

## Um estudo de pesquisa que compara o efeito de um medicamento chamado rituximabe ao efeito de um medicamento chamado micofenolato de mofetila no tratamento de uma condição médica chamada Pênfigo vulgar

Para conhecer o título completo do estudo, veja o final deste resumo.

### ***Obrigado!***

Agradecemos às pessoas que participaram deste ensaio clínico (chamado de 'estudo' neste documento). A generosa participação dessas pessoas está ajudando os pesquisadores a responder a importantes questões de saúde sobre o tratamento do pênfigo vulgar. Este estudo, PEMPHIX, foi realizado para comparar os efeitos do rituximabe com os efeitos do micofenolato de mofetila (ou 'MMF') sobre os sintomas do pênfigo vulgar, para descobrir qual medicamento é melhor.

Esperamos que este resumo o ajude a entender os resultados deste estudo. Se você tiver alguma dúvida sobre esses resultados, fale com o seu médico do estudo.

### **Sobre este resumo**

Este é um resumo dos resultados do estudo em pacientes com pênfigo vulgar moderado a grave, escrito para:

- Pessoas que participaram do estudo
- Membros da sociedade

#### **Conteúdo do resumo**

- 1.** Informações gerais sobre o estudo

O estudo começou em maio de 2015 e terminou em outubro de 2019. Este resumo inclui os resultados do estudo até novembro de 2018, quando todos os pacientes tomaram os medicamentos do estudo por até 52 semanas.

Os pacientes foram acompanhados por até 48 semanas após parar de tomar os medicamentos do estudo. Um resumo separado desses resultados estará disponível em 2020.

Um estudo não pode nos dizer tudo sobre os riscos e benefícios de um medicamento. Pode ser necessário mais pessoas em mais de um estudo para coletar informações sobre a ação de um medicamento e sobre seus efeitos colaterais. Os resultados deste estudo podem ser diferentes dos resultados de outros estudos com o mesmo medicamento.

Isso significa que você não deve tomar decisões com base neste resumo. Sempre converse com o seu médico ou profissional de saúde antes de tomar qualquer decisão sobre seu tratamento.

2. Quem participou do estudo?
3. O que aconteceu durante o estudo?
4. Quais foram os resultados do estudo?
5. Quais foram os efeitos colaterais?
6. Como esse estudo ajudou a pesquisa?
7. Há planos para outros estudos?
8. Onde posso encontrar mais informações?

## Informações importantes sobre este estudo

- Este estudo, denominado PEMPHIX, foi realizado para comparar um medicamento chamado rituximabe com outro medicamento chamado micofenolato de mofetila (ou 'MMF') em pessoas com uma condição chamada 'pênfigo vulgar' ou 'PV'.
- Neste estudo, pessoas com PV moderada a grave receberam rituximabe ou MMF. Foi decidido por acaso qual tratamento cada pessoa receberia.
- Este estudo incluiu 135 pessoas em 10 países; 67 pessoas receberam rituximabe e 68 pessoas receberam MMF.
- Em um centro nos Estados Unidos, 10 das 135 pessoas no estudo participaram usando telemedicina (o médico e os pacientes do estudo usaram um iPhone para permitir que os pacientes participassem do estudo em suas casas). As informações desses pacientes contribuíram para os resultados de segurança, mas não para os resultados de eficácia.
- O estudo mostrou que após 52 semanas, 40,3% das pessoas que tomavam rituximabe e 9,5% das pessoas que tomavam MMF não apresentavam sintomas de sua doença e não precisaram tomar esteroides por via oral por 16 semanas ou mais.
- Os efeitos colaterais do rituximabe foram semelhantes aos observados em pessoas com outras doenças autoimunes tratadas com rituximabe.
- Os pacientes foram acompanhados por até 48 semanas após parar de tomar os medicamentos do estudo. Um resumo desses resultados estará disponível em 2020.

