

BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

Efficacy and safety of rupatadine in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis: A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial

“Eficacia y seguridad de rupatadina en pacientes japoneses con rinitis alérgica estacional: un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo”

Kimihiro Okubo^a, *, Takamasa Suzuki^b, Ayaka Tanaka^b, Hiroshi Aoki^b

^a Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan.

^b Teikoku Seiyaku Co., Ltd., Kagawa, Japan.

Okubo K et al. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis: A double-blind, randomized, multicenter, placebo controlled clinical trial. Allergol Int. 2019;68(2):207-215.

Comentario: Alfonso del Cuvillo Bernal
Unidad de Rinología y Asma
UGC Otorrinolaringología
Hospital de Jerez
Cádiz
E-mail: dr.cuvillo@comcadiz.es

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica es la enfermedad crónica más frecuente y afecta a casi un cuarto de la población mundial, causando un gran impacto sobre la calidad de vida de las personas que la sufren y sobre las sociedades, por sus elevados costes tanto directos como indirectos¹. Se define como un síndrome caracterizado por estornudos en salva, rinorrea, congestión y picor nasales desencadenados por la exposición a alérgenos a los que el paciente está sensibilizado y frente a los que produce IgE específica, que determina un proceso inflamatorio caracterizado por la acción de mediadores como la histamina, los leucotrienos, la prostaglandinas D₂, el tromboxano A₂ y el factor activador de plaquetas (PAF)^{2,3}.

La rinitis alérgica puede clasificarse en función del tipo de alérgeno causal en estacional (pólenes, algunos tipos de hongos) o perenne (ácaros, insectos, otros hongos)⁴, siendo esta clasificación clásica la que aceptan la mayoría de las agencias evaluadoras de medicamentos, por lo que la mayor parte de los estudios que se realizan para autorizar nuevos medicamentos se basan en esta clasificación.

Un gran porcentaje de pacientes con rinitis alérgica estacional se quejan de síntomas a pesar de tomar varios tratamientos y manifiestan buscar un nuevo medicamento más rápido y eficaz^{5,6}. Los antihistamínicos no sedantes y no cardiopélicos son primera línea de tratamiento para todos los escalones de gravedad de los pacientes con rinitis alérgica, como se recoge en las guías clínicas y documentos de consenso nacionales e internacionales⁶, aunque haya diferencias llamativas entre estas

guías, a pesar de estar basadas en las mismas pruebas científicas, en cuanto al posicionamiento de estos antihistamínicos en los diferentes algoritmos de manejo de la enfermedad^{5,6}.

Rupatadina es un antihistamínico de nueva generación descubierto por un laboratorio español J. Uriach y Cia S.A. (Barcelona) para el tratamiento de rinitis alérgica y urticaria en niños y adultos, comercializado en más de 80 países, con la característica diferencial frente al resto de antihistamínicos de poseer, además de una potente acción agonista inversa para antagonizar los efectos de la histamina, la más eficaz acción entre todos los antihistamínicos para bloquear las acciones del PAF³.

El artículo seleccionado para comentar describe un ensayo clínico multicéntrico pivotal (pre-autorización) realizado con el objetivo de investigar la eficacia y seguridad de Rupatadina para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en pacientes japoneses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio experimental: ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo a doble ciego, en pacientes ambulatorios adolescentes (12 a 17 años) o adultos (18 a 64 años), con diagnóstico de rinitis alérgica estacional con sensibilización a polen de cedro y manifestaciones clínicas intensas en la semana previa a la inclusión (puntuación total de síntomas nasales -T4NSS- mayor de 6 sobre 16 en 3 días mínimo). Se excluyeron los pacientes con patología nasal o extranasal y a los que requirieran cualquier medicación, criterios ambos que pudiera interferir en los resultados objetivo del estudio. El estudio se diseñó con tres intervenciones: placebo, rupatadina 10 mg y rupatadina 20 mg, durante 14 días. Se evaluaron como variables de eficacia la puntuación para los síntomas individuales estornudos, rinorrea, congestión y picor nasales, picor de ojos y lagrimeo, usando una escala de 0 a 4 donde 0 es la ausencia de síntoma y 4 la máxima intensidad, y las puntuaciones globales T4NSS (suma de los 4 síntomas nasales, de 0 a 16 como máximo), la puntuación total de síntomas oculares (T2OSS) y la puntuación total de todos los síntomas (TSS). Además, también se evaluaron el impacto en las actividades de la vida diaria (ADL), los hallazgos rinoscópicos (inflamación y coloración de la mucosa nasal, volumen de secreción acuosa, y tipo de mucosidad nasal), el impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud medido con el cuestionario JRQLQ y la puntuación de la impresión general sobre la mejoría de la rinitis alérgica según el paciente y el médico, valorada de 1 (extremadamente mejor) a 5 (empeorada). La variable principal de eficacia fue el cambio con respecto al inicio (media de los 3 últimos días antes del

