

Un estudio de investigación que compara el efecto de un medicamento llamado rituximab con el efecto de un medicamento llamado micofenolato mofetilo para el tratamiento de una afección médica denominada pénfigo vulgar

Consulte el final de este resumen para conocer el título completo del estudio.

iGracias!

Gracias a las personas que participaron en este ensayo clínico (denominado 'estudio' en este documento). La generosa participación de estas personas permite que los investigadores puedan responder preguntas de salud importantes sobre el tratamiento del pénfigo vulgar. Este estudio, PEMPHIX, se realizó con el fin de comparar los efectos del rituximab con los efectos del micofenolato mofetilo (o 'MMF') en los síntomas del pénfigo vulgar para averiguar cuál de los dos es mejor.

Esperamos que este resumen lo ayude a entender los resultados de este estudio. Si tiene alguna pregunta sobre estos resultados, hable con 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;
- los miembros de la sociedad.

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 tomaron los medicamentos en estudio por hasta 52 semanas.

Se les dio seguimiento a los pacientes por hasta 48 semanas después de que dejaron de tomar los medicamentos en estudio. Un resumen aparte de estos resultados estará disponible 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 reunir la información sobre la efectividad de un medicamento y sus efectos secundarios. Los resultados de este estudio pueden diferir de los resultados de otros estudios con el mismo medicamento.

Esto significa que no debería tomar decisiones valiéndose de este solo resumen. Consulte siempre con su médico o proveedor de atención médica antes de tomar cualquier decisión 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. ¿Qué resultados arrojó el estudio?
5. ¿Cuáles fueron los efectos secundarios?
6. ¿De qué manera este estudio ayudó a la investigación?
7. ¿Hay planes para 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 mofetilo (o 'MMF') en personas con una afección denominada 'pénfigo vulgar' o 'PV'.
- En este estudio, las personas con PV de moderado a grave recibieron rituximab o MMF. Se decidió al azar qué tratamiento recibiría cada una.
- El estudio incluyó 135 personas en 10 países; 67 personas recibieron rituximab y 68 personas recibieron MMF.
- En un centro de Estados Unidos, 10 de las 135 personas del estudio participaron mediante el uso de la telemedicina (el médico del estudio y los pacientes utilizaron un dispositivo móvil para que pudieran participar en el estudio desde sus casas). La información de estos pacientes aportó a los resultados de seguridad pero no así a los resultados de eficacia.
- El estudio demostró que después de 52 semanas, el 40,3 % de las personas que tomaron rituximab y el 9,5 % de las personas 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 del rituximab fueron parecidos a los que se presentan en personas con enfermedades autoinmunes tratadas con rituximab.
- Se les dio seguimiento a los pacientes por hasta 48 semanas después de que dejaron de tomar los medicamentos en estudio. UN resumen de estos resultados está previsto para algún momento de 2020.

1. Información general sobre este estudio

¿Por qué se realizó este estudio?

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. PV es un tipo de enfermedad denominada autoinmune. En condiciones saludables normales, el sistema inmunitario del cuerpo produce proteínas llamadas 'anticuerpos' que ayudan a prevenir o combatir infecciones y protegen al cuerpo de materias extrañas como las bacterias y los virus. Cuando una persona padece una enfermedad autoinmune, el sistema inmunitario erróneamente hace que los anticuerpos ataquen partes del propio cuerpo de la persona. En personas con PV, el sistema inmunitario hace que los anticuerpos ataquen la piel y las membranas mucosas, lo que provoca ampollas y úlceras.

Por lo general, las personas con PV reciben medicamentos que disminuyen la actividad del sistema inmunitario, como esteroides con o sin micofenolato mofetilo (o 'MMF'). No obstante, los síntomas de PV a menudo regresan durante o después del tratamiento con estos medicamentos, y pueden tener efectos secundarios graves.

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

El MMF ha estado disponible en todo el mundo para tratar otras enfermedades, pero no está aprobado para tratar el PV. Los esteroides pueden tener efectos secundarios graves y, por lo tanto, los médicos a menudo les suministran MMF a los pacientes con PV junto con esteroides para que puedan tomar dosis más bajas de esteroides. Este estudio, PEMPHIX, se realizó para comparar los efectos, buenos o malos, del rituximab con los efectos del MMF en los síntomas del PV con la finalidad de averiguar cuál de los dos es mejor.