## 1. Informações gerais sobre o estudo

### Por que esse estudo foi realizado?

O pênfigo vulgar, ou 'PV', causa bolhas dolorosas na pele e nas membranas mucosas que revestem o interior da boca, nariz e órgãos genitais. PV é um tipo de doença chamada doença autoimune. Sob condições saudáveis normais, o sistema imunológico do corpo produz proteínas chamadas "anticorpos" que ajudam a prevenir ou combater infecções, e proteger o corpo contra materiais estranhos, como bactérias e vírus. Quando alguém tem uma doença autoimune, o sistema imunológico erroneamente produz anticorpos contra partes do corpo dessa pessoa. Em pessoas com PV, o sistema imunológico produz anticorpos contra a própria pele e membranas mucosas, causando bolhas e feridas.

As pessoas com PV geralmente recebem medicamentos que diminuem a atividade do sistema imunológico, como esteroides com ou sem micofenolato de mofetila (ou "MMF"). No entanto, os sintomas de PV geralmente reaparecem durante ou após o tratamento com esses medicamentos, e podem ter efeitos colaterais graves.

Em um ensaio clínico anterior, o rituximabe associado a esteroides demonstrou ser mais seguro e funcionar melhor que somente esteroides no tratamento de PV. Com base nos resultados desse estudo, em 2018, o rituximabe foi aprovado para o tratamento de PV moderado a grave nos Estados Unidos, e em 2019, na Europa.

Em todo o mundo, o MMF está disponível para tratar outras doenças, mas não está aprovado para o tratamento de PV. Esteroides podem ter efeitos colaterais graves, por isso, geralmente os médicos administram MMF junto com esteroides aos pacientes com PV, assim os pacientes podem tomar doses mais baixas de esteroides. Este estudo, PEMPHIX, foi realizado para comparar os efeitos, bons ou ruins, do rituximabe aos efeitos do MMF em sintomas de PV, para descobrir qual medicamento é melhor.

### Qual foi o medicamento do estudo?

Os pacientes foram designados aleatoriamente para receber tratamento com infusão intravenosa de rituximabe (administrada diretamente na corrente sanguínea) ou comprimidos de MMF por via oral. Designados aleatoriamente significa que os pacientes foram colocados em um grupo de tratamento ao acaso.

O rituximabe age diminuindo o número de células B no sangue e em outros tecidos. As células B são um tipo de glóbulo branco que faz parte do sistema imunológico e ajuda o organismo a combater infecções. Em pessoas com PV, as células B produzem os anticorpos que causam sintomas. O rituximabe pode ajudar a melhorar os sintomas de PV, reduzindo o número de células B que produzem esses anticorpos.

O rituximabe (Rituxan<sup>®</sup> ou MabThera<sup>®</sup>) é um medicamento aprovado para tratar:

- Pênfigo vulgar (quando o estudo PEMPHIX foi iniciado, o rituximabe não estava aprovado para PV)
- Dois tipos de doenças autoimunes dos vasos sanguíneos chamadas granulomatose com poliangeíte e poliangeíte microscópica
- Artrite reumatoide, que é uma doença autoimune das articulações
- Um tipo de câncer de sangue chamado linfoma não Hodgkin
- Um tipo de câncer de sangue chamado leucemia linfocítica crônica

O MMF é um medicamento aprovado mundialmente para pessoas que fizeram transplantes de rim, coração ou fígado, para impedir que o corpo rejeite o órgão transplantado. O MMF também foi estudado em pessoas com doenças autoimunes; no entanto, o MMF não está aprovado para o tratamento de PV. Vários estudos clínicos pequenos demonstraram que o MMF pode beneficiar pacientes com PV ao interromper a produção de anticorpos pelas células B, permitir que os pacientes tomem quantidades menores de esteroides e possivelmente reduzir o risco de efeitos colaterais relacionados aos esteroides.

Quando iniciaram o estudo, as pessoas que participavam do PEMPHIX estavam tomando esteroides para tratar seu PV. Durante o estudo, os pacientes continuaram a tomar os esteroides e o rituximabe ou MMF foi adicionado. À medida que os sintomas da doença melhoraram, a dose de esteroide foi reduzida gradualmente. O objetivo era que os pacientes parassem de tomar esteroides.

O paciente e os médicos do estudo não sabiam qual tratamento o paciente recebeu. Os pacientes designados a receber a infusão intravenosa de rituximabe também tomaram uma pílula de placebo feita para parecer MMF, mas que não continha nenhum medicamento. Os pacientes designados para receber MMF também receberam uma infusão intravenosa de placebo que não continha nenhum medicamento.

