

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de budesonida (Jorveza®) en esofagitis eosinofílica

IPT, 51/2019. V2

Fecha de publicación: 25 de octubre de 2019[†]

Fecha de segunda publicación: 08 de junio de 2023

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada clínicamente por síntomas de malfunción esofágica e histológicamente por infiltración eosinofílica en el epitelio esofágico (1).

Se describió por primera vez en los años 90 y ha sido durante las últimas décadas cuando se ha ido conociendo y desarrollando el conocimiento científico de la misma.

La enfermedad se puede presentar a lo largo de todas las etapas de la vida, si bien actualmente hay una elevada incidencia en niños y un pico en adultos de 30-50 años, mayoritariamente en varones (1).

Se desconoce su etiología, se ha relacionado con asma y otras patologías de origen alérgico ya que un alto porcentaje de afectados tienen alguna condición atópica como rinitis alérgica, dermatitis atópica o alergia alimentaria (2).

También existe evidencia de una posible base genética en el origen de esta enfermedad ya que tienen una fuerte asociación familiar (3). La inflamación se acompaña de síntomas como disfagia, que puede acompañarse de anomalías morfológicas del esófago, odinofagia, rechazo a la comida, impactación de la comida, y en etapas avanzadas desarrollo de fibrosis esofágica y estenosis.

La enfermedad afecta a la nutrición (desnutrición relacionada con la enfermedad) y al crecimiento, influyendo en la calidad de vida del paciente y presenta complicaciones graves a largo plazo como la fibrosis esofágica, la impactación de la comida, la necesidad de dilatación esofágica, que puede dar lugar a perforaciones, etcétera, si bien no se asocia a una modificación de la esperanza de vida ni de la mortalidad.

En la actualidad no hay ningún medicamento autorizado para esta patología. El abordaje de la patología es dietético, farmacológico (con medicamentos que no cuentan con la indicación autorizada como inhibidores de la bomba de protones-IBP, corticoides tópicos deglutidos, inicialmente aceptados para el tratamiento del asma o la rinitis y que han sido utilizados empleando diferentes espesantes para poder incrementar su tiempo de acción en el esófago y por tanto mediante formulaciones magistrales) y endoscópico.

La prevalencia de la enfermedad en Europa y EEUU varía en las distintas publicaciones (4-6) si bien se podría establecer un rango de 40-56 casos por 100.000 habitantes (7) Al tratarse de una patología nueva, se cree que puede estar infradiagnosticada (8).

BUDESÓNIDA (JORVEZA®)

Jorveza® está indicado para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EEO) en adultos.

Fue designado como medicamento huérfano por la Comisión Europea en agosto de 2013.

El tratamiento con este medicamento debe iniciarlo un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica.

Se presenta en forma de comprimidos bucodispersables. La dosis diaria recomendada es de 2 mg de budesónida en forma de un comprimido de 1 mg por la mañana y otro por la noche. La duración habitual del tratamiento de inducción de la remisión de la EEO activa es de 6 semanas. En los pacientes que no presenten una respuesta adecuada al cabo de 6 semanas, el tratamiento puede extenderse hasta un máximo de 12 semanas.

El comprimido bucodispersable debe tomarse después de la comida correspondiente. Nunca se debe masticar ni tragar sin disolver. Debe colocarse en la punta de la lengua y presionarse suavemente contra el paladar, donde se disolverá. Esto suele tardar unos dos minutos. El material disuelto debe tragarse poco a poco con saliva mientras el comprimido bucodispersable se desintegra. El comprimido bucodispersable no debe tomarse con líquidos ni alimentos.

Deben pasar al menos 30 minutos antes de volver a comer, beber o realizar la higiene bucal. Cualquier solución oral, pulverización o comprimido masticable se debe utilizar al menos 30 minutos antes o después de la administración de budesonida comprimidos bucodispersables.

Farmacología

La budesónida es un glucocorticosteroide no halogenado de acción fundamentalmente antiinflamatoria a través de su unión al receptor glucocorticoide. En el tratamiento de la EEO la budesónida inhibe la secreción estimulada por antígenos de numerosas moléculas de señalización proinflamatorias como la linfopoyetina estromal tímica, la interleucina 13 y la eotaxina 3 en el epitelio esofágico, lo que genera una reducción significativa del infiltrado inflamatorio eosinofílico del esófago. Se trata de un tratamiento tópico.

Presenta una absorción sistémica del 9% (9).

Los pacientes mostraron un aumento del 35 % en las concentraciones plasmáticas máximas y un aumento del 60 % en el AUC₀₋₁₂ en comparación con los sujetos sanos (10).

El metabolismo de la budesónida está disminuido en los pacientes con EEO en comparación con los sujetos sanos, lo que genera un aumento de las concentraciones plasmáticas de budesónida (10).

Eficacia (7)

Se realizó un estudio fase II (BUU-2/EEA) para evaluar la eficacia de diferentes dosis de budesónida (2x1 mg/día y 2x 2mg/día) en forma de comprimidos y 2x2 mg/día en suspensión oral respecto a placebo. El objetivo secundario era la identificación de la dosis óptima para inducir la remisión de la EEO y evaluar la seguridad y tolerabilidad, así como la calidad de vida y las preferencias de los pacientes con respecto al tratamiento. El estudio se interrumpió prematuramente debido a las altas tasas de eficacia obtenidas.

El estudio pivotal es un estudio fase III (BUL-1/EEA), doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 6 semanas de duración para evaluar la eficacia y tolerabilidad de budesónida para la inducción de la remisión clínico-patológica de la EEO activa. Existe una fase de extensión de otras 6 semanas para los pacientes no respondedores.

Los pacientes incluidos eran adultos, con una edad media de 37 años y con un porcentaje elevado del género masculino (83%), con diagnóstico de EEO confirmado (basado en criterios histológicos e historial de síntomas) así como, en el momento de inclusión, al menos uno de los siguientes síntomas clínicos:

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de diciembre de 2018.

- Disfagia, al menos 1 día en los últimos 7, en grado ≥ 4 en la Numerical Rating Scale (NRS) (escala numérica de 0-10 puntos).
- Dolor al tragar, al menos 1 día en los últimos 7, en grado ≥ 4 en la escala NRS

Adicionalmente se requirió que los pacientes tuvieran un valor eosinófilo $\geq 65/\text{mm}^2$ en al menos 1 campo de gran aumento de un total de 6 campos de las seis biopsias de la endoscopia de cribado. Así como tