

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
19 mei 2011

Uw kenmerk
CIBG-BV-Farma-3065736

Datum
2 september 2011

Ons kenmerk
ZA/2011087933

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 11/38 rupatadine (Rupafin®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 19 mei 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel rupatadine (Rupafin®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 11/38 dat als bijlage is toegevoegd.

Rupatadine is een tweede generatie niet-sederend antihistaminicum. Het is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische urticaria bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar. Rupatidine is beschikbaar als tabletten 10 mg.

Bij de behandeling van allergische rhinitis en chronische urticaria heeft rupatadine een gelijke therapeutische waarde als andere tweede generatie antihistaminica als cetirizine, loratidine en ebastine.

Rupatadine is onderling vervangbaar met de overige niet-sederende antihistaminica, die zijn geplaatst op bijlage 1A in cluster 2RO6AEO. Bij opname in dit cluster kan als standaarddosering voor rupatidine 10 mg worden aangehouden.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 11/ 38
rupatadine (Rupafin®)**

Vastgesteld in de vergadering van 25 juli 2011

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2011072323

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding: rupatadine (Rupafin®)
1	2.a. Voorstel fabrikant
1	2.b. Beoordeling opname in het GVS
1	2.c. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.d. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.e. Standaarddosering
3	2.f. Conclusie plaats in het GVS
3	2.g. Literatuur

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport rupatadine

1. Inleiding

In de brief van 19 mei 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over rupatadine (Rupafin®)

2. Nieuwe chemische verbinding: rupatadine (Rupafin®)

Samenstelling

Rupatadine (als fumarate) tablet 10 mg.

Geregistreerde indicatie

Symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische urticaria bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

2.a. Voorstel fabrikant

De fabrikant claimt dat de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel van rupatadine vergelijkbaar is met de overige niet-sederende antihistaminica. Voor Rupafin wordt aanvraag gedaan tot opname op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekering in het cluster van de niet-sederende antihistaminica 2R06AEAO V.

2.b. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Rupatadine is een tweede generatie niet-sederend antihistaminicum. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met de overige niet-sederende antihistaminica zoals cetirizine, levocetirizine, loratadine, desloratadine en ebastine in aanmerking, waarvan de tabletten zijn opgenomen in het cluster 2R06AEAO V.

2.c. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De overige niet-sederende antihistaminica zijn eveneens geregistreerd voor de symptomatische behandeling van allergische rhinitis, (al dan niet samengaand met) conjunctivitis en de meeste ook voor de relatief minder vaak voorkomende indicatie (chronische) urticaria.

De geregistreerde indicatie voor rupatadine is eveneens symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische urticaria.

Conclusie: Het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

De niet-sederende antihistaminica, waaronder rupatadine, worden alle oraal toegediend.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortige toedieningsweg.

Cetirizine, levocetirizine en loratadine zijn geregistreerd voor kinderen vanaf 2 jaar. Desloratadine is geregistreerd voor kinderen vanaf 6 jaar en ebastine vanaf 12 jaar. Rupatadine is niet geregistreerd voor kinderen jonger dan 12 jaar. Voor de toepassing bij kinderen zijn de niet-sederende antihistaminica beschikbaar als stroop, die in een apart cluster zijn opgenomen in het GVS. De fabrikant geeft overigens aan dat de registratie van een stroop voor kinderen gaande is.

Conclusie: de niet-sederende antihistaminica tabletten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

**Klinische relevante
verschillen in
eigenschappen**

Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van rupatadine.

Gunstige effecten. Op basis van direct vergelijkende studies heeft rupatadine in de aanbevolen dagelijkse dosering bij de indicatie allergische rhinitis een significant beter effect op totale symptoomreductie dan placebo. Daarnaast heeft rupatadine een vergelijkbaar effect op totale symptoomreductie als behaald met cetirizine, loratadine of ebastine.

Op basis van placebo-gecontroleerde studies heeft rupatadine in de aanbevolen dagelijkse dosering bij de indicatie chronische urticaria een significant beter effect op reductie van pruritus dan placebo. Op basis van indirecte vergelijking met placebogecontroleerde studies met andere tweede generatie antihistaminica heeft rupatadine een vergelijkbaar effect op totale symptoomreductie.

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van rupatadine komt overeen met dat van overige tweede generatie antihistaminica, waaronder cetirizine, loratadine en ebastine.

Ervaring. De ervaring met rupatadine is voldoende. De ervaring met cetirizine en loratadine is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van rupatadine, cetirizine en loratadine komen grotendeels overeen. In tegenstelling tot cetirizine en loratadine mag rupatadine nog niet worden toegepast bij kinderen tot 12 jaar.

Gebruiksgemak. Rupatadine en de vergelijkende behandelingen cetirizine en loratadine worden in gelijke frequentie oraal toegediend. Het gebruiksgemak van rupatadine kan als vergelijkbaar beschouwd worden met de andere niet-sederende antihistaminica.'

Conclusie: Er bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen rupatadine en de overige niet-sederende antihistamines als cetirizine, loratadine en ebastine.

2.d. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat rupatadine als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met de overige niet-sederende antihistaminica als cetirizine, loratadine en ebastine.

2.e. Standaarddos

De DDD voor rupatadine is vastgesteld op 10 mg. Dit kan tevens als standaarddos worden gehanteerd.

2.f. Conclusie plaats in het GVS

Rupatadine kan samen met de overige niet-sederende antihistaminica worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster 2R06AEAO V met een standaarddos van 10 mg.

2.g. Literatuur

Farmacotherapeutisch rapport rupatadine.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport rupatadine (Rupafin®) bij de indicatie 'allergische rhinitis en urticaria'

Geneesmiddel. Rupatadine 10 mg tabletten

Geregistreerde indicatie. "symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische urticaria bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar"

Dosering. 10 mg eenmaal per dag

Werkingsmechanisme. Rupatadine is een tweedegeneratie niet-sederend antihistaminicum. Het is een selectieve langwerkende antagonist van perifere H₁-histamine receptoren. Daarnaast blijkt uit experimentele studies een blokkerende werking van bloedplaatjes-activerende factor (PAF). In vitro studies suggereren tevens een anti-inflammatoire werking onder andere door remming van degranulatie van mestcellen en vrijkomen van cytokines.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Op basis van direct vergelijkende studies heeft rupatadine in de aanbevolen dagelijkse dosering bij de indicatie allergische rhinitis een significant beter effect op totale symptoomreductie dan placebo. Daarnaast heeft rupatadine een vergelijkbaar effect op totale symptoomreductie als behaald met cetirizine, loratadine of ebastine.

Op basis van placebogecontroleerde studies heeft rupatadine in de aanbevolen dagelijkse dosering bij de indicatie chronische urticaria een significant beter effect op reductie van pruritus dan placebo. Op basis van indirecte vergelijking met placebogecontroleerde studies met andere tweede generatie antihistaminica heeft rupatadine een vergelijkbaar effect op totale symptoomreductie als behaald met cetirizine, loratadine of ebastine.

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van rupatadine komt overeen met dat van overige tweede generatie antihistaminica, waaronder cetirizine, loratadine en ebastine.

Ervaring. De ervaring met rupatadine is voldoende. De ervaring met cetirizine en loratadine is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van rupatadine, cetirizine en loratadine komen grotendeels overeen. In tegenstelling tot cetirizine en loratadine mag rupatadine nog niet worden toegepast bij kinderen tot 12 jaar.

Gebruiksgemak. Rupatadine en de vergelijkende behandelingen cetirizine en loratadine worden in gelijke frequentie oraal toegediend. Het gebruiksgemak van rupatadine kan als vergelijkbaar beschouwd worden met de andere niet-sederende antihistaminica.

Eindconclusie. Bij de behandeling van allergische rhinitis en chronische urticaria heeft rupatadine een gelijke therapeutische waarde als andere tweede generatie antihistaminica als cetirizine, loratadine en ebastine.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.

Allergische rhinitis

Allergische rhinitis is een allergische (ontstekings)reactie van het slijmvlies van de neus, veroorzaakt door een reactie op allergenen. Histamine is hierbij een belangrijke mediator. Door het binden van allergenen aan IgE antilichamen op mestcellen komt histamine vrij. Binding van histamine aan H₁-receptoren veroorzaakt een reactie die onder andere leidt tot vasodilatatie en hyperpermeabiliteit van bloedvaten in de neus. Dit heeft hypersecretie, jeuk en niezen tot gevolg. Daarnaast kan uitbreiding naar andere organen plaatsvinden^{1,2}.