### **O que os pesquisadores querem descobrir?**

---

Os pesquisadores fizeram este estudo para comparar o rituximabe com o MMF, para analisar quão boa é a ação dos medicamentos e ver se o rituximabe é melhor que o MMF (consulte a seção 4 "Quais foram os resultados do estudo?").

Eles também queriam descobrir o nível de segurança dos medicamentos do estudo, verificando quantas pessoas tiveram efeitos colaterais durante este estudo (consulte a seção 5 "Quais foram os efeitos colaterais?").

#### **A principal pergunta que os pesquisadores queriam responder era:**

1. Após 52 semanas de tratamento, quantas pessoas em cada grupo de tratamento estavam em remissão completa?

Estar em remissão completa significava que a pele e as membranas mucosas permaneceram curadas, sem doença ativa, por 16 semanas seguidas ou mais, sem o paciente estar tomando esteroides.

#### **Outras perguntas que os pesquisadores queriam responder incluíam:**

2. Qual foi a quantidade total de esteroides consumida pelas pessoas em cada grupo de tratamento durante as 52 semanas de tratamento do estudo?

3. Qual foi o número total de surtos de doença em cada grupo de tratamento?

Um surto foi definido como ter três novas lesões, ou mais, em um mês, que não cicatrizaram por conta própria em uma semana, ou lesões existentes que aumentaram em um paciente cuja doença havia sido controlada. Controle da doença significava que não surgiram novas lesões e as lesões existentes começaram a se curar.

4. Como os medicamentos do estudo afetaram a qualidade de vida relacionada à saúde das pessoas?

### **Que tipo de estudo era esse?**

---

Este foi um estudo de "**Fase 3**". Isso significa que o rituximabe havia sido testado em um número menor de pessoas com PV antes deste estudo. Neste estudo, um número maior de pessoas com PV recebeu rituximabe ou MMF para descobrir se o rituximabe funcionava melhor que o MMF.

O estudo foi "**randomizado**". Isso significa que foi decidido ao acaso qual dos medicamentos cada pessoa no estudo receberia – como lançar uma moeda.

Este foi um estudo "**duplo-cego**". Isso significa que as pessoas que participaram do estudo e os médicos do estudo não sabiam qual dos medicamentos estava sendo tomado.

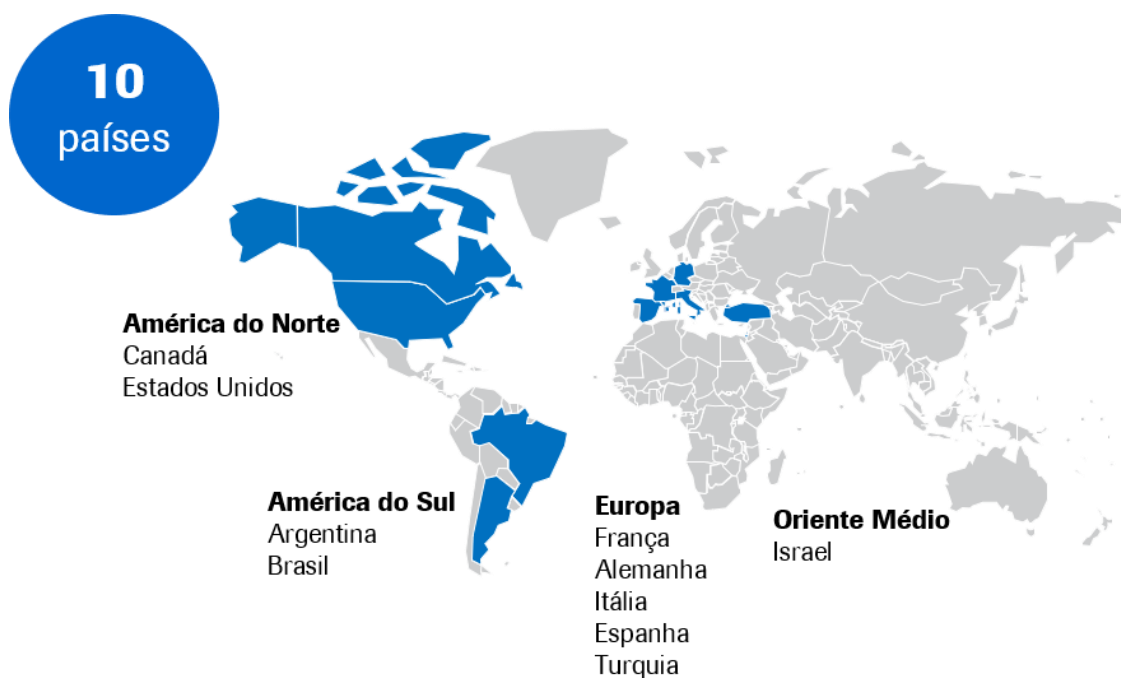
Este foi um estudo de "**dupla simulação**", que é usado para comparar medicamentos diferentes (por exemplo, uma infusão intravenosa e uma pílula). Isso significa que todos os participantes do estudo receberam um dos medicamentos do estudo e um "placebo" (ou "simulação") com a mesma aparência de um medicamento, mas sem medicamento real.

