

## Clinically relevant effect of rupatadine 20 mg and 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a pooled responder analysis

“Efectos clínicamente relevantes de rupatadina 20 y 10 mg en rinitis alérgica estacional: un análisis agrupado de respondedores”

Joaquim Mullol<sup>1,2,3,4</sup>, Iñaki Izquierdo<sup>5</sup>, Kimihiro Okubo<sup>6</sup>, Giorgio Walter Canonica<sup>7</sup>, Jean Bousquet<sup>8</sup> and Antonio Valero<sup>2,4,9</sup>

<sup>1</sup> Unitat de Rinologia, & Clínica de l'Olfacte, ENT Department, Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>2</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

<sup>3</sup> Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>4</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Spain.

<sup>5</sup> Department of Clinical Development & Medical Adviser, Biohorm, Grupo Uriach. Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>6</sup> Department of Otolaryngology & Head and Neck Surgery, Nippon Medical School, Tokyo, Japan.

<sup>7</sup> Personalized Medicine Clinic Asthma & Allergy, Humanitas University, Humanitas Research Hospital. Rozzano, Milan, Italy.

<sup>8</sup> MACVIA-France, Contre les Maladies Chroniques pour un Vieillessement Actif en France European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing Reference Site. Montpellier, France.

<sup>9</sup> Allergy Section, Pneumology and Allergy Department, Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona, Catalonia, Spain.

Mullol 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;

### Comentario:

Alfonso del Cuvillo Bernal  
Unidad de Rinología y Asma  
UGC Otorrinolaringología  
Hospital de Jerez  
Cádiz

E-mail: [dr.cuvillo@comcadiz.es](mailto:dr.cuvillo@comcadiz.es)

## INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica es una enfermedad muy prevalente y con un impacto enorme en la calidad de vida, la productividad escolar y laboral y sobre los sistemas sanitarios<sup>1</sup>, por lo que mejorar su control con intervenciones terapéuticas que tengan un efecto rápido y duradero es importante. En el tratamiento de la rinitis alérgica los antihistamínicos no sedativos son primera línea gracias a su eficacia para reducir los síntomas inducidos por histamina<sup>2</sup>.

Rupatadina es un antihistamínico que combina una doble acción antihistamínica y anti-PAF que ha demostrado en múltiples ensayos clínicos una eficacia superior a placebo y a otros antihistamínicos similares en pacientes con rinitis alérgica<sup>3</sup>.

Los análisis de respondedores son una herramienta interesante para analizar los efectos clínicamente relevantes y no sólo estadísticamente significativos en los ensayos clínicos<sup>4</sup> y la Agencia Europea de Medicamentos recomienda, en su Guía sobre desarrollo clínico de productos medicinales para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica, utilizar el análisis de respondedores como una medida de eficacia adicional<sup>5</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la relevancia clínica de la rupatadina en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (RAE) a través de un análisis de respondedores y la influencia sobre la respuesta al tratamiento con las dos dosis de rupatadina (10 y 20 mg) de factores como la gravedad de los síntomas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un reanálisis de los datos agrupados de 7 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo que evaluaron la respuesta al tratamiento con rupatadina en pacientes con RAE, comparándola con placebo. Se seleccionaron pacientes mayores de 12 años con historia documentada de RAE de más de dos años de evolución, con pruebas alérgicas mediante prick positivas durante el año previo a inclusión y una puntuación total de síntomas mayor o igual a 5 sobre 12 en el T4SS. Se excluyeron los pacientes con rinitis no alérgica y aquellos con condiciones que pudieran interferir en el resultado.

Todos los ensayos clínicos incluidos en el análisis agrupado se analizaron con el mismo diseño: 3 visitas durante los 14 días de tratamiento, recogida diaria de síntomas dos veces (mañanas y noches), 3 brazos de intervención (rupatadina 10 mg, rupatadina 20 mg y un placebo) y la variable principal fue una puntuación compuesta de 6 síntomas, evaluados mediante escala Likert de 0 (ausente) a 3 (grave) pasando por 1 (leve) y 2 (moderado), para picor ocular, lagrimeo, rinorrea, picor nasal, congestión nasal y estornudos, tomando la puntuación total T6SS los valores desde 0 a 18. Se tuvieron en cuenta dos puntuaciones más, la de los 4 síntomas nasales T4NSS (de 0 a 12), y la de los dos síntomas oculares TOSS (de 0 a 6). Se definió al respondedor como el paciente que alcanzó una reducción de los síntomas mayor o igual al 50% o al 75% con respecto a la puntuación basal, en los días 7 y 14 de tratamiento. El tiempo para la respuesta se definió como el

tiempo necesario para alcanzar un porcentaje mínimo de respondedores. También se definió una respuesta completa/casi completa para T4NSS como una puntuación total  $\leq 2$  con todos los síntomas puntuando igual o por debajo de 1 y para el T6SS como una puntuación total  $\leq 3$  pero con todos los síntomas menor o iguales que 1.

