasificados con una relación segura fueron: con un 22%, alopecia, diarrea y astenia. Con un 11%, inflamación de mucosa, neurotoxicidad y pustulosis exantemática generalizada aguda.

Los AAs esperados más frecuentes en el grupo experimental fueron la alopecia (58%), disgeusia (37%), astenia (26%) y náuseas (26%). Los AAs no esperados más frecuentes en esta cohorte fueron el apetito disminuido (16%) y el insomnio (16%) (ver la sección 13.3.4.1 para más detalle). En el grupo control, los AAs esperados más frecuentes fueron la alopecia (89%), neutropenia (56%), diarrea (44%), inflamación de mucosa (44%) y neurotoxicidad (44%). Los no esperados más frecuentes en este grupo fueron la diarrea (22%), dolor en la zona superior del abdomen (22%), tos (22%) y catarro (22%) (ver sección 13.3.4.3).

La alopecia y la diarrea (58% y 47% respectivamente) fueron los AAs que resultaron resueltos en las pacientes del grupo experimental casi en la mayoría de las pacientes. En el grupo control los AAs que fueron resueltos en la mayoría de las pacientes fueron la alopecia (78%), la diarrea (67%), neutropenia (67%) y la inflamación de mucosa (56%) (ver sección 13.3.5 para mayor detalle sobre la evolución de los AAs).

En el grupo experimental, hubo una paciente (SHH25) que experimentó dos AAs que ocasionaron la hospitalización/prolongación del evento, fueron una neumonía y diarrea. Los AAs en los que se ha indicado que la acción tomada fue la interrupción del tratamiento en este grupo de pacientes fueron: disgeusia (5%), astenia (5%), náuseas (5%), apetito disminuido (5%), neutropenia (5%) y trombocitopenia (5%). No obstante, los primeros 4 (disgeusia, astenia, náuseas y apetito disminuido) pertenecen a la misma paciente (SHH21) y realmente la interrupción del tratamiento fue por decisión de la paciente y no por protocolo ni criterio médico. Otros eventos necesitaron la administración de medicación concomitante y muchos de ellos no requirieron de ninguna acción, como la alopecia en el 74% de las pacientes. Véase para mayor detalle la sección 13.3.6.1. En las pacientes del grupo control no hubo ningún AA que ocasionara hospitalización/prolongación. Solo una paciente tuvo un AA (pustulosis exantemática

generalizada aguda) que ocasionó la interrupción del tratamiento. Este AA fue clasificado con una relación segura con el tratamiento. Ver sección 13.3.6.3 para más detalle.

11.2.2 Muestra de Acontecimientos Adversos

Ver apéndice 15.2.7 el listado de acontecimientos adversos por paciente.

11.2.3 Análisis de Acontecimientos Adversos

Ver sección 11.2.1 y tablas resumen en la sección 13.3.

11.2.4 Lista de Acontecimientos Adversos por Paciente

Ver apéndice 15.2.7 el listado de acontecimientos adversos por paciente.

11.3 Muertes, Otros Acontecimientos Adversos Graves (AAG), y Otros Acontecimientos Adversos Significativos

11.3.1 Listado de Muertes, otros Acontecimientos Adversos Graves, y otros Acontecimientos Adversos Significativos

11.3.1.1. Muertes

No se registró ningún fallecimiento durante el estudio.

11.3.1.2. Otros Acontecimientos Adversos Graves

Ver los acontecimientos adversos graves (AAG) en la sección 13.3.7.

11.3.1.3. Otros Acontecimientos Adversos Significativos

No aplica.

11.3.2 Descripciones de Muertes, otros Acontecimientos Adversos Graves, y otros Acontecimientos Graves Significativos

No aplica

11.3.3 Análisis y Discusión de las Muertes, otros Acontecimientos Adversos Graves, y otros Acontecimientos Adversos Significativos

Véase apartados anteriores sobre AA y sección 14.3.

11.4 Evaluación Clínica de Laboratorio

11.4.1 Listado de las Medidas de Laboratorio Individuales por Paciente (16.2.8) y cada valor de Laboratorio Anormal (14.3.4)

Estos listados no se envían con el Informe Final, pero están disponibles en el momento en que se solicite.

11.4.2 Evaluación de Cada Parámetro de Laboratorio

11.4.2.1. Valores de Laboratorio a lo largo del Tiempo

A continuación, se presentan tablas por visita y parámetro de laboratorio mostrando por cada grupo de tratamiento la media y desviación típica.

Tabla 11.11 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de los hematíes ($\times 10^{12}/L$).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	4.466	0.372	4.462	0.400
Visita 2	4.312	0.311	3.972	0.337
Visita 3	4.052	0.260	3.820	0.298
Visita 4	3.969	0.164	3.662	0.363
Visita 5	3.841	0.258	3.624	0.364
Visita 6	3.962	0.250	3.852	0.385
Visita 7	3.822	0.177	3.589	0.402
Visita 8	3.537	0.383	3.537	0.383
Visita 9	3.487	0.362	3.487	0.362

Tabla 11.9 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la hemoglobina (g/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	12.775	1.411	13.012	0.807
Visita 2	12.238	1.385	11.850	0.743
Visita 3	11.667	1.151	11.642	0.771
Visita 4	11.600	0.698	11.172	0.770
Visita 5	11.311	0.420	11.205	0.834
Visita 6	11.589	0.928	11.782	0.901
Visita 7	11.333	0.823	11.058	0.901
Visita 8	10.933	0.844	10.933	0.844
Visita 9	10.700	0.807	10.700	0.807

Tabla 11.10 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores del hematocrito (%).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	17.533	20.492	23.526	20.347
Visita 2	25.557	19.070	23.256	18.068
Visita 3	24.528	18.321	22.546	17.548
Visita 4	24.071	17.835	23.212	16.140
Visita 5	23.637	17.509	27.274	14.526
Visita 6	19.293	18.503	30.744	13.793
Visita 7	23.416	17.461	28.808	12.953
Visita 8	28.185	13.114	28.185	13.114
Visita 9	27.679	12.826	27.679	12.826

Tabla 11.11 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de las plaquetas ($\times 10^9/L$).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	231.889	62.705	272.789	44.981
Visita 2	310.444	27.776	310.526	57.158
Visita 3	284.667	35.111	302.579	54.360
Visita 4	318.667	48.337	308.632	66.041
Visita 5	318.111	50.996	327.316	73.120
Visita 6	268.667	50.237	287.421	58.322
Visita 7	226.333	106.108	236.316	112.511
Visita 8	223.556	63.870	223.556	63.870
Visita 9	231.944	72.979	231.944	72.979

Tabla 11.15 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de los leucocitos ($\times 10^3/mm^3$).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	5.926	0.857	7.329	2.829
Visita 2	5.140	1.366	5.678	2.641
Visita 3	5.040	1.455	5.297	1.895
Visita 4	5.368	1.205	5.568	2.017
Visita 5	5.311	1.254	5.814	2.367
Visita 6	6.307	1.440	7.267	2.202
Visita 7	6.056	1.221	5.737	1.966
Visita 8	6.449	2.301	6.449	2.301
Visita 9	6.401	2.580	6.401	2.580

Tabla 11.12 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de los neutrófilos ($\times 10^3/mm^3$).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	3.308	0.725	4.636	2.208
Visita 2	2.354	0.586	3.131	1.455
Visita 3	2.601	1.328	3.161	1.327
Visita 4	2.747	1.006	3.413	1.363
Visita 5	2.722	0.801	3.354	1.386
Visita 6	3.784	1.705	4.298	1.456
Visita 7	3.312	1.151	3.256	1.485
Visita 8	4.206	1.897	4.206	1.897
Visita 9	4.252	2.193	4.252	2.193

Tabla 11.13 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de los linfocitos ($\times 10^3/mm^3$).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	2.027	0.430	2.110	0.643
Visita 2	2.300	0.812	1.666	0.685
Visita 3	1.984	0.547	1.566	0.540
Visita 4	2.087	0.438	1.564	0.654
Visita 5	2.057	0.368	1.775	0.814
Visita 6	2.102	0.426	2.072	0.695
Visita 7	1.950	0.524	1.669	0.676
Visita 8	1.613	0.728	1.613	0.728
Visita 9	1.212	0.386	1.212	0.386

Tabla 11.14 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de los monocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	0.427	0.114	0.542	0.189
Visita 2	0.398	0.103	0.305	0.127
Visita 3	0.382	0.128	0.379	0.186
Visita 4	0.422	0.164	0.397	0.162
Visita 5	0.437	0.201	0.489	0.229
Visita 6	0.557	0.125	0.661	0.205
Visita 7	0.600	0.200	0.645	0.209
Visita 8	0.779	0.272	0.779	0.272
Visita 9	0.778	0.356	0.778	0.356

Tabla 11.15 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de los eosinófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	0.135	0.121	0.147	0.091
Visita 2	0.092	0.074	0.101	0.080
Visita 3	0.083	0.063	0.173	0.125
Visita 4	0.096	0.076	0.166	0.089
Visita 5	0.099	0.053	0.154	0.111
Visita 6	0.118	0.103	0.214	0.116
Visita 7	0.070	0.123	0.072	0.056
Visita 8	0.046	0.065	0.046	0.065
Visita 9	0.036	0.046	0.036	0.046

Tabla 11.20 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la glucosa (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	89.333	6.042	97.579	18.103	0.09

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 2	90.875	7.954	101.211	14.184	0.02
Visita 3	93.125	8.610	102.368	18.307	0.09
Visita 4	95.750	10.082	102.778	18.181	0.22
Visita 5	100.125	13.611	95.722	13.288	0.46
Visita 6	87.286	9.945	94.000	10.765	0.16
Visita 7	93.000	14.203	94.778	12.288	0.76
Visita 8	92.556	18.170	92.556	18.170	0.51
Visita 9	93.278	14.409	93.278	14.409	0.25

Tabla 11.21 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la urea (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	31.667	10.464	32.947	11.321
Visita 2	31.222	6.888	30.447	11.124
Visita 3	27.556	6.167	29.474	9.868
Visita 4	29.333	8.471	26.500	6.635
Visita 5	30.333	9.220	29.947	10.757
Visita 6	28.500	7.010	25.676	7.170
Visita 7	26.222	6.476	26.152	9.910
Visita 8	27.639	10.212	27.639	10.212
Visita 9	23.994	9.036	23.994	9.036

Tabla 11.16 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la creatinina (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	0.690	0.113	0.726	0.090
Visita 2	0.687	0.120	0.676	0.088
Visita 3	0.629	0.119	0.644	0.090
Visita 4	0.636	0.176	0.673	0.121
Visita 5	0.636	0.097	0.662	0.078
Visita 6	0.638	0.115	0.666	0.071
Visita 7	0.591	0.089	0.638	0.092
Visita 8	0.591	0.079	0.591	0.079
Visita 9	0.591	0.119	0.591	0.119

Tabla 11.17 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la GOT (UI/L).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	23.778	8.913	18.895	4.370	0.15
Visita 2	17.778	2.386	17.222	6.394	0.75

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 3	23.143	11.539	23.312	7.989	0.97
Visita 4	20.778	7.949	26.562	10.838	0.14
Visita 5	19.750	3.240	25.588	11.440	0.07
Visita 6	20.857	7.335	20.938	5.507	0.98
Visita 7	17.875	7.549	21.222	7.758	0.32
Visita 8	19.471	5.980	19.471	5.980	0.71
Visita 9	22.882	10.971	22.882	10.971	0.24

Tabla 11.18 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la GPT (UI/L).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	22.222	10.244	17.556	4.792	0.22
Visita 2	18.222	3.528	19.333	7.187	0.59
Visita 3	27.333	16.140	35.000	17.335	0.28
Visita 4	18.500	3.117	25.667	6.457	0.00
Visita 5	22.000	10.114	27.000	14.922	0.34
Visita 6	22.625	16.492	23.647	12.349	0.88
Visita 7	23.125	13.485	23.125	10.385	1.00
Visita 8	23.875	8.156	23.875	8.156	0.48
Visita 9	26.438	12.415	26.438	12.415	0.91

Tabla 11.19 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la LDH (UI/L).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	221.000	58.605	212.611	58.183	0.73
Visita 2	212.143	51.077	196.824	40.601	0.50
Visita 3	242.556	82.180	211.053	52.896	0.32
Visita 4	223.250	44.326	223.353	46.630	1.00
Visita 5	203.000	29.424	225.941	35.323	0.09
Visita 6	184.000	66.549	254.118	77.811	0.06
Visita 7	226.875	43.695	252.647	56.388	0.23
Visita 8	275.267	92.638	275.267	92.638	0.31
Visita 9	264.000	70.773	264.000	70.773	0.89

Tabla 11.20 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la bilirrubina total (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	0.350	0.214	0.433	0.148	0.32
Visita 2	0.353	0.206	0.278	0.085	0.32
Visita 3	0.332	0.147	0.304	0.165	0.67

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 4	0.364	0.233	0.324	0.154	0.65
Visita 5	0.293	0.166	0.319	0.138	0.69
Visita 6	0.361	0.116	0.326	0.113	0.49
Visita 7	0.223	0.131	0.215	0.114	0.87
Visita 8	0.194	0.114	0.194	0.114	0.17
Visita 9	0.213	0.129	0.213	0.129	0.41

Tabla 11.21 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la bilirrubina directa (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	0.140	0.070	0.189	0.058	0.17
Visita 2	0.090	--	0.126	0.033	--
Visita 3	0.162	0.086	0.152	0.054	0.81
Visita 4	0.138	0.032	0.149	0.037	0.59
Visita 5	0.103	0.019	0.136	0.060	0.14
Visita 6	0.100	--	0.143	0.038	--
Visita 7	0.102	0.053	0.107	0.051	0.89
Visita 8	0.105	0.041	0.105	0.041	0.23
Visita 9	0.104	0.030	0.104	0.030	0.84

Tabla 11.22 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la bilirrubina indirecta (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	0.180	0.156	0.258	0.134	0.32
Visita 2	0.130	--	0.154	0.056	--
Visita 3	0.195	0.059	0.188	0.137	0.89
Visita 4	0.160	0.055	0.190	0.138	0.59
Visita 5	0.140	0.030	0.151	0.106	0.78
Visita 6	0.240	--	0.198	0.089	--
Visita 7	0.100	0.104	0.114	0.094	0.82
Visita 8	0.093	0.061	0.093	0.061	0.18
Visita 9	0.112	0.084	0.112	0.084	0.18

Tabla 11.23 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la fosfatasa alcalina (U/L).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	64.333	15.596	61.944	17.322	0.72
Visita 2	56.500	14.861	55.333	12.880	0.86
Visita 3	60.000	16.210	62.235	19.753	0.76
Visita 4	56.778	13.036	67.824	21.617	0.12
Visita 5	56.333	16.047	70.125	25.322	0.11