inicio del tratamiento) en la media del T4NSS en la segunda semana (media de la puntuación de los 6 últimos días). Como variables de seguridad se tuvieron en cuenta los análisis clínicos de laboratorio (hematología, bioquímica sérica, y orina) signos vitales (pulso y presión arterial) y eventos adversos durante el seguimiento del estudio.

Se estimó un tamaño muestral de 900 sujetos (300 por brazo de tratamiento) y se utilizó el modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) para detectar las diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento en las variables desde el inicio. El análisis de eficacia se realizó sobre los pacientes que se aleatorizaron (se informa muy bien del método de aleatorización en el artículo) y tomaron al menos una dosis de medicación del estudio e informaron al menos de un valor post basal. No se imputaron los datos perdidos. Se realizaron análisis *a posteriori* estratificando por sexo, niveles de IgE específica, localización geográfica y puntuación basal en el T4NSS, así como por edad.

RESULTADOS

Se seleccionaron 1.266 pacientes, se registraron para incluir 1.176 y se incluyeron los 900 pacientes estimados, de edad media 36,7 años, el 49,2% mujeres.

La media del cambio (desviación estándar) en el T4NSS con respecto al inicio en los pacientes en tratamiento con placebo fue -0,78 (2,46), en los pacientes con rupatadina 10 mg -1,86 (2,62) y en los pacientes con rupatadina 20 mg -2,29 (2,79), diferencias que en el análisis con el modelo ANCOVA resultaron estadísticamente significativas para los dos grupos de tratamiento con rupatadina frente a placebo.

Los análisis *a posteriori* revelaron que tanto rupatadina 10 mg como rupatadina 20 mg fueron superiores a placebo independientemente del grupo de sexo, niveles de IgE específica, localización geográfica y puntuación basal del T4NSS. En adolescentes rupatadina 10 mg y 20 mg alcanzaron una mayor mejoría en el T4NSS, aunque no se llegó a la significación estadística. Sólo se alcanzó una diferencia significativa de la mejoría en el T4NSS entre rupatadina 10 mg y 20 mg cuando la puntuación T4NSS basal fue superior a 14.

Los resultados en cuanto al resto de variables secundarias revelaron también la superioridad de rupatadina 10 mg y 20 mg frente a placebo para mejorar todas las puntuaciones de síntomas analizados (T2OSS, TSS y puntuaciones individuales

de cada síntoma) tras las dos semanas de tratamiento. El beneficio clínico de rupatadina fue inmediato, con un comienzo de acción para reducir significativamente la puntuación T4NSS frente a placebo en 24 horas tras la primera dosis, diferencia que se mantuvo a lo largo de todo el periodo del estudio. Con respecto a la impresión general del beneficio clínico según el paciente, el 43,3% de los tratados con rupatadina 10 mg y el 49% de los que recibieron rupatadina 20 mg informaron estar extremadamente o mucho mejor, frente al 27,5% de los pacientes con placebo. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud medida mediante la puntuación en el JRQLQ también fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento con rupatadina 10 o 20 mg frente al placebo.

En cuanto a los datos de seguridad, durante el periodo del estudio se informaron de una tasa del 6,6% de eventos adversos con placebo, 14,1% con rupatadina 10 mg y 15% con rupatadina 20 mg. El evento adverso más frecuentemente informado en relación con rupatadina fue la somnolencia, con una tasa del 7% para rupatadina 10 mg y del 7,3% para la dosis de 20 mg. En los pacientes tratados con rupatadina 20 mg se encontró una incidencia ligeramente superior de elevación de enzimas hepáticas que en los pacientes tratados con placebo. No se informaron eventos adversos serios, grado 3 o superior, muertes durante el periodo del estudio ni eventos adversos que resultaran en un abandono prematuro del estudio.