¿Cuál fue el medicamento en estudio?

Se asignó a los pacientes de manera aleatoria para que recibieran tratamiento con infusión intravenosa de rituximab (directamente en el torrente sanguíneo) o píldoras de MMF por vía oral. La asignación aleatoria quiere decir que se ubicó a los pacientes en un grupo de tratamiento al azar.

El 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 forman parte del sistema inmunitario y ayudan al cuerpo a combatir una infección. En personas con PV, las células B producen los anticuerpos que causan los síntomas. El rituximab puede ayudar a mejorar los síntomas del PV al reducir la cantidad de células B que producen estos anticuerpos.

El rituximab (Rituxan[®] o MabThera[®]) es un medicamento aprobado para tratar lo siguiente:

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

MMF es un medicamento que está aprobado en todo el mundo para personas trasplantadas de riñón, corazón o hígado para prevenir que el cuerpo rechace el órgano trasplantado. También se estudió al MMF en personas con enfermedades autoinmunes; sin embargo, el MMF no está aprobado para el tratamiento del PV. Varios estudios clínicos menores han demostrado que el MMF puede beneficiar a pacientes con PV al detener la producción de anticuerpos de las células B, permite que tomen cantidades más bajas de esteroides y posiblemente reduce el riesgo de efectos secundarios relacionados con los esteroides.

Las personas que participaron en PEMPHIX tomaban esteroides para tratar su PV cuando comenzaron el estudio. Durante el estudio, los pacientes siguieron tomando esteroides y

se agregó el rituximab o el MMF. A medida que los síntomas de la enfermedad mejoraban, la dosis de esteroides fue disminuyendo gradualmente. El objetivo era que los pacientes dejaran de tomar esteroides.

Ni el paciente ni el médico del estudio conocía qué tratamiento estaba recibiendo. Los pacientes asignados para recibir la infusión intravenosa de rituximab también tomaron una píldora de placebo que parecía ser la de MMF pero que no contenía ningún medicamento. A los pacientes asignados para recibir MMF también se les administró la infusión intravenosa de placebo que no contenía ningún medicamento.

¿Qué querían averiguar los investigadores?

Los investigadores realizaron este estudio para comparar el rituximab con el MMF a fin de comprobar la efectividad de los medicamentos y si el rituximab es mejor que el MMF (consulte la sección 4: '¿Qué resultados arrojó el estudio?').

También querían averiguar cuán seguros eran los medicamentos en estudio al verificar la cantidad de personas que tuvieron efectos secundarios durante este estudio (consulte 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, ¿cuántas personas de cada grupo de tratamiento estaban en remisión completa?

Estar en remisión completa quería decir que, por más de 16 semanas consecutivas, la piel y las membranas mucosas del paciente estuvieron sanas sin la enfermedad activa y sin tomar esteroides.

Otras preguntas que los investigadores querían responder incluían las siguientes:

2. ¿Cuál fue la cantidad total de esteroides que tomaron las personas de cada grupo de tratamiento durante las 52 semanas del tratamiento de estudio?
3. ¿Cuál fue el número total de brotes de la enfermedad en cada grupo de tratamiento?

Un brote significaba tener tres o más lesiones nuevas en un mes que no se curaban en una semana por sí solas o lesiones existentes que empeoraban en un paciente cuya enfermedad estaba controlada. El control de la enfermedad quería decir que no aparecían lesiones nuevas y las existentes comenzaban a sanar.

4. ¿De qué manera los medicamentos en estudio afectaron la calidad de vida relacionada con la salud de las personas?

¿Qué tipo de estudio fue este?

Este estudio fue uno de '**fase 3**'. Es decir, el rituximab se probó en un número menor de personas con PV antes de este estudio. En este estudio, un número mayor de personas con PV recibió rituximab o MMF para averiguar si el rituximab funcionaba mejor que el MMF.