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 6	64.143	15.389	71.176	25.547	0.58
Visita 7	72.667	13.370	76.667	23.699	0.59
Visita 8	78.467	20.128	78.467	20.128	0.11
Visita 9	80.667	19.716	80.667	19.716	0.18

Tabla 11.30 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores del sodio (mEq/L).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	139.667	2.121	140.684	3.575
Visita 2	139.000	3.674	140.579	2.090
Visita 3	140.222	4.790	140.895	2.664
Visita 4	140.778	3.930	141.556	2.229
Visita 5	141.222	1.302	141.737	2.513
Visita 6	141.500	2.330	143.611	2.682
Visita 7	141.000	1.690	142.684	1.945
Visita 8	141.882	3.080	141.882	3.080
Visita 9	142.882	3.498	142.882	3.498

Tabla 11.31 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores del potasio (mEq/L).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	4.123	0.323	4.168	0.471
Visita 2	4.313	0.373	4.232	0.516
Visita 3	4.287	0.253	4.247	0.326
Visita 4	4.282	0.408	4.117	0.264
Visita 5	4.332	0.274	4.063	0.332
Visita 6	4.035	0.435	4.122	0.356
Visita 7	4.246	0.404	3.958	0.291
Visita 8	4.017	0.290	4.017	0.290
Visita 9	4.183	0.345	4.183	0.345

Tabla 11.24 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores del cloro (mEq/L).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	100.000	5.598	101.471	4.274
Visita 2	100.333	2.517	102.000	2.138
Visita 3	101.000	3.286	102.588	3.043
Visita 4	100.000	2.380	102.750	2.352
Visita 5	101.400	2.608	102.938	3.043
Visita 6	101.667	2.944	103.000	3.633
Visita 7	100.125	2.532	102.692	3.172

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 8	102.438	2.756	102.438	2.756
Visita 9	103.188	2.287	103.188	2.287

Tabla 11.25 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores del colesterol (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	226.000	32.276	201.444	39.916	0.10
Visita 2	221.250	31.667	202.556	32.634	0.19
Visita 3	223.333	34.993	205.000	38.246	0.23
Visita 4	224.889	17.367	202.471	34.744	0.04
Visita 5	220.889	24.225	202.375	41.079	0.17
Visita 6	232.571	35.331	207.467	35.721	0.15
Visita 7	225.714	46.241	190.625	35.115	0.11
Visita 8	195.529	32.446	195.529	32.446	0.17
Visita 9	197.882	29.688	197.882	29.688	0.21

Tabla 11.26 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores del HDL colesterol (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	64.222	14.368	65.556	15.378	0.83
Visita 2	58.750	9.618	59.778	12.823	0.82
Visita 3	58.222	12.132	58.500	16.140	0.96
Visita 4	55.000	7.348	59.529	14.009	0.29
Visita 5	56.000	14.213	54.625	16.350	0.83
Visita 6	59.429	10.130	59.429	18.007	1.00
Visita 7	46.286	7.910	49.000	14.086	0.57
Visita 8	48.765	11.718	48.765	11.718	0.56
Visita 9	52.000	14.387	52.000	14.387	0.70

Tabla 11.27 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores del LDL colesterol (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	150.000	26.000	116.857	37.160	0.03
Visita 2	144.714	17.867	125.929	32.348	0.10
Visita 3	143.222	23.509	125.667	38.865	0.16
Visita 4	149.000	13.611	128.857	36.051	0.07
Visita 5	146.625	14.322	135.667	36.360	0.36
Visita 6	158.000	26.061	129.900	43.575	0.13
Visita 7	151.667	37.543	113.300	33.143	0.07
Visita 8	121.538	35.054	121.538	35.054	0.09
Visita 9	123.455	31.929	123.455	31.929	0.25

Tabla 11.28 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de los triglicéridos (mg/dL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		p-valor
	Media	SD	Media	SD	
Visita 1	107.000	55.527	94.111	39.663	0.55
Visita 2	112.500	37.037	114.056	64.411	0.94
Visita 3	108.889	32.355	107.167	54.042	0.92
Visita 4	104.556	25.962	88.235	37.198	0.21
Visita 5	107.222	45.395	116.500	61.430	0.67
Visita 6	100.571	29.899	131.467	71.781	0.17
Visita 7	178.714	54.018	148.812	67.864	0.28
Visita 8	141.875	63.534	141.875	63.534	0.95
Visita 9	149.588	56.735	149.588	56.735	0.53

Tabla 11.29 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores de la CEA (ng/mL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	1.736	1.050	1.704	1.076
Visita 2	--	--	--	--
Visita 3	--	--	--	--
Visita 4	--	--	--	--
Visita 5	3.533	2.055	1.900	0.913
Visita 6	--	--	--	--
Visita 7	--	--	--	--
Visita 8	--	--	--	--
Visita 9	1.769	1.084	1.769	1.084

Tabla 11.30 Estadísticos descriptivos (media/desviación estándar) de los valores del CA15.3 (UI/mL).

Visita	Grupo control (Paclitaxel)		Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	
	Media	SD	Media	SD
Visita 1	18.132	8.318	21.092	9.876
Visita 2	--	--	--	--
Visita 3	--	--	--	--
Visita 4	--	--	--	--
Visita 5	34.467	13.417	24.283	7.818
Visita 6	--	--	--	--
Visita 7	--	--	--	--
Visita 8	--	--	--	--
Visita 9	34.446	11.746	34.446	11.746

11.4.2.2. Cambios Individuales del paciente

Las siguientes tablas muestran la frecuencia de pacientes que tienen valores dentro y fuera de los rangos normales (por debajo o por encima). Se presentan datos en global de todas las visitas y también según la fase del tratamiento: fase del paclitaxel y primer ciclo de antraciclinas, en las visitas de la 1 a la 6, o fase del resto de ciclos de las antraciclinas, a partir de la cual empieza a hacer efecto el tratamiento, en las visitas de la 7 a la 9).

Tabla 11.31 Recuento y porcentaje (%) global de todas las visitas de cada parámetro en cada nivel (bajo, normal y alto) para ambos grupos.

Parámetro	Grupo control (Paclitaxel)			Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		
	Bajo	Normal	Alto	Bajo	Normal	Alto
Hematíes	69 (86.25)	11 (13.75)	0 (0.00)	150 (90.91)	15 (9.09)	0 (0.00)
Hemoglobina	65 (84.42)	12 (15.58)	0 (0.00)	152 (93.25)	11 (6.75)	0 (0.00)
Hematocrito	71 (89.87)	8 (10.13)	0 (0.00)	160 (94.67)	9 (5.33)	0 (0.00)
Plaquetas	4 (4.94)	76 (93.83)	1 (1.23)	1 (0.57)	168 (96.55)	5 (2.87)
Leucocitos	6 (7.59)	73 (92.41)	0 (0.00)	33 (19.19)	133 (77.33)	6 (3.49)
Neutrófilos	24 (30.38)	55 (69.62)	0 (0.00)	25 (14.45)	141 (81.50)	7 (4.05)
Linfocitos	10 (12.35)	69 (85.19)	2 (2.47)	64 (37.65)	104 (61.18)	2 (1.18)
Monocitos	3 (3.53)	76 (89.41)	6 (7.06)	19 (10.27)	148 (80.00)	18 (9.73)
Eosinófilos	24 (30.77)	54 (69.23)	0 (0.00)	30 (17.86)	138 (82.14)	0 (0.00)
Glucosa	2 (2.56)	70 (89.74)	6 (7.69)	3 (1.53)	162 (82.65)	31 (15.82)
Urea	0 (0.00)	79 (94.05)	5 (5.95)	2 (1.14)	163 (93.14)	10 (5.71)
Creatinina	9 (11.39)	70 (89.74)	0 (0.00)	7 (4.35)	154 (92.77)	0 (0.00)
GOT	0 (0.00)	71 (95.95)	3 (4.05)	0 (0.00)	154 (92.77)	12 (7.23)
GPT	0 (0.00)	75 (90.36)	8 (9.64)	2 (1.21)	144 (87.27)	19 (11.52)
LDH	1 (0.95)	72 (68.57)	32 (30.48)	1 (0.46)	153 (70.51)	63 (29.03)
Bilirrubina total	4 (5.19)	73 (94.81)	0 (0.00)	5 (3.12)	155 (96.88)	0 (0.00)
Bilirrubina directa	0 (0.00)	33 (100)	0 (0.00)	0 (0.00)	101 (100)	0 (0.00)
Bilirrubina indirecta	3 (18.75)	13 (81.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	45 (100)	0 (0.00)

Parámetro	Grupo control (Paclitaxel)			Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)		
	Bajo	Normal	Alto	Bajo	Normal	Alto
Fosfatasa alcalina	3 (3.90)	74 (96.10)	0 (0.00)	2 (1.20)	152 (91.02)	13 (7.78)
Sodio	1 (1.20)	78 (93.98)	4 (4.82)	1 (0.57)	164 (93.18)	11 (6.25)
Potasio	0 (0.00)	78 (98.73)	1 (1.27)	3 (1.74)	164 (95.35)	5 (2.91)
Cloro	17 (29.82)	40 (70.18)	0 (0.00)	17 (11.89)	125 (87.41)	1 (0.70)
Colesterol	0 (0.00)	66 (57.39)	49 (42.61)	5 (3.42)	94 (64.38)	47 (32.19)
HDL-Colesterol	1 (1.09)	73 (79.35)	18 (19.57)	19 (11.11)	131 (76.61)	21 (12.28)
LDL-Colesterol	1 (0.85)	64 (54.24)	53 (44.92)	10 (6.06)	106 (64.24)	49 (29.70)
Triglicéridos	9 (11.54)	57 (73.08)	12 (15.38)	17 (14.78)	81 (70.43)	17 (14.78)
CEA	0 (0.00)	4 (100)	0 (0.00)	0 (0.00)	16 (100)	0 (0.00)
CA15.3	0 (0.00)	4 (100)	1 (20.00)	0 (0.00)	17 (65.38)	9 (34.62)

Tabla 11.40 Recuento y porcentaje (%) de valores altos de cada parámetro para ambos grupos desde la visita 1 hasta la 6.

Parámetro	Grupo control (Paclitaxel)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	p-valor
Glucosa	3 (15.00)	3 (20.00)	1.00
GOT	2 (10.53)	0 (0.00)	0.68
GPT	2 (10.53)	0 (0.00)	0.68
LDH	6 (26.09)	2 (14.29)	0.66
Bilirrubina total	0 (0.00)	0 (0.00)	--
Bilirrubina directa	0 (0.00)	0 (0.00)	--
Bilirrubina indirecta	0 (0.00)	0 (0.00)	--
Fosfatasa alcalina	0 (0.00)	0 (0.00)	--
Colesterol	10 (45.45)	3 (33.33)	0.82

HDL-Colesterol	3 (15.00)	3 (20.00)	1.00
LDL-Colesterol	10 (38.46)	3 (20.00)	0.38
Triglicéridos	2 (14.29)	0 (0.00)	0.87

Tabla 11.41 Recuento y porcentaje (%) de valores altos de cada parámetro para ambos grupos desde la visita 6 hasta la 9.

Parámetro	Grupo control (Paclitaxel)	Grupo experimental (Paclitaxel+Vismodegib)	p-valor
Glucosa	2 (18.18)	1 (14.29)	1.00
GOT	0 (0.00)	0 (0.00)	--
GPT	1 (10.00)	0 (0.00)	1.00
LDH	3 (27.27)	1 (16.67)	1.00
Bilirrubina total	0 (0.00)	0 (0.00)	--
Bilirrubina directa	0 (0.00)	0 (0.00)	--
Bilirrubina indirecta	0 (0.00)	0 (0.00)	--
Fosfatasa alcalina	0 (0.00)	0 (0.00)	--
Colesterol	3 (37.50)	3 (50.00)	1.00
HDL-Colesterol	1 (11.11)	1 (16.67)	1.00
LDL-Colesterol	4 (36.36)	2 (28.57)	1.00
Triglicéridos	3 (37.50)	0 (0.00)	0.63

Tabla 11.42 Recuento (N) de pacientes que están dentro y fuera de rango (bajo, normal y alto) de cada parámetro de hematología para cada visita del grupo control.

Visita	Nivel	Hematías	Hemoglobina	Hematocrito	Plaquetas	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Eosinófilos
Visita 1	Bajo	6	4	8	1	0	0	0	1	1
	Normal	3	4	1	8	9	9	9	8	7
	Alto	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visita 2	Bajo	7	6	8	0	1	6	0	1	1
	Normal	2	2	1	9	8	3	9	8	8
	Alto	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Visita 3	Bajo	7	8	8	0	3	5	1	1	1
	Normal	2	1	1	9	6	4	8	8	8
	Alto	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Visita 4	Bajo	8	8	8	0	0	5	0	0	0
	Normal	1	1	1	9	9	4	9	9	9
	Alto	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visita 5	Bajo	9	9	9	0	1	3	0	0	1
	Normal	0	0	0	9	8	6	9	9	8
	Alto	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Visita 6	Bajo	8	8	8	0	0	1	0	0	1
	Normal	1	1	1	9	9	8	9	9	8
	Alto	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visita 7	Bajo	8	8	8	1	0	2	0	0	5
	Normal	1	1	1	8	8	6	8	8	3
	Alto	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visita 8	Bajo	8	6	6	2	0	0	4	0	7
	Normal	0	1	1	6	8	8	4	8	1
	Alto	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Visita 9	Bajo	8	8	8	0	1	2	5	0	7
	Normal	1	1	1	9	8	7	4	9	2
	Alto	0	0	0	1	0	0	0	2	0

Tabla 11.43 Recuento (N) de pacientes que están dentro y fuera de rango (bajo, normal y alto) de cada parámetro de hematología para cada visita del grupo experimental.

Visita	Nivel	Hematíes	Hemoglobina	Hematocrito	Plaquetas	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Eosinófilos
Visita 1	Bajo	8	9	13	0	0	2	3	1	1
	Normal	10	8	6	19	18	16	15	18	18
	Alto	0	0	0	0	2	3	0	1	0
Visita 2	Bajo	16	16	17	0	5	4	6	7	3
	Normal	2	2	2	19	14	14	13	12	16
	Alto	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Visita 3	Bajo	18	18	18	0	7	4	8	5	0
	Normal	0	1	1	19	12	15	11	14	19
	Alto	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Visita 4	Bajo	19	18	19	0	4	2	8	3	0
	Normal	0	0	0	19	15	17	11	16	19
	Alto	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Visita 5	Bajo	18	19	19	0	5	4	8	2	2
	Normal	1	0	0	19	14	15	11	17	17
	Alto	0	0	0	1	1	0	1	1	0
Visita 6	Bajo	17	17	19	0	1	0	4	1	0
	Normal	2	0	0	19	18	19	15	17	18
	Alto	0	0	0	0	1	0	1	2	0
Visita 7	Bajo	18	19	19	1	4	5	8	0	6
	Normal	0	0	0	18	15	14	11	19	13
	Alto	0	0	0	1	0	0	0	2	0
Visita 8	Bajo	18	18	18	0	3	1	6	0	8
	Normal	0	0	0	18	13	16	12	17	10
	Alto	0	0	0	0	0	1	0	6	0
Visita 9	Bajo	18	18	18	0	4	3	13	0	10
	Normal	0	0	0	18	14	15	5	18	8
	Alto	0	0	0	1	1	2	0	6	0

Tabla 11.32 Recuento (N) de pacientes que están dentro y fuera de rango (bajo, normal y alto) de cada parámetro de bioquímica para cada visita del grupo control.

