

Higher efficacy of rupatadine 20 mg and 10 mg versus placebo in patients with perennial allergic rhinitis: a pooled responder analysis.

Mayor eficacia de rupatadina 20 mg y 10 mg versus placebo en pacientes con rinitis alérgica perenne: Análisis agrupado de respondedores.

Antonio Valero^{1,2}, Iñaki Izquierdo³, Marek L. Kowalski⁴, Glenis K. Scadding⁵, Jean Bousquet⁶ y Joaquim Mullol⁷.

¹ Sección de Alergia, Servicio de Neumología y Alergia, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona, Catalunya, España.

² CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España..

³ Department of Clinical Development & Medical Adviser, Biohorm, Grupo Uriach,

⁴ Department of Immunology and Allergy, Medical University of Lodz, Lodz, Poland.

⁵ Department of Allergy and Rhinology, Royal National Ear, Nose and Throat Hospital. Londres, Reino Unido.

⁶ MACVIA-France, Contre les Maladies Chroniques Pour un Vieillissement Actif en France European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing Reference Site. Montpellier, France.

⁷ Unidad de Rinología y Clínica del Olfato, Servicio de ORL, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona. Barcelona, Catalunya, España.

Valero A, Izquierdo I, Kowalski ML, Scadding GK, Bousquet J, Mullol J. Higher efficacy of rupatadine 20 mg and 10 mg versus placebo in patients with perennial allergic rhinitis: a pooled responder analysis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020;16:29.

Doi: 10.1186/s13223-020-00425-1 PMID: 32346387

Comentario:
Carmen Rondón Segovia
Unidad de Gestión Clínica de Alergología
Hospital Regional Universitario de Málaga
E-mail: carmenrs61@gmail.com

INTRODUCCIÓN:

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal altamente prevalente a nivel mundial (10-40%)¹ cuyas manifestaciones clínicas producen en los pacientes que la sufren fatiga, alteración del sueño, y disminución de la productividad escolar/laboral, lo que repercute negativamente en su calidad de vida².

En la rinitis alérgica perenne (RAP) la exposición al alérgeno se produce a lo largo de todo el año. Clínicamente los pacientes con RAP se caracterizan por presentar congestión nasal y rinorrea como síntomas predominantes, y síntomas de mayor gravedad que los pacientes con rinitis alérgica estacional (RAE). El factor activador plaquetario (PAF, del inglés *"platelet-activating factor"*), un mediador lipídico implicado en enfermedades alérgicas, es un potente inductor de congestión nasal y rinorrea al actuar favoreciendo el aumento de la permeabilidad vascular y la broncoconstricción, por lo que su inhibición produce un efecto beneficioso en el paciente alérgico.

El artículo seleccionado para comentar ha sido elaborado por un grupo de investigadores con gran experiencia en el estudio de la alergia respiratoria y en las implicaciones fisiopatológicas del PAF en la rinitis alérgica. El objetivo del trabajo es explorar por primera vez la eficacia clínica de la rupatadina en término de respondedores en pacientes con rinitis alérgica perenne.

METODOLOGÍA:

La metodología utilizada en este estudio es un análisis *post-hoc* agrupado de datos provenientes de 6 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo de pacientes adultos con RAP moderada-grave tratados con una dosis diaria de rupatadina (10 mg o 20 mg) o placebo. La variable principal del estudio fue analizar la eficacia del tratamiento con rupatadina comparado con placebo tras 28 días de tratamiento. La eficacia fue definida como cambio significativo en la puntuación total de 4 síntomas nasales (prurito, estornudos, rinorrea y congestión nasal) y el síntoma ocular de prurito conjuntival (PT5S). Otras variables estudiadas fueron el porcentaje de respondedores con respuesta 50% y 75% (porcentaje de reducción significativa de los síntomas), y el tiempo de respuesta.

RESULTADOS:

Este análisis agrupado incluyó datos de eficacia terapéutica de 1.486 pacientes distribuidos en tres grupos de tratamiento (585 con placebo, 682 con rupatadina 10 mg y 219 con rupatadina 20 mg).

El tratamiento con rupatadina redujo significativamente la PT5S y obtuvo una mayor proporción de respondedores (reducción del 50% y 75% de los síntomas) tras 28 días de tratamiento comparado con placebo. Se objetivó reducciones significativas sobre los valores basales de la puntuación total de 4 síntomas nasales (PT4SN) y de la PT5S desde el día 2 de tratamiento, y sobre los valores del tratamiento con placebo desde el día 7, tanto con rupatadina 10 mg como con rupatadina 20 mg. El análisis comparativo entre ambas dosis evidenció una mejoría significativamente superior con rupatadina 20 mg, evidenciándose una mejoría superior en la PT5S, en el porcentaje de

respondedores y en el tiempo de respuesta que fue significativamente más corto para la PT4SN (16 y 9 días menos para las respuestas del 50% y 75% respectivamente) y para la PT5S (13 y 8 días menos para las respuestas del 50% y 75% respectivamente).