Tot 2001 werd allergische rhinitis geclassificeerd als seizoensgebonden (SAR) of niet-seizoensgebonden (PAR). Deze indeling wordt in veel studies nog gehanteerd. In 2001 is in de ARIA richtlijnen een nieuwe classificatie gelanceerd³. In deze classificatie wordt onderscheid gemaakt tussen intermitterende en persisterende (PER) allergische rhinitis op basis van de duur van de symptomen. Er is sprake van intermitterende rhinitis als de klachten korter dan 4 dagen per week duren of korter dan 4 weken. Intermitterende rhinitis wordt vaak veroorzaakt door pollen (hooikoorts). Bij persisterende rhinitis duren de klachten langer dan 4 weken. Allergie voor huisstofmijt is een veel voorkomende oorzaak^{1,2}. Naast duur van de symptomen wordt binnen deze classificatie nog verder onderscheid gemaakt in de ernst van de aandoening op basis van invloed op de kwaliteit van leven.

Urticaria

Urticaria (netelroos) is een jeukende uitslag van de huid, doorgaans veroorzaakt door een allergische reactie. De uitslag bestaat uit scherp begrensde, erythemateuze zwellingen (kwaddels), die in grootte kunnen variëren van enkele millimeters tot enkele centimeters. De urtica bestaan uit onderhuidse vochtophoping, onder de bovenste laag van de huid. Deze vochtophoping wordt veroorzaakt door lokale verwijding van kleine bloedvaten (rode vlekken) en lekkage van vocht (bleke vlekken).

Het vrijkomen van histamine speelt in dit proces een belangrijke rol. Histamine veroorzaakt vasodilatatie en hyperpermeabiliteit van bloedvaten onder de huid en daarmee de jeuk.

Symptomen

Allergische rhinitis

Klachten bij allergische rhinitis bestaan uit (een combinatie van) niezen, jeuk aan de neus, verstopte neus en/of een loopneus. Daarnaast kunnen klachten zich uitbreiden naar andere organen zoals de ogen en de huid. Hierbij kunnen symptomen als tranen, jeukende ogen en rode huiduitslag optreden. Bij kinderen kan tevens obstructie van de buis van Eustachius plaatsvinden.

Urticaria

Klachten bij urticaria bestaan uit rode en bleke, jeukende, soms ook pijnlijke en branderige vlekken op de huid. Deze vlekken kunnen overall op het lichaam voorkomen. De vlekken zijn in principe van tijdelijke aard en kunnen na een paar uur geleidelijk weer wegtrekken. Als de klachten langer dan 6 weken aanhouden, spreekt men van chronische urticaria.

Klachten kunnen worden veroorzaakt door allergenen, maar ook door contactfactoren zoals insectenbeten en fysische factoren zoals koude en druk. Bij kinderen blijkt 50-80% van de acute urticaria te worden veroorzaakt door een virale infectie. Bij volwassenen ligt dit percentage rond de 40%⁴. Bij chronische idiopathische urticaria (CIU), is bij een deel van de patiënten sprake van auto-immun chronische urticaria. Bij de overige 50-70% van de gevallen is echter niet duidelijk wat de oorzaak is⁵.

Prevalentie.

Allergische rhinitis

Op basis van Europese cijfers wordt de prevalentie van allergische rhinitis geschat op 10-15%⁶. Het komt voornamelijk voor in de leeftijdscategorie van 5 tot 45 jaar, met een piek tussen 15 en 24

jaar⁷.

Daarnaast is bekend dat er een relatie bestaat tussen voorkomen van allergische rhinitis en asthma. 15-40% van de patiënten met allergische rhinitis heeft asthma. Omgekeerd wordt geschat dat 80-90% van de patiënten met asthma ook allergische rhinitis heeft.

Urticaria

Geschat wordt dat 12-24% van de mensen minstens eens in hun leven acute of chronische urticaria zullen krijgen. Volgens de NHG richtlijnen wordt in de huisartsenpraktijk de prevalentie van chronische urticaria geschat op 5 per 1000 patiënten¹. Urticaria komen het meest voor bij kinderen tussen 1 en 4 jaar. Bij de leeftijd 15 jaar en ouder komen urticaria twee keer zoveel voor bij vrouwen dan bij mannen^{5,7}.

Ernst.

Allergische rhinitis

Bij het classificeren voor allergische rhinitis wordt onderscheid gemaakt in milde aandoening en matig tot ernstige aandoening. Bij de milde variant is er geen invloed op slaap, dagelijkse activiteiten, sport, inspanning, werk of school en zijn er geen storende symptomen. Allergische rhinitis wordt als matig tot ernstig beschouwd als één of enkele van de volgende symptomen aanwezig zijn: abnormale slaap, hinder bij dagelijkse activiteiten, sport of inspanning, vermindering van werk of school of storende symptomen³.

Urticaria

Urticaria kunnen worden onderverdeeld in de acute en chronische vorm. Verschillende vormen kunnen bij dezelfde patiënt voorkomen. Bij de acute vorm verdwijnen de kwaddels binnen 2-24 uur, terwijl op andere plaatsen nieuwe plekken kunnen ontstaan. Bij de chronische vorm kunnen de kwaddels tot 36 uur aanhouden terwijl elders nieuwe plekken ontstaan en heeft de patiënt langer dan 6 weken last van frequent recidiverende episoden met klachten. De meeste gevallen van (acute) urticaria hebben een gunstig beloop en verdwijnen binnen 3-4 weken. Bij langdurig aanhouden van klachten kunnen deze veel last veroorzaken. Bij ongeveer één derde van de patiënten verdwijnen de klachten binnen een jaar. Ongeveer een kwart van de patiënten heeft langer dan twee jaar klachten⁵.

Behandeling.

Allergische rhinitis

Aangeraden wordt zoveel mogelijk het contact met het allergeen die de allergische rhinitis veroorzaakt te vermijden. De behandeling is gericht op het bestrijden van symptomen. Volgens de Nederlandse NHG richtlijnen wordt bij de behandeling onderscheid gemaakt tussen de ernst en het soort klachten. Gesteld wordt dat in het algemeen lokale toediening van medicatie de voorkeur verdient. Echter, de voorkeur van de patiënt is bepalend voor de uiteindelijke keuze.

- *Incidentele klachten.* Orale of lokaal toegediende (neusspray) antihistaminica verdienen de voorkeur vanwege de snelle werkzaamheid. Als meerdere organen betrokken zijn, of als de patiënt een sterke voorkeur heeft voor een tablet, dienen orale antihistaminica overwogen te worden.
- *Intermitterende of milde klachten.* Lokaal toegediende corticosteroidspray als ook antihistaminica (zowel lokaal als orale toediening) kunnen worden gebruikt. Bij verstopte neus verdient een corticosteroidneusspray de voorkeur. Aangezien antihistaminica door hun snelle werking ook als 'zo nodig' ingezet kunnen worden, is deze behoefte naast de voorkeur van de patiënt bepalend voor de keuze.
- *Persisterende en matig tot ernstige klachten.* Bij een verstopte neus dient gestart te worden met corticosteroidneusspray.

Als andere organen betrokken zijn, zoals bijvoorbeeld de ogen en huid, is systemische behandeling met antihistaminica aangewezen. Hierbij verdienen niet-sederende antihistaminica (H₁-receptor antagonisten) de voorkeur¹. Deze tweede generatie antihistaminica passeren moeilijker de bloed-hersenbarrière, waardoor ze een minder sederende werking hebben. Voor de oudere (sederende) antihistaminica is hier geen plaats meer².

De plaats van immunotherapie in de behandeling van allergische rhinitis is zeer beperkt. Wegens onvoldoende aangetoonde werkzaamheid wordt sublinguale immunotherapie niet aangeraden. Subcutane immunotherapie wordt alleen aangeraden bij patiënten met ernstige klachten, die onvoldoende reageren op gebruikelijke medicamenteuze behandeling¹.

Urticaria

Indien bekend, wordt geadviseerd eventueel uitlokkende factoren die de urticaria kunnen veroorzaken te vermijden. Behandeling van urticaria is gericht op het bestrijden van symptomen. De behandeling van eerste keus bestaat hierbij ook uit orale niet-sederende antihistaminica (H₁-receptor antagonist)^{5,2,8}. Volgens de NHG farmacotherapeutische richtlijnen kan bij onvoldoende effect bij volwassenen een verhoging (2x) van de dagdosering overwogen worden. Bij ernstige jeuk en slaapverstoring kan toevoeging van een sederend antihistaminicum voor de nacht overwogen worden⁵.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Rupatadine behoort tot de categorie niet-sederende antihistaminica. De vergelijkende behandeling zal daarom voor beide indicaties bestaan uit systemische behandeling met antihistaminica uit deze groep. Bij de indicatie allergische rhinitis zal hierbij dezelfde plaats in het behandeltraject worden genomen als de overige niet-sederende antihistaminica.