El análisis estadístico se realizó sobre la población con intención de tratar y con al menos una dosis de intervención (rupatadina o placebo) recibida. Se utilizaron pruebas no paramétricas y se estimó la significación estadística de la diferencia entre los grupos de intervención.

## RESULTADOS

El análisis agrupado incluyó a 1.470 pacientes, 332 tratados con placebo, 662 con rupatadina 10 mg y 476 con rupatadina 20 mg. La edad media de la población fue de 33,2 años y el 51,8% fueron mujeres. Los pacientes se trataron durante una media de 16,3 días. No se apreciaron diferencias entre los brazos de tratamiento en las puntuaciones basales T4NSS, T2OSS o T6SS ni tampoco en las características demográficas ni clínicas.

Con respecto a las puntuaciones de síntomas (T4NSS, T2OSS y T6SS) los pacientes en tratamiento con rupatadina tuvieron reducciones significativamente mayores que los tratados con placebo, apreciándose también mayores reducciones en los pacientes tratados con 20 mg frente a los

tratados con 10, tanto en la primera como en la segunda semana.

En el análisis de respondedores se obtuvieron de forma sistemática proporciones significativamente mayores de pacientes con reducción en las puntuaciones de síntomas de más del 50% o del 75% entre los tratados con rupatadina frente a los tratados con placebo, tanto en la primera semana como en la segunda. La diferencia también se apreció en la proporción de respondedores entre las dos dosis de rupatadina, pero sólo llegó a ser significativa cuando la respuesta se definió como el 50% de reducción.

El análisis agrupado del tiempo hasta la respuesta demostró que el 60% de los pacientes alcanzaron una reducción del 50% en la puntuación T4NSS tras 2,5 días con rupatadina 20 mg, 8 días con rupatadina 10 mg y más de 14 días con el placebo, mientras que el 30% de los pacientes obtuvieron una respuesta del 75% de reducción de los síntomas en 2,7 días con rupatadina 20 mg, 7,1 días con rupatadina 10 mg y más de 14 días con el placebo. Para la puntuación T2OSS y T6SS se obtuvieron diferencias similares en los tiempos hasta alcanzar los porcentajes de respuesta definidos.

Los resultados en relación con la respuesta completa/casi completa siguieron la misma línea que los anteriores. La proporción de pacientes que alcanzaron esta respuesta fue significativamente mayor para los grupos tratados con rupatadina frente a los tratados con placebo. Se apreció también diferencia entre los tratados con rupatadina 20 y rupatadina 10 mg, aunque esta diferencia solo llegó a ser significativa en el día 7.

## COMENTARIO FINAL

El artículo seleccionado sigue las recomendaciones en cuanto a como deben hacerse los análisis de eficacia<sup>4</sup> ya que plantea un primer análisis utilizando la variable continua (reducción en la puntuación de síntomas) y después analiza la relevancia clínica de los resultados a través de un análisis de respondedores. Este tipo de análisis es considerado como útil en las guías de la Agencia Europea de Medicamentos que asesoran sobre las medidas de eficacia a tener en cuenta en estos ensayos clínicos, por lo tanto, deberían realizarse al menos para todas las opciones terapéuticas más recientemente introducidas.

Rupatadina, un antihistamínico con un mecanismo doble de acción (anti-PAF y antihistamínico), demuestra en este estudio que no sólo es estadísticamente más eficaz que el placebo, sino que también esta diferencia puede considerarse clínicamente relevante. El análisis agrupado de los 7 ensayos clínicos con más de 1.450 pacientes demostró además que la dosis de 20 mg de Rupatadina es más eficaz y rápida que la de 10 mg, especialmente en los pacientes más graves.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Mims JW. Epidemiology of Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(S2):S18–20. <https://doi.org/10.1002/alr.21385>.
2. S Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, Azar A, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. <https://doi.org/10.1002/alr.22073>.
3. Mulla J, Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Giménez-Arnau A, Kowalski ML, Simons FER, Maurer M, Ryan D, Scadding G. 2015. Update on Rupatadine in the Management of Allergic Disorders. *Allergy.* 2015;70(s100):1–24. <https://doi.org/10.1111/all.12531>.
4. Snapinn SM, Jiang Q. Responder Analyses and the Assessment of a Clinically Relevant Treatment Effect. *Trials.* 2007;8(1):31. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-31>.
5. CHMP, Committee for medicinal products for human use. 2004. Committee for Medicinal Products for Human Use ( Chmp ) Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Allergic Rhino- Conjunctivitis Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Allerg. *EMA*.