Visita	Nivel	Gluc	Urea	Creat	GOT	GPT	LDH	Bil.T	Bil.D	Bil.I	FA	S	P	Cl	C	HDL	LDL	Triglicéridos	CEA	CA15.3
Visita 1	Bajo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0
	Normal	9	9	9	9	9	9	9	6	2	9	9	9	4	8	9	7	6	2	2
	Alto	0	2	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	5	4	5	1	0	0
Visita 2	Bajo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Normal	8	9	9	9	9	7	9	1	1	8	9	9	2	7	8	7	7	0	0
	Alto	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	5	2	6	1	0	0
Visita 3	Bajo	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	1	0	0
	Normal	8	9	8	7	9	9	8	5	2	8	8	8	4	8	9	9	7	0	0
	Alto	1	0	0	1	2	4	0	0	0	0	2	0	0	7	2	7	0	0	0
Visita 4	Bajo	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	Normal	8	9	7	9	8	8	9	4	2	8	9	9	5	8	9	9	7	0	0
	Alto	1	2	0	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	7	2	8	0	0	0
Visita 5	Bajo	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	Normal	8	9	8	8	8	9	9	4	2	8	9	9	4	8	9	8	6	1	1
	Alto	1	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	7	2	7	1	0	0
Visita 6	Bajo	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	Normal	7	8	7	7	8	5	8	1	1	7	8	8	5	7	7	6	5	0	0
	Alto	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	5	3	6	0	0	0
Visita 7	Bajo	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0
	Normal	7	9	8	8	8	8	7	4	1	9	8	9	5	6	6	6	6	0	0
	Alto	1	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	4	0	5	3	0	0
Visita 8	Bajo	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0
	Normal	8	8	8	7	7	9	7	4	1	9	9	9	5	7	8	6	6	0	0
	Alto	1	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	5	2	5	3	0	0
Visita 9	Bajo	1	0	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	Normal	7	9	6	7	9	8	7	4	1	8	9	8	6	7	8	6	7	1	1
	Alto	1	0	0	0	2	6	0	0	0	0	0	1	0	4	1	4	3	0	1

Gluc: Glucosa; Crea: Creatinina

Bil.T: Bilirrubina total; Bil.D: Bilirrubina directa

Bil.I: Bilirrubina indirecta; FA: Fosfatasa alcalina

S: Socio; P: Potasio

Cl: Cloro; C: Colesterol

Tabla 11.33 Recuento (N) de pacientes que están dentro y fuera de rango (bajo, normal y alto) de cada parámetro de bioquímica para cada visita del grupo experimental.

Visita	Nivel	Gluc	Urea	Creat	GOT	GPT	LDH	Bil.T	Bil.D	Bil.I	FA	S	P	Cl	C	HDL	LDL	Triglicéridos	CEA	CA15.3
Visita 1	Bajo	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	4	1	0	1	3	0	0
	Normal	19	19	18	19	17	18	18	13	5	18	18	18	13	11	18	13	9	5	6
	Alto	3	2	0	0	0	3	0	0	0	0	1	1	1	6	5	5	0	0	1
Visita 2	Bajo	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	1	0	3	0	0
	Normal	19	19	17	18	18	17	19	10	5	17	19	19	12	12	17	14	9	0	0
	Alto	4	2	0	0	1	2	0	0	0	0	1	2	0	5	2	5	3	0	0
Visita 3	Bajo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	2	2	0	0
	Normal	19	19	18	16	17	19	18	13	5	17	19	19	14	13	16	16	10	0	0
	Alto	6	2	0	2	6	6	0	0	0	1	0	1	0	8	2	9	1	0	0
Visita 4	Bajo	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	2	0	0
	Normal	17	18	17	16	12	17	18	9	5	17	18	18	15	11	15	13	9	0	0
	Alto	6	0	0	3	0	5	0	0	0	1	0	0	0	6	3	7	0	0	0
Visita 5	Bajo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	4	1	2	0	0
	Normal	18	19	18	17	16	17	17	10	6	15	19	18	15	9	12	11	8	5	5
	Alto	3	1	0	2	3	7	0	0	0	2	0	0	0	4	2	5	1	0	3
Visita 6	Bajo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	2	1	0	0
	Normal	18	17	17	16	17	17	18	12	5	17	18	18	14	8	12	8	8	0	0
	Alto	2	0	0	0	3	9	0	0	0	2	3	0	0	4	2	3	1	0	0
Visita 7	Bajo	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	2	2	2	1	0	0
	Normal	18	18	18	18	16	17	16	10	5	18	19	18	12	8	13	8	9	0	0
	Alto	2	1	0	2	2	10	0	0	0	2	2	0	0	4	2	3	2	0	0
Visita 8	Bajo	1	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	1	0	3	1	2	0	0
	Normal	17	18	16	17	16	14	16	12	5	15	17	18	15	11	14	12	9	0	0
	Alto	3	1	0	1	1	10	0	0	0	2	2	0	0	6	2	7	6	0	0
Visita 9	Bajo	1	1	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	3	0	1	0	0
	Normal	17	16	15	17	15	17	15	12	4	18	17	18	15	11	14	11	10	6	6
	Alto	2	1	0	2	3	11	0	0	0	3	2	1	0	4	1	5	3	0	5

Gluc: Glucosa; Crea: Creatinina

Bil.T: Bilirrubina total; Bil.D: Bilirrubina directa

Bil.I: Bilirrubina indirecta; FA: Fosfatasa alcalina

S: Socio; P: Potasio

Cl: Cloro; C: Colesterol

11.4.2.3. Anormalidades Individuales Clínicamente Significativas

Este apéndice no se envía con el Informe Final, pero está disponible en el momento en que se solicite.

11.5 Signos Vitales, Hallazgos Físicos, y Otras Observaciones Relacionadas con la Seguridad

Tabla 11.34 Constantes vitales y hallazgos físicos por paciente y visita.

Paciente	Visita	ECOG	Tensión arterial		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	FEVI (%)
			Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)				
SHH01	Visita 1	1			78,5	1,65	28,8	
SHH01	Visita 2	1	140	70	77	1,65	28,3	
SHH01	Visita 3	1	140	70	76,2	1,65	28	
SHH01	Visita 4	1	120	60	76	1,65	27,9	
SHH01	Visita 5	1						66,5
SHH01	Visita 6	1	130	70	74,4	1,65	27,3	
SHH01	Visita 7	1	130	65	75,5	1,65	27,7	
SHH01	Visita 8	2	100	60	73	1,65	26,8	
SHH01	Visita 9	1	120	70	75	1,65	27,5	
SHH01	Pre-Intervención	1						69,2
SHH02	Visita 1	0	103	64	52,2	1,68	18,5	
SHH02	Visita 2	1	100	60	52	1,68	18,4	
SHH02	Visita 3	1	100	60	52,5	1,68	18,6	
SHH02	Visita 4	0	90	60	52,8	1,68	18,7	
SHH02	Visita 5	0	100	60	52	1,68	18,4	60,8
SHH02	Visita 6	0	100	60	52	1,68	18,4	
SHH02	Visita 7	1	85	50	51	1,68	18,1	
SHH02	Visita 8	1	80	50	51	1,68	18,1	
SHH02	Visita 9	1	85	50	51	1,68	18,1	
SHH02	Pre-Intervención		104	60	51	1,68	18,1	65,1
SHH03	Visita 1	0	138	75	77			
SHH03	Visita 2	1	123	76	76			
SHH03	Visita 3	1	151	69	76			
SHH03	Visita 4	0	132	84	76			
SHH03	Visita 5	1		86	79			
SHH03	Visita 6	0	131	86				
SHH03	Visita 7	0	112	50	83			
SHH03	Visita 8	1	117	87	83			
SHH03	Visita 9		122	87				

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Paciente	Visita	ECOG	Tensión arterial		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	FEVI (%)
			Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)				
SHH03	Pre-Intervención	1			84			64
SHH04	Visita 1	0	113	60	60	1,57	24,3	
SHH04	Visita 2	0	131	64	60			
SHH04	Visita 3	0	100	58	60			
SHH04	Visita 4		112	68				
SHH04	Visita 5	0			59			68
SHH04	Visita 6	0	111	60	59			
SHH04	Visita 7	0	103	70	60			
SHH04	Visita 8	0			60			
SHH04	Visita 9	0	92	61	64			
SHH04	Pre-Intervención	0			67			55
SHH05	Visita 1	1	130	60	64,5	1,64	24	
SHH05	Visita 2	0	140	80	64	1,64	23,8	
SHH05	Visita 3	1	120	70	64	1,64	23,8	
SHH05	Visita 4	1	129	77	63,3	1,64	23,5	
SHH05	Visita 5	1	120	70	61	1,64	22,7	72,5
SHH05	Visita 6	1	137	81	61,5	1,64	22,9	
SHH05	Visita 7	1	131	81	61	1,64	22,7	
SHH05	Visita 8	1	120	70	61,5	1,64	22,9	
SHH05	Visita 9	1	130	70	60	1,64	22,3	
SHH06	Visita 1	1	130	87	46	1,59	18,2	
SHH06	Visita 2	0	110	60	47,5	1,6	18,6	
SHH06	Visita 3	1	130	90	48	1,6	18,8	
SHH06	Visita 4	1	87	55	48,8	1,6	19,1	
SHH06	Visita 5	0	120	75	48,2	1,6	18,8	70,6
SHH06	Visita 6	0	120	75	48,2	1,6	18,8	
SHH06	Visita 7	1	135	92	49,5	1,6	19,3	
SHH06	Visita 8	1	110	70	49	1,6	19,1	
SHH06	Visita 9	1			49	1,6	19,1	
SHH06	Pre-Intervención	0	100	60	49	1,6	19,1	74,4
SHH07	Visita 1	0	126	73	90	1,61	34,7	
SHH07	Visita 2	0	122	65	100	1,61	38,6	
SHH07	Visita 3	0	120	70	107,5	1,61	41,5	
SHH07	Visita 4	1	114	62	103	1,61	39,7	
SHH07	Visita 5	0	120	75	100	1,61	38,6	53,7
SHH07	Visita 6	0	120	75	100	1,61	38,6	

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Paciente	Visita	ECOG	Tensión arterial		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	FEVI (%)
			Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)				
SHH07	Visita 7	0	120	70	97	1,61	37,4	
SHH07	Visita 8	1	120	70	97,5	1,61	37,6	
SHH07	Visita 9	1	110	65				
SHH07	Pre-Intervención	0	110	65	93	1,6	36,3	62,7
SHH08	Visita 1	0	125	63	82	1,59	32,4	
SHH08	Visita 2	1	122	81	82			
SHH08	Visita 3	0	116	64	82			
SHH08	Visita 4	0	123	66	80			
SHH08	Visita 5	1	125	69	77			67
SHH08	Visita 6	1	131	69				
SHH08	Visita 7	0	114	82	77			
SHH08	Visita 8	1	108	67	71			
SHH08	Visita 9	1	110	74	72			
SHH08	Pre-Intervención	0	117	74	70,5			60
SHH09	Visita 1	0	100	40	45,6	1,51	20	
SHH09	Visita 2	0	91	47	47			
SHH09	Visita 3	0	97	49	47			
SHH09	Visita 4		91	47				
SHH09	Visita 5	0	96	55	46,5			75
SHH09	Visita 6	0	82	41	45			
SHH09	Visita 7	0	99	59	45			
SHH09	Visita 8	0	93	54	46,5			
SHH09	Visita 9	1			46			
SHH09	Pre-Intervención							62
SHH10	Visita 1	0	118	84	57	1,58	22,8	
SHH10	Visita 2	0	114	80	57			
SHH10	Visita 3	0	105	77	57			
SHH10	Visita 4	0	128	71	57			
SHH10	Visita 5	0			53			67
SHH10	Visita 6		110	79	52			
SHH10	Visita 7	0	101	68				
SHH10	Visita 8	0	102	65	51,5			
SHH10	Visita 9	0	106	70	51			
SHH10	Pre-Intervención	0			51			62
SHH11	Visita 1	0	101	64	56,5	1,54	23,8	
SHH11	Visita 2	0	116	71	56			

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Paciente	Visita	ECOG	Tensión arterial		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	FEVI (%)
			Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)				
SHH11	Visita 3	0	104	59	57			
SHH11	Visita 4	0	100	68	56			
SHH11	Visita 5	0	104	67	56			67
SHH11	Visita 6	0	90	54	57			
SHH11	Visita 7		101	60				
SHH11	Visita 8	0	99	63	57			
SHH11	Visita 9	0	102	68	57			
SHH11	Pre-Intervención							66,7
SHH12	Visita 1	0	154	80	87	1,56	35,7	
SHH12	Visita 2	0	146	83	87			
SHH12	Visita 3	0	122	72	89			
SHH12	Visita 4		153	84				
SHH12	Visita 5	0	129	82	79			60
SHH12	Visita 6	0	161	90	78			
SHH12	Visita 7		135	77	78			
SHH12	Visita 8		126	87				
SHH12	Visita 9	0	139	81	78			
SHH12	Pre-Intervención	0						54
SHH13	Visita 1	0	109	72	70	1,65	25,7	
SHH13	Visita 2	0	105	67	70			
SHH13	Visita 3	0	112	61	70			
SHH13	Visita 4	1	107	68	70			
SHH13	Visita 5	1	115	76	71			65
SHH13	Visita 6	0	121	76	71			
SHH13	Visita 7	0	108	77	72			
SHH13	Visita 8	0	112	72	73			
SHH13	Visita 9	0	118	77	73			
SHH13	Pre-Intervención							59
SHH14	Visita 1	0	138	89	71	1,6	27,7	
SHH14	Visita 2	0	131	82	72			
SHH14	Visita 3	0	123	77	71,5			
SHH14	Visita 4		119	74				
SHH14	Visita 5	0			72,5			60
SHH14	Visita 6	0	113	74	75,3			
SHH14	Visita 7	0	142	73	73			
SHH14	Visita 8	0	111	69	73			