El estudio fue **'aleatorizado'**. Es decir, se decidió al azar cuál de los medicamentos recibirían las personas del estudio, como cuando se lanza una moneda al aire.

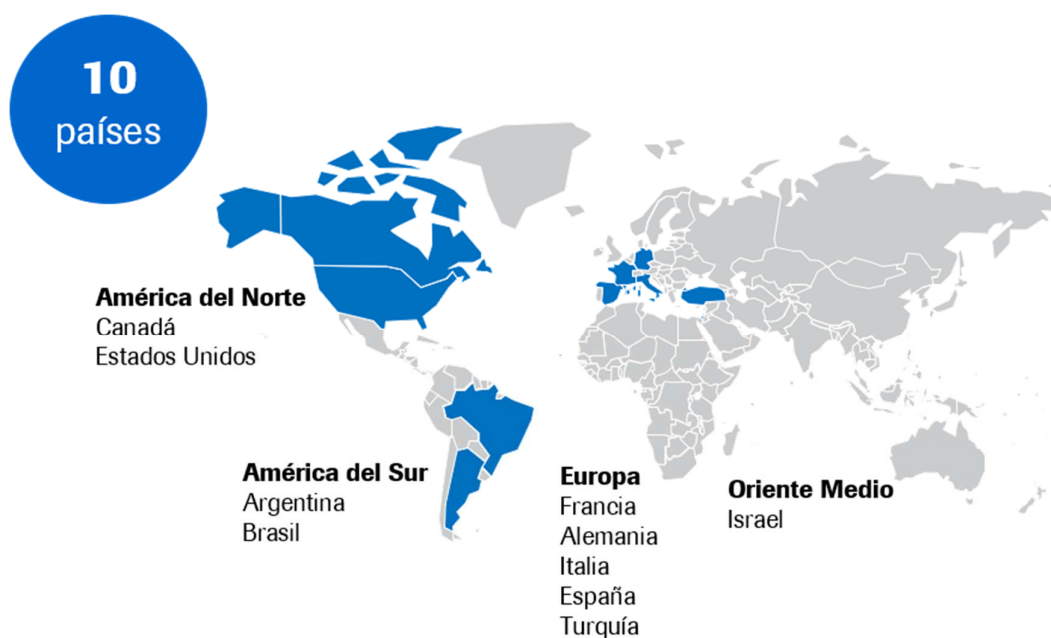
Fue un estudio **'doble ciego'**. Es decir, las personas que participaron en el estudio y los médicos del estudio no sabían cuál de los medicamentos en estudio recibían.

Fue un estudio de **'doble simulación'**, que se utiliza para comparar medicamentos que son diferentes (por ejemplo, una infusión intravenosa y una píldora). Es decir, todos los participantes del estudio recibieron uno de los medicamentos en estudio y un 'placebo' que tenía el mismo aspecto que el medicamento pero que no contenía ningún medicamento real.

¿Cuándo y dónde tuvo lugar 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 52 semanas del estudio.

Este estudio se realizó 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 en los que se realizó 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 los Estados Unidos participaron en el estudio mediante el uso de la telemedicina (el médico del estudio y los pacientes utilizaron un dispositivo móvil 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.

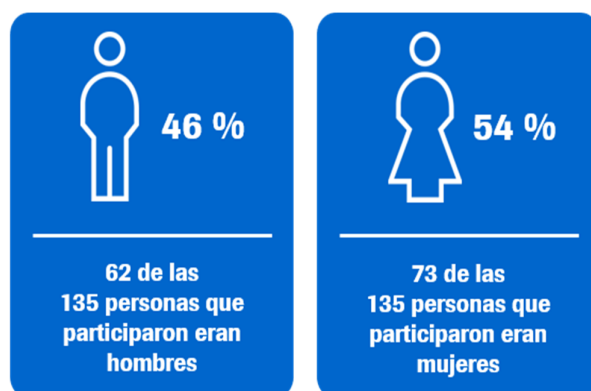
Las personas podían participar en el estudio si:

- habían sido diagnosticadas con PV en los 24 meses anteriores;
- tenían PV activo de moderado a grave;
- habían estado tomando esteroides solos 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 al 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 pacientes que participaron: de 23 a 75 años

3. ¿Qué sucedió durante el estudio?

