

## **Estudio de investigación para comparar el efecto de un fármaco llamado rituximab con el efecto de un fármaco llamado micofenolato de mofetilo, para el tratamiento de una afección médica llamada pénfigo vulgar**

Ver el título completo del estudio al final del resumen.

### ***¡Gracias!***

Gracias a todas las personas que han participado en este ensayo clínico (denominado «estudio» en este documento). Con su generosa participación, estas personas están ayudando a los investigadores a responder importantes preguntas sobre el tratamiento del pénfigo vulgar relativas a la salud. Este estudio, PEMPHIX, se llevó a cabo para comparar los efectos de rituximab con los efectos del micofenolato de mofetilo (o «MMF») en los síntomas del pénfigo vulgar, con el fin de determinar qué medicamento es mejor.

Esperamos que este resumen le sirva de ayuda para comprender los resultados de este estudio. Si tiene alguna pregunta sobre estos resultados, póngase en contacto su médico del estudio.

## Acerca de este resumen

Este es un resumen de los resultados del estudio en pacientes con pénfigo vulgar de moderado a grave, escrito para:

- Las personas que participaron en el estudio.
- El público en general.

El estudio comenzó en mayo de 2015 y finalizó en octubre de 2019. Este resumen incluye los resultados del estudio hasta noviembre de 2018, cuando todos los pacientes habían tomado los fármacos en estudio durante un máximo de 52 semanas.

Se realizó un seguimiento a los pacientes durante 48 semanas después de dejar de tomar los fármacos en estudio. Habrá disponible un resumen independiente de estos resultados en algún momento de 2020.

Un solo estudio no puede contarnos todos los riesgos y beneficios de un medicamento. Posiblemente se necesiten más personas en más de un estudio para obtener la información sobre la efectividad de un medicamento y sus efectos secundarios. Los resultados de este estudio podrían ser diferentes de los resultados de otros estudios realizados con el mismo medicamento.

Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen. Consulte siempre con su médico o proveedor de atención médica antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.

## Contenido del resumen

1. Información general sobre este estudio
2. ¿Quiénes participaron en este estudio?
3. ¿Qué sucedió durante el estudio?
4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿De qué manera ayudó este estudio a la investigación?
7. ¿Hay planes para realizar otros estudios?
8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

## Información clave sobre este estudio

- Este estudio, llamado PEMPHIX, se realizó con el fin de comparar un medicamento llamado rituximab con otro medicamento llamado micofenolato de mofetilo (o «MMF») en pacientes con una afección denominada «pénfigo vulgar» o «PV».
- En este estudio, los pacientes con PV de moderado a grave recibieron rituximab o MMF. Se decidió al azar qué tratamiento recibiría cada uno.
- El estudio incluyó 135 pacientes en 10 países; 67 pacientes recibieron rituximab y 68 pacientes recibieron MMF.
- En un centro de Estados Unidos, 10 de los 135 pacientes del estudio participaron mediante el uso de telemedicina (el médico del estudio y los pacientes utilizaron un iPhone para que pudieran participar en el estudio desde sus casas). La información de estos pacientes contribuyó a los resultados de seguridad pero no a los resultados de eficacia.
- El estudio demostró que después de 52 semanas, el 40,3 % de los pacientes que tomaron rituximab y el 9,5 % de los pacientes que tomaron MMF no presentaron síntomas de la enfermedad y no necesitaron tomar esteroides por vía oral durante 16 semanas o más.
- Los efectos secundarios de rituximab fueron parecidos a los que se presentan en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con rituximab.
- Se realizó un seguimiento a los pacientes durante 48 semanas después de dejar de tomar los fármacos en estudio. Se espera que haya disponible un resumen de estos resultados en algún momento de 2020.