Paciente	Visita	ECOG	Tensión arterial		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	FEVI (%)
			Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)				
SHH14	Visita 9	0	140	90	74			
SHH14	Pre-Intervención	0			73,5			61
SHH15	Visita 1	0			53	1,6	20,7	
SHH15	Visita 2	0						
SHH15	Visita 3	1	90	50	52,5	1,6	20,5	
SHH15	Visita 4	1	103	70	54,2	1,6	21,2	
SHH15	Visita 5	1	93	63	54,5	1,6	21,3	66,9
SHH15	Visita 6	0	95	68	54	1,6	21,1	
SHH15	Visita 7	0	109	62	53,8	1,6	21	
SHH15	Visita 8	0	102	70	53,8	1,6	21	
SHH15	Visita 9	0	92	62	55,6	1,6	21,7	
SHH15	Pre-Intervención	0	98	65	55,4	1,6	21,6	62
SHH16	Visita 1	0	121	83	83	1,54	35	
SHH16	Visita 2	0	125	79	83			
SHH16	Visita 3	0	95	68	81			
SHH16	Visita 4	1	83	50	80			
SHH16	Visita 5	1	116	80	78			59
SHH16	Visita 6	1	124	82	77			
SHH16	Visita 7	0	83	62	75			
SHH16	Visita 8		94	62				
SHH16	Visita 9	0	90	46	72			
SHH16	Pre-Intervención	0			72			61
SHH17	Visita 1		126	71	68	1,59	26,9	
SHH17	Visita 2	0	105	77	68			
SHH17	Visita 3	0	109	71	63			
SHH17	Visita 4	1	111	81	63			
SHH17	Visita 5	0			63			70
SHH17	Visita 6		128	84				
SHH17	Visita 7	0	102	72	63			
SHH17	Visita 8	0	111	70	64			
SHH17	Visita 9							
SHH17	Pre-Intervención	0			64			68
SHH18	Visita 1	0	123	83	75	1,53	32	
SHH18	Visita 2	0	127	76	76			
SHH18	Visita 3	0	113	67	75,4			
SHH18	Visita 4	0	128	85	74			

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Paciente	Visita	ECOG	Tensión arterial		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	FEVI (%)
			Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)				
SHH18	Visita 5	0			74			67
SHH18	Visita 6		118	74	74			
SHH18	Visita 7	0	116	65	74			
SHH18	Visita 8	0	111	88	74,5			
SHH18	Visita 9	0	123	71				
SHH18	Pre-Intervención	0			76			57
SHH19	Visita 1	0	126	81	63,8	1,54	26,9	
SHH19	Visita 2	1	126	76	63			
SHH19	Visita 3		122	68				
SHH19	Visita 4	1	126	70				
SHH19	Visita 5	0						60
SHH19	Visita 6	0	116	86	63			
SHH19	Visita 7	0	114	70	63			
SHH19	Visita 8	0	97	52	63			
SHH19	Visita 9	0	105	66				
SHH19	Pre-Intervención	0			63			60
SHH20	Visita 1	1	125	82	70	1,55	29,1	
SHH20	Visita 2	0	147	89	71			
SHH20	Visita 3		141	75				
SHH20	Visita 4	0	144	85	70			
SHH20	Visita 5	0	165	93	69			65
SHH20	Visita 6	0	127	71	70			
SHH20	Visita 7	0	121	72	66			
SHH20	Visita 8	0	133	79	66,5			
SHH20	Visita 9	1	140	80	64			
SHH20	Pre-Intervención							62
SHH21	Visita 1	0	200	90	78	1,58	31,2	
SHH21	Visita 2	0	145	79	79,5			
SHH21	Visita 3	0	122	77	78			
SHH21	Visita 4	0	140	75	75			
SHH21	Visita 5	0			73,5			60
SHH21	Visita 6	0			71			
SHH21	Visita 7	0	100	60	70			
SHH21	Visita 8							
SHH21	Visita 9							
SHH21	Pre-Intervención	2						65

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Paciente	Visita	ECOG	Tensión arterial		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	FEVI (%)
			Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)				
SHH22	Visita 1	1	121	76	60	1,68	21,3	
SHH22	Visita 2	1	119	78	60			
SHH22	Visita 3	0	111	72	60	1,68	21,3	
SHH22	Visita 4	0	113	70	60			
SHH22	Visita 5	1			61			70
SHH22	Visita 6	1	118	78	61			
SHH22	Visita 7	1	119	77	61			
SHH22	Visita 8	1	101	72	61			
SHH22	Visita 9	1	109	74	63			
SHH22	Pre-Intervención	1			62,5			67
SHH23	Visita 1		139	89		1,51		
SHH23	Visita 2	1	160	90	54,9			
SHH23	Visita 3	0	141	84				
SHH23	Visita 4	0	122	84				
SHH23	Visita 5	0						65
SHH23	Visita 6	0	132	75	61			
SHH23	Visita 7	0	131	82	52			
SHH23	Visita 8	1	139	87	51			
SHH23	Visita 9	1	129	72	51			
SHH23	Pre-Intervención	1			51			68
SHH24	Visita 1	0	121	73	49	1,63	18,4	
SHH24	Visita 2	0	102	57				
SHH24	Visita 3	0	98	60	47,5			
SHH24	Visita 4	0	99	61	47			
SHH24	Visita 5	0			47			70
SHH24	Visita 6	0	99	58	47			
SHH24	Visita 7	0	87	48	47			
SHH24	Visita 8		90	60	47			
SHH24	Visita 9	0	86	49	48			
SHH24	Pre-Intervención	1			48			59
SHH25	Visita 1	0	90	45	65	1,55	27,1	
SHH25	Visita 2	1	140	67	65			
SHH25	Visita 3	0	106	58	61			
SHH25	Visita 4		107	58				
SHH25	Visita 5							65
SHH25	Visita 6	0	110	59	58			

Paciente	Visita	ECOG	Tensión arterial		Peso (Kg)	Altura (m)	IMC	FEVI (%)
			Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)				
SHH25	Visita 7	0	97	56				
SHH25	Visita 8	0	107	50	57			
SHH25	Visita 9	0	108	57	56,6			
SHH25	Pre-Intervención	0			56			52
SHH26	Visita 1	0	124	75	60	1,59	23,7	
SHH26	Visita 2	0	125	71	61			
SHH26	Visita 3	0	106	71	61,5			
SHH26	Visita 4	0	103	57	62			
SHH26	Visita 5	1			62,5			65
SHH26	Visita 6	1	112	66	63,3			
SHH26	Visita 7	0	108	56	63			
SHH26	Visita 8	0	118	70	65			
SHH26	Visita 9	0	115	61	65			
SHH26	Pre-Intervención	0	136	61	66			70
SHH27	Visita 1	1	122	83	68,9	1,63	25,9	
SHH27	Visita 2	0	130	76	67,8	1,63	25,5	
SHH27	Visita 3	0	146	87	67,6	1,63	25,4	
SHH27	Visita 4	0	122	79	68	1,63	25,6	
SHH27	Visita 5	1	135	80	68	1,63	25,6	71
SHH27	Visita 6	0	141	90	68,6	1,63	25,8	
SHH27	Visita 7	0	143	99	67,4	1,63	25,4	
SHH27	Visita 8	0	111	77	67,2	1,63	25,3	
SHH27	Visita 9	0	119	95	67,6	1,63	25,4	
SHH27	Pre-Intervención	0	131	74	68,6	1,63	25,8	73
SHH28	Visita 1	0	131	63	50,5	1,55	21	
SHH28	Visita 2	0	131	75	48,8	1,56	20,1	
SHH28	Visita 3	1	115	69	49,4	1,56	20,3	
SHH28	Visita 4	1	108	76	49	1,56	20,1	
SHH28	Visita 5	1	112	69	48,9	1,55	20,4	60,3
SHH28	Visita 6	1	109	60	49,5	1,54	20,9	
SHH28	Visita 7	1	112	68	49,1	1,55	20,4	
SHH28	Visita 8	1	113	74	49,3	1,55	20,5	
SHH28	Visita 9	1	116	59	49,8	1,55	20,7	
SHH28	Pre-Intervención		104	77	49	1,53	20,9	70

11.6 Conclusiones de Seguridad

En este ensayo solo se observaron dos AAG (neumonía y diarrea), ambos de la misma paciente, que pertenecía al grupo experimental.

Respecto a los AA, como se puede ver en Tabla 12.1 y Tabla 12.2, la alopecia fue el AA más frecuente, tanto en el grupo experimental (84,21%) como en el grupo control (100%). La diarrea también fue un AA bastante frecuente en ambos grupos (53,63% en el grupo experimental y 77,78% en el grupo control).

La mayoría de AA fueron de grado CTCAE 1 ó 2 en ambos grupos, y esperados (Tabla 14.15 y Tabla 14.17).

No se registró ninguna muerte.

12. Comentarios y Conclusiones Generales

De todas las pacientes valoradas para el estudio, hemos incluido finalmente 28 pacientes: 9 en el grupo control (GC) y 19 en el grupo experimental (GE), manteniendo la aleatorización 1:2. Los datos demográficos de las pacientes están bien balanceados en ambos grupos, aunque es cierto que por estadios hay más pacientes con tumores localmente avanzados en el grupo experimental que en el control, de modo que comparando el GE con el GC por estadios la distribución queda así: en estadios I (5% versus 22%), en estadios II (57.9% versus 77.8%) y en estadios III (36.8% versus 0%).

El objetivo primario de preservar el perfil de seguridad en las pacientes se ha cumplido. Los efectos adversos más frecuentes han sido alopecia, astenia, mucositis orofaríngea, diarreas y disgeusia. En relación a los efectos adversos más severos (G3-G4) comparando el GE con el GC, hemos visto diferencias en las diarreas (10.5% versus 0%), neutropenia (10.5% versus 33.3%) y náuseas y vómitos (10.5% versus 22.2%), sin diferencias significativas a estos niveles. En cambio, sí hemos visto más hipertrigliceridemia en la V2 en el GE ($p=0.03$).

Sin embargo, no hay evidencia estadística suficiente como para poder demostrar el objetivo de aumento de la tasa de respuestas completas patológicas en la cohorte de paclitaxel (66% en ambos grupos) con respecto al vismodegib + paclitaxel (53% en el subgrupo N=28 y 56% en el subgrupo N=27). Para ambos subgrupos se ha obtenido un p-valor superior a 0.05, 0.69 en el subgrupo N=28 y 1 en el subgrupo N=27.

El seguimiento de las pacientes desde la cirugía lo seguimos realizando para obtener datos de EFS y OS.

13. Tablas, Figuras y Gráficos Referidos pero no Incluidos en el Texto

13.1 Datos Demográficos

Ver sección 10.2.

13.2 Datos de Eficacia

Tabla 13.1 Clasificación T según los resultados de la RNM mamaria (en visita basal y preintervención) por paciente

Paciente	Grupo	T (RNM basal)	T (RNM preintervención)
SHH01	Experimental	T3	T2
SHH02	Experimental	T2	T1
SHH03	Control	T3	
SHH04	Experimental	T1	T0
SHH05	Control	T2	T0
SHH06	Experimental	T1	T2
SHH07	Experimental	T4	
SHH08	Experimental	T2	
SHH09	Control	T1	T1
SHH10	Experimental	T1	T0
SHH11	Control	T3	T0
SHH12	Experimental	T2	
SHH13	Experimental	T2	T0
SHH14	Control	T2	T0
SHH15	Experimental	T1	
SHH16	Experimental	T2	T1
SHH17	Control	T2	
SHH18	Experimental	T2	T0
SHH19	Experimental	T2	
SHH20	Control	T2	T0
SHH21	Experimental	T3	T1
SHH22	Experimental	T2	
SHH23	Control	T1	T0
SHH24	Experimental	T3	T0
SHH25	Experimental	T2	T2
SHH26	Experimental	T2	T0
SHH27	Control	T3	T0
SHH28	Experimental	T2	

13.3 Datos de Seguridad

Las siguientes tablas muestran frecuencias de pacientes por cada AA registrado en el CRDe. De muchos AAs no se dispone de información sobre el grado CTCAE, relación con el tratamiento de estudio, gravedad, etc. Por ello las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría aparecerán como 0 (0).

13.3.1 AAs según el grado CTCAE

13.3.1.1. Grupo experimental (clasificación PT)

Tabla 13.2 Acontecimientos adversos según el grado CTCAE y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo experimental)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Alopecia	16 (84.21)	7 (36.84)	14 (73.68)	0 (0)	0 (0)
Disgeusia	12 (63.16)	9 (47.37)	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)
Astenia	11 (57.89)	9 (47.37)	5 (26.32)	1 (5.26)	0 (0)
Diarrea	10 (52.63)	7 (36.84)	5 (26.32)	1 (5.26)	1 (5.26)
Náuseas	9 (47.37)	8 (42.11)	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)
Estreñimiento	7 (36.84)	5 (26.32)	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)
Neuropatía periférica	7 (36.84)	4 (21.05)	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Apetito disminuido	6 (31.58)	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Bochornos	6 (31.58)	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	6 (31.58)	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	6 (31.58)	4 (21.05)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Neurotoxicidad	6 (31.58)	4 (21.05)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Dolor de espalda	5 (26.32)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la zona superior del abdomen	5 (26.32)	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Gastritis	5 (26.32)	4 (21.05)	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)
Parestesia	5 (26.32)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Vómitos	5 (26.32)	0 (0)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	4 (21.05)	4 (21.05)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)
Anemia	4 (21.05)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cefalea	4 (21.05)	1 (5.26)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Distrofia de las uñas	4 (21.05)	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Espasmos musculares	4 (21.05)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	4 (21.05)	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Fatiga	4 (21.05)	4 (21.05)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Inflamación de mucosa	4 (21.05)	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Insomnio	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	4 (21.05)	0 (0)	3 (15.79)	1 (5.26)	1 (5.26)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	4 (21.05)	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Aspartato aminotransferasa elevada	3 (15.79)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Boca seca	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Catarro	3 (15.79)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	3 (15.79)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Disuria	3 (15.79)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Edema periférico	3 (15.79)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eritema	3 (15.79)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Peso disminuido	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pirexia	3 (15.79)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Rinorrea	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amenorrea	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Artralgia	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Congestión nasal	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Foliculitis	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	2 (10.53)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Inflamación faríngea	2 (10.53)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Labilidad afectiva	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Mareo	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Molestia musculoesquelética	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia oral	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Piel seca	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pigmentación ungueal	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rinitis	2 (10.53)	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Sequedad nasal	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Afonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agudeza visual disminuida	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amnesia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ansiedad	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ciática	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Contractura de extremidad	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Contractura muscular	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Debilidad muscular	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis alérgica	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis atópica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dificultad respiratoria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disestesia	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Disfagia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disgrafía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dislipidemia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor abdominal	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor axilar	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la piel	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en mandíbula	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en una extremidad	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor musculoesquelético	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor orofaríngeo	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Edema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema palpebral	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción maculopapular	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción prurítica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estriación ungueal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Fotofobia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gamma glutamiltransferasa elevada	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Heces blandas	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematoquecia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorragia gingival	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes oral	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hifema	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hinchazón	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipercolesterolemia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperestesia dental	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperglucemia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperhidrosis	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Implantación de lente intraocular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Incontinencia urinaria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección de las uñas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio intermedio	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio terminal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Intertrigo	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Irritación conjuntival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Irritación de garganta	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lactatodehidrogenasa en sangre elevada	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Lagrimo aumentado	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leucocitosis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Malestar epigástrico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malestar general	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mastitis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Micción urgente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Molestias en las uñas	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neumonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Neuropatía sensitiva periférica	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia y Disfagia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oliguria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Onicalgia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Onicólisis	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Opacificación de la cápsula posterior	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parosmia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peso aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Poliuria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Presión intracraneal aumentada	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Prurito	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito vulvovaginal	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Recesión gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sensación de opresión	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Seroma	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Telangiectasia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Temblor	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tirantez de la piel	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad ungueal	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Transaminasa elevada	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de diente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastorno de la pigmentación	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno musculoesquelético	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trombocitopenia	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Úlcera aftosa	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.1.2. Grupo experimental (clasificación SOC)