Binnen deze groep antihistaminica lijkt weinig verschil in effectiviteit tussen de verschillende middelen. De keuze voor behandeling met een specifiek middel zal dan vooral gemaakt worden op basis van bijwerkingen. De meeste ervaring is opgedaan met loratadine en cetirizine. Cetirizine lijkt de geringste kans op cardiale bijwerkingen te geven, maar kan eerder psychomotorische functies beïnvloeden. Voor beide producten geldt een aanbevolen dosis van 10 mg per dag. De geregistreerde en aanbevolen dosis voor rupatadine is eveneens 10 mg/dag².

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 14 juni 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: (Rupafin OR rupatadine) AND rhinitis, en (Rupafin OR rupatadine) AND urticaria.

Er werd één relevante trial⁹ gevonden bij de indicatie allergische rhinitis die niet in het dossier aanwezig was. Deze was gepubliceerd na de in het dossier bijgevoegde search.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt. Studies zijn gerangschikt op onderzoeksopzet, indicatie (patiëntengroep) en jaartal.

Tabel 1.a. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling bij allergische rhinitis

1 ^o auteur en jaar van publicatie	onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT, PP]	Patiënten N	kenmerken	interventie en controle	Duur (wk)	belangrijkste uitkomst-maten	Kans op bias
Marmouz, 2011 ⁹	Dubbelblind, gerandomiseerd, direct vergelijkend en placebo gecontroleerd met parallelgroepen (A2) [ITT]	269	PAR, tevens SAR toegestaan. Ptn > 18 jr, diagnose > 1 jr, NTSS ≥ 5, positieve allergietest	4 armen: <u>Rupatadine</u> 10 en 20 mg 1x/dag, <u>Cetirizine</u> 10 mg 1x/dag en <u>placebo</u> 1x/dag. <i>Meting ochtend en avond</i>	4 wk	<i>Primair:</i> verandering in 5TSS en 4TNSS <i>Secundair:</i> Veiligheid (bijwerkingen)	- Blindering onduidelijk - Classificatie en inclusie volgens oude richtlijnen
Molina 2010 ¹⁰	Dubbelblind gerandomiseerd, multicenter, direct vergelijkend en placebo gecontroleerd met parallelgroepen (A2) [ITT]	219	PAR Ptn > 12 jr, diagnose > 1 jr, NTSS ≥ 5, positieve allergietest.	3 armen: <u>Rupatadine</u> 10 mg 1x/dag, <u>Ebastine</u> 10 mg 1x/dag en <u>placebo</u> .	4 wk	<i>Primair:</i> P _{max} 1 <i>Secundair:</i> Verandering in 5TSS en 4TNSS, ad hoc bijwerkingen	- Blindering en randomisatie onduidelijk. - Classificatie AR en inclusie volgens oude richtlijnen.

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoekopzet (level of evidence) [ITT, PP]</i>	<i>Patiënten N</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>Duur (wk)</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>Kans op bias</i>
Kowalski 2010 ¹¹	Dubbelblind gerandomiseerd, multicenter, direct vergelijkend met parallelgroepen (A2) [ITT]	283	PAR Ptn 18-65 jr, diagnose >1 jr, NTSS ≥ 5, positieve allergietest	4 armen: <u>Rupatadine</u> 10 mg of 20 mg 1x/dag, <u>Loratadine</u> 10 mg 1x/dag, <u>placebo</u> .	4 wk	<i>Primair:</i> Pdmax1 <i>Secundair:</i> 5TSS en 4TNSS	- Classificatie AR en inclusie volgens oude richtlijnen
Fantin 2008 ¹²	Dubbelblind gerandomiseerd, multicenter, placebo gecontroleerd, direct vergelijkend met parallelgroepen. (A2) [ITT]	738, waarvan 543 ITT	PER Ptn > 12 jaar, diagnose >1 jaar, 6TSS ≥45, nasale obstructie ≤12, PER score ≥2 (matig)	3 armen: <u>Rupatadine</u> 10 mg 1x/dag, <u>Cetirizine</u> 10 mg 1x/dag, <u>Placebo</u> .	12 wk	<i>Primair:</i> Gemiddelde verandering over 12 wk i6TSS <i>Secundair:</i> Subjectieve indruk verbetering, RQLQ, bijwerkingen	
Martinez-Cócer 2005 ¹³	Dubbelblind gerandomiseerd, multicenter, direct vergelijkend. (A2) [ITT]	249	SAR ptn 12-65 jr, na pollenallergie test, klachten > 2jr	2 armen: <u>Cetirizine</u> 10 mg, <u>Rupatadine</u> 10 mg	2 wk	<i>Primair:</i> mTDSS <i>Secundair:</i> mDSS, Pdmax0, Pdmax1, bijwerkingen	- blinding onderzoekers onduidelijk
Saint-Martin 2004 ¹⁴	Dubbelblind gerandomiseerd, direct vergelijkend met parallelgroepen (A2) [ITT]	339	SAR Ptn 12-65 jr, pollenallergie > 2jr, TNSS ≥5	3 armen: <u>Rupatadine</u> 10 mg en 20 mg 1x/dag, <u>Loratadine</u> 10 mg 1x/dag	2 wk	<i>Primair:</i> mTDSS <i>Secundair:</i> mDSS, DSSmax, CSS, TCSS	- Blinding en randomisatie onduidelijk
Guadaño 2004 ¹⁵	Dubbelblind gerandomiseerd, direct vergelijkend, placebo gecontroleerd met parallelgroepen (A2) [ITT]	243	SAR Ptn 12-65 jr, pollenallergie > 2jr, TNSS ≥5,	3 armen: <u>Rupatadine</u> 10 mg, <u>Ebastine</u> 10 mg, <u>placebo</u> .	2 wk	<i>Primair:</i> mTDSS <i>Secundair:</i> mDSS, DSSmax, TDSSmax, TSS, bijwerkingen	

TSS = totale symptoom score, NTSS/TNSS = totale nasale symptoom score, Pdmax1 = percentage dagen waarbij score meest ernstige symptoom ≤1, RQLQ = Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, mTDSS = mean total daily symptom score, mDSS = mean daily symptom score, CSS = Clinical Score of a Symptom

Tabel 1.b. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling bij allergische rhinitis

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Maiti 2010 ¹⁶	Niet geblindeerd, single center, klein aantal patiënten. Grotere en multicenter studies zijn voorhanden.

Tabel 2.a. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling bij urticaria

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten N</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>Duur (week)</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>Kans op bias</i>
Dubertret, 2007 ¹⁷	Dubbelblind gerandomiseerd, multicenter, placebo vergelijkend met parallelgroepen (A2) [ITT]	283	ptn 12-65 jr, CIU: > 3 dag/wk, > 6 wk, pruritus symptoom scores ≥ 2 .	4 armen: <u>Rupatadine</u> 5, 10 en 20mg, <u>placebo</u>	4 wk	<i>Primair:</i> MPS <i>Secundair:</i> MNW, MTSS	- blinding en randomisatie onduidelijk
Giménez-Arnau 2007 ¹⁸	Dubbelblind gerandomiseerd, multicenter, placebo vergelijkend (A2) [ITT]	329	Ptn 12-65 jr, CIU: >3dag/wk, > 6wk, matige pruritus (≥ 2 flare score)	3 armen: <u>Rupatadine</u> 10 en 20mg, <u>placebo</u>	4 wk (primair) 4-6 wk (secundair)	<i>Primair</i> MPS <i>Secundair</i> MNW, MTSS, DQLI, VAS, bijwerkingen	
Giménez-Arnau 2009 ¹⁹	Responder analyse; gepoolde data van Dubertret 2007 en Giménez-Arnau 2007	538	Zie boven	3 armen: <u>rupatadine</u> 10 en 20 mg, <u>placebo</u>	4 wk	Percentage ptn met $\geq 50\%$ reductie MPS, MNW, UAS Percentage ptn met $\geq 75\%$ reductie MPS, MNW, UAS	- niet alle ptn uit ITT groepen geïnccludeerd.

CIU = chronische idiopathische urticaria, MPS = Mean Pruritus Score, MNW = mean number of wheals, MTSS = mean total symptom score, DQLI = dermatology quality of life index, VAS = visual analogue scale; UAS = urticaria activity score

Tabel 2.b. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling bij urticaria

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Metz 2010 ²⁰	Gebruikte dosering is hoger dan waarvoor geregistreerd

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
PAR rupatadine, 2006 ²¹	EMA, Londen
Allergic rhinitis and its impact on asthma, 2001 ³	ARIA workgroup in collaboration with WHO.
Standaard Allergische Rhinitis, 2006 ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Utrecht
Farmacotherapeutische richtlijn urticaria, 2007 ⁵	Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Utrecht
Guideline, management of urticaria, 2009 ⁸	European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA ² LEN), European Dermatology Forum (EDF), World Allergy Organization (WAO)
Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis, 2004 ²²	CHMP/EMA, Londen

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van rupatadine bij de indicaties allergische rhinitis en chronische urticaria, is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a1 Gunstige effecten allergische rhinitis

Uitkomstmaten

Voor het beoordelen van de effectiviteit van de behandeling van allergische rhinitis worden volgens de richtlijnen van EMEA de volgende uitkomstmaten van belang geacht²²:

Primaire uitkomstmaten:

Door de patiënt gescoorde symptoomscores, aangezien het doel van de behandeling het bestrijden van symptomen is. Er zijn verschillende symptoomscores voorhanden. Er is geen standaardisatie of voorkeur voor een specifieke score. Wel dienen alle aangedane organen en/of symptomen te zijn opgenomen: ogen, huid, loopneus, niezen, verstopte neus, etc. Scores dienen gepresenteerd te worden als (totale) som-scores. Voorbeelden hiervan zijn:

- (m)TDSS - (gemiddelde van) de totaal dagelijkse symptoom score. Totaal aantal klachten, zowel nasaal als conjunctivaal en pharyngeaal
- (m)DSS - (gemiddelde van) de dagelijkse symptoom score. 5-6 symptomen, waarvan 4 nasaal.

