

Principio attivo (nome commerciale)	Rupatadina fumarato (RUPAFIN®) Rupatadina fumarato (PAFINUR®)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>Comprese da 10 mg.</p> <p>La dose consigliata è di 10 mg (una compressa) una volta al giorno, a stomaco pieno o vuoto. La rupatadina deve essere impiegata con cautela negli anziani; l'uso del farmaco non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età e nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale o epatica, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia in queste categorie di pazienti.</p> <p>Prezzo al pubblico confezione da 30 compresse (sia RUPAFIN che PAFINUR): 12,60 Euro Prezzo ex-factory confezione da 30 compresse (sia RUPAFIN che PAFINUR): 8,46 Euro</p> <p>Regime di rimborsabilità: Classe A Nota 89</p> <p>RUPAFIN®: Ditta RECORDATI S.p.A.</p> <p>PAFINUR® : Ditta ROTTAPHARM S.A.</p>	
Indicazione terapeutica	Trattamento sintomatico della rinite allergica e dell'orticaria cronica idiopatica negli adulti e negli adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età).	
Classificazione:	<p>Innovazione tipo A ("assoluta");</p> <p>Innovazione tipo B ("me-too"): X</p> <p>Non-innovativo:</p>	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	In base alle indicazioni della Nota AIFA 89 ¹ , la prescrizione a carico del SSN dei farmaci antistaminici è limitata ai pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica) per trattamenti prolungati (superiori ai 60 giorni); pertanto, considerando una durata di trattamento di due mesi, è ipotizzabile una spesa per paziente trattato con Rupafin pari a 16,92 Euro/anno (prezzo ex-factory).	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non valutabile.
	Ipotesi di spesa annua	Considerando una richiesta annua di 70 confezioni di compresse da 10 mg, la spesa totale è di 592,20 Euro (prezzo ex-factory).
<u>Informazioni principali</u>		
Comparator	In letteratura sono disponibili alcuni RCT che hanno valutato l'efficacia clinica e la sicurezza di rupatadina nei confronti di placebo o di altri comparators in commercio per l'indicazione nella rinite allergica; i comparators sono cetirizina, loratadina, ebastina e levocetirizina. Per quanto riguarda invece l'indicazione nell'orticaria cronica idiopatica, rupatadina è stata confrontata solo con placebo.	

<p>“Place in therapy” Secondo il NHS inglese.</p>	<p>“Rupatadine may be considered as a third line treatment option for allergic rhinitis after the use of more established cost effective therapies (e.g. cetirizine, loratadine) and as a second or third line treatment option in resistant CIU (chronic idiopathic urticaria)”.</p>
<p>Sicurezza</p>	<p>Un numero prossimo ai 3500 pazienti (e volontari sani) è stato sottoposto a trattamento con rupatadina nei numerosi studi clinici effettuati. Gli effetti avversi più comunemente riportati sono rappresentati da sonnolenza (9.5%), cefalea (6.9%) ed astenia (3.2%). Nei trials clinici comparativi, rupatadina 10 mg ha mostrato un'incidenza di eventi avversi bassa e paragonabile agli altri antistaminici di ultima generazione, inclusi cetirizina, loratadina ed ebastina.^{2,3,4} Allo stesso modo, nei trials che hanno confrontato l'efficacia clinica di rupatadina 10 mg con placebo in pazienti con rinite allergica od orticaria cronica, non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi avversi.^{4,5,6}</p> <p>Per quanto riguarda il profilo di sicurezza a lungo termine (= di 1 anno) del farmaco, uno studio non controllato ha valutato in 120 pazienti con rinite allergica persistente gli effetti del trattamento con rupatadina 10 mg/die per 12 mesi⁷. Gli effetti avversi farmaco-correlati più frequenti durante questo periodo sono stati sonnolenza (6%), cefalea, xerostomia, astenia e rash (< 1%). Non sono emerse significative alterazioni dei parametri di laboratorio o elettrocardiografiche.</p> <p>Gli effetti cardiaci del farmaco sono stati recentemente valutati da un RCT di confronto con placebo condotto su 160 volontari sani, che aveva lo scopo di determinare se rupatadina (somministrata anche al dosaggio di 100 mg/die) presentasse un effetto sulla ripolarizzazione cardiaca valutata tramite il prolungamento dell'intervallo QT⁸; dai risultati dello studio è emerso che il farmaco fino a dieci volte la dose terapeutica non ha prodotto alcun effetto sull'ECG, e sembra quindi esser privo di attività proaritmica.</p> <p>Riguardo alle possibili interazioni, va evidenziato che la rupatadina viene metabolizzata principalmente ad opera del citocromo P450 (CYP3A4): pertanto, nonostante non siano mai state osservate rilevanti modificazioni dei parametri elettrocardiografici, dei test di laboratorio o dei parametri vitali, l'assunzione simultanea di potenti inibitori di tale enzima non è raccomandata.</p>

Abbreviazioni: SSN, *Sistema Sanitario Nazionale*; RCT, *randomized controlled trial*.