## 1. Información general sobre este estudio

### ¿Por qué se realizó este estudio?

El pénfigo vulgar, o PV, causa dolorosas ampollas en la piel y las membranas mucosas que recubren el interior de la boca, la nariz y los genitales. El PV es un tipo de enfermedad denominada enfermedad autoinmune. En condiciones saludables normales, el sistema inmunitario del cuerpo produce proteínas llamadas «anticuerpos», que ayudan a prevenir o combatir las infecciones y protegen al cuerpo contra agentes extraños, como bacterias y virus. Cuando una persona tiene una enfermedad autoinmune, el sistema inmunitario produce anticuerpos por error contra partes de su cuerpo. En los pacientes con PV, el sistema inmunitario produce anticuerpos que atacan su propia piel y las membranas mucosas, lo que provoca ampollas y llagas.

Los pacientes con PV generalmente reciben medicamentos que disminuyen la actividad del sistema inmunitario, tales como esteroides con o sin micofenolato de mofetilo (o

«MMF»). Sin embargo, los síntomas del PV suelen reaparecen durante o después del tratamiento con estos medicamentos, y pueden tener efectos secundarios graves.

En un ensayo clínico anterior, se demostró que tomar rituximab más esteroides es más seguro y funciona mejor que los esteroides solos en el tratamiento del PV. Basándose en los resultados de ese ensayo, rituximab fue aprobado para el tratamiento del PV moderado a grave en Estados Unidos en 2018 y en Europa en 2019.

MMF está disponible en todo el mundo para tratar otras enfermedades, pero no está aprobado para tratar el PV. Los esteroides pueden tener efectos secundarios graves, por lo que los médicos suelen administrar MMF a pacientes con PV junto con esteroides para que los pacientes puedan tomar dosis más bajas de esteroides. Este estudio, PEMPHIX, se llevó a cabo para comparar los efectos, positivos o negativos, de rituximab con los efectos de MMF en los síntomas del PV, con el fin de determinar qué medicamento es mejor.

### ¿Cuál fue el medicamento en estudio?

---

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con infusión intravenosa de rituximab (administrada directamente en el torrente sanguíneo) o con comprimidos de MMF por vía oral. «Asignados aleatoriamente» significa que los pacientes se asignaron a un grupo de tratamiento u otro al azar.

Rituximab funciona al disminuir la cantidad de células B en la sangre y otros tejidos. Las células B son un tipo de glóbulo blanco que forma parte del sistema inmunitario y ayuda al cuerpo a combatir las infecciones. En los pacientes con PV, las células B producen los anticuerpos que causan los síntomas. Rituximab puede ayudar a mejorar los síntomas del PV al reducir la cantidad de células B que producen estos anticuerpos.

Rituximab (Rituxan® o MabThera®) es un medicamento aprobado para tratar:

- Pénfigo vulgar (rituximab no estaba aprobado para el PV cuando se inició el estudio PEMPHIX).
- Dos tipos de enfermedad autoinmune de los vasos sanguíneos denominadas poliangeítis granulomatosa y poliangeítis microscópica.
- Artritis reumatoide, que es una enfermedad autoinmune de las articulaciones.
- Un tipo de cáncer de la sangre denominado linfoma no hodgkiniano.
- Un tipo de cáncer de la sangre denominado leucemia linfocítica crónica.

MMF es un medicamento aprobado en todo el mundo para personas que han recibido trasplantes de riñón, corazón o hígado, para evitar que el cuerpo rechace el órgano trasplantado. MMF también se ha estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunes; sin embargo, MMF no está aprobado para el tratamiento del PV. Varios estudios clínicos han demostrado que MMF puede beneficiar a los pacientes con PV al detener la producción de anticuerpos por parte de las células B, lo que permite que los pacientes tomen cantidades menores de esteroides, y posiblemente disminuye el riesgo de efectos secundarios relacionados con los esteroides.

Los pacientes que participaron en PEMPHIX estaban tomando esteroides para tratar el PV cuando comenzaron el estudio. Durante el estudio, los pacientes continuaron tomando

esteroides, y se añadió rituximab o MMF. A medida que los síntomas de la enfermedad mejoraron, la dosis de esteroides se redujo gradualmente. El objetivo era que los pacientes dejaran de tomar esteroides.