Als primair eindpunt voor effectiviteit kan een (klinisch relevante) verandering ten aanzien van de uitgangswaarde worden genomen. Wel dient a priori te zijn aangegeven welke mate van verandering als klinisch relevant wordt beschouwd.

Secundaire uitkomstmaten:

Door de arts gescoorde symptoomscores, aantal symptoom-vrije dagen en gevalideerde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven schalen.

Het verdient de voorkeur om bij de studie-opzet de ARIA classificatie aan te houden en onderscheid te maken intermitterend en persisterende rhinitis en de duur en ernst van de symptomen²³. Aanvullend verdient het de voorkeur bij SAR symptomen in de avond te scoren en bij PER in de ochtend. Trials bij PER dienen in de herfst/winter te worden uitgevoerd, mede aangezien veel patiënten zowel SAR als PER zijn. De CHMP richtlijnen geven tevens aan dat er aparte veiligheidsdata voor SAR en PER dienen te worden gegeven²².

Duur van de studie

Bij symptomatische behandeling dient de duur van de trial bij de indicatie SAR 2-4 weken te bedragen. Bij de indicatie PER dient deze 6-12 weken te zijn.

Evidentie

Direct vergelijkende, placebogecontroleerde studies bespreken resultaten van rupatadine bij 3 verschillende indicaties: seizoensgebonden, niet-seizoensgebonden en persisterende allergische rhinitis. Het gaat hier om verschillende subindicaties met verschillende studieduur. Resultaten uit deze studies worden onder per indicatie weergegeven en besproken.

Voor alle indicaties geldt, dat alleen uitkomsten worden weergegeven van de geregistreerde en aanbevolen dagelijkse dosering rupatadine van 10 mg. Onderverdeling in primaire en secundaire uitkomstmaten zijn hier weergegeven, zoals deze benoemd waren in de klinische studies. Statistische verschillen zijn aangegeven en daar waar nodig onder toelicht.

Directe vergelijkende onderzoeken bij seizoensgebonden allergische rhinitis (SAR)

Opzet studies Er zijn drie direct vergelijkende studies, waarbij resultaten van rupatadine 10 mg bij de indicatie SAR vergeleken worden met die van andere tweede generatie antihistaminica: cetirizine (Martinez-Cócerca et al)¹³, loratadine (Saint-Martin et al)¹⁴ en ebastine (Guadaño et al)¹⁵. Bij de laatste studie is tevens een vergelijkende placebo arm opgenomen. In tabel 4a worden de resultaten van deze studies weergegeven na 2 weken behandeling. Voor alle drie vergelijkende behandelarmen geldt, dat de in de studies gebruikte dosis van de vergelijkende behandelingen

tevens de aanbevolen en geregistreerde dagelijkse dosis is (10 mg).

Primair eindpunt In alle studies wordt als primaire eindpunt de aanbevolen (verandering in) totale dagelijkse symptoomscore genomen. Deze symptoomscores worden door de patiënt zelf dagelijks bijgehouden^a. De hier weergegeven scores zijn een gemiddelde van ochtend- en avond metingen. Uitkomsten van statistische analyses zijn gepresenteerd op basis van intention-to-treat analyse.

Resultaten De studies vermelden na 2 weken behandeling met rupatadine 10 mg een (statistisch significante) afname van 33-54% in totale symptoomscore ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij de vergelijkende actieve behandelarmen werden afnames van 22-46% gerapporteerd. Deze verbetering in totale dagelijkse symptoomscore van rupatadine was in alle studies vergelijkbaar met die van de overige tweede generatie antihistaminica.

In de placebo-arm van de studie van Guadaño et al¹⁵ was de afname in totale symptoomscore in de rupatadine-arm statistisch significant verschillend ten opzichte van placebo (resp. 33% vs 15%).

Tabel 4.a. Gunstige effecten van rupatadine in direct vergelijkende (placebo gecontroleerde) studies bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis (SAR), na 2 weken behandeling

	<i>Rupatadine 10mg</i>	<i>Cetirizine 10mg</i>	<i>Loratadine 10mg</i>	<i>Ebastine 10mg</i>	<i>Placebo</i>
<i>Studie (N)</i>					
<i>Martinez-Cóccera 2005</i>³	N=127	N=122			
<i>primair eindpunt</i>					
Uitgangswaarde mTDSS	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,6			
ΔmTDSS ± SD (%)	0,7 ± 0,4* (54%)	0,7 ± 0,6* (46%)			
<i>Saint-Martin 2004</i>⁴	N=112		N=116		
<i>primair eindpunt</i>					
Uitgangswaarde mTDSS (±SD)	1,62 ± 0,47		1,66 ± 0,45		
ΔmTDSS (%)	~ 0,92 (~ 43%)		~ 0,93 (~ 44%)		
<i>Guadaño 2004</i>¹⁵	N=79			N=83	N=81
<i>Primair eindpunt</i>					
Uitgangswaarde mTDSS (± SD)	1,47 ± 0,39			1,70 ± 0,51	1,60 ± 0,49
ΔmTDSS (%)	0,98** (33%)			1,3 (22%)	1,4 (15%)

mTDSS = gemiddelde totale dagsymptoomscore; SD = standaard deviatie;

ΔmTDSS = (percentage) afname in gemiddelde totale dagsymptoomscore tov uitgangswaarde;

~ = bij benadering

* = statistisch significant verschil (p<0,05) tov uitgangswaarde;

** = statistisch significant verschil (p<0,05) tov placebo

Direct vergelijkende onderzoeken bij niet-seizoensgebonden allergische rhinitis (PAR)

Drie direct vergelijkende, placebogecontroleerde studies beschrijven resultaten van 4 weken behandeling met rupatadine 10 mg bij de indicatie niet-seizoensgebonden allergische rhinitis.

Opzet studies De duur van alle studies was 4 weken. De vergelijkende behandelarmen bestonden uit cetirizine (Marmouz et al)⁹, loratadine (Kowalski et al)¹¹ en ebastine (Molina et al)¹⁰. In de studies van Marmouz en Kowalski waren patiënten met zowel SAR als PAR geïncludeerd. Doel van de studie van Marmouz was te kijken of een 1x daagse dosering rupatadine 24 uur symptoomverlichting geeft. Symptoomscores werden 's ochtends en 's avonds reflectief over de voorgaande 12 uur gescoord. Symptoomscores in de studies van Morina en Kowalski werden

^a Symptoomscores worden in een dagboek bijgehouden, waarbij voor een indicatie voor de ernst een numerieke schaal wordt gebruikt: 0 - geen klachten, 1- milde klachten, 2 - matige klachten, 3 - ernstige klachten

reflectief gescoord over de voorgaande 24uur. De resultaten van deze studies na 4 weken behandeling zijn weergegeven in tabel 4b. Uitkomsten van statistische analyses zijn gepresenteerd op basis van intention-to-treat analyse.

Eindpunten Twee studies (Molina, Kowalski) hanteerden als primair eindpunt de P_{dmax1} score. Dit is het percentage dagen waarbij de score van het meest ernstige symptoom ≤ 1 was^b. De uitkomstmaat (verandering in) totale symptoomscore werd in deze studies als secundair eindpunt beschouwd. Dit was wel het primaire eindpunt in de studie van Marmouz et al. In alle studies werd als secundair eindpunt de verandering in totale neussymptoomscore gehanteerd.

Resultaten De studies vermelden na 4 weken behandeling met rupatadine 10 mg een (statistisch significante) afname van 37-57% in totale symptoomscore ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij de vergelijkende actieve behandelarmen werden afnames van 33-57% gerapporteerd (statistische significantie niet vermeld). Ook in deze studies was de verbetering in totale dagelijkse symptoomscore van rupatadine vergelijkbaar met die van de overige tweede generatie antihistaminica. In de studie van Marmouz et al, werd bovendien geen verschil gevonden in afname van symptomen tussen de ochtend en avondmeting of tussen de actieve behandelarmen. In de placebo-armen van de studies werd een afname van symptoomscore van 22-47% gerapporteerd. In alle studies was de afname in symptoomscore in de rupatadine-arm statistisch significant verschillend ten opzichte van placebo.