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Rinite allergica stagionale*	Rupatadina 10 mg q.d. per 2 settimane (79)	Ebastina 10 mg q.d. per 2 settimane (83)	Riduzione rispetto al basale del valore medio del punteggio mTDSS	33% vs 22% (p = NS)	Guadano et al., <i>Allergy</i> (2004) ⁴
		Placebo q.d. per 2 settimane (81)		33% vs 13% (p<0,005) Analisi ITT	
Rinite allergica stagionale	Rupatadina 10 mg q.d. per 2 settimane (112)	Loratadina 10 mg q.d. per 2 settimane (116)	Variazione rispetto al basale del valore medio del punteggio mTDSS a due settimane	p=NS**	Saint-Martin et al., <i>J Invest Allergol Clin Immunol</i> (2004) ³
	Rupatadina 20 mg q.d. per 2 settimane (111)			p=NS** Analisi ITT	
Rinite allergica stagionale	Rupatadina 10 mg q.d. per 2 settimane (124)	Cetirizina 10 mg q.d. per 2 settimane (117)	Variazione rispetto al basale del valore medio del punteggio mTDSS rilevato giornalmente	0,7 ± 0,4 vs 0,7 ± 0,4 punti (p=NS) Analisi ITT	Martinez-Cocera et al., <i>J Invest Allergol Clin Immunol</i> (2005) ²

Rinite allergica persistente	Rupatadina 10 mg q.d. per 12 settimane (183)	Placebo q.d. per 12 settimane (185)	Riduzione rispetto al basale del valore medio del punteggio TSS dopo 12 settimane di trattamento	47,8 % vs 38,8% (p=0,008)	Fantin et al., <i>Allergy</i> (2008) ⁹
		Cetirizina 10 mg q.d. per 12 settimane (175)		47,8 % vs 44,7% (p=NS) Analisi ITT	
Rinite allergica	Rupatadina 10 mg q.d. per 2 settimane (30)	Levocetirizina 10 mg q.d. per 2 settimane (30)	Variazione nella TLC a due settimane	11,02 % vs 5,88% (p=0,10)	Maiti et al., <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i> (2010) ¹⁰
			Riduzione del TNSS a due settimane	36.67% vs 18.02% (p<0,001)	
Orticaria cronica idiopatica	Rupatadina 5 mg q.d. per 4 settimane (68)	Placebo q.d. per 4 settimane (69)	Riduzione rispetto al basale dello score medio del prurito MPS, rilevato giornalmente al termine del trattamento	1,31 vs 1,14 punti (p =NS)	Dubertret et al., <i>Eur J Dermatol</i> (2007) ⁵
	Rupatadina 10 mg q.d. per 4 settimane (63)			1,52 vs 1,14 punti (p<0.05)	

	Rupatadina 20 mg q.d. per 4 settimane (67)			1,83 vs 1,14 punti (p<0.001) Analisi ITT	
Orticaria cronica idiopatica	Rupatadina 10 mg q.d. per 4 settimane (112)	Placebo q.d. per 4 settimane (113)	Variazione rispetto al basale del MPS	1.42 vs 1.13 punti (p < 0.005)	Gimenez-Arnau et al., <i>Allergy</i> (2007) ⁶
	Rupatadina 20 mg q.d. per 4 settimane (109)			1.59 vs 1.13 punti (p < 0.0001) Analisi ITT	

Abbreviazioni: q.d., quaque die; ITT, intention to treat; mTDSS, mean Total Daily Symptom Score; TLC, total leukocyte count; TNSS, Total Nasal Symptom Score; RQLQs, Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire score; MPS, Mean Pruritus Severity; TSS, Total Symptom Score.

*Nel 2001 la classificazione della rinite allergica è stata modificata; dalla definizione di stagionale o perenne si è passati a quella di intermittente o persistente.¹⁰ Pertanto, nei lavori pubblicati in data antecedente, si riscontra ancora la vecchia definizione. ** Nel fulltext dello studio non sono riportati dati numerici.