El paciente y los médicos del estudio no sabían qué tratamiento había recibido el paciente. Los pacientes en el grupo de infusión intravenosa de rituximab también tomaron un comprimido de placebo que se parecía al MMF pero que no contenía ningún medicamento. Los pacientes en el grupo de MMF también recibieron una infusión intravenosa de placebo que no contenía ningún medicamento.

### **¿Qué querían averiguar los investigadores?**

---

Los investigadores realizaron este estudio para comparar rituximab con MMF, comprobar la efectividad de los medicamentos y si rituximab es mejor que MMF (ver la sección 4 «¿Cuáles fueron los resultados del estudio?»).

También querían comprobar la seguridad de los medicamentos en estudio y ver cuántos pacientes presentaron efectos secundarios durante el estudio (ver la sección 5 «¿Cuáles fueron los efectos secundarios?»).

#### **La pregunta principal que los investigadores querían responder era la siguiente:**

1. Después de 52 semanas de tratamiento, ¿cuántos pacientes en cada grupo de tratamiento estaban en remisión completa?

Estar en remisión completa significa que, durante 16 semanas seguidas o más, la piel y las membranas mucosas se curaron y no presentaban enfermedad activa, y el paciente no tomaba esteroides.

#### **Otras preguntas que los investigadores querían responder eran las siguientes:**

2. ¿Cuál fue la cantidad total de esteroides que tomaron los pacientes en cada grupo de tratamiento durante las 52 semanas de tratamiento del estudio?

3. ¿Cuál fue el número total de brotes de enfermedad en cada grupo de tratamiento?

«Brote» se definió como la aparición de 3 o más lesiones nuevas en un mes que no se curaron en 1 semana por sí solas, o lesiones existentes que aumentaron de tamaño en un paciente cuya enfermedad había sido controlada. «Control de la enfermedad» se definió como no aparición de nuevas lesiones y comienzo de la curación de las lesiones existentes.

4. ¿Cómo afectaron los medicamentos del estudio a la calidad de vida en cuanto a la salud de los pacientes?

### **¿Qué tipo de estudio era este?**

---

Este era un estudio de **Fase 3**. Eso significa que rituximab se había probado en un número menor de pacientes con PV antes de este estudio. En este estudio, un número mayor de pacientes con PV recibió rituximab o MMF para averiguar si rituximab funcionaba mejor que MMF.

El estudio era **aleatorizado**. Eso significa que se decidió al azar cuál de los medicamentos recibirían los participantes en el estudio (como lanzar una moneda).

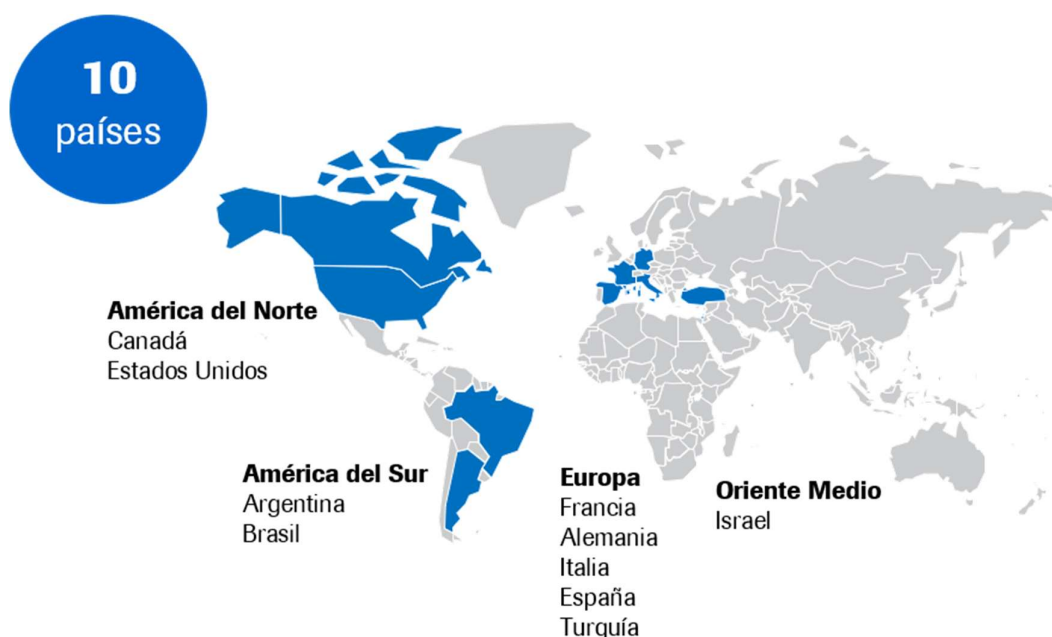
Este era un estudio con **doble enmascaramiento**. Eso significa que los participantes en el estudio y los médicos del estudio no sabían cuál de los medicamentos en estudio estaban tomando los pacientes.