Op de P_{dmax1} score werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen placebo en actieve behandeling.

De reductie op totale neussymptoomscore was in alle studies van dezelfde grootte als de reductie op totale symptoomscore. Dit is indicatief voor een gelijk effect van behandeling op neus en andere aangedane organen. Deze reductie verschilde niet tussen actieve behandelarmen en was significant verschillend ten opzichte van placebo.

In alle studies wordt melding gemaakt dat behandeling met antihistaminica geen effect had op het symptoom verstopte neus.

Tabel 4.b. Gunstige effecten van rupatadine in direct vergelijkende (placebo gecontroleerde) studies bij patiënten met niet-seizoensgebonden allergische rhinitis (PAR), na 4 weken behandeling

	<i>Rupatadine 10mg</i>	<i>Cetirizine 10mg</i>	<i>Loratadine 10 mg</i>	<i>Ebastine 10 mg</i>	<i>Placebo</i>
<i>Studie (N)</i>					
Marmouz 2011⁹	N=65	N=66			N=70
<i>primair eindpunt</i>					
Uitgangswaarde m5TSS	6,62	6,23			6,96
Δ m5TSS \pm SEM					
Ochtend	-2,64 \pm 0,33**/	-2,36 \pm 0,36/			-1,45 \pm 0,33/
Avond	-3,10 \pm 0,37**	-2,75 \pm 0,37**			-1,62 \pm 0,33
Δ m5TSS (%)					
Ochtend	-36,8% \pm 4,2**/	-32,7% \pm 4,6/			-21,2% \pm 4,2/
Avond	-40,7% \pm 4,9**	-40,1% \pm 4,7**			-25,2% \pm 4,3
<i>secundair eindpunt</i>					
Δ 4NTSS (%)					
Ochtend	-34,0% \pm 4,2**/	-32,2% \pm 4,7/			-21,2% \pm 3,9/
Avond	-40,7% \pm 4,2**	-39,9% \pm 4,8**			-25,4% \pm 4,0
Molina 2010⁰	N=71			N=79	N=73
<i>primair eindpunt</i>					
P _{dmax1} \pm SD	48,7 \pm 37,9			50,8 \pm 35,9	42,0 \pm 34,2
<i>secundair eindpunt</i>					
Uitgangswaarde 5TSS \pm SD	9,64 \pm 3,3			9,32 \pm 3,2	9,64 \pm 3,3
Δ 5TSS \pm SD tov uitgangswaarde (%)	-5,53 \pm 3,9** (~57%)			-5,32 \pm 4** (~57%)	-4,53 \pm 3,8 (~47%)

^b Een score van 1 staat hier gelijk aan milde klachten; niet hinderlijk.

	<i>Rupatadine 10mg</i>	<i>Cetirizine 10mg</i>	<i>Loratadine 10 mg</i>	<i>Ebastine 10 mg</i>	<i>Placebo</i>
<i>Studie (N)</i>					
Δ TNSS \pm SD	-4,55 \pm 3,0** (~ 55%)			-4,41 \pm 3,1** (~ 55%)	-3,62 \pm 2,9 (~ 45%)
<i>Kowalski 2010¹¹</i>	<i>N=73</i>		<i>N=70</i>		<i>N=69</i>
<i>primair eindpunt</i>					
Pdmax1 \pm SE	52,2% \pm 3,9		49,9% \pm 3,9		36,4% \pm 4,0
<i>secundair eindpunt</i>					
Uitgangswaarde 5TSS	7,89 \pm 2,11		7,93 \pm 2,22		7,72 \pm 1,89
Δ 5TSS \pm SE tov uitgangswaarde(%)	-4,00 \pm 0,24** (~51%)		-3,94 \pm 0,24** (~50%)		-2,76 \pm 0,25 (~36%)
Δ TNSS \pm SE	-3,44 \pm 0,21** (~ 44%)		-3,42 \pm 0,21** (~ 43%)		-2,44 \pm 0,21 (~ 35%)

mTSS = gemiddelde totale symptoomscore; SD = standaard deviatie;
 Δ mTSS = verschil in gemiddelde totale symptoomscore behandelarm tov uitgangswaarde;
Pdmax1 = percentage dagen waarbij dagelijks ernstigste symptoomscore was maximaal 1;
 Δ TNSS = verschil in totale neussymptoomscore
SEM = standaardfout

~ = bij benadering

* = statistisch significant verschil ($p < 0,05$) tov uitgangswaarde;

** = statistisch significant verschil ($p < 0,05$) tov placebo

Directe vergelijkend onderzoek bij persisterende allergische rhinitis (PER)

Er is één direct vergelijkende studie (Fantin et al)¹², die resultaten presenteert van behandeling met rupatadine bij patiënten met persisterende allergische rhinitis.

Opzet studie De duur van deze studie was 12 weken. De vergelijkende behandelarmen bestonden uit cetirizine en placebo. Duur van de studie en classificatie van patiënten waren volgens de huidige geldende CHMP en ARIA richtlijnen. De ernst van de allergische rhinitis bij de geïncludeerde patiënten was geclassificeerd als matig. Resultaten van deze studie zijn in Tabel 4c weergegeven.

Primair eindpunt was de verandering in totale symptoomscore ten aanzien van de uitgangswaarde. Hierbij werd zowel een reflectieve waarde als momentwaarde bepaald. Bij de reflectieve meting werd retrospectief een waarde over de voorgaande 24 uur gegeven. Bij de momentmeting werd de ernst van de symptomen van dat moment bepaald. Onder zijn alleen de resultaten van de momentmeting weergegeven. Volgens de richtlijnen van EMEA verdient het de voorkeur de symptomen in de ochtend te meten. Als secundaire eindpunten werden verandering in neussymptomen en effect van de behandeling op de kwaliteit van leven genomen.

Resultaten Na 12 weken behandeling werd met placebo een gemiddelde reductie in totale symptoomscore bereikt van ongeveer 39% ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij behandeling met cetirizine en rupatadine werden gemiddelde reducties bereikt van respectievelijk 45% (niet significant ten opzichte van placebo) en 48% ($p < 0,01$ t.o.v. placebo). Daarnaast verschilden de reducties in de met rupatadine en cetirizine behandelde groepen ook niet significant van elkaar. Reducties in het secundaire eindpunt totale neussymptoomscore ten aanzien van de uitgangswaarde lieten een zelfde beeld zien. Behandeling met placebo leidde tot een reductie in symptomen van ongeveer 40%, behandeling met rupatadine en cetirizine leidden tot reducties van 52% ($p < 0,05$ t.o.v. placebo) en 50% (niet significant t.o.v. placebo) respectievelijk. Er waren geen significante verschillen in kwaliteit van leven tussen de actieve behandelarmen en placebo.

Tabel 4.c. Gunstige effecten van rupatadine in direct vergelijkende (placebo gecontroleerde) studies bij patiënten met persisterende allergische rhinitis (PER), na 12 weken behandeling

	<i>Rupatadine 10mg</i>	<i>Cetirizine 10mg</i>	<i>Placebo</i>
<i>Studie (N)</i>			
<i>Fantin 2008¹²</i>	<i>N=183</i>	<i>N=175</i>	<i>N=185</i>
<i>Primair eindpunt</i>			
Uitgangswaarde 6TSS	8,72 \pm 2,90	8,20 \pm 3,07	8,96 \pm 3,25
Δ m6TSS \pm SD	-4,17 \pm 3,23**	-3,67 \pm 3,86	-3,48 \pm 3,62
Δ m6TSS (%)	47,8%**	44,7%	38,8%

Studie (N)	Rupatadine 10mg	Cetirizine 10mg	Placebo
<i>Secundaire eindpunten</i>			
Uitgangswaarde TNSS	6,37 ± 1,94	5,98 ± 1,90	6,44 ± 2,06
ΔTNSS	~ -52%**	~ -50%	~ -40%
Reductie RQLQ	61%	63,4%	51%

6TSS = totale symptoomscore over 6 symptomen; SD = standaard deviatie;
Δm6TSS = reductie in gemiddelde totale symptoomscore tov uitgangswaarde;
TNSS = totale neussymptoomscore;
RQLQ = rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire

* = statistisch significant verschil tov uitgangswaarde;

** = statistisch significant verschil tov placebo

Discussie

Studies die de effecten van rupatadine in de aanbevolen dagelijkse dosering beschrijven zijn op één studie na (Fantin)¹² qua opzet en inclusie van patiënten uitgevoerd onder de oude richtlijnen: seizoensgebonden of niet-seizoensgebonden allergische rhinitis. Onder de huidige richtlijnen wordt dit onderscheid niet meer gemaakt, maar staat centraal of er sprake is van intermitterend of chronische rhinitis, ongeacht seizoensgebonden. Daarnaast speelt de ernst van de aandoening een rol bij de keuze van de primaire behandeling. In al deze studies wordt aangegeven dat deze indelingen en daarmee de gepresenteerde resultaten niet zonder meer vertaalbaar zijn naar de nieuwe classificatie. Er is overlap tussen de patiëntengroepen en de ernst van de aandoening is niet overal duidelijk. Idealiter zou de bepaling van de effectiviteit van rupatadine zowel ten aanzien van placebo als in directe vergelijking met actieve behandeling op basis van de nieuwe richtlijnen moeten plaatsvinden.