Tabla 13.3 Acontecimientos adversos según el grado CTCAE y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo experimental)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	18 (94.74)	15 (78.95)	17 (89.47)	0 (0)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	18 (94.74)	15 (78.95)	11 (57.89)	1 (5.26)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso	17 (89.47)	13 (68.42)	12 (63.16)	0 (0)	1 (5.26)
Trastornos gastrointestinales	15 (78.95)	14 (73.68)	10 (52.63)	4 (21.05)	1 (5.26)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	15 (78.95)	12 (63.16)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)
Exploraciones complementarias	9 (47.37)	5 (26.32)	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9 (47.37)	8 (42.11)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	8 (42.11)	5 (26.32)	4 (21.05)	2 (10.53)	1 (5.26)
Infecciones e infestaciones	7 (36.84)	5 (26.32)	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	7 (36.84)	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos	6 (31.58)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares	6 (31.58)	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	4 (21.05)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos oculares	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.1.3. Grupo control (clasificación PT)

Tabla 13.4 Acontecimientos adversos según el grado CTCAE y clasificados según el nivel PT (clasificación de órganos y sistemas) de MedDRA (grupo control)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Alopecia	9 (100)	7 (77.78)	7 (77.78)	2 (22.22)	0 (0)
Diarrea	7 (77.78)	5 (55.56)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	6 (66.67)	2 (22.22)	1 (11.11)	1 (11.11)	2 (22.22)
Inflamación de mucosa	5 (55.56)	5 (55.56)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Astenia	4 (44.44)	4 (44.44)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)
Fatiga	4 (44.44)	4 (44.44)	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)
Náuseas	4 (44.44)	4 (44.44)	1 (11.11)	2 (22.22)	0 (0)
Neurotoxicidad	4 (44.44)	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pirexia	4 (44.44)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Disgeusia	3 (33.33)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la zona superior del abdomen	3 (33.33)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Tos	3 (33.33)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Apetito disminuido	2 (22.22)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Catarro	2 (22.22)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Cefalea	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Estreñimiento	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (22.22)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Afonía	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Ageusia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Anemia	1 (11.11)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Artralgia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Boca seca	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bochornos	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Congestión nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desprendimiento del cuerpo vítreo	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disestesia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Disfonía	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea de esfuerzo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distensión abdominal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distrofia de las uñas	1 (11.11)	1 (11.11)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Disuria	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor de espalda	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema periférico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción macular	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Espasmos musculares	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Gastritis	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Heces anormales	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipercolesterolemia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperglucemia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersecreción salival	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Grado CTCAE	Todos los AAs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Hipoestesia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio intermedio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lagrimo aumentado	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Molestia orofaríngea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neumonitis	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía periférica	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Nicturia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Palpitaciones	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pápula	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peso disminuido	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito y Sensación de ardor en piel	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pustulosis exantemática generalizada aguda	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Reflujo gástrico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rinorrea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Taponamiento nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad ungueal	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la micción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la piel	1 (11.11)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Vómitos	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.1.4. Grupo control (clasificación SOC)

Tabla 13.5 Acontecimientos adversos según el grado CTCAE y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo control)

Grado CTCAE	Todos los AEs	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Descripción del AE	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9 (100)	8 (88.89)	8 (88.89)	4 (44.44)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales	9 (100)	8 (88.89)	5 (55.56)	3 (33.33)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9 (100)	9 (100)	7 (77.78)	1 (11.11)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso	7 (77.78)	7 (77.78)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	6 (66.67)	3 (33.33)	2 (22.22)	1 (11.11)	2 (22.22)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	5 (55.56)	5 (55.56)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4 (44.44)	3 (33.33)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3 (33.33)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Exploraciones complementarias	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos oculares	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.2 AAs graves o inesperados

13.3.2.1. Grupo experimental (clasificación PT)

Tabla 13.6 Acontecimientos adversos según graves o inesperados y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo experimental)

Gravedad	Todos los AAs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Alopecia	16 (84.21)	0 (0)	15 (78.95)
Disgeusia	12 (63.16)	2 (10.53)	9 (47.37)
Astenia	11 (57.89)	0 (0)	10 (52.63)
Diarrea	10 (52.63)	1 (5.26)	8 (42.11)
Náuseas	9 (47.37)	0 (0)	7 (36.84)
Estreñimiento	7 (36.84)	0 (0)	4 (21.05)
Neuropatía periférica	7 (36.84)	0 (0)	4 (21.05)
Apetito disminuido	6 (31.58)	0 (0)	4 (21.05)
Bochornos	6 (31.58)	0 (0)	4 (21.05)
Epistaxis	6 (31.58)	0 (0)	4 (21.05)
Mialgia	6 (31.58)	0 (0)	3 (15.79)
Neurotoxicidad	6 (31.58)	0 (0)	5 (26.32)
Dolor de espalda	5 (26.32)	1 (5.26)	0 (0)
Dolor en la zona superior del abdomen	5 (26.32)	0 (0)	3 (15.79)
Gastritis	5 (26.32)	0 (0)	2 (10.53)
Parestesia	5 (26.32)	0 (0)	3 (15.79)
Vómitos	5 (26.32)	0 (0)	2 (10.53)
Alanina aminotransferasa elevada	4 (21.05)	0 (0)	4 (21.05)
Anemia	4 (21.05)	0 (0)	2 (10.53)
Cefalea	4 (21.05)	0 (0)	2 (10.53)
Distrofia de las uñas	4 (21.05)	0 (0)	2 (10.53)
Espasmos musculares	4 (21.05)	0 (0)	3 (15.79)
Estomatitis	4 (21.05)	0 (0)	1 (5.26)
Fatiga	4 (21.05)	0 (0)	4 (21.05)
Inflamación de mucosa	4 (21.05)	0 (0)	4 (21.05)
Insomnio	4 (21.05)	0 (0)	3 (15.79)
Neutropenia	4 (21.05)	0 (0)	4 (21.05)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Gravedad	Todos los AAs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	4 (21.05)	0 (0)	1 (5.26)
Aspartato aminotransferasa elevada	3 (15.79)	0 (0)	3 (15.79)
Boca seca	3 (15.79)	0 (0)	2 (10.53)
Catarro	3 (15.79)	0 (0)	2 (10.53)
Dispepsia	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Disuria	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Edema periférico	3 (15.79)	0 (0)	3 (15.79)
Eritema	3 (15.79)	0 (0)	2 (10.53)
Peso disminuido	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Pirexia	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Rinorrea	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Amenorrea	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Artralgia	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)
Congestión nasal	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor óseo	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Erupción	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Foliculitis	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)
Hipoestesia	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)
Inflamación faríngea	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Labilidad afectiva	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Mareo	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Molestia musculoesquelética	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Odinofagia	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Parestesia oral	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Piel seca	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Pigmentación ungueal	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Rinitis	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Sequedad nasal	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)
Afonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Agudeza visual disminuida	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Amnesia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Ansiedad	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Ciática	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Contractura de extremidad	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)

Gravedad	Todos los AAs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Contractura muscular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Debilidad muscular	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dermatitis alérgica	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dermatitis atópica	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dificultad respiratoria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Disestesia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Disfagia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Disgrafía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dislipidemia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Disnea	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor abdominal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor axilar	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor en la piel	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor en mandíbula	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor en una extremidad	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor musculoesquelético	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor orofaríngeo	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Edema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Edema palpebral	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Erupción eritematosa	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Erupción maculopapular	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Erupción prurítica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Estriación ungueal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Fotofobia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Gamma glutamiltransferasa elevada	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Heces blandas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hematoquecia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hemorragia gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Herpes oral	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Hifema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

Gravedad	Todos los AAs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Hinchazón	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Hipercolesterolemia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Hiperestesia dental	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hiper glucemia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Hiperhidrosis	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Implantación de lente intraocular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Incontinencia urinaria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Infección de las uñas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Insomnio intermedio	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Insomnio terminal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Intertrigo	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Irritación conjuntival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Irritación de garganta	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Lactatodehidrogenasa en sangre elevada	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Lagrimeo aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Leucocitosis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Malestar epigástrico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Malestar general	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Mastitis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Micción urgente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Molestias en las uñas	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Neumonía	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Neuropatía sensitiva periférica	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Odinofagia y Disfagia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Oliguria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Onicalgia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Onicólisis	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Opacificación de la cápsula posterior	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Parosmia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Peso aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Poliuria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

Gravedad	Todos los AAs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Presión intracraneal aumentada	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Prurito	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Prurito vulvovaginal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Recesión gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Sensación de opresión	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Seroma	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Telangiectasia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Temblor	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Tirantez de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Tos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Toxicidad ungueal	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Transaminasa elevada	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Trastorno de diente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la pigmentación	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Trastorno musculoesquelético	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Trombocitopenia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Úlcera aftosa	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

13.3.2.2. Grupo experimental (clasificación SOC)

Tabla 13.7 Acontecimientos adversos según graves o inesperados y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo experimental)

Gravedad	Todos los AAs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	18 (94.74)	0 (0)	16 (84.21)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	18 (94.74)	0 (0)	17 (89.47)
Trastornos del sistema nervioso	17 (89.47)	2 (10.53)	15 (78.95)
Trastornos gastrointestinales	15 (78.95)	1 (5.26)	14 (73.68)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	15 (78.95)	1 (5.26)	12 (63.16)
Exploraciones complementarias	9 (47.37)	0 (0)	5 (26.32)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9 (47.37)	0 (0)	7 (36.84)

Gravedad	Todos los AAs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	8 (42.11)	0 (0)	5 (26.32)
Infecciones e infestaciones	7 (36.84)	1 (5.26)	4 (21.05)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	7 (36.84)	0 (0)	5 (26.32)
Trastornos psiquiátricos	6 (31.58)	0 (0)	4 (21.05)
Trastornos vasculares	6 (31.58)	0 (0)	4 (21.05)
Trastornos renales y urinarios	4 (21.05)	0 (0)	1 (5.26)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Trastornos oculares	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

13.3.2.3. Grupo control (clasificación PT)

Tabla 13.8 Acontecimientos adversos según graves o inesperados y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo control)

Gravedad	Todos los AEs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AE	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Alopecia	9 (100)	0 (0)	8 (88.89)
Diarrea	7 (77.78)	0 (0)	6 (66.67)
Neutropenia	6 (66.67)	0 (0)	6 (66.67)
Inflamación de mucosa	5 (55.56)	0 (0)	5 (55.56)
Astenia	4 (44.44)	0 (0)	3 (33.33)
Fatiga	4 (44.44)	0 (0)	4 (44.44)
Náuseas	4 (44.44)	0 (0)	3 (33.33)
Neurotoxicidad	4 (44.44)	0 (0)	4 (44.44)
Pirexia	4 (44.44)	0 (0)	3 (33.33)
Disgeusia	3 (33.33)	0 (0)	2 (22.22)
Dolor en la zona superior del abdomen	3 (33.33)	0 (0)	2 (22.22)

Gravedad	Todos los AEs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AE	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Tos	3 (33.33)	0 (0)	2 (22.22)
Apetito disminuido	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Catarro	2 (22.22)	0 (0)	2 (22.22)
Cefalea	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Estomatitis	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Estreñimiento	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Afonía	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Ageusia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Anemia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Artralgia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Boca seca	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Bochornos	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Congestión nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Desprendimiento del cuerpo vítreo	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Disestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Disfonía	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Disnea de esfuerzo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Distensión abdominal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Distrofia de las uñas	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Disuria	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Dolor de espalda	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Edema periférico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Erupción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Erupción macular	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Espasmos musculares	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Gastritis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Heces anormales	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)

Gravedad	Todos los AEs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AE	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Hipercolesterolemia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Hiperglucemia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Hipersecreción salival	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Insomnio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Insomnio intermedio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Lagrimeo aumentado	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Mareo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Molestia orofaríngea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Neumonitis	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Neuropatía periférica	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Nicturia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Palpitaciones	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Pápula	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Peso disminuido	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Prurito	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Prurito y Sensación de ardor en piel	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Pustulosis exantemática generalizada aguda	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Reflujo gástrico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Rinorrea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Taponamiento nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad ungueal	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Trastorno de la micción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la piel	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Vómitos	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)

13.3.2.4. Grupo control (clasificación SOC)

Tabla 13.9 Acontecimientos adversos según graves o inesperados y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo control)

Gravedad	Todos los AEs	Grave / Inesperado	No grave / inesperado
Descripción del AE	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9 (100)	0 (0)	8 (88.89)
Trastornos gastrointestinales	9 (100)	0 (0)	8 (88.89)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9 (100)	0 (0)	8 (88.89)
Trastornos del sistema nervioso	7 (77.78)	0 (0)	6 (66.67)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	6 (66.67)	0 (0)	6 (66.67)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	5 (55.56)	0 (0)	4 (44.44)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4 (44.44)	0 (0)	3 (33.33)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3 (33.33)	0 (0)	2 (22.22)
Exploraciones complementarias	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Trastornos oculares	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Infecciones e infestaciones	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)

13.3.3 AAs clasificados según la relación con el tratamiento

13.3.3.1. Grupo experimental (clasificación PT)

Tabla 13.10 Acontecimientos adversos según la relación con el tratamiento y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo experimental)