Este era un estudio con **doble simulación**, que se utiliza para comparar medicamentos que son diferentes (por ejemplo, una infusión intravenosa y un comprimido). Eso significa que todos los participantes en el estudio recibieron uno de los medicamentos en estudio y un «placebo» (o «ficticio») que se parecía a uno de los medicamentos pero no contenía ningún medicamento real.

## ¿Cuándo y dónde se realizó el estudio?

El estudio comenzó en mayo de 2015 y finalizó en octubre de 2019. Este resumen incluye los resultados hasta noviembre de 2018 y los resultados completos del período de tratamiento de las 52 semanas del estudio.

Este estudio se llevó a cabo en 49 centros de estudio en 10 países de Europa, Oriente Medio, América del Norte y América del Sur. El siguiente mapa muestra los países donde se llevó a cabo el estudio.



## 2. ¿Quiénes participaron en este estudio?

En este estudio, participaron 135 pacientes con PV. 10 de los 135 pacientes de un centro de Estados Unidos participaron en el estudio mediante el uso de telemedicina (el médico del estudio y los pacientes utilizaron un iPhone para participar en el estudio desde sus casas) como medio para que el médico del estudio se comunicara con el paciente y lo controlara con el fin de facilitar la participación del paciente en el estudio.

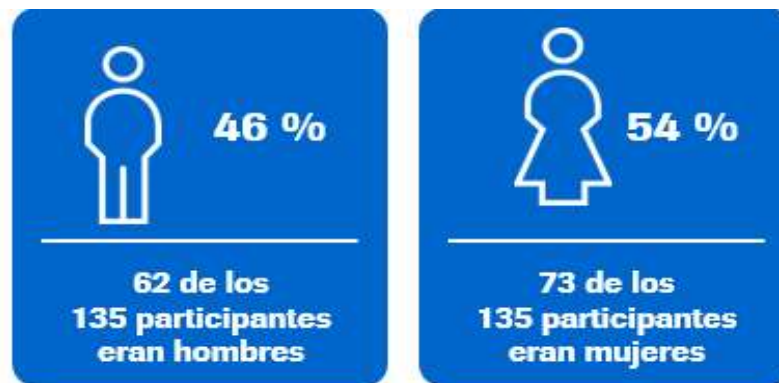
Los pacientes podían participar en el estudio si:

- Habían sido diagnosticados con PV en los 24 meses anteriores.
- Tenían PV activo de moderado a grave.
- Habían tomado esteroides únicamente y se preveía que podían beneficiarse de agregar rituximab o MMF.

Los pacientes no podían participar en el estudio si:

- tenían otros tipos de pénfigo o enfermedad ampollosa autoinmune que no fuera PV;
- tenían reacciones alérgicas conocidas a rituximab, MMF o esteroides;
- tenían VIH, hepatitis B o hepatitis C;
- tenían una infección activa de cualquier tipo (excepto hongos en las uñas).

A continuación encontrará más información sobre las personas que participaron en el estudio.