Effectiviteit van de overige tweede generatie antihistaminica is in het verleden bepaald op basis van deze zelfde oude classificatie. Aangezien het niet mogelijk bleek om de effectiviteit van rupatadine te bepalen voor alle subindicaties volgens de nieuwe richtlijnen, is daarmee gekozen voor een vergelijking uitgevoerd met de classificatie onder de oude richtlijnen.

Studies onder de oude richtlijnen bevatten vergelijkingen van rupatadine met cetirizine, loratadine en ebastine. Deze studies zijn kort van duur, 2 weken voor SAR en 4 weken voor PAR. Huidige richtlijnen raden 2-4 weken aan voor SAR en 12 weken voor chronische vorm van allergische rhinitis (PER). Symptomen worden op verschillende tijdstippen op de dag gescoord, waarvan sommige reflectief over een hele of halve dag. Dit komt niet altijd overeen zoals aangeraden in de richtlijnen. Uit de studie van Marmouz et al blijkt bij een gemengde groep patiënten het effect van rupatadine in de ochtend en avond vergelijkbaar. Geen van de studies geven echter aan welke reductie in symptoomscore als klinisch relevant kan worden beschouwd en welk deel van de patiënten hieraan zou voldoen. Ook leidt behandeling met placebo in alle studies tot een grote, deels statistisch significante reductie in symptomen.

Ondanks de verschillen in opzet en indeling van de studies, werden met rupatadine consistent dezelfde resultaten behaald over alle studies heen. Ook wanneer de studies onder de oude richtlijnen werden vergeleken met resultaten uit de enige (langere termijn) studie onder de huidige richtlijnen. Er werd een significant betere reductie teweeg gebracht op totale symptoomscore ten opzichte van placebo en de behaalde resultaten waren overal vergelijkbaar met die behaald met andere tweede generatie antihistaminica. Ook bleek behandeling met rupatadine te leiden tot een gelijkmatige reductie in symptomen onder alle aangedane organen, uitgezonderd verstopte neus. Geen van de antihistaminica blijkt op dit symptoom een effect te hebben.

Conclusie

Op basis van direct vergelijkende studies heeft rupatadine in de aanbevolen dagelijkse dosering bij de indicatie allergische rhinitis een significant beter effect op totale symptoomreductie vergeleken met placebo. Daarnaast heeft rupatadine een vergelijkbaar effect op totale symptoomreductie dan met cetirizine, loratadine of ebastine.

3a2 Gunstige effecten chronische urticaria

Uitkomstmaten

Voor het beoordelen van de effectiviteit van de behandeling van urticaria zijn geen richtlijnen beschikbaar. De onder weergegeven uitkomstmaten en onderverdeling hierin, zijn zoals weergegeven in de klinische studies.

Primair:

Door de patiënt gescoorde symptoomscores. Ook hier geldt dat er verschillende scores voorhanden zijn. Aangezien pruritus als meest hinderlijk symptoom wordt ervaren, kan verandering hierin als primaire uitkomstmaat worden genomen:

MPS - mean pruritus score^c.

Secundair:

MNW - mean number of wheals^d

MTSS - gemiddelde totale symptoomscore
kwaliteit van leven.

Voor de indicatie chronische urticaria zijn geen direct vergelijkende studies met andere niet-sederende antihistaminica beschikbaar. In tabel 5b staan resultaten beschreven van placebo gecontroleerde klinische studies met rupatadine. Primaire en secundaire eindpunten in de tabellen zijn weergegeven zoals in de studies werden genoemd.

Evidentie

Bij de indicatie (chronische) urticaria zijn geen direct vergelijkende studies voorhanden, waarin de effectiviteit van rupatadine wordt vergeleken met die van andere tweede generatie antihistaminica. Wel zijn twee dubbelblind gerandomiseerde placebo gecontroleerde studies beschikbaar^{17,18}. Om te bepalen of de effectiviteit van rupatadine vergelijkbaar is met die van andere tweede generatie histaminica, zal daarmee een indirecte vergelijking moeten worden gemaakt met gepubliceerde resultaten van deze antihistaminica ten opzichte van placebo.

Opzet studies In tabel 5b staan de resultaten vermeld van twee studies waarbij de effectiviteit van rupatadine wordt vergeleken ten opzichte van placebo bij patiënten met chronische idiopathische urticaria. Voor beide studies geldt dat de ernst van de aandoening bij deze patiënten als matig geclassificeerd was. De studieduur van beide studies bedroeg 4 weken.

Uitkomstmaat Beide studies hanteerden een verandering in prurituscore (MPS) ten aanzien van de uitgangswaarde als primair eindpunt en veranderingen in gemiddeld aantal kwaddels (MNW) en totale symptoomscore (MTSS) als secundaire eindpunten. De MTSS bestaat hier uit een optelsom van de scores behaald bij MNW en MPS. Er is tevoren geen definitie gegeven welke reductie ten aanzien van de uitgangswaarde als klinisch relevant kan worden beschouwd.

Resultaten Behandeling met rupatadine 10 mg gedurende 4 weken resulteerde in beide studies tot een statistisch significante reductie (resp. 57 en 63%) in gemiddelde prurituscore (MPS) ten opzichte van de uitgangswaarde. Bovendien was deze verandering ook significant verschillend ten opzichte van de reductie behaald met placebo (resp. 45 en 46%).

Bij de secundaire eindpunten werd bij beide studies alleen bij de totale symptoomscore een significant verschil gevonden ten opzichte van placebo. Deze afname in MTSS ten opzichte van de uitgangswaarde lag voor de rupatadinegroep rond de 55% en voor de placebogroep rond de 40%.

^c Ernst van pruritus wordt in een dagboek bijgehouden aan de hand van een 5-puntsschaal. Hierbij gelden de volgende scores: 0 - geen klachten, 1 - milde klachten, niet hinderlijk; 2 - matige klachten, hinderlijk; 3 - ernstige klachten, bijzonder hinderlijk en interfererend met slaap en dagelijkse activiteiten; 4 - zeer ernstig, bezoek aan arts noodzakelijk.

^d Aantal kwaddels gescoord aan de hand van een 5-puntsschaal: 0 - geen; 1 - 1-5 kwaddels; 2 - 6-15 kwaddels; 3 - 16-25 kwaddels; 4 - >25 kwaddels.

Tabel 5.a. Gunstige effecten van rupatadine in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met urticaria, na 4 weken behandeling

	Studie Dubertret 2007 ¹⁷			studie Giménez-Arnau 2007 ¹⁸		
	Rupatadine 10mg (n = 73)	placebo (n = 69)	p	Rupatadine 10mg (n = 110)	placebo (n = 111)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>						
MPS (SD)	2,54 (0,52)	2,49 (0,52)		2,42 (0,34)	2,47 (0,35)	
ΔMPS	-1,52 (63%)	-1,14 (46%)	<0,05	-1,42 (57%)	-1,13 (44,5%)	<0,005
<i>secundaire uitkomstmaten</i>						
MNW	-0,92 (45,2%)	-0,64 (30,1%)	n.s.	-54,3%	-39,7%	<0,05
MTSS	-2,44 (54,8%)	-1,78 (38,6%)	<0,001	-2,69* (56,3%)	-2,07 (42%)	<0,005
VAS				-50,6%	-36,9%	n.s.

MPS = Mean Pruritus Scale;
 MNW = Mean Number of Wheals;
 MTSS = Mean Total Symptom Score;
 VAS = Visual Analogue Scale

* = statistisch significant verschil tov uitgangswaarde ipv placebo;
 n.s. = niet statistisch significant

Giménez-Arnau et al hebben in 2009 een responder analyse gepubliceerd. Hierin zijn de data van de twee bovengenoemde studies gepooled.

Opzet en uitkomstmaten Gekeken is naar het percentage patiënten dat na 4 weken behandeling een respons had. Respons werd hier gedefinieerd als $\geq 50\%$ of als $\geq 75\%$ reductie van een score ten opzichte van de uitgangswaarde. Gemeten werd op prurituscore (MPS), aantal kwaddels (MNW) en de som van deze scores, de urticaria activity score (UAS). Resultaten van deze studie met betrekking tot de dosering 10mg rupatadine staan vermeld in tabel 5.b.