### **Quando e onde o estudo foi realizado?**

---

O estudo começou em maio de 2015 e terminou em outubro de 2019. Este resumo inclui os resultados até novembro de 2018 e os resultados completos do período de 52 semanas de tratamento do estudo.

Este estudo foi realizado em 49 centros de estudos em 10 países da Europa, Oriente Médio, América do Norte e América do Sul. O mapa abaixo mostra os países onde este estudo aconteceu.



## 2. Quem participou do estudo?

135 pacientes com PV participaram deste estudo. Dez dos 135 pacientes em um centro dos Estados Unidos participaram do estudo usando telemedicina (o médico do estudo e os pacientes usaram um iPhone para permitir que os pacientes participassem do estudo em suas casas) como forma de comunicação e monitoramento entre o médico e o paciente, para facilitar a participação do paciente no estudo.

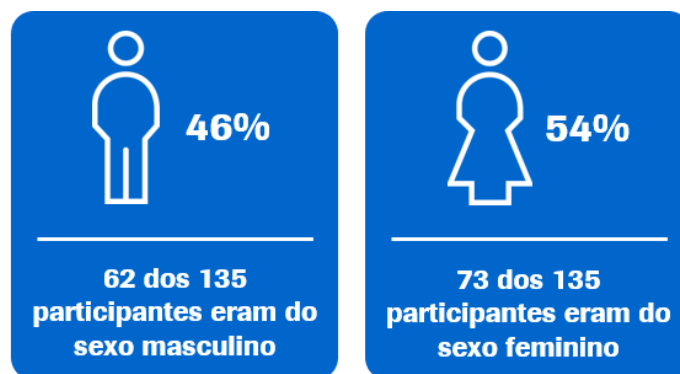
As pessoas poderiam participar do estudo se tivessem:

- um diagnóstico de PV nos últimos 24 meses
- PV ativo moderado a severo
- tomado esteroides sozinhos com expectativa de benefício com a inclusão de rituximabe ou MMF

Os pacientes não poderiam participar do estudo se tivessem:

- outros tipos de pênfigo ou doença autoimune que não fossem PV
- reação alérgica conhecida a rituximabe, MMF ou esteroides
- HIV, hepatite B ou hepatite C
- uma infecção ativa de qualquer tipo (exceto fungo nas unhas)

Aqui estão mais informações sobre as pessoas que participaram do estudo:



**Faixa etária dos pacientes que participaram: 23 a 75 anos**

### 3. O que aconteceu durante o estudo?

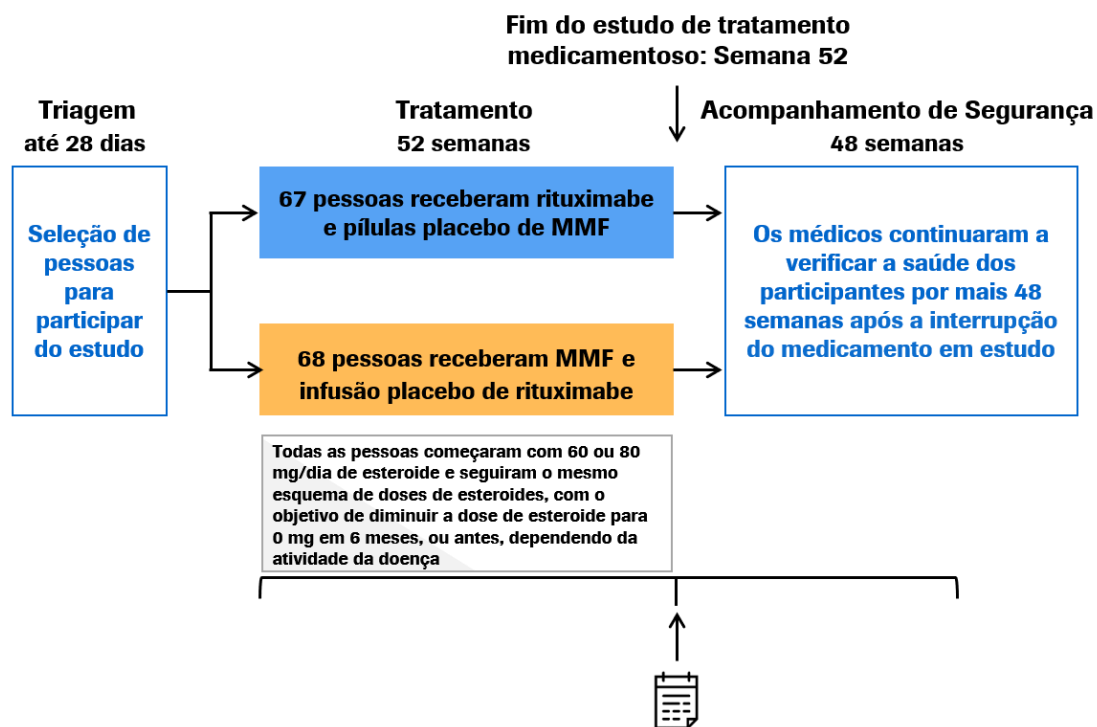
As pessoas no estudo foram selecionadas ao acaso (aleatoriamente, por computador) para obter um dos dois tratamentos.

Os dois grupos de tratamento foram:

- **Rituximabe** (o medicamento do estudo) – administrado por infusão intravenosa nos dias 1 e 15, e novamente nas semanas 24 e 26. Os pacientes desse grupo também receberam uma pílula de placebo feita para parecer MMF
- **MMF** (o medicamento de comparação) – comprimido tomado por via oral duas vezes por dia. Os pacientes deste grupo também receberam uma infusão de placebo que parecia rituximabe

Quando iniciaram o estudo, os participantes estavam tomando **esteroides** por via oral. Eles continuaram a tomar esteroides e foi adicionado rituximabe ou MMF. À medida que os sintomas da doença melhoraram, a dose de esteroide foi reduzida gradualmente. O objetivo era fazer com que os pacientes deixassem de tomar esteroides até a semana 24 do estudo ou antes, se apropriado.

A figura abaixo mostra o que aconteceu no estudo.



O símbolo (📅) na linha do tempo mostra quando as informações neste resumo foram coletadas—depois de todos os pacientes terem concluído o período de 52 semanas de tratamento (novembro de 2018). Os pacientes também foram acompanhados por até 48 semanas depois de deixarem de tomar o medicamento do estudo (período de acompanhamento de segurança). A parte de acompanhamento de segurança do estudo terminou em outubro de 2019. Um resumo separado com as descobertas do acompanhamento de segurança é esperado para 2020.



## 4. Quais foram os resultados do estudo?

Esta seção mostra apenas os principais resultados do estudo durante o período de 52 semanas de tratamento. Você pode encontrar informações sobre todos os outros resultados no período de 52 semanas de tratamento nos sites ao final deste resumo (consulte a seção 8).