**Rango de edad de los participantes:** de 23 a 75 años

### 3. ¿Qué sucedió durante el estudio?

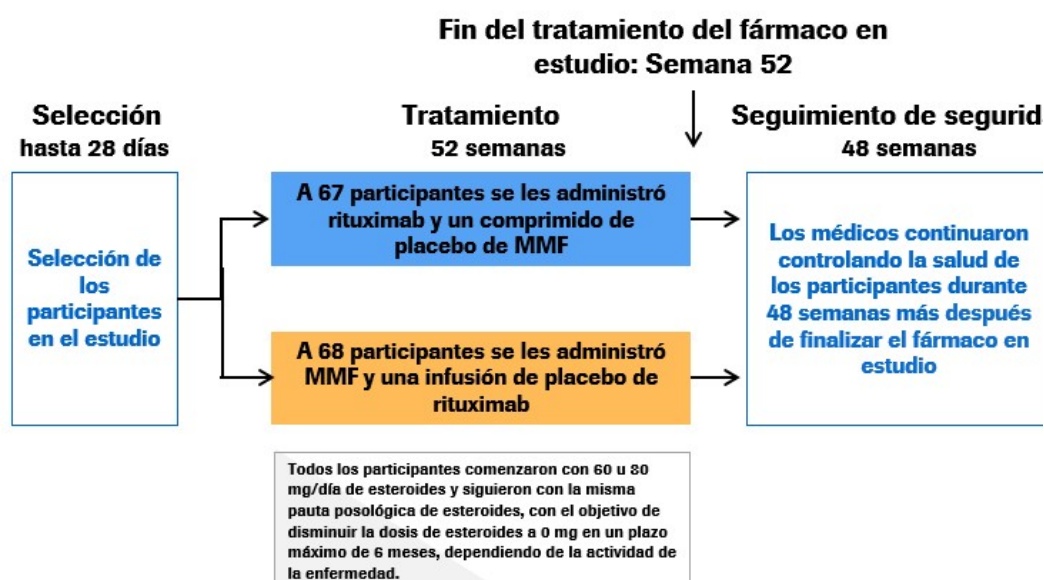
Los participantes en el estudio fueron seleccionadas al azar (aleatoriamente por un ordenador) para recibir uno de los dos tratamientos.

Los 2 grupos de tratamiento fueron:

- **Rituximab** (el medicamento en estudio): administrado por infusión intravenosa los días 1 y 15, y de nuevo en las semanas 24 y 26. Los pacientes de este grupo también recibieron un comprimido de placebo que se asemejaba al MMF.
- **MMF** (el medicamento en comparación): comprimido administrado por vía oral dos veces al día. Los pacientes de este grupo también recibieron una infusión de placebo que se asemejaba al rituximab.

Las personas en el estudio estaban tomando **esteroides** por vía oral cuando comenzaron el estudio. Continuaron tomando esteroides y se añadió rituximab o MMF. A medida que los síntomas de la enfermedad mejoraron, la dosis de esteroides se redujo gradualmente. El objetivo era que los pacientes dejaran de tomar esteroides en la semana 24 del estudio o antes, si resultaba apropiado.

La siguiente imagen muestra lo que sucedió en el estudio.



El símbolo en la línea temporal (📅) muestra cuándo se recopiló la información de este resumen, después de que todos los pacientes hubieran completado el período de tratamiento de 52 semanas (noviembre de 2018). Asimismo, se realizó un seguimiento a los pacientes hasta 48 semanas después de dejar de tomar los fármacos en estudio (período de seguimiento de seguridad). El seguimiento de seguridad del estudio finalizó en octubre de 2019. Se espera que haya disponible un resumen independiente de estos resultados en algún momento de 2020.



## 4. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

En esta sección se muestran sólo los principales resultados del estudio durante el período de tratamiento de 52 semanas. Encontrará el resto de los resultados del período de tratamiento de 52 semanas en los sitios web que se indican al final de este resumen (ver la sección 8).

Los 10 pacientes que participaron mediante telemedicina (5 en el grupo de rituximab y 5 en el grupo de MMF) no están incluidos en los resultados de eficacia de rituximab y MMF, porque los médicos usaron fotografías y videos para determinar cómo estaba respondiendo la enfermedad al tratamiento. Los médicos del estudio examinaron a todos los demás pacientes en persona. Sin embargo, los 10 pacientes que participaron mediante telemedicina contribuyeron a los resultados de seguridad relativos a los efectos secundarios (ver la sección 5). Por lo tanto, se analizaron los datos de 125 pacientes para los resultados de eficacia y los datos de 135 pacientes para los resultados de seguridad.