COMENTARIO FINAL

El artículo seleccionado para comentar describe un ensayo clínico diseñado para respaldar la solicitud de comercialización en Japón de Rupatadina, y por lo tanto se trata de un diseño estandarizado y estricto, cumpliendo los requisitos de la exigente agencia de evaluación de productos farmacéuticos y dispositivos médicos de Japón (PMDA). En este ensayo clínico se evalúan las variables de eficacia más aceptadas internacionalmente, como las puntuaciones de síntomas, pero además se incluyen otras tan interesantes como el impacto en la calidad de vida y la valoración subjetiva de la eficacia clínica tanto por el paciente como por el clínico. En todas estas variables de eficacia Rupatadina demuestra su superioridad frente a placebo estadísticamente significativa y clínicamente importante: más de un punto de diferencia con la dosis de 10 mg y más de 1,5 con la dosis de 20 mg en la reducción del T4NSS tras dos semanas de tratamiento, con mínimos efectos adversos (somnolencia el único relevante) y ninguno serio. Rupatadina ya tenía datos similares en los ensayos clínicos multicéntricos pivotaes realizados para su autorización en los más de 80 países en los que está comercializada, pero en este ensayo clínico realizado más de una década después, con el máximo nivel de exigencia, mantiene sus buenos resultados de eficacia y seguridad, lo que la posiciona como un antihistamínico de primera opción, primera línea de tratamiento de la rinitis alérgica estacional.

El artículo está exquisitamente redactado, cumpliendo todas las recomendaciones de como comunicar ensayos clínicos (CONSORT por ejemplo), sólo pudiendo criticarse que no se ha especificado el motivo por el cual se excluyeron 276 pacientes de los 1.176 pre-registrados para participar, y si esta exclusión pudo afectar a los resultados, y por otro lado no se informan los resultados en otras variables descritas en la sección de material y métodos, como los cambios en la exploración rinoscópica. El artículo tiene sin embargo innumerables tablas y material publicado como suplementario, que enriquece mucho la cantidad enorme de resultados que el trabajo ha producido.

Los mismos autores reconocen como limitaciones el que la duración es corta (2 semanas) siendo necesario estudiar la relación riesgo beneficio a mayor plazo, ya que muchos pacientes toman la medicación por más tiempo. Otra limitación que podría subrayarse sería la ausencia de grupo control con tratamiento activo además del placebo, lo que enriquecería el posicionamiento de rupatadina entre el arsenal terapéutico actual.

En resumen, se trata de un artículo muy interesante para evaluar eficacia y seguridad de un antihistamínico de primera línea como es rupatadina, para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, que subraya su indicación y magníficos atributos como arma terapéutica para mejorar el control en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Wise, Sarah K., Sandra Y. Lin, Elina Toskala, Richard R. Orlandi, Cezmi A. Akdis, Jeremiah A. Alt, Antoine Azar, et al. 2018. "International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis." *International Forum of Allergy and Rhinology* 8 (2): 108–352. <https://doi.org/10.1002/alr.22073>.
2. Wheatley, Lisa M., and Alkis Togias. 2015. "Allergic Rhinitis." Edited by Caren G. Solomon. *New England Journal of Medicine* 372 (5): 456–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1412282>.
3. Muñoz-Cano, Rosa M, Rocio Casas-Saucedo, Antonio Valero Santiago, Irina Bobolea, Paula Ribó, and Joaquim Mullol. 2019. "Platelet-Activating Factor (PAF) in Allergic Rhinitis: Clinical and Therapeutic Implications." *Journal of Clinical Medicine* 8 (9): 1338. <https://doi.org/10.3390/jcm8091338>.
4. Brożek, Jan L, Jean Bousquet, Ioana Agache, Arnav Agarwal, Claus Bachert, Sinthia Bosnic-Anticevich, Romina Brignardello-Petersen, et al. 2017. "Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines—2016 Revision." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140 (4): 950–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
5. Wallace, Dana V, and Mark S Dykewicz. 2017. "Seasonal Allergic Rhinitis: A Focused Systematic Review and Practice Parameter Update." *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 17 (4): 286–94. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000375>.
6. Dykewicz, Mark S, Dana V Wallace, Fuad Baroody, Jonathan Bernstein, Tim Craig, Ira Finegold, Faith Huang, et al. 2017. "Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 119 (6): 489-511.e41. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.012>.