Se seleccionaron las personas para el estudio al azar (de forma aleatoria por una computadora) para recibir uno de los dos tratamientos.

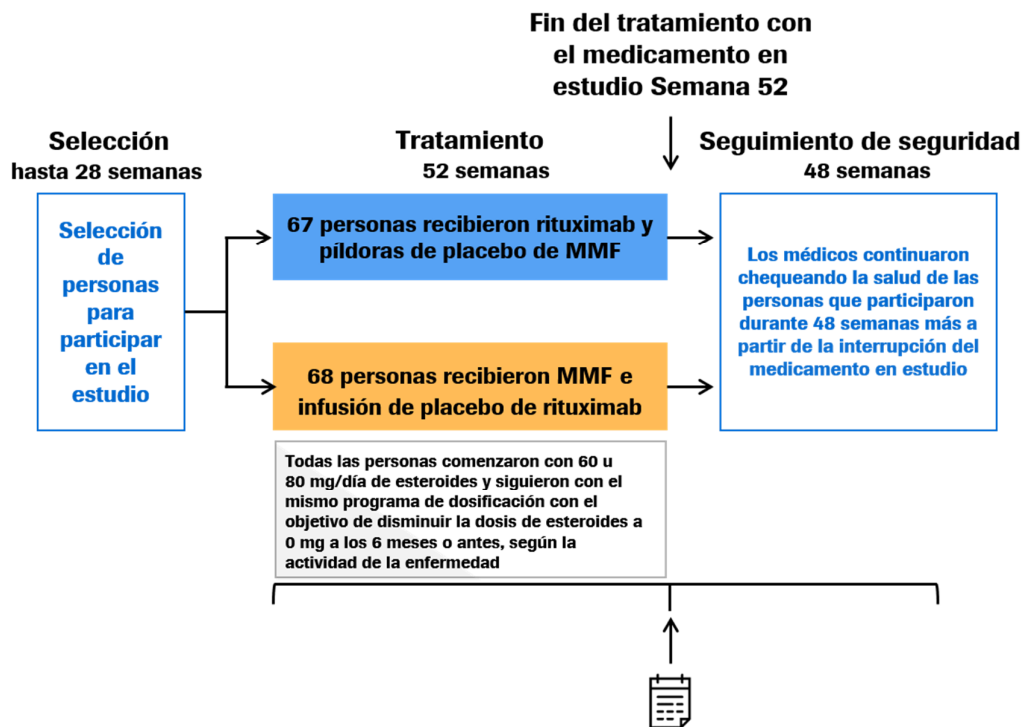
Los dos grupos de tratamiento eran los siguientes:

- **Rituximab** (el medicamento en estudio): administrado por infusión intravenosa en los días 1 y 15 y nuevamente en las semanas 24 y 26. Los pacientes de este grupo también recibieron una píldora de placebo que parecía ser MMF.

- **MMF** (el medicamento de comparación): píldora administrada por vía oral dos veces por día. Los pacientes de este grupo también recibieron una infusión de placebo que parecía ser rituximab.

Las personas del estudio tomaban **esteroides** por vía oral cuando comenzaron el estudio. Siguieron tomando esteroides y se agregó el rituximab o el MMF. A medida que los síntomas de la enfermedad mejoraban, la dosis de esteroides fue disminuyendo gradualmente. El objetivo era que los pacientes dejaran de tomar esteroides a la semana 24 del estudio o antes, si se consideraba apropiado.

La siguiente imagen muestra qué sucedió en el estudio.



El símbolo en la cronología (📅) muestra cuándo se recopiló la información de este resumen: después de que todos los pacientes completaron el período de tratamiento de 52 semanas (noviembre de 2018). También se les dio seguimiento a los pacientes por hasta 48 semanas después de que dejaron de tomar el medicamento en estudio (período de seguimiento de seguridad). La parte de seguimiento de seguridad del estudio finalizó en octubre de 2019. Un resumen aparte de estos resultados de seguimiento de seguridad está previsto para algún momento de 2020.