### **Pregunta 1:** Después de 52 semanas de tratamiento, ¿cuántos pacientes en cada grupo de tratamiento estaban en remisión completa?

Remisión completa significa que, durante 16 semanas seguidas o más, la piel y las membranas mucosas se curaron y no presentaban enfermedad activa, mientras que el paciente no tomaba esteroides.

Después de 52 semanas de tratamiento, el 40,3 % de las personas que recibieron rituximab había logrado la remisión completa sostenida sin esteroides durante al menos 16 semanas, en comparación con el 9,5 % de las personas que recibieron MMF. Este resultado fue estadísticamente significativo ( $P < 0,0001$ ), lo que significa que rituximab fue superior a MMF.

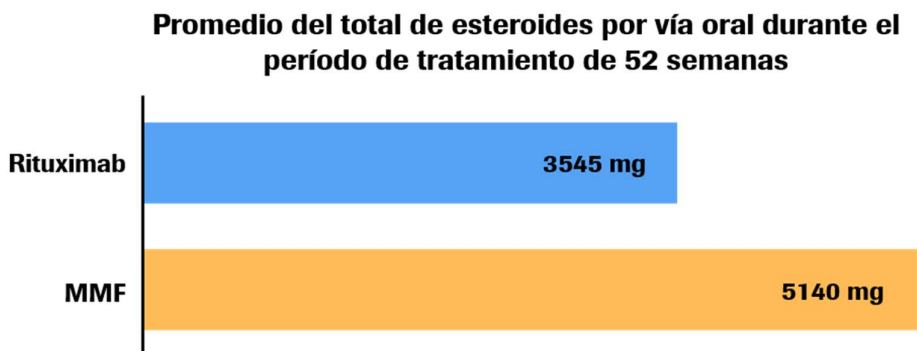
#### **Número de pacientes que lograron una remisión completa sostenida de esteroides durante al menos 16 semanas en la semana 52**



**Pregunta 2: ¿Cuál fue la cantidad total de esteroides que tomaron los pacientes en cada grupo de tratamiento durante las 52 semanas de tratamiento del estudio?**

---

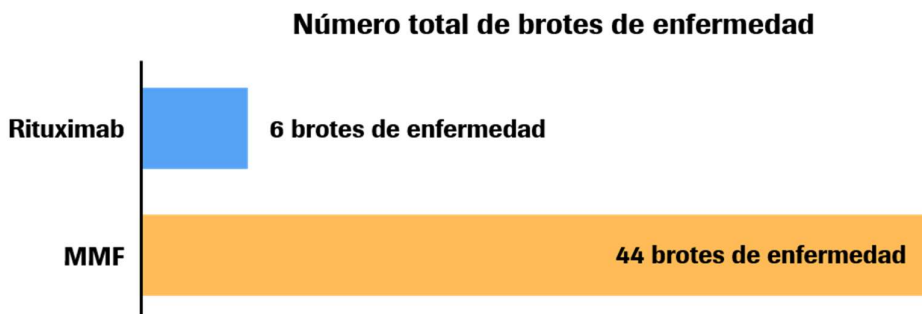
Durante el período de tratamiento de 52 semanas, los pacientes del grupo de rituximab tomaron por vía oral una cantidad total de esteroides significativamente menor que las personas del grupo de MMF. De promedio, los pacientes que recibieron rituximab tomaron un total de 3545 mg de esteroides y los que recibieron MMF tomaron un total de 5140 mg ( $P = 0,0005$ ).