Os 10 pacientes que participaram usando telemedicina (5 no grupo do rituximabe e 5 no grupo do MMF) não foram incluídos nos resultados que mostram quão boa foi a ação do rituximabe e do MMF (chamados resultados de eficácia), pois os médicos usaram fotografias e vídeos para determinar como a doença estava respondendo ao tratamento. Todos os outros pacientes foram atendidos pessoalmente pelos médicos do estudo. No entanto, os 10 pacientes de telemedicina contribuíram para os resultados sobre os efeitos colaterais (segurança) (consulte a seção 5). Portanto, para os resultados de eficácia, foram analisados dados de 125 pacientes e para os resultados de segurança, foram analisados os dados de 135 pacientes.

### **Pergunta 1:** Após 52 semanas de tratamento, quantas pessoas em cada grupo de tratamento estavam em remissão completa?

Remissão completa significava que pele e membrana mucosa permaneceram curadas, sem doença ativa, por 16 semanas seguidas ou mais, enquanto o paciente não estava tomando esteroides.

Depois de 52 semanas de tratamento, 40,3% das pessoas que receberam rituximabe atingiram remissão completa e sustentada sem esteroides por pelo menos 16 semanas, em comparação a 9,5% das pessoas que receberam MMF. Este resultado foi estatisticamente significativo ( $P < 0,0001$ ), o que significa que o rituximabe foi superior ao MMF.

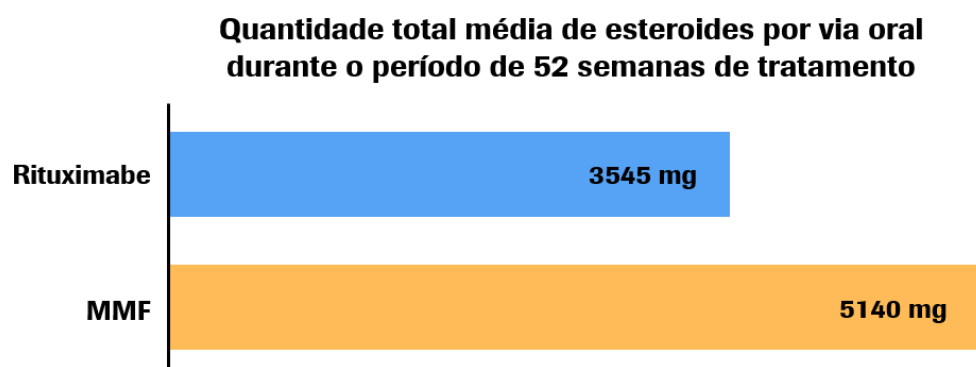
#### **Número de pacientes que alcançaram remissão completa e sustentada sem esteroides por pelo menos 16 semanas na Semana 52**



**Pergunta 2:** Qual foi a quantidade total de esteroides consumida pelas pessoas em cada grupo de tratamento durante as 52 semanas de tratamento do estudo?

---

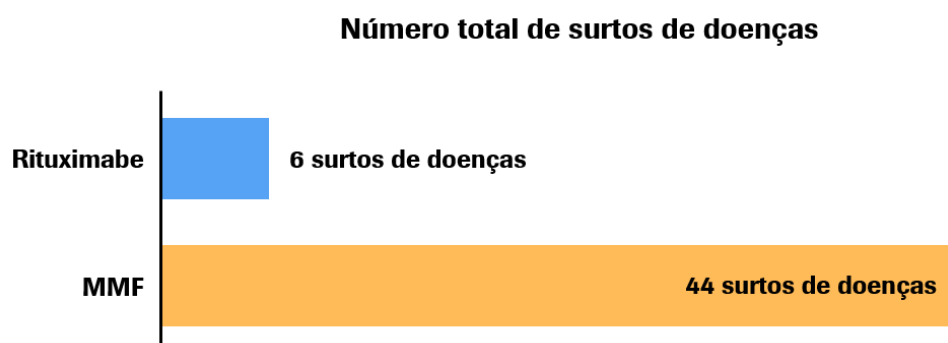
Durante o período de 52 semanas de tratamento, as pessoas no grupo do rituximabe tomaram uma quantidade total de esteroides por via oral significativamente menor do que as pessoas do grupo do MMF. Em média, as pessoas que receberam rituximabe tomaram um total de 3545 mg de esteroides e as pessoas que receberam MMF tomaram um total de 5140 mg ( $P = 0,0005$ ).