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Alopecia	16 (84.21)	5 (26.32)	0 (0)	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)
Disgeusia	12 (63.16)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Astenia	11 (57.89)	4 (21.05)	0 (0)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)
Diarrea	10 (52.63)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)
Náuseas	9 (47.37)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estreñimiento	7 (36.84)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía periférica	7 (36.84)	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Apetito disminuido	6 (31.58)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)
Bochornos	6 (31.58)	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	6 (31.58)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Mialgia	6 (31.58)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Neurotoxicidad	6 (31.58)	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Dolor de espalda	5 (26.32)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la zona superior del abdomen	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastritis	5 (26.32)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vómitos	5 (26.32)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anemia	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cefalea	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Distrofia de las uñas	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Espasmos musculares	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatiga	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Inflamación de mucosa	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Insomnio	4 (21.05)	3 (15.79)	0 (0)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aspartato aminotransferasa elevada	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Boca seca	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Catarro	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disuria	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema periférico	3 (15.79)	2 (10.53)	1 (5.26)	2 (10.53)	1 (5.26)	1 (5.26)
Eritema	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peso disminuido	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pirexia	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rinorrea	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Amenorrea	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Artralgia	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Congestión nasal	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Erupción	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Foliculitis	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inflamación faríngea	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Labilidad afectiva	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	2 (10.53)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)
Molestia musculoesquelética	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Odinofagia	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia oral	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Piel seca	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pigmentación ungueal	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rinitis	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sequedad nasal	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Afonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agudeza visual disminuida	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amnesia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Ansiedad	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Ciática	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Contractura de extremidad	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Contractura muscular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Debilidad muscular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis alérgica	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis atópica	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Dificultad respiratoria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disestesia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Disfagia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Disgrafía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dislipidemia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Dolor abdominal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor axilar	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en mandíbula	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor en una extremidad	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor musculoesquelético	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Dolor orofaríngeo	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema palpebral	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Erupción maculopapular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción prurítica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estriación ungueal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fotofobia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Gamma glutamyltransferasa elevada	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Heces blandas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematoquecia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorragia gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes oral	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Hifema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hinchazón	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipercolesterolemia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperestesia dental	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperglucemia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Hiperhidrosis	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Implantación de lente intraocular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Incontinencia urinaria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección de las uñas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Insomnio intermedio	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio terminal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Intertrigo	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Irritación conjuntival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Irritación de garganta	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lactatodehidrogenasa en sangre elevada	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lagrimo aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leucocitosis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malestar epigástrico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malestar general	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Mastitis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Micción urgente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Molestias en las uñas	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Neumonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía sensitiva periférica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia y Disfagia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Oliguria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Onicalgia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Onicólisis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Opacificación de la cápsula posterior	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parosmia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Peso aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Poliuria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Presión intracraneal aumentada	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Prurito	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito vulvovaginal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Recesión gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sensación de opresión	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Seroma	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Telangiectasia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Temblor	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tirantez de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad ungueal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Transaminasa elevada	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de diente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la pigmentación	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno musculoesquelético	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trombocitopenia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Úlcera aftosa	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.3.2. Grupo experimental (clasificación SOC)

Tabla 13.11 Acontecimientos adversos según la relación con el tratamiento y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo experimental)

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	18 (94.74)	7 (36.84)	2 (10.53)	4 (21.05)	5 (26.32)	4 (21.05)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	18 (94.74)	6 (31.58)	2 (10.53)	3 (15.79)	3 (15.79)	4 (21.05)
Trastornos del sistema nervioso	17 (89.47)	9 (47.37)	1 (5.26)	4 (21.05)	3 (15.79)	5 (26.32)
Trastornos gastrointestinales	15 (78.95)	4 (21.05)	2 (10.53)	4 (21.05)	3 (15.79)	3 (15.79)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	15 (78.95)	8 (42.11)	2 (10.53)	0 (0)	2 (10.53)	2 (10.53)
Exploraciones complementarias	9 (47.37)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)	2 (10.53)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9 (47.37)	3 (15.79)	2 (10.53)	1 (5.26)	2 (10.53)	0 (0)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	8 (42.11)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	2 (10.53)	1 (5.26)
Infecciones e infestaciones	7 (36.84)	0 (0)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	7 (36.84)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos	6 (31.58)	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Trastornos vasculares	6 (31.58)	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos oculares	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

13.3.3.3. Grupo control (clasificación PT)

Tabla 13.12 Acontecimientos adversos según la relación con el tratamiento y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo control)

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Alopecia	9 (100)	7 (77.78)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	2 (22.22)
Diarrea	7 (77.78)	4 (44.44)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	2 (22.22)
Neutropenia	6 (66.67)	5 (55.56)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Inflamación de mucosa	5 (55.56)	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Astenia	4 (44.44)	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.22)
Fatiga	4 (44.44)	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Náuseas	4 (44.44)	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neurotoxicidad	4 (44.44)	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Pirexia	4 (44.44)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disgeusia	3 (33.33)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Dolor en la zona superior del abdomen	3 (33.33)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos	3 (33.33)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Apetito disminuido	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Catarro	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cefalea	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estreñimiento	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Afonía	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ageusia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anemia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Artralgia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Boca seca	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Bochornos	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Congestión nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desprendimiento del cuerpo vítreo	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disfonía	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea de esfuerzo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Distensión abdominal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distrofia de las uñas	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disuria	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor de espalda	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema periférico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción macular	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Espasmos musculares	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastritis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Heces anormales	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipercolesterolemia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperglucemia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersecreción salival	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio intermedio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lagrimo aumentado	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Molestia orofaríngea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neumonitis	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía periférica	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Nicturia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Palpitaciones	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pápula	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Parestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peso disminuido	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito y Sensación de ardor en piel	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pustulosis exantemática generalizada aguda	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Reflujo gástrico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rinorrea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Taponamiento nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad ungueal	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la micción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la piel	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vómitos	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.3.4. Grupo control (clasificación SOC)

Tabla 13.13 Acontecimientos adversos según la relación con el tratamiento y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo control)

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9 (100)	8 (88.89)	0 (0)	0 (0)	3 (33.33)	2 (22.22)
Trastornos gastrointestinales	9 (100)	7 (77.78)	1 (11.11)	1 (11.11)	1 (11.11)	2 (22.22)

Relación con el tratamiento	Todos los AAs	No relacionado	Improbable	Probable	Posible	Seguro
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9 (100)	8 (88.89)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	2 (22.22)
Trastornos del sistema nervioso	7 (77.78)	6 (66.67)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	1 (11.11)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	6 (66.67)	5 (55.56)	0 (0)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	5 (55.56)	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4 (44.44)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3 (33.33)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Exploraciones complementarias	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos oculares	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.4 AAs clasificados según si el evento era esperado

13.3.4.1. Grupo experimental (clasificación PT)

Tabla 13.14 Acontecimientos adversos según si el evento era esperado y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo experimental)

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Alopecia	16 (84.21)	11 (57.89)	1 (5.26)

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Disgeusia	12 (63.16)	7 (36.84)	1 (5.26)
Astenia	11 (57.89)	5 (26.32)	2 (10.53)
Diarrea	10 (52.63)	4 (21.05)	1 (5.26)
Náuseas	9 (47.37)	5 (26.32)	0 (0)
Estreñimiento	7 (36.84)	2 (10.53)	2 (10.53)
Neuropatía periférica	7 (36.84)	4 (21.05)	1 (5.26)
Apetito disminuido	6 (31.58)	1 (5.26)	3 (15.79)
Bochornos	6 (31.58)	1 (5.26)	2 (10.53)
Epistaxis	6 (31.58)	2 (10.53)	1 (5.26)
Mialgia	6 (31.58)	1 (5.26)	0 (0)
Neurotoxicidad	6 (31.58)	4 (21.05)	0 (0)
Dolor de espalda	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la zona superior del abdomen	5 (26.32)	2 (10.53)	1 (5.26)
Gastritis	5 (26.32)	0 (0)	2 (10.53)
Parestesia	5 (26.32)	2 (10.53)	1 (5.26)
Vómitos	5 (26.32)	1 (5.26)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	4 (21.05)	3 (15.79)	0 (0)
Anemia	4 (21.05)	2 (10.53)	0 (0)
Cefalea	4 (21.05)	1 (5.26)	1 (5.26)
Distrofia de las uñas	4 (21.05)	1 (5.26)	1 (5.26)
Espasmos musculares	4 (21.05)	2 (10.53)	0 (0)
Estomatitis	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)
Fatiga	4 (21.05)	2 (10.53)	0 (0)
Inflamación de mucosa	4 (21.05)	2 (10.53)	0 (0)
Insomnio	4 (21.05)	0 (0)	3 (15.79)
Neutropenia	4 (21.05)	2 (10.53)	0 (0)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	4 (21.05)	0 (0)	1 (5.26)
Aspartato aminotransferasa elevada	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)
Boca seca	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Catarro	3 (15.79)	0 (0)	2 (10.53)
Dispepsia	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Disuria	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Edema periférico	3 (15.79)	1 (5.26)	1 (5.26)
Eritema	3 (15.79)	2 (10.53)	1 (5.26)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Peso disminuido	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Pirexia	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Rinorrea	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Amenorrea	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)
Artralgia	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)
Congestión nasal	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor óseo	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)
Erupción	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)
Foliculitis	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Hipoestesia	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)
Inflamación faríngea	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Labilidad afectiva	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Mareo	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Molestia musculoesquelética	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Odinofagia	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Parestesia oral	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Piel seca	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Pigmentación ungueal	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Rinitis	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Sequedad nasal	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Afonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Agudeza visual disminuida	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Amnesia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Ansiedad	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Ciática	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Contractura de extremidad	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Contractura muscular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Debilidad muscular	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dermatitis alérgica	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dermatitis atópica	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dificultad respiratoria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Disestesia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Disfagia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Disgrafía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Dislipidemia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Disnea	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Dolor	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor abdominal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor axilar	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la piel	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Dolor en mandíbula	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor en una extremidad	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor musculoesquelético	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor orofaríngeo	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Edema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Edema palpebral	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Erupción maculopapular	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Erupción prurítica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Estriación ungueal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Fotofobia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Gamma glutamiltransferasa elevada	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Heces blandas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hematoquecia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hemorragia gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Herpes oral	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Hifema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hinchazón	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Hipercolesterolemia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hiperestesia dental	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hiperglucemia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Hiperhidrosis	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Implantación de lente intraocular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Incontinencia urinaria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Infección de las uñas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Insomnio intermedio	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Insomnio terminal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Intertrigo	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Irritación conjuntival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Irritación de garganta	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Lactatodehidrogenasa en sangre elevada	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Lagrimeo aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Leucocitosis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Malestar epigástrico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Malestar general	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Mastitis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Micción urgente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Molestias en las uñas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Neumonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía sensitiva periférica	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Odinofagia y Disfagia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Oliguria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Onicalgia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Onicólisis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Opacificación de la cápsula posterior	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Parosmia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Peso aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Poliuria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Presión intracraneal aumentada	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Prurito	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Prurito vulvovaginal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Recesión gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Sensación de opresión	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Seroma	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Telangiectasia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Temblor	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Tirantez de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Tos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Toxicidad ungueal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Transaminasa elevada	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Trastorno de diente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la pigmentación	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Trastorno musculoesquelético	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Trombocitopenia	1 (5.26)	1 (5.26)	1 (5.26)
Úlcera aftosa	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

13.3.4.2. Grupo experimental (clasificación SOC)

Tabla 13.15 Acontecimientos adversos según si el evento era esperado y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo experimental)

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	18 (94.74)	11 (57.89)	4 (21.05)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	18 (94.74)	7 (36.84)	3 (15.79)
Trastornos del sistema nervioso	17 (89.47)	13 (68.42)	6 (31.58)
Trastornos gastrointestinales	15 (78.95)	7 (36.84)	3 (15.79)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	15 (78.95)	6 (31.58)	5 (26.32)
Exploraciones complementarias	9 (47.37)	3 (15.79)	1 (5.26)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9 (47.37)	2 (10.53)	4 (21.05)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	8 (42.11)	3 (15.79)	1 (5.26)
Infecciones e infestaciones	7 (36.84)	0 (0)	3 (15.79)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	7 (36.84)	1 (5.26)	3 (15.79)
Trastornos psiquiátricos	6 (31.58)	1 (5.26)	3 (15.79)
Trastornos vasculares	6 (31.58)	1 (5.26)	2 (10.53)

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastornos renales y urinarios	4 (21.05)	0 (0)	1 (5.26)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)
Trastornos oculares	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

13.3.4.3. Grupo control (clasificación PT)

Tabla 13.16 Acontecimientos adversos según si el evento era esperado y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo control)

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Alopecia	9 (100)	8 (88.89)	1 (11.11)
Diarrea	7 (77.78)	4 (44.44)	2 (22.22)
Neutropenia	6 (66.67)	5 (55.56)	1 (11.11)
Inflamación de mucosa	5 (55.56)	4 (44.44)	1 (11.11)
Astenia	4 (44.44)	3 (33.33)	0 (0)
Fatiga	4 (44.44)	4 (44.44)	1 (11.11)
Náuseas	4 (44.44)	3 (33.33)	1 (11.11)
Neurotoxicidad	4 (44.44)	4 (44.44)	0 (0)
Pirexia	4 (44.44)	1 (11.11)	1 (11.11)
Disgeusia	3 (33.33)	1 (11.11)	1 (11.11)
Dolor en la zona superior del abdomen	3 (33.33)	0 (0)	2 (22.22)
Tos	3 (33.33)	0 (0)	2 (22.22)
Apetito disminuido	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)
Catarro	2 (22.22)	0 (0)	2 (22.22)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Cefalea	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)
Estreñimiento	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Afonía	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Ageusia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Anemia	1 (11.11)	1 (11.11)	1 (11.11)
Artralgia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Boca seca	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Bochornos	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Congestión nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Desprendimiento del cuerpo vítreo	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Disestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Disfonía	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Disnea de esfuerzo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Distensión abdominal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Distrofia de las uñas	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Disuria	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Dolor de espalda	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Edema periférico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Erupción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Erupción macular	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Espasmos musculares	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Gastritis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Heces anormales	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Hipercolesterolemia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Hiperglucemia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Hipersecreción salival	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Hipoestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Insomnio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Insomnio intermedio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Lagrimeo aumentado	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Mareo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Molestia orofaríngea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Neumonitis	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Neuropatía periférica	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Nicturia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Palpitaciones	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Pápula	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Peso disminuido	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Prurito	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Prurito y Sensación de ardor en piel	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Pustulosis exantemática generalizada aguda	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Reflujo gástrico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Rinorrea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Taponamiento nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad ungueal	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Trastorno de la micción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la piel	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Vómitos	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)

13.3.4.4. Grupo control (clasificación SOC)

Tabla 13.17 Acontecimientos adversos según si el evento era esperado y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo control)

AA esperado	Todos los AAs	Esperado	No esperado
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9 (100)	8 (88.89)	3 (33.33)
Trastornos gastrointestinales	9 (100)	6 (66.67)	4 (44.44)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9 (100)	8 (88.89)	2 (22.22)
Trastornos del sistema nervioso	7 (77.78)	5 (55.56)	1 (11.11)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	6 (66.67)	6 (66.67)	1 (11.11)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	5 (55.56)	0 (0)	4 (44.44)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4 (44.44)	1 (11.11)	1 (11.11)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3 (33.33)	1 (11.11)	1 (11.11)
Exploraciones complementarias	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)
Trastornos oculares	2 (22.22)	0 (0)	1 (11.11)
Infecciones e infestaciones	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)