Resultaten Basiskarakteristieken van de twee studiepopulaties verschilden niet van elkaar.

Het percentage met $\geq 50\%$ reductie was statistisch significant hoger in de rupatadine 10mg versus de placebogroep ten aanzien van de prurituscore (68% vs 49%, $p < 0,001$), het aantal kwaddels (54% vs 37%, $p < 0,01$) en de optelsom van beide scores (65% vs 44%, $p < 0,001$).

Het percentage met $\geq 75\%$ reductie was eveneens statistisch significant hoger in de rupatadine 10mg groep versus de placebogroep ten aanzien van prurituscore (42% vs 21%, $p < 0,0001$), aantal kwaddels (28% vs 12%, $p < 0,0001$) en de optelsom van beide scores (35% vs 14%, $p < 0,0001$).

Tabel 5.b. Gunstige effecten van rupatadine in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met urticaria, na 4 weken behandeling: responder analyse

	Giménez-Arnau 2009 ¹⁹			OR [95% BI]
	Rupatadine 10 mg	placebo	p	
<i>Percentage patiënten met $\geq 50\%$ reductie tov uitgangswaarde</i>				
MPS	68,3%	48,9%	<0,001	2,26 [1,47 - 3,47]
MNW	53,6%	36,7%	<0,01	2,01 [1,32 - 3,06]
UAS	65,1%	44,4%	<0,001	2,34 [1,53 - 3,59]
<i>Percentage patiënten met $\geq 75\%$ reductie tov uitgangswaarde</i>				
MPS	42,1%	20,5%	<0,0001	2,85 [1,78 - 4,57]
MNW	28,2%	12,2%	<0,0001	2,81 [1,62 - 4,88]
UAS	34,8%	13,9%	<0,0001	1,96 [1,96 - 5,59]

MPS = Mean Pruritus Scale;
 MNW = Mean Number of Wheals;

UAS = Urticaria Activity Score (som van pruritus en wheal score);

OR = odds ratio;

BI = betrouwbaarheidsinterval

Discussie

Twee studies met vergelijkbare patiëntengroepen met chronische idiopathische urticaria laten een significante reductie zien op de primaire uitkomstmaat prurituscore ten opzichte van placebo bij behandeling met rupatadine in de aanbevolen dagelijkse dosering van 10 mg.

In een gepoolde analyse met data uit deze twee studies werd tevens een statistisch significant groter percentage $\geq 50\%$ en $\geq 75\%$ reductie van symptomen gezien in de groep behandeld met rupatadine 10 mg ten opzichte van placebo. Uit deze analyse bleek tevens dat rupatadine in een hogere dosering van 2x DDD (20 mg) een groter aantal patiënten met $\geq 75\%$ reductie op alle uitkomstmaten had dan in de 10 mg groep (data niet weergegeven). Dit terwijl de gemiddelde reducties behaald in prurituscore ten opzichte van de uitgangswaarde niet verschillend was tussen groepen. De EMA heeft rupatadine echter geregistreerd voor een dagelijkse dosis van 10mg, wegens de betere ratio tussen effectiviteit en bijwerkingen²¹.

Extrapolatie

Bij de indicatie chronische idiopathische urticaria zijn geen direct vergelijkbare studies met andere tweede generatie antihistaminica beschikbaar. Hiermee is aangewezen op een indirecte vergelijking met studies die de effectiviteit van deze overige antihistaminica beschrijven ten opzichte van placebo.

Tussen de verschillende antihistaminica (zoals (des)loratadine en (levo)cetirizine) lijken geen belangrijke klinische verschillen in effectiviteit te zijn⁵. Bij de indicatie chronische urticaria is de effectiviteit van deze antihistaminica onderzocht in kortdurende RCT's van 4-6 weken bij gemengde patiëntenpopulaties (zoals chronische urticaria of een mengvorm van een acute en/of chronische urticaria of fysische urticaria). Bij ongeveer twee derde van de patiënten wordt een gehele of gedeeltelijke respons gerapporteerd. De beoordeling van de werkzaamheid wordt bemoeilijkt doordat urticaria spontaan kunnen verdwijnen, een hoge placeborespons hebben en onderzoek dat de effecten van antihistaminica op lange termijn onderzoekt, ontbreekt. Bovendien zijn resultaten van verschillende onderzoeken moeilijk te vergelijken omdat er vaak verschillende onderzoekspopulaties, onderzoekscondities en effectiviteitsmaten worden gebruikt. In het assessment report van rupatadine wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid van rupatadine in dezelfde orde van grootte is als die gerapporteerd bij de andere tweede generatie antihistaminica²¹.

Conclusie

Op basis van placebo controleerde studies heeft rupatadine in de aanbevolen dagelijkse dosering bij de indicatie chronische urticaria een significant beter effect op reductie van pruritus dan placebo. Op basis van indirecte vergelijking met placebogecontroleerde studies met andere tweede generatie antihistaminica heeft rupatadine een vergelijkbaar effect op totale symptoomreductie als behaald met cetirizine, loratadine en ebastine.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Bijwerkingen van rupatadine, cetirizine en loratadine bij allergische rhinitis en urticaria (1B teksten)

	<i>Rupatadine</i>	<i>Cetirizine</i>	<i>Loratadine</i>
meest frequent ^e	Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, droge mond, vermoeidheid, asthenie	Slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid, droge mond,	Slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid, slapeloosheid, toename in eetlust.
ernstig			

^e Meest frequent houdt hier in een voorkomen tussen 1:10 en 1:100
Volgnr: 2011050086
Zaaknummer: 2011039267

Evidentie.

Bijwerkingen van rupatadine en vergelijkende behandelingen cetirizine en loratadine als weergegeven in tabel 6, zijn op basis van 1 B teksten. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. In geen van de studies was een significant verschil in stakers vanwege bijwerkingen tussen de vergelijkende behandelarmen.

De in de vorige paragrafen genoemde studies rapporteerden voorkomen van bijwerkingen in 40-54% van de patiënten^{13,14}. Hoofdpijn werd bij 8-18%, slaperigheid bij 7-17% en vermoeidheid bij 5-13% van de patiënten gerapporteerd.

Uit de placebogecontroleerde studies met een looptijd tot 4 weken blijkt echter geen verschil in aantal en ernst van de bijwerkingen tussen de placebogroepen en actieve behandelarmen. Uit twee van deze studies blijkt een statistisch significant hoger voorkomen van slaperigheid bij de actieve behandelarmen, waaronder rupatadine, vergeleken met placebo (18 % versus 2% en 11% versus 0% respectievelijk)^{9,15}. In alle studies op één na, wordt geen verschil in voorkomen van bijwerkingen tussen rupatadine en de andere antihistaminica vermeld. Alleen Kowalski et al vermelden een verschil (7% versus 0%) in voorkomen van slaperigheid tussen rupatadine en loratadine¹¹. In een andere studie werd dit verschil echter niet gevonden¹⁴. Bij de indicatie persisterende allergische rhinitis werd na 12 weken geen verschil gevonden in bijwerkingen in de verschillende behandelarmen vergeleken met placebo¹².

Resultaten uit de studies bij de indicatie urticaria laten een zelfde beeld zien.

Discussie

Over het algemeen lijkt rupatadine goed verdraagbaar. Aangezien het bijwerkingenprofiel grotendeels dezelfde is als bij placebo valt op te maken dat aanzienlijk deel van de genoemde bijwerkingen geassocieerd zijn met de aandoening zelf en niet zozeer met de antihistaminica. Een uitzondering hierop vormt de bijwerking slaperigheid, die in een aantal studies significant vaker lijkt voor te komen bij de interventiegroepen dan bij placebo.

Conclusie.

Het bijwerkingenprofiel van rupatadine komt overeen met dat van overige tweede generatie antihistaminica, waaronder cetirizine, loratadine en ebastine.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met rupatadine en vergeleken behandelingen*

	rupatadine	cetirizine	loratadine
<i>bepikt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X	X

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Rupatadine is initieel in 2003 gelanceerd in Spanje en Brazilië. Sindsdien is het in diverse andere landen in Europa, Latijns Amerika en Afrika geïntroduceerd. Op basis van berekening met een DDD van 10mg, bedraagt het aantal patiëntjaren volgens de fabrikant ruim 785.000.

Conclusie.

De ervaring met rupatadine is voldoende. De ervaring met cetirizine en loratadine is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Onder worden alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid vermeld tussen rupatadine en de vergelijkende behandelingen cetirizine en loratadine.

Contra-indicaties: Cetirizine in tabletvorm bij kinderen jonger dan 6 jaar. Daarnaast worden ernstige nierfunctie stoornissen genoemd als contra-indicatie.