**Pergunta 3:** Qual foi o número total de surtos de doença em cada grupo de tratamento?

---

As pessoas tratadas com rituximabe tiveram um número significativamente menor de surtos do que as tratadas com MMF (6 contra 44;  $P < 0,0001$ ).

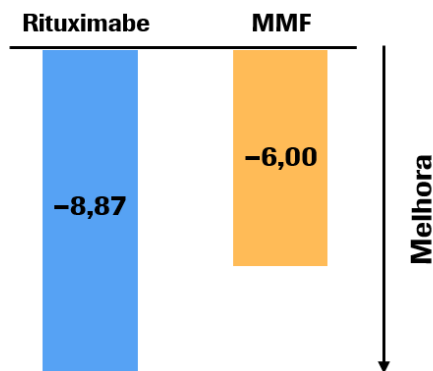


#### **Pergunta 4:** Como os medicamentos do estudo afetaram a qualidade de vida relacionada à saúde das pessoas?

---

Os pesquisadores usaram um questionário chamado Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia para medir a qualidade de vida dos pacientes durante o estudo. Na semana 52, os pacientes tratados com rituximabe tinham melhoras na qualidade de vida relacionada à saúde significativamente maiores que os pacientes tratados com MMF ( $P = 0,0012$ ).

#### **Mudança na pontuação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia do início do estudo até a Semana 52**



### **5. Quais foram os efeitos colaterais?**

Neste estudo, os efeitos colaterais dos medicamentos do estudo foram analisados em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose dos medicamentos do estudo, incluindo os pacientes que participaram usando telemedicina.

Nem todos os pacientes deste estudo tiveram efeitos colaterais.

#### **Efeitos colaterais do rituximabe**

---

##### ***Efeitos colaterais mais frequentes***

Os efeitos colaterais do rituximabe são eventos médicos indesejados que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes tratados com rituximabe e avaliados como relacionados ao rituximabe.

Ocorreram os seguintes efeitos colaterais em pacientes tratados com rituximabe durante a fase de tratamento (52 semanas):

<b>Efeito colateral</b>	<b>Pessoas tomando rituximabe (67 pessoas no total)</b>
Reação à infusão	22% (15 de 67)
Dor de cabeça	15% (10 de 67)
Infecção de nariz, garganta e vias aéreas superiores (infecção do trato respiratório superior)	10% (7 de 67)
Infecção do nariz e garganta — também conhecida como 'resfriado comum'	9% (6 de 67)
Candidíase oral — infecção fúngica em boca ou garganta	9% (6 de 67)
Dor nas articulações	9% (6 de 67)
Dor nas costas	9% (6 de 67)
Uma infecção no rim, bexiga ou tubos que transportam a urina para fora do corpo (infecção do trato urinário ou "ITU")	8% (5 de 67)
Sensação de cansaço	8% (5 de 67)
Sensação de tontura	6% (4 de 67)
Sensação de fraqueza	6% (4 de 67)

### ***Efeitos colaterais graves***

Em 3 dos 15 pacientes que tiveram uma reação a uma infusão, a reação foi potencialmente letal. Os pacientes receberam tratamento adequado e a reação foi resolvida, mas os pacientes tiveram que parar de tomar rituximabe.

Um dos 7 pacientes que tiveram uma infecção do trato respiratório superior teve que ir ao hospital para tratamento.

### **Efeitos colaterais do MMF**

---

#### ***Efeitos colaterais mais frequentes***

Efeitos colaterais do FMM são eventos médicos indesejados que, segundo o médico do estudo, estavam relacionados ao FMM.

Os efeitos colaterais do MMF que foram relatados com mais frequência foram infecções comuns de nariz, garganta, vias aéreas superiores, trato urinário e estômago ou intestinos. Essas infecções aconteceram em 11 dos 68 pacientes (16,2% dos pacientes). Os efeitos colaterais do MMF que seguiram em quantidade de relatados foram problemas estomacais comuns, como diarreias, dor abdominal (entre as regiões torácica e pélvica), náusea (ânsia de vômito) e constipação. Esses problemas estomacais ocorreram em 9 de 68 pacientes (13,2% dos pacientes).