4. ¿Qué resultados arrojó el estudio?

Esta sección muestra solo los resultados principales del estudio durante el período de tratamiento de 52 semanas. Puede encontrar más información sobre el resto de los resultados en el período de tratamiento de 52 semanas en los sitios web que aparecen al final de este resumen (consulte la sección 8).

Los 10 pacientes que participaron mediante telemedicina (5 del grupo de rituximab y 5 del grupo de MMF) no están incluidos en los resultados que muestran la efectividad del rituximab y del MMF (denominados resultados de eficacia) porque los médicos utilizaron fotografías y videos para determinar cómo la enfermedad respondía al tratamiento. Los médicos del estudio vieron al resto de los pacientes en persona. No obstante, los 10 pacientes que utilizaron telemedicina contribuyeron a los resultados de los efectos secundarios (seguridad) (consulte 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, ¿cuántas personas de cada grupo de tratamiento estaban en remisión completa?

La remisión completa quería decir que por más de 16 semanas consecutivas, la piel y las membranas mucosas estuvieron sanas sin la enfermedad activa mientras el paciente no tomaba esteroides.

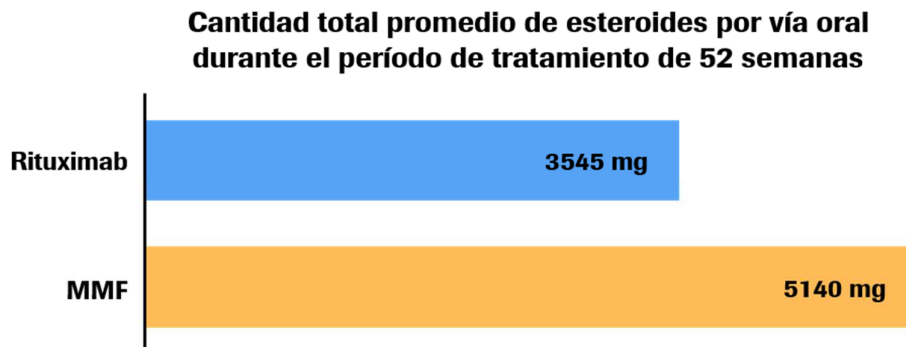
Después de 52 semanas de tratamiento, el 40,3 % de las personas que recibieron rituximab había logrado la remisión completa sostenida sin esteroides por al menos 16 semanas, en comparación con el 9,5 % de las personas que recibieron MMF. Este resultado fue importante en términos estadísticos ($P < 0,0001$),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

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



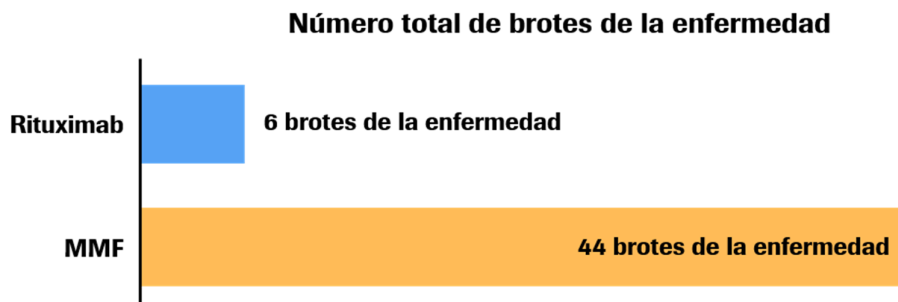
Pregunta 2: ¿Cuál fue la cantidad total de esteroides que tomaron las personas de cada grupo de tratamiento durante las 52 semanas del tratamiento de estudio?

Las personas del grupo de rituximab tomaron una cantidad total de esteroides mucho más baja por vía oral durante el período de tratamiento de 52 semanas que las personas del grupo de MMF. En promedio, las personas que recibieron rituximab tomaron un total de 3545 mg de esteroides y las que recibieron MMF tomaron un total de 5140 mg ($P = 0,0005$).