13.3.5 AAs clasificados según la evolución

13.3.5.1. Grupo experimental (clasificación PT)

Tabla 13.18 Acontecimientos adversos según la evolución y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo experimental)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Alopecia	16 (84.21)	0 (0)	2 (10.53)	11 (57.89)
Disgeusia	12 (63.16)	1 (5.26)	2 (10.53)	7 (36.84)
Astenia	11 (57.89)	2 (10.53)	2 (10.53)	7 (36.84)
Diarrea	10 (52.63)	0 (0)	0 (0)	9 (47.37)
Náuseas	9 (47.37)	0 (0)	0 (0)	7 (36.84)
Estreñimiento	7 (36.84)	0 (0)	2 (10.53)	5 (26.32)
Neuropatía periférica	7 (36.84)	0 (0)	0 (0)	4 (21.05)
Apetito disminuido	6 (31.58)	0 (0)	1 (5.26)	3 (15.79)
Bochornos	6 (31.58)	1 (5.26)	0 (0)	3 (15.79)
Epistaxis	6 (31.58)	0 (0)	0 (0)	4 (21.05)
Mialgia	6 (31.58)	0 (0)	1 (5.26)	2 (10.53)
Neurotoxicidad	6 (31.58)	0 (0)	0 (0)	4 (21.05)
Dolor de espalda	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor en la zona superior del abdomen	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)	4 (21.05)
Gastritis	5 (26.32)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Parestesia	5 (26.32)	0 (0)	1 (5.26)	3 (15.79)
Vómitos	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Alanina aminotransferasa elevada	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	3 (15.79)
Anemia	4 (21.05)	0 (0)	2 (10.53)	2 (10.53)
Cefalea	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	3 (15.79)
Distrofia de las uñas	4 (21.05)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Espasmos musculares	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Estomatitis	4 (21.05)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Fatiga	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	4 (21.05)
Inflamación de mucosa	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	3 (15.79)
Insomnio	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	2 (10.53)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Neutropenia	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	4 (21.05)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	4 (21.05)	0 (0)	2 (10.53)	0 (0)
Aspartato aminotransferasa elevada	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Boca seca	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Catarro	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Dispepsia	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Disuria	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	3 (15.79)
Edema periférico	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Eritema	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	3 (15.79)
Peso disminuido	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pirexia	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Rinorrea	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Amenorrea	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Artralgia	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Congestión nasal	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor óseo	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Erupción	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Foliculitis	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Hipoestesia	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Inflamación faríngea	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Labilidad afectiva	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Molestia musculoesquelética	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Odinofagia	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia oral	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Piel seca	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Pigmentación ungueal	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rinitis	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sequedad nasal	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Afonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agudeza visual disminuida	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amnesia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Ansiedad	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Ciática	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Contractura de extremidad	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Contractura muscular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Debilidad muscular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Dermatitis alérgica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Dermatitis atópica	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Dificultad respiratoria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Disestesia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Disfagia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Disgrafía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dislipidemia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Disnea	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor abdominal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor axilar	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor en la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor en mandíbula	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en una extremidad	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)
Dolor musculoesquelético	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor orofaríngeo	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema palpebral	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Erupción eritematosa	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Erupción maculopapular	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Erupción prurítica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estriación ungueal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fotofobia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gamma glutamiltransferasa elevada	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Heces blandas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematoquecia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorragia gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Hemorroides	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Herpes oral	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Hifema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Hinchazón	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Hipercolesterolemia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Hiperestesia dental	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperglucemia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Hiperhidrosis	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Implantación de lente intraocular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Incontinencia urinaria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección de las uñas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Insomnio intermedio	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Insomnio terminal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Intertrigo	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Irritación conjuntival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Irritación de garganta	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lactatodehidrogenasa en sangre elevada	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Lagrimeo aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leucocitosis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	1 (5.26)
Malestar epigástrico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malestar general	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Mastitis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Micción urgente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Molestias en las uñas	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Neumonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Neuropatía sensitiva periférica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Odinofagia y Disfagia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oliguria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Onicalgia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Onicólisis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Opacificación de la cápsula posterior	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Parosmia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Peso aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Poliuria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Presión intracraneal aumentada	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Prurito	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Prurito vulvovaginal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Recesión gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sensación de opresión	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Seroma	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Telangiectasia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Temblor	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tirantez de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Toxicidad ungueal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Transaminasa elevada	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Trastorno de diente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la pigmentación	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Trastorno musculoesquelético	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Trombocitopenia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Úlcera aftosa	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.5.2. Grupo experimental (clasificación SOC)

Tabla 13.19 Acontecimientos adversos según la evolución y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo experimental)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	18 (94.74)	0 (0)	4 (21.05)	14 (73.68)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	18 (94.74)	3 (15.79)	3 (15.79)	16 (84.21)
Trastornos del sistema nervioso	17 (89.47)	2 (10.53)	3 (15.79)	15 (78.95)
Trastornos gastrointestinales	15 (78.95)	1 (5.26)	3 (15.79)	14 (73.68)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	15 (78.95)	1 (5.26)	1 (5.26)	12 (63.16)
Exploraciones complementarias	9 (47.37)	0 (0)	0 (0)	5 (26.32)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9 (47.37)	0 (0)	0 (0)	8 (42.11)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	8 (42.11)	0 (0)	2 (10.53)	5 (26.32)
Infecciones e infestaciones	7 (36.84)	0 (0)	0 (0)	5 (26.32)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	7 (36.84)	0 (0)	1 (5.26)	4 (21.05)
Trastornos psiquiátricos	6 (31.58)	1 (5.26)	0 (0)	3 (15.79)
Trastornos vasculares	6 (31.58)	1 (5.26)	0 (0)	3 (15.79)
Trastornos renales y urinarios	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	3 (15.79)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Trastornos oculares	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	2 (10.53)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.5.3. Grupo control (clasificación PT)

Tabla 13.20 Acontecimientos adversos según la evolución y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo control)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Alopecia	9 (100)	1 (11.11)	1 (11.11)	7 (77.78)
Diarrea	7 (77.78)	0 (0)	0 (0)	6 (66.67)
Neutropenia	6 (66.67)	0 (0)	0 (0)	6 (66.67)
Inflamación de mucosa	5 (55.56)	0 (0)	0 (0)	5 (55.56)
Astenia	4 (44.44)	0 (0)	1 (11.11)	2 (22.22)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Fatiga	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)	4 (44.44)
Náuseas	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)	3 (33.33)
Neurotoxicidad	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)	4 (44.44)
Pirexia	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)	4 (44.44)
Disgeusia	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)	2 (22.22)
Dolor en la zona superior del abdomen	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)	2 (22.22)
Tos	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)	2 (22.22)
Apetito disminuido	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Catarro	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	2 (22.22)
Cefalea	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	2 (22.22)
Estomatitis	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Estreñimiento	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Afonía	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Ageusia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Anemia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Artralgia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Boca seca	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bochornos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Congestión nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desprendimiento del cuerpo vítreo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Disestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disfonía	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea de esfuerzo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Distensión abdominal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distrofia de las uñas	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disuria	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor de espalda	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema periférico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Erupción macular	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Espasmos musculares	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Gastritis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Heces anormales	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipercolesterolemia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Hiperglucemia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersecreción salival	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio intermedio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lagrimo aumentado	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Molestia orofaríngea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neumonitis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Neuropatía periférica	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicturia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Palpitaciones	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pápula	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peso disminuido	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito y Sensación de ardor en piel	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pustulosis exantemática generalizada aguda	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Reflujo gástrico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rinorrea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Taponamiento nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad ungueal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Trastorno de la micción	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Trastorno de la piel	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Vómitos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)

13.3.5.4. Grupo control (clasificación SOC)

Tabla 13.21 Acontecimientos adversos según la evolución y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo control)

AA esperado	Todos los AAs	Desconocida	En resolución	Resuelto
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9 (100)	1 (11.11)	1 (11.11)	8 (88.89)
Trastornos gastrointestinales	9 (100)	0 (0)	0 (0)	8 (88.89)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9 (100)	0 (0)	1 (11.11)	7 (77.78)
Trastornos del sistema nervioso	7 (77.78)	0 (0)	0 (0)	7 (77.78)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	6 (66.67)	0 (0)	0 (0)	6 (66.67)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	5 (55.56)	0 (0)	0 (0)	3 (33.33)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4 (44.44)	0 (0)	1 (11.11)	1 (11.11)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)	2 (22.22)
Exploraciones complementarias	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Trastornos oculares	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Infecciones e infestaciones	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)

13.3.6 AAs clasificados según la acción tomada

13.3.6.1. Grupo experimental (clasificación PT)

Tabla 13.22 Acontecimientos adversos según la acción tomada y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo experimental)

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento	Hospitalización
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Alopecia	16 (84.21)	14 (73.68)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disgeusia	12 (63.16)	9 (47.37)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Astenia	11 (57.89)	11 (57.89)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Diarrea	10 (52.63)	7 (36.84)	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)
Náuseas	9 (47.37)	6 (31.58)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)
Estreñimiento	7 (36.84)	3 (15.79)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía periférica	7 (36.84)	4 (21.05)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Apetito disminuido	6 (31.58)	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Bochornos	6 (31.58)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	6 (31.58)	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	6 (31.58)	4 (21.05)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Neurotoxicidad	6 (31.58)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor de espalda	5 (26.32)	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la zona superior del abdomen	5 (26.32)	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Gastritis	5 (26.32)	0 (0)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	5 (26.32)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vómitos	5 (26.32)	0 (0)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	4 (21.05)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anemia	4 (21.05)	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Cefalea	4 (21.05)	1 (5.26)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Distrofia de las uñas	4 (21.05)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Espasmos musculares	4 (21.05)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	4 (21.05)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Fatiga	4 (21.05)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inflamación de mucosa	4 (21.05)	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento	Hospitalización
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Insomnio	4 (21.05)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	4 (21.05)	3 (15.79)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	4 (21.05)	0 (0)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Aspartato aminotransferasa elevada	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Boca seca	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Catarro	3 (15.79)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	3 (15.79)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Disuria	3 (15.79)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Edema periférico	3 (15.79)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eritema	3 (15.79)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Peso disminuido	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pirexia	3 (15.79)	0 (0)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)
Rinorrea	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amenorrea	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Artralgia	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Congestión nasal	2 (10.53)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Foliculitis	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inflamación faríngea	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Labilidad afectiva	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Molestia musculoesquelética	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia oral	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Piel seca	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pigmentación ungueal	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rinitis	2 (10.53)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Sequedad nasal	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Afonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento	Hospitalización
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Agudeza visual disminuida	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amnesia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ansiedad	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Ciática	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Contractura de extremidad	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Contractura muscular	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Debilidad muscular	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis alérgica	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis atópica	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Dificultad respiratoria	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Disestesia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disfagia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disgrafía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dislipidemia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor abdominal	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor axilar	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la piel	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en mandíbula	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en una extremidad	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor musculoesquelético	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor orofaríngeo	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Edema palpebral	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción maculopapular	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Erupción prurítica	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estriación ungueal	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Fotofobia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento	Hospitalización
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Gamma glutamiltransferasa elevada	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Heces blandas	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Hematoquecia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorragia gingival	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes oral	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hifema	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hinchazón	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipercolesterolemia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperestesia dental	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiper glucemia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperhidrosis	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Implantación de lente intraocular	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Incontinencia urinaria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección de las uñas	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Insomnio intermedio	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnio terminal	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Intertrigo	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Irritación conjuntival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Irritación de garganta	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lactatodehidrogenasa en sangre elevada	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lagrimo aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leucocitosis	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malestar epigástrico	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malestar general	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Mastitis	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Micción urgente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Molestias en las uñas	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento	Hospitalización
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Neumonía	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.26)
Neuropatía sensitiva periférica	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia y Disfagia	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oliguria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Onicalgia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Onicólisis	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Opacificación de la cápsula posterior	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Parosmia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peso aumentado	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Poliuria	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Presión intracraneal aumentada	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Prurito	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito vulvovaginal	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Recesión gingival	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sensación de opresión	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Seroma	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Telangiectasia	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Temblor	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tirantez de la piel	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad ungueal	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Transaminasa elevada	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de diente	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la pigmentación	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno musculoesquelético	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trombocitopenia	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Úlcera aftosa	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

13.3.6.2. Grupo experimental (clasificación SOC)

Tabla 13.23 Acontecimientos adversos según la acción tomada y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo experimental)

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento	Hospitalización
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)	Nº (%) de pacientes (N=19)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	18 (94.74)	16 (84.21)	6 (31.58)	0 (0)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	18 (94.74)	18 (94.74)	5 (26.32)	1 (5.26)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso	17 (89.47)	15 (78.95)	6 (31.58)	1 (5.26)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales	15 (78.95)	13 (68.42)	8 (42.11)	1 (5.26)	1 (5.26)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	15 (78.95)	13 (68.42)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Exploraciones complementarias	9 (47.37)	5 (26.32)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9 (47.37)	6 (31.58)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	8 (42.11)	4 (21.05)	3 (15.79)	1 (5.26)	0 (0)
Infecciones e infestaciones	7 (36.84)	3 (15.79)	3 (15.79)	0 (0)	1 (5.26)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	7 (36.84)	4 (21.05)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos	6 (31.58)	2 (10.53)	3 (15.79)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares	6 (31.58)	4 (21.05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	4 (21.05)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3 (15.79)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Trastornos oculares	3 (15.79)	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2 (10.53)	2 (10.53)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperpigmentación de la piel	1 (5.26)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (5.26)	0 (0)	1 (5.26)	0 (0)	0 (0)

13.3.6.3. Grupo control (clasificación PT)

Tabla 13.24 Acontecimientos adversos según la acción tomada y clasificados según el nivel PT (término preferente) de MedDRA (grupo control)