### ***Efeitos colaterais graves***

Cinco pacientes com eventos médicos que se acredita estarem relacionados ao FMM tiveram que ir ao hospital para tratamento.

Desses cinco pacientes, três tiveram infecções: 1 paciente teve infecção pulmonar e gripe, 1 paciente teve herpes e 1 paciente teve piora de sua doença pulmonar crônica, quando o fluxo de ar dos pulmões é bloqueado. Dos outros dois pacientes que foram tratados em um hospital, um apresentou úlcera na pele e o outro teve dificuldade para urinar.

## **6. Como esse estudo ajudou a pesquisa?**

As informações apresentadas aqui são de um único estudo feito com pessoas com PV moderado a grave. Esses resultados ajudaram os pesquisadores a aprender mais sobre a eficácia e a segurança do rituximabe no tratamento de pacientes com PV moderado a grave em comparação ao MMF.

No geral, este estudo mostrou que o rituximabe foi mais eficaz que o MMF. Um total de 40,3% dos pacientes tratados com rituximabe alcançou remissão completa e sustentada sem esteroides (cura de pele e membranas mucosas e nenhuma doença ativa por 16 semanas seguidas ou mais, sem esteroides) em comparação a 9,5% dos pacientes tratados com MMF. Os pacientes tratados com rituximabe ingeriram uma quantidade total menor de esteroide, apresentaram menor probabilidade de sofrer um surto e tiveram mais melhorias na qualidade de vida do que os pacientes tratados com MMF. Os efeitos colaterais do rituximabe em pacientes com PV foram semelhantes aos observados em pessoas tratadas com rituximabe para outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, granulomatose com poliangite e poliangite microscópica.

Um estudo não pode nos dizer tudo sobre os riscos e benefícios de um medicamento. Pode ser necessário mais pessoas em mais de um estudo para coletar informações sobre a ação de um medicamento e seus efeitos colaterais. Os resultados deste estudo podem ser diferentes dos resultados de outros estudos com o mesmo medicamento.

- Isso significa que você não deve tomar decisões com base neste resumo— sempre fale com seu médico antes de tomar qualquer decisão sobre o seu tratamento.

## **7. Há planos para outros estudos?**

Um estudo em andamento na França, liderado pelo French Autoimmune Bullous Diseases Study Group (Grupo Francês de Doenças Bolhosas Autoimunes), está analisando a eficácia e a segurança do rituximabe em pacientes com penfigoide da membrana mucosa.

No momento em que este resumo foi escrito, a Roche não planejava mais estudos sobre o rituximabe em PV.

## 8. Onde posso encontrar mais informações?

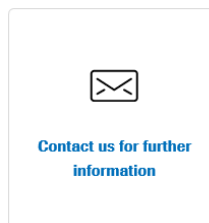
Você pode encontrar mais informações sobre este estudo nos seguintes sites:

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

## Com quem posso entrar em contato se tiver dúvidas sobre este estudo?

Se você tiver outras dúvidas após ler este resumo:

- Visite o site do ForPatients: <https://forpatients.roche.com/>. Clique em



no canto inferior direito, depois clique em formulário de contato.

- Entre em contato com um representante no escritório da Roche em sua localidade.

Se você participou desse estudo e tiver alguma dúvida sobre os resultados ou o tratamento do estudo que recebeu:

- Converse com o médico ou a equipe do hospital ou clínica do estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seu próprio tratamento para PV:

- Fale com o médico responsável pelo seu tratamento.

## Quem organizou e pagou por este estudo?

Este estudo foi organizado e pago pela F. Hoffmann-La Roche Ltd, com sede em Basileia, Suíça.

## **Título completo do estudo e outras informações de identificação**

O título completo deste estudo é:

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de dupla simulação, com comparador ativo para avaliar a eficácia e segurança de rituximabe versus MMF em pacientes com pênfigo vulgar.

O estudo é conhecido como 'PEMPHIX'.

O número do protocolo deste estudo é: WA29330.

O identificador ClinicalTrials.gov para este estudo é: NCT02383589.

O número EudraCT deste estudo é: 2014-000382-41.