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

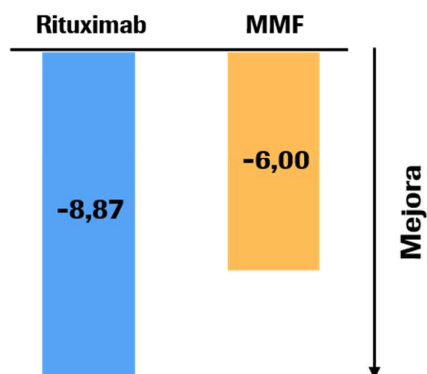
Las personas tratadas con rituximab tuvieron un número de brotes mucho menor que las tratadas con MMF (6 vs. 44; $P < 0,0001$).



Pregunta 4: ¿De qué manera los medicamentos en estudio afectaron la calidad de vida relacionada con la salud de las personas?

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 tuvieron mejoras mucho más importantes en la calidad de vida relacionada con la salud para la semana 52 que los pacientes tratados con MMF ($P = 0,0012$).

Cambio en la puntuación del Índice de 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 del rituximab

Efectos secundarios más comunes

Los efectos secundarios del rituximab son eventos médicos no deseados que ocurrieron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con rituximab y se evaluaron como relacionados con el rituximab.

Los siguientes efectos secundarios en pacientes tratados con rituximab ocurrieron durante la fase de tratamiento (52 semanas):

Efecto secundario	Personas que tomaron rituximab (67 personas en total)
Reacción a la infusión	22 % (15 de 67)
Cefalea	15 % (10 de 67)
Infección de la nariz, la garganta y las vías respiratorias superiores (infección de las vías respiratorias superiores)	10 % (7 de 67)
Infección de la nariz y la garganta (también conocida como un '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)
Una infección en el riñón, la vejiga o los conductos que transportan la orina fuera del cuerpo (infección de las vías urinarias o IU)	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 recibir tratamiento en el hospital.

Efectos secundarios del MMF

Efectos secundarios más comunes

Los efectos secundarios del MMF son eventos médicos no deseados que el médico del estudio cree que tenían relación con el 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 las regiones pélvicas), náuseas (urgencia de

vomitarse) y estreñimiento. Estos problemas estomacales 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 recibir tratamiento en el hospital.

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 este estudio ayudó a la investigación?

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

En general, este estudio indicó que el rituximab fue más efectivo que el MMF. El 40,3 % en total de los pacientes tratados con rituximab lograron una remisión completa sostenida sin esteroides (la piel y las membranas mucosas estuvieron sanas y no se presentó la enfermedad activa sin esteroides por 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 tuvieron mejoras más importantes en la calidad de vida que los pacientes tratados con MMF. Los efectos secundarios del rituximab en pacientes con PV fueron parecidos a aquellos que tienen las personas tratadas con rituximab para otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, poliangéitis granulomatosa y poliangéitis 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 reunir la información sobre la efectividad de un medicamento y sus efectos secundarios. Los resultados de este estudio pueden diferir de los resultados de otros estudios con el mismo medicamento.

- Esto significa que no debería tomar decisiones valiéndose de este solo resumen; consulte siempre con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.

7. ¿Hay planes para 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.

Al momento en que se escribió este resumen, Roche no tenía planeado ningún estudio para analizar el rituximab en PV.

8. ¿Dónde puedo encontrar más información?

Puede encontrar 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/>

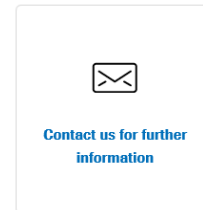
¿Con quién puedo comunicarme si tengo preguntas sobre este estudio?

Si tiene más preguntas después de leer este resumen:

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



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



- Comuníquese con un representante en su oficina de Roche local.

Si participó en este estudio y tiene alguna pregunta sobre los resultados o el tratamiento de estudio que recibió:

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

Si tiene preguntas sobre su propio tratamiento para PV:

- Hable con el médico a cargo de su tratamiento.

¿Quién organizó y costó el estudio?

F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede central en Basilea, Suiza, organizó y costó este estudio.

Título completo del estudio y otra información de identificación

El título completo de este estudio es:

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, 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 para 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.