**Pregunta 3: ¿Cuál fue el número total de brotes de enfermedad en cada grupo de tratamiento?**

---

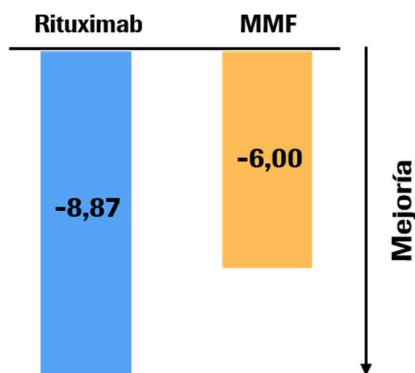
Los pacientes tratados con rituximab tuvieron un número de brotes mucho menor que los tratados con MMF (6 frente a 44;  $P < 0,0001$ ).



#### **Pregunta 4: ¿Cómo afectaron los medicamentos del estudio a la calidad de vida en cuanto a la salud de los pacientes?**

Los investigadores utilizaron un cuestionario llamado Índice de calidad de vida en dermatología para medir la calidad de vida de los pacientes durante el estudio. Los pacientes tratados con rituximab presentaron mejorías mucho más importantes en la calidad de vida relacionada con la salud en la semana 52 que los pacientes tratados con MMF ( $P = 0,0012$ ).

#### **Cambio en la puntuación del índice de la calidad de vida en dermatología desde el inicio del estudio hasta la semana 52**



#### **5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?**

En este estudio, se revisaron los efectos secundarios de los medicamentos en estudio en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de los medicamentos en estudio, incluidos los pacientes que participaron mediante telemedicina.

No todos los pacientes de este estudio tuvieron efectos secundarios.

#### **Efectos secundarios de rituximab**

##### ***Efectos secundarios más comunes***

Los efectos secundarios de rituximab son acontecimientos médicos no deseados ocurridos en al menos el 5 % de los pacientes tratados con rituximab, que se evaluaron como relacionados con rituximab.

Se produjeron los siguientes efectos secundarios en pacientes tratados con rituximab durante la fase de tratamiento (52 semanas):

<b>Efecto secundario</b>	<b>Pacientes en el grupo de rituximab (67 personas en total)</b>
Reacción a la infusión.	22 % (15 de 67)
Dolor de cabeza	15 % (10 de 67)
Infección de nariz, garganta y vías respiratorias superiores (infección de las vías respiratorias superiores)	10 % (7 de 67)
Infección de nariz y garganta (resfriado común)	9 % (6 de 67)
Aftas bucales (infección micótica en la boca o la garganta)	9 % (6 de 67)
Dolor de las articulaciones	9 % (6 de 67)
Dolor de espalda	9 % (6 de 67)
Infección de riñón, vejiga o conductos que transportan la orina fuera del cuerpo (infección de las vías urinarias)	8 % (5 de 67)
Sensación de cansancio	8 % (5 de 67)
Sensación de mareo	6 % (4 de 67)
Sensación de debilidad	6 % (4 de 67)

### ***Efectos secundarios graves***

En 3 de 15 pacientes que tuvieron una reacción a una infusión, la reacción fue potencialmente mortal. Los pacientes recibieron el tratamiento adecuado y la reacción se resolvió, pero tuvieron que dejar de tomar rituximab.

Uno de los siete pacientes que tuvieron una infección de las vías respiratorias superiores tuvo que ser hospitalizado.

### **Efectos secundarios de MMF**

---

#### ***Efectos secundarios más comunes***

Los efectos secundarios del MMF son acontecimientos médicos no deseados que el médico del estudio cree que tenían relación con MMF.

Los efectos secundarios del MMF que se informaron con más frecuencia fueron infecciones comunes de la nariz, la garganta, las vías respiratorias superiores, las vías urinarias y el estómago o los intestinos. Estas infecciones ocurrieron en 11 de 68 pacientes (el 16,2 % de los pacientes). Los otros efectos secundarios del MMF informados con más frecuencia fueron problemas estomacales comunes como heces blandas, dolor abdominal

(entre el pecho y la región pélvica), náuseas (ganas de vomitar) y estreñimiento. Estas infecciones ocurrieron en 9 de 68 pacientes (el 13,2 % de los pacientes).

### ***Efectos secundarios graves***

Cinco pacientes con eventos médicos que se cree que tenían relación con el MMF tuvieron que ser hospitalizados.