Specifieke groepen: Rupatadine is niet geregistreerd voor kinderen jonger dan 12 jaar. Cetirizine

en levocetirizine zijn geregistreerd voor kinderen vanaf 2 jaar, desloratadine vanaf 6 jaar. De fabrikant van rupatadine geeft echter aan dat de registratie voor kinderen, inclusief registratie voor een orale oplossing, gaande is.

Bij alle genoemde middelen zijn onvoldoende gegevens over gebruik tijdens zwangerschap. Bij rupatadine is voorzichtigheid geboden bij gebruik bij ouderen (65 jaar en ouder). Hogere gevoeligheid in individuele gevallen is hier niet uitgesloten. Tevens is voorzichtigheid geboden bij gebruik in patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen, wegens onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze groep.

Interacties: Rupatadine wordt nagenoeg volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450 isozym CYP3A4; sterke CYP3A4-remmers kunnen de biologische beschikbaarheid en de bloedspiegel van rupatadine verhogen. Gebruik van grapefruitsap wordt ontraden. Van loratadine is daarnaast bekend dat het metabolisme wordt geremd door ritonavir.

Overig: Rupatadine tot 10-maal de therapeutische dosis gaf geen effecten op het ECG en gaf daarom geen reden tot bezorgdheid over de cardiale veiligheid. Voorzichtigheid is echter geboden bij aanwezigheid van risicofactoren voor QT-verlenging zoals hypokaliëmie, bradycardie, aanhoudende proarrhythmische condities, en congenitaal of verworven QT-verlenging.

Conclusie.

De toepasbaarheid van rupatadine, cetirizine en loratadine komen grotendeels overeen. In tegenstelling tot cetirizine en loratadine mag rupatadine nog niet worden toegepast bij kinderen tot 12 jaar.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van rupatadine en vergeleken behandelingen bij allergische rhinitis en urticaria

	<i>Rupatadine</i>	<i>Cetirizine</i>	<i>Loratadine</i>
toedieningswijze	Oraal	Oraal	Oraal
toedieningsfrequentie	1x/dag	1x/dag	1x/dag

In tabel 8 zijn de toedieningsvormen en -frequenties met elkaar vergeleken voor zowel de indicaties allergische rhinitis en urticaria. Bij beide indicaties geldt voor alle drie producten één keer daags orale toediening van een tablet. Bij cetirizine wordt aangegeven dat in geval van bijwerkingen gekozen kan worden voor 2x daags een halve dosering.

Bij cetirizine en loratadine wordt aangegeven dat bij kinderen lichter dan 30 kg toediening van de drank of stroop de voorkeur verdient.

Conclusie.

Rupatadine en de vergelijkende behandelingen cetirizine en loratadine worden in gelijke frequentie oraal toegediend. Het gebruiksgemak van rupatadine kan als vergelijkbaar beschouwd worden met de andere niet-sederende antihistaminica.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van allergische rhinitis en chronische urticaria heeft rupatadine een gelijke therapeutische waarde als andere tweede generatie antihistaminica als cetirizine, loratadine en ebastine.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Direct vergelijkend klinisch onderzoek laat zien dat de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel van rupatadine vergelijkbaar is met de overige niet-sederende antihistaminica”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De Commissie is van oordeel dat rupatadine bij de behandeling van allergische rhinitis en chronische urticaria een gelijke therapeutische waarde heeft als andere tweede generatie antihistaminica als cetirizine, loratadine en ebastine. Het bijwerkingenprofiel is vergelijkbaar. Met cetirizine en loratadine is ruimere ervaring opgedaan dan met rupatadine. Het gebruiksgemak van rupatadine kan als vergelijkbaar worden beschouwd als met de andere orale tweede generatie antihistaminica.

5. Literatuur

¹ Sachs APE, Berger MY, Lucassen PLBJ et al. NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis (Eerste herziening). Huisarts Wet 2006;49(5);254-65.

² Farmaceutisch Kompas 2011. Geraadpleegd via www.fk.cvz.nl in juni 2011.

³ Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S147-S334.

⁴ Krabben G, Brand PLP. Urticaria: meestal geen allergische reactie. NVTG 2010;154:A1861

⁵ Verduijn MM, Folmer H. NHG Farmacotherapeutische richtlijn urticaria. 2007

⁶ Aas K, Åberg N, Bachert C et al. Allergic disease as a public health problem in Europe. In: Van Moerbeke D, editor. European allergy white paper. Brussel: UCB Institute of Allergy, 1997. p. 1-46

⁷ Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH et al. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004. www.nivel.nl/ns2.

⁸ Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. Allergy 2006;61:321-331

⁹ Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I, et al. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Asthma Allerg 2011;4 27-35

¹⁰ Molina M, Pinto E, Cisteró A, et al. Rupatadine 10 mg in adolescent and adult symptom relief of perennial allergic rhinitis. Therapy 2010; 7(4): 429-36

¹¹ Kowalski ML, Jurkiewicz D, Kruszewski J, et al. Rupatadine 10 and 20 mg are effective and safe in the treatment of perennial allergic rhinitis after 4 weeks of treatment: a randomized, double-blind, controlled trial with loratadine and placebo. Therapy 2009; 6(3): 417-23

¹² Fantin S, Maspero J, Bisbal C, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. Allergy 2008; 63(7): 924-31

¹³ Martinez-Cóccera C, De MM, Marti-Guadano E, et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. J Investig Allergol Clin Immunol 2005;15:22-9.

¹⁴ Saint-Martin F, Dumur JP, Perez I, et al. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Investig Allergol Clin Immunol 2004;14:34-40.

¹⁵ Guadaño EM, Serra-Batlles J, Meseguer J, et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. Allergy 2004;59:766-71.

-
- ¹⁶ Maiti R, Rahman J, Jaida J, et al. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136:796-800.
- ¹⁷ Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Dermatol 2007;17:223-8.
- ¹⁸ Giménez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. Allergy 2007;62:539-46.
- ¹⁹ Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:1088-91.
- ²⁰ Metz M, Scholz E, Ferran M, et al. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:86-92.
- ²¹ PAR Rupatadine. EMEA Londen. November 2006.
- ²² CHMP. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. EMEA Londen. Oktober 2004
- ²³ Mullo J, Bousquet J, Bachert C, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. Allergy 2008; 63 (suppl. 87): 5-28

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 juli 2011.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 18/a van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Bij allergische rinitis is toepassing van een systemisch niet-sederend antihistaminicum zoals rupatadine aangewezen, indien de acute symptomen gepaard gaan met atopische verschijnselen in andere organen zoals ogen of huid.

Bij de behandeling van chronische urticaria zijn niet-sederende antihistaminica effectief gebleken. Van de niet-sederend antihistaminica is met loratadine en cetirizine veel ervaring opgedaan.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: rupatadine (Rupafin®)

Aanvraag: 1A

Besproken op: 25 juli 2011

25 juli 2011

Agendapunt 11

rupatadine (Rupafin®;1A) CFH 173/9

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van rupatadine voor de symptomatische behandeling van allergische rinitis en chronische urticaria. Het is een niet-sederend antihistaminicum en wordt vergeleken met de overige niet-sederende antihistaminica zoals cetirizine, loratadine en ebastine.

Discussie

De Commissie merkt op dat niet met levocetirizine is vergeleken, een niet-sederend antihistaminicum dat geregeld bij kinderen wordt toegepast. CVZ licht toe dat er geen direct vergelijkend onderzoek beschikbaar is van rupatadine met levocetirizine en dat rupatadine momenteel niet geregistreerd is bij behandeling van kinderen onder de 12 jaar. De wens om te beschikken over studies met actieve comparators mag genuanceerd worden. Door de beperkte gevoeligheid van de effectmeting is het al mooi als we voor dit type producten superioriteit ten opzichte van placebo kunnen laten zien. Bij de beschrijving van de aandoening stelt de Commissie voor om bij urticaria op te nemen dat dit in het merendeel van de gevallen van acute urticaria bij kinderen van virale oorsprong blijkt te zijn en dus niet op grond van een allergische reactie. De mogelijke invloed op QT-verlenging wordt niet in het FT-rapport genoemd. Er zal een opmerking opgenomen worden dat voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van risicofactoren voor QT-verlenging. Bij interacties zal verduidelijkt worden dat het gaat om CYP3A4-remmers, immers niet alle CYP3A4-substraten zijn ook CYP3A4-remmers. Ook zullen daar de CYP3A4-inductoren worden genoemd. In het CFH-advies zal rupatidine genoemd worden en ook worden afgezet tegen de andere niet-sederende antihistaminica, cetirizine, loratadine en ebastine.

Besluit

De Commissie besluit dat rupatadine bij de behandeling van allergische rinitis en chronische urticaria een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de overige niet-sederende antihistaminica, zoals cetirizine, loratadine en ebastine. De Commissie adviseert tot opname van rupatadine op bijlage 1A, in het cluster waarin onder meer cetirizine, ebastine en (des)loratadine voorkomen.

Het conceptrapport zal naar de fabrikant worden gestuurd.