Confronti indiretti

Non sono stati calcolati confronti indiretti

Spesa per paziente (posologia/durata)

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory	Numero di unità posologiche necessarie per due mesi di trattamento	Costo terapia per paziente per due mesi di trattamento (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Rupatadina fumarato (RUPAFIN®) (PAFINUR®)	30 cpr 10 mg	8,46 Euro a confezione	60	16,92	Nuovo prodotto

Spesa per paziente (posologia/durata) delle alternative terapeutiche disponibili in Area Vasta

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo a confezione ESTAV centro (Euro)	Numero di unità posologiche necessarie per due mesi di trattamento	Costo terapia annua per paziente (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Cetirizina (Cetirizina Mylan Generics)	OS GTT FL 20ML 10MG/ML	1,10	60 ml	3,30	715P/10
Cetirizina (Cetirizina Ratio)	20 CPR 10 MG	0,47	60 cpr	1,41	715P/10
Levocetirizina dicloridrato (XYZAL)	OS GTT FL 20ML 5MG/ML	5,77	60 ml	17,31	377P/11
Loratadina (Loratadina Hexal)	20 CPR 10 MG	1,47	60 cpr	4,41	715P/10
Loratadina (CLARITYN)	1MG/ML SCIR.100 ML	2,42	600 ml	14,52	715P/10
Desloratadina (AERIUS)	20 CPR RIV. 5 MG	5,29	60 cpr	15,87	715P/10

Ebastina (KESTINE)	30 CPR 10 MG	3,18	60 cpr	6,36	715P/10
	20CPR RIV 20MG	8,86	60 cpr	26,58	377P/11
	OS 30DOSI LIOF 10MG	5,51	60 cpr	11,02	715P/10
Mizolastina (MIZOLLEN)	20CPR 10MG	3,44	60 cpr	10,32	715P/10

Rapporto costo-efficacia	Non disponibile in letteratura.
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	Nessuna.
Data di redazione della scheda	23 Aprile 2012
Commenti dell'estensore della scheda:	<p>Vari trials clinici hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di rupatadina nei confronti degli altri antistaminici orali disponibili in commercio per l'indicazione rinite allergica. Questi studi riportano che rupatadina non ha un'efficacia clinica superiore a quella di ebastina, di loratadina e di cetirizina; per quanto riguarda invece il confronto con levocetirizina, un recente RCT che ha arruolato una piccola casistica (n=60 pazienti), ha mostrato una superiorità di rupatadina relativamente all'endpoint primario di efficacia (Total Nasal Symptom Score).¹⁰</p> <p>Relativamente al trattamento dell'orticaria idiopatica cronica, la disponibilità di soli due studi di confronto con placebo non permette di delineare un profilo di efficacia clinica definitivo.</p> <p>Un aspetto critico degli studi a supporto dell'impiego di rupatadina è rappresentato da un follow-up non superiore ad 1 mese, contrariamente a quanto indicato dalla nota AIFA, secondo cui il trattamento minimo dovrebbe essere superiore a sessanta giorni¹.</p> <p>In Area Vasta sono disponibili altri farmaci indicati per la terapia della rinite allergica e dell'orticaria idiopatica cronica il cui costo per paziente è inferiore a quello della</p>

	rupatidina. Alla luce di quanto sopra riportato non si ritiene pertanto necessario l'inserimento del farmaco nel prontuario di Area Vasta.
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
	Richiesta Portale numero: 3694

Bibliografia

1. AiFA xxx <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-89>
2. Martínez-Cócerca C, De Molina M, Martí-Guadaño E, Pola J, Conde J, Borja J, Pérez I, *et al.* Rupatadine Rhinitis Study Group. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomised, double-blind parallel study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15(1):22-9.
3. Saint-Martin F, Dumur JP, Pérez I, Izquierdo I; French Rupatadine-Rhinitis Study Group. 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(1):34-40.
4. Guadaño EM, Serra-Batilles J, Meseguer J, Castillo JA, De Molina M, Valero A, Picado C; Rupatadine Study Group. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy* 2004 Jul;59(7):766-71.
5. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, Benea V, Medina I, Fantin S, Lahfa M, *et al.* Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2007 May-Jun;17(3):223-8. Epub 2007 May 4.
6. Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, *et al.* Rupatadine Urticaria Study Group. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy* 2007 May;62(5):539-46.
7. Valero A, de la Torre F, Castillo JA, Rivas P, *et al.* Safety of rupatadine administered over a period of 1 year in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Drug Safety* 2009;32(1):33-42.
8. Donado E, Izquierdo I, Pérez I, García O, Antonijoan RM, Gich I, Solans A, *et al.* No cardiac effects of therapeutic and suprathreshold doses of rupatadine: results from a 'thorough QT/QTc study' performed according to ICH guidelines. *Br J Clin Pharmacol* 2010 Apr;69(4):401-10.
9. Fantin S, Maspero J, Bisbal C, Agache I, Donado E, Borja J, Mola O, Izquierdo I; international Rupatadine study group. 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 Jul;63(7):924-31.
10. Maiti R, Rahman J, Jaida J, Allala U, Palani A. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Aug;136(8):796-800.
11. Metz M, Maurer M. Rupatadine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2011 Jan;7(1):15-20. Review.