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Alopecia	9 (100)	8 (88.89)	0 (0)	0 (0)
Diarrea	7 (77.78)	6 (66.67)	2 (22.22)	0 (0)
Neutropenia	6 (66.67)	3 (33.33)	3 (33.33)	0 (0)
Inflamación de mucosa	5 (55.56)	5 (55.56)	0 (0)	0 (0)
Astenia	4 (44.44)	3 (33.33)	1 (11.11)	0 (0)
Fatiga	4 (44.44)	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)
Náuseas	4 (44.44)	3 (33.33)	0 (0)	0 (0)
Neurotoxicidad	4 (44.44)	4 (44.44)	0 (0)	0 (0)
Pirexia	4 (44.44)	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)
Disgeusia	3 (33.33)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)
Dolor en la zona superior del abdomen	3 (33.33)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Tos	3 (33.33)	0 (0)	2 (22.22)	0 (0)
Apetito disminuido	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)
Catarro	2 (22.22)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Cefalea	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Estreñimiento	2 (22.22)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Afonía	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Ageusia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alanina aminotransferasa elevada	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Anemia	1 (11.11)	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)
Artralgia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Boca seca	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Bochornos	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Congestión nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desprendimiento del cuerpo vítreo	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Disestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Disfonía	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Disnea de esfuerzo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Distensión abdominal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Distrofia de las uñas	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disuria	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor de espalda	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Edema periférico	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Erupción eritematosa	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupción macular	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Espasmos musculares	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faringitis	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Gastritis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Heces anormales	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemorroides	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipercolesterolemia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Hiperglucemia	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Hipersecreción salival	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Insomnio	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Insomnio intermedio	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lagrimeo aumentado	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Molestia orofaríngea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neumonitis	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	1 (11.11)
Neuropatía periférica	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicturia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odinofagia	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Palpitaciones	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pápula	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Parestesia	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peso disminuido	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurito	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Prurito y Sensación de ardor en piel	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pustulosis exantemática generalizada aguda	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	1 (11.11)
Reflujo gástrico	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Rinorrea	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Taponamiento nasal	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tos productiva	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toxicidad ungueal	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastorno de la micción	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Trastorno de la piel	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Vómitos	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)

13.3.6.4. Grupo control (clasificación SOC)

Tabla 13.25 Acontecimientos adversos según la acción tomada y clasificados según el nivel SOC (clasificación por órganos y sistemas) de MedDRA (grupo control)

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9 (100)	8 (88.89)	3 (33.33)	1 (11.11)
Trastornos gastrointestinales	9 (100)	9 (100)	3 (33.33)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9 (100)	8 (88.89)	2 (22.22)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso	7 (77.78)	7 (77.78)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	6 (66.67)	4 (44.44)	3 (33.33)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	5 (55.56)	2 (22.22)	2 (22.22)	1 (11.11)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4 (44.44)	2 (22.22)	2 (22.22)	0 (0)

N.º EudraCT: 2014-001287-35

AA esperado	Todos los AAs	Ninguna	Medicación concomitante	Interrupción tratamiento
Descripción del AA	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)	Nº (%) de pacientes (N=9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3 (33.33)	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)
Exploraciones complementarias	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Trastornos oculares	2 (22.22)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios	1 (11.11)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
Trastornos vasculares	1 (11.11)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)

13.3.7 Acontecimientos adversos graves (AAG)

Se registraron únicamente dos AAG en la paciente SHH25. La tabla siguiente recoge la información registrada por UCEC- Servicio de Apoyo a la Investigación.

Tabla 13.26 Acontecimientos adversos graves (AAG)

Código Centro	Centro	Paciente	Fecha de envío AAG	Fecha de Recepción de AAG por Promotor	Descripción AAG	Fecha Inicio Evento	Fecha Fin Evento	¿Resuelto?	Relación con la medicación	RAGI?	Notificación sospecha RAGI
03	Hospital Universitario Virgen del Rocío	SHH-25	23-abr-18	23-abr-18	Ingreso por neumonía	18-abr-18			No	No	No

	03	Hospital Universitario Virgen del Rocío	SHH-25	28-may-18	28-may-18	Ingreso por Ch difficile+	Continúa			No	No	No
--	----	--	---------------	-----------	-----------	------------------------------	----------	--	--	----	----	----

14. Lista de Referencia

Tao y, Mao J, Qingqing Z et al. Overexpression of Hedgehog signaling molecules and its involvement in triple negative breast cancer. *Oncology Letters* 2011; 2: 995-1001.

Gangopadhyay S, Nandy A, Hor P et al. Breast Cancer Stem Cells: a novel therapeutic target. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 7-15.

Sozaki M, et al. ASCO Symposium 2010. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 15s.

O'Toole SA, Machalek A, Shearer DF et al. Hedgehog overexpression is associated with stromal interactions and predicts poor outcome in breast cancer. *Cancer research* 2011; 71: 4002-4014.

Im S, Choi HG, Jung JH et al. Hedgehog related protein expression in breast cancer: GLI-2 is associated with poor overall survival. *Korean J Pathology* 2013; 47: 116-123.

Chen YJ, Sims Mourtada J, Izzo J et al. Targeting the hedgehog pathway to mitigate treatment resistance. *Cell Cycle* 2007; 6: 1826-1830.

Ramaswamy B, Lu Y, Teng KY et al. Hedgehog signalling is a novel therapeutic target in tamoxifen-resistant breast cancer aberrantly activated by PI3K/Akt pathway. *Cancer Research* 2012; 72:5048-5059.

Mañu A, Fresquet V, Mena M et al. Targeting Hedgehog pathway to reverse chemoresistance in breast cancer stem cells. *SABCS Symposium 2012 (abstract P5-03-07)*. *Cancer Research* 2012; 72: 24s.

Graham RA, Morrison GE, Chang I et al. Bioavailability of the hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 in a phase I pharmacokinetic study in healthy female subjects. *ASCO Symposium 2010 (abstract 13009)*. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 15s.

Berlin J, Bendell JC, Hart LL, et al. A randomized phase II trial of vismodegib versus placebo with FOLFOX or FOLFIRI and bevacizumab in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(1): 258-267.

Catenacci DVT, Bahary N, Horiba N et al. Final analysis of a phase Ib/randomized phase II study of gemcitabine plus placebo or vismodegib in patients with metastatic pancreatic cancer: a University of Chicago phase II consortium study. *ASCO Symposium 2010 (abstract)*. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 15s.

De Jesús-Acosta A, O'Dwyer PJ, Ramesh K et al. A phase II study of vismodegib combined with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with untreated metastatic ductal adenocarcinoma. *ASCO Gastrointestinal Symposium 2014 (abstract 257)*. *JCO* 2014; 32: 3s.

15. Apéndices

15.1 Información del Estudio

15.1.1 Protocolo y enmiendas del protocolo

Se adjuntan como documentos anexos las modificaciones relevantes presentadas al CEIC de referencia, así como la última versión del protocolo del estudio:

Apéndice 1. Enmienda 1 – modificación relevante

Apéndice 2. Enmienda 2 – modificación relevante

Apéndice 3. Protocolo v4.0 (versión final)

15.1.2 Muestra de cuaderno de recogida de datos (sólo las páginas únicas)

Ver documento adjunto:

Apéndice 4. Cuaderno de recogida de datos

15.1.3 Listas de CEICs o IRBs (más el nombre del presidente del comité si así lo requieren las autoridades reguladoras) – hoja de información al paciente y modelos de consentimiento informado

Ver Hoja de información al paciente y consentimiento informado en documento adjunto:

Apéndice 5. Hoja de información al paciente y consentimiento informado (v4.0)

Tabla 15.1 Lista de CEIC

Nombre Centro	Investigador Principal	CEIC asignado
Clínica Universidad de Navarra (CUN)	Dra. Marta Santisteban Eslava	CEIC de Navarra
Hospital Universitario de Basurto	Dra. Elena Galve	No aplica
Complejo Hospitalario de Navarra	Dra. Susana de la Cruz	No aplica
Hospital Virgen del Rocío	Dr. Manuel Ruiz Borrego	No aplica

15.1.4 Lista y descripción de los investigadores y otros participantes importantes en el estudio, incluyendo un CV breve (1 página) o

resúmenes equivalentes de formación y experiencia pertinente para la actuación en el estudio clínico

Se adjuntan los CV de los investigadores principales. Ver documentos adjuntos en apéndices:

Apéndice 6. CV Dra. Marta Santisteban (IP – CUN)

Apéndice 7. CV Dra. Elena Galve (IP – Hospital Basurto)

Apéndice 8. CV Dr. Manuel Ruiz (IP – H. Virgen del Rocío) y otros investigadores

No se dispone en este informe del CV de la IP del Complejo Hospitalario de Navarra (Dra. Susana de la Cruz).

En la Tabla 15.2 se listan los investigadores y otros participantes importantes involucrados en el estudio.

Tabla 15.2 Listado del equipo investigador

Nombre del Centro	Investigador/a Principal	Investigador/a Colaborador/a	Patología Mamaria / Anatomía Patológica	CIMA Diagnostics
Clínica Universidad de Navarra (CUN)	Dra. Marta Santisteban Eslava	Dr. Enrique Aubá Guedea (Sub-Director Médico) Dr. Jaime Espinós (Área de Cáncer de Mama en Oncología Médica) Dr. José M Aramendía (Área de Cáncer de Mama en Oncología Médica)	Dra Natalia Rodríguez-Spiteri Dra. Arlette Elizalde Dra. Begoña Olartecoechea Dr. José Echeveste	Dra. Josefa Salgado
Hospital Universitario de Basurto	Dra. Elena Galve	---	---	---
Complejo Hospitalario de Navarra	Dra. Susana de la Cruz	Dr. Jose Esteban Salgado Dr. Jose Juan Illarramendi	---	---
Hospital Virgen del Rocío	Dr. Manuel Ruiz Borrego	---	---	---

15.1.5 Firmas del investigador principal y coordinador o del médico del promotor, dependiendo de los requisitos de las autoridades reguladoras

No se adjunta en el Informe Final.

15.1.6 Listados de pacientes que están recibiendo fármacos en estudio/productos en investigación de números de lote específicos, donde más de un número de lote ha sido usado

No se adjunta en el Informe Final. Información no disponible.

15.1.7 Códigos y lista de aleatorización (identificación del paciente y tratamiento asignado)

Tabla 15.3 Lista inicial de aleatorización

Id	Grupo
SHH01	Experimental
SHH02	Experimental
SHH03	Control
SHH04	Experimental
SHH05	Control
SHH06	Experimental
SHH07	Experimental
SHH08	Experimental
SHH09	Control
SHH10	Experimental
SHH11	Control
SHH12	Experimental
SHH13	Experimental
SHH14	Control
SHH15	Experimental
SHH16	Experimental
SHH17	Control
SHH18	Experimental
SHH19	Experimental
SHH20	Control

N.º EudraCT: 2014-001287-35

SHH21	Experimental
SHH22	Experimental
SHH23	Control
SHH24	Experimental
SHH25	Experimental
SHH26	Experimental
SHH27	Control
SHH28	Experimental
SHH29	Control
SHH30	Experimental
SHH31	Control
SHH32	Experimental
SHH33	Experimental
SHH34	Control
SHH35	Experimental
SHH36	Experimental
SHH37	Experimental
SHH38	Control
SHH39	Experimental
SHH40	Control
SHH41	Experimental
SHH42	Experimental

Tabla 15.4 Listado de aleatorización final de las pacientes

Código de protocolo: SHH-CM		Nº eudraCT: 2014-001287-35	
Promotor: Clínica Universidad de Navarra		Investigador coordinador: Marta Santisteban	
Tabla aleatorización pacientes			
Selección	Aleatorización	Tratamiento	Fecha inclusión
01-01	SHH01	Experimental	02/05/2016
01-02	SHH02	Experimental	02/08/2016
03-01	SHH03	Control	25/10/2016
01-03	SHH04	Experimental	28/10/2016
01-04	SHH05	Control	08/11/2016
01-05	SHH06	Experimental	23/12/2016
03-03	SHH07	Experimental	10/01/2017
03-05	SHH08	Experimental	10/03/2017
03-06	SHH09	Control	13/03/2017
03-04	SHH10	Experimental	28/03/2017
03-07	SHH11	Control	31/03/2017
03-08	SHH12	Experimental	24/04/2017
03-10	SHH13	Experimental	08/05/2017
03-11	SHH14	Control	26/05/2017
01-06-01-08	SHH15	Experimental	29/06/2017
03-12	SHH16	Experimental	14/07/2017
03-15	SHH17	Control	14/09/2017
03-14	SHH18	Experimental	15/09/2017
03-16	SHH19	Experimental	10/10/2017
03-18	SHH20	Control	10/11/2017
03-19	SHH21	Experimental	10/11/2017
03-20	SHH22	Experimental	18/12/2017
03-21	SHH23	Control	18/12/2017
03-22	SHH24	Experimental	23/02/2018
03-23	SHH25	Experimental	05/04/2018
03-24	SHH26	Experimental	16/04/2018
04-01	SHH27	Control	16/05/2018
01-07-01-06	SHH28	Experimental	22/05/2018
01-08	SHH29	Control	31/05/2018

15.1.8 Certificados de auditorías (sí están disponibles). Véase Anexos IVa y IVb.

No se adjunta en el Informe Final.

15.1.9 Documentación de los métodos estadísticos

15.1.10 Documentación de métodos normalizados entre laboratorios y procedimientos del aseguramiento de la calidad si se han utilizado

Se adjunta el manual de gestión de muestras y el PNT del procesamiento de muestras de la Clínica Universidad de Navarra en los siguientes apéndices:

Apéndice 9. Manual de gestión de muestras (CUN) y procesamiento de muestras (PNT reducido)

15.1.11 Publicaciones basadas en el estudio

Véase sección 14 (lista de referencias).

15.1.12 Publicaciones importantes mencionadas en el informe

Véase sección 14 (lista de referencias).

15.2 Listas de datos de los pacientes

15.2.1 Pacientes discontinuados

Tabla 15.5 Pacientes discontinuadas

Centro	Código aleatorización	Grupo de tratamiento	Fecha discontinuación	Motivo	Comentarios
Hospital Virgen del Rocío	SHH21	Experimental	14/03/2018	Retirada de consentimiento	Desde que recibió el 2º ciclo de epirubicina + ciclofosfamida el 09 de marzo se ha encontrado muy mal, subjetivamente no puede continuar con el tratamiento, desea dar por finalizado el mismo.

15.2.2 Desviaciones del protocolo

Este apéndice no se envía con el Informe Final, pero está disponible en el momento en que se solicite.

15.2.3 Pacientes excluidos de los análisis de eficacia

15.2.4 Datos demográficos

Ver sección 10.2.

15.2.5 *Datos de cumplimiento y/o de concentración del fármaco (sí está disponible)*

No se disponible.

15.2.6 *Datos de respuesta de eficacia individual*

Véase sección 10.4.3.

15.2.7 *Listas de acontecimientos adversos (por paciente)*

Apéndice 10. Listado de AA por paciente

15.2.8 *Listas de medidas de laboratorio individuales por paciente, cuando se requiera por las autoridades reguladoras*

No se adjunta en el Informe Final, pero está disponible en el momento en que se solicite

15.3 *Cuadernos de recogida de datos*

Se adjuntan los siguientes apéndices: Apéndice 11 a Apéndice 27 (formularios del CRD electrónico).

15.3.1 *CRDs de fallecimientos, otros acontecimientos adversos graves y abandonos por AA*

15.3.2 *Otros CRDs entregados*

No aplica.