Tres de estos cinco pacientes tuvieron infecciones: Un paciente tuvo infección pulmonar y gripe, un paciente tuvo herpes y un paciente tuvo un empeoramiento de su enfermedad pulmonar crónica en la que el flujo de aire de los pulmones está bloqueado. De los otros dos pacientes que recibieron tratamiento en un hospital, uno tuvo una úlcera cutánea y el otro no podía orinar.

## **6. ¿De qué manera ayudó este estudio a la investigación?**

La información aquí presentada proviene de un único estudio de pacientes con PV de moderado a grave. Estos resultados ayudaron a los investigadores a recabar más información sobre la efectividad y la seguridad de rituximab en pacientes en tratamiento con PV de moderado a grave en comparación con MMF.

En general, este estudio indicó que rituximab fue más efectivo que MMF. El 40,3 % de los pacientes tratados con rituximab lograron una remisión completa sostenida sin esteroides (la piel y las membranas mucosas se curaron y no presentaban enfermedad activa sin esteroides durante más de 16 semanas consecutivas) en comparación con el 9,5 % de los pacientes tratados con MMF. Los pacientes tratados con rituximab tomaron una cantidad total más baja de esteroides, tuvieron menos probabilidades de padecer un brote y presentaron mejorías más importantes en la calidad de vida que los pacientes tratados con MMF. Los efectos secundarios de rituximab en pacientes con PV fueron parecidos a aquellos que tienen las personas tratadas con rituximab para otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, poliangéitís granulomatosa y poliangéitís microscópica.

Un solo estudio no puede contarnos todos los riesgos y beneficios de un medicamento. Posiblemente se necesiten más personas en más de un estudio para obtener la información sobre la efectividad de un medicamento y sus efectos secundarios. Los resultados de este estudio podrían ser diferentes de los resultados de otros estudios realizados con el mismo medicamento.

- Esto significa que no debe tomar decisiones basadas en este resumen. Consulte siempre con su médico o proveedor de atención médica antes de tomar decisiones sobre su tratamiento.

## **7. ¿Hay planes para realizar otros estudios?**

Un estudio de investigación en Francia dirigido por el Grupo de estudio francés de enfermedades ampollas autoinmunes (French Autoimmune Bullous Diseases Study Group) está analizando la efectividad y la seguridad del rituximab en pacientes con pénfigo de la membrana mucosa.

En el momento de redactar este resumen, Roche no tenía planeado realizar más estudios para analizar rituximab en el PV.

## 8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Encontrará más información sobre este estudio en los siguientes sitios web:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02383589>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000382-41>
- <https://forpatients.roche.com/>

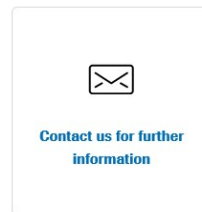
## ¿Con quién puedo ponerme en contacto si tengo preguntas sobre este estudio?

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

- Visite el sitio web de ForPatients: <https://forpatients.roche.com/>. Haga clic en



en la esquina inferior derecha, haga clic en y rellene el formulario de contacto.



- Póngase en contacto con un representante de su oficina local de Roche.

Si ha participado en este estudio y tiene preguntas sobre los resultados o el tratamiento del estudio que recibió:

- Hable con el médico o el personal del estudio en el hospital o clínica del estudio.

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento para el PV:

- Hable con el médico encargado de su tratamiento.

## ¿Quién organizó y financió este estudio?

Este estudio fue organizado y financiado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede en Basilea, Suiza.

## **Título completo del estudio y otra información de identificación**

El título completo de este estudio es:

Un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento, con doble simulación y con comparador activo para evaluar la eficacia y la seguridad de rituximab en comparación con MMF en pacientes con pénfigo vulgar.

El estudio se conoce como «PEMPHIX».

El número de protocolo de este estudio es: WA29330.

El identificador de ClinicalTrials.gov para este estudio es: NCT02383589.

El número de EudraCT para este estudio es: 2014-000382-41.