DISCUSIÓN:

Rupatadina produjo una mejoría rápida y mantenida de los síntomas de rinitis alérgica en pacientes adultos con RAP moderada-grave. La respuesta a rupatadina 20 mg fue significativamente mejor, con una mejoría superior y más rápida que la obtenida con rupatadina 10 mg. Los resultados de este análisis de respondedores apoyan y añade nueva evidencia sobre la eficacia de la rupatadina en pacientes con RAP moderada-grave.

El tratamiento con rupatadina produjo una mejoría rápida y progresiva de los síntomas durante los 28 días del estudio, no llegándose a alcanzar una meseta terapéutica lo que refuerza el interés de estudiar su eficacia durante periodos de tratamiento más prolongados. El tratamiento con rupatadina 10 mg y rupatadina 20 mg mostró una tendencia comparable de reducción de síntomas durante los primeros 10 días de tratamiento, con una marcada mejoría con rupatadina 20 mg a partir del décimo día, lo que indica una respuesta clínica inicial similar con ambas dosis, y una respuesta más mantenida con la dosis de 20 mg.

La guía del tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica de la Agencia Europea del Medicamento recomienda analizar las diferencias clínicamente relevantes entre fármaco activo y placebo y no únicamente las diferencias estadísticamente significativas². Para ello recomienda analizar el porcentaje de respondedores para una respuesta del 50%.

Una de las fortalezas de este estudio es ser el primer estudio en evaluar la relevancia clínica del tratamiento con rupatadina en pacientes con RAP moderada-grave en términos de porcentaje de respondedores. Se trata de un estudio muy estricto y evalúa tanto el porcentaje de respondedores para la reducción del 50% y del 75% de los síntomas. Un aspecto interesante para abordar en futuros estudios es investigar si esta mayor tasa de respondedores en los grupos tratados con rupatadina se traduce en una mejoría relevante de la calidad de vida de los pacientes.

Teniendo en cuenta el gran impacto negativo que la RAP produce en las actividades diarias y la calidad de vida de los pacientes, es esencial descubrir tratamientos que proporcionen una mejoría rápida y mantenida de los síntomas. En este estudio el tratamiento con rupatadina 20 mg alcanzó una mejoría clínicamente relevante superior y más rápida que la dosis de 10 mg, alcanzándose el 50% de respondedores en 4,7 y 3,7 días para la PT4SN y la PT5S respectivamente, mientras que en el grupo tratado con rupatadina 10 mg se requirieron 21 y 16,6 días.

Los resultados de un estudio previo en pacientes con RAE tratados con rupatadina 10 mg y 20 mg³ parece indicar una mejoría superior también en pacientes con RAE. Sin embargo, al comparar ambas dosis de tratamiento se observa un inicio de respuesta más rápido en RAP al doblar la dosis a 20 mg/día, lo que podría indicar que el aumento de la dosis puede ser más beneficioso en pacientes con PAR que en pacientes con RAE, aunque sería necesario realizar nuevos estudios para poder confirmarlo.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la falta de un análisis de seguridad comprando la razón riesgo/beneficio para cada dosis. A este respecto estudios previos han observado una mayor tasa de somnolencia con rupatadina 20 mg que con la dosis de 10 mg. Un aspecto interesante que no ha sido evaluado en el estudio es el efecto clínico de la rupatadina

sobre los síntomas nasales de forma individual lo que habría revelado información sobre el peso clínico de la mejoría obtenida en cada uno de los síntomas sobre la mejoría total. Otro hecho a tener en consideración es que el tamaño del grupo tratado con rupatadina 20 mg es mucho menor que el tratado con rupatadina 10 mg (219 y 682 pacientes respectivamente) por lo que las diferencias encontradas podrían variar en grupos más homogéneos en número.

COMENTARIO FINAL:

Rupatadina ha demostrado ser un tratamiento efectivo y clínicamente relevante reduciendo los síntomas nasales y el prurito ocular de pacientes con RAP moderada-grave. El efecto clínico es dependiente de dosis, alcanzándose una mayor proporción de respondedores y un inicio de acción más rápido y sostenido con rupatadina 20 mg que con rupatadina 10 mg o con placebo. Estos resultados permiten sugerir la utilización de rupatadina 20 mg en pacientes con RAP grave o que no respondan a la dosis de 10 mg.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bro ek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:950–8.
2. EMA guideline: Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. October 2004. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-edicinal-products-treatment-allergic-rhino-conjunctivitis_en.pdf. Accessed Sept 2019.
3. Mullo J, Izquierdo I, Okubo K, Canonica GW, Bousquet J, Valero A. Clinically relevant effect of rupatadine 20 mg and 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a pooled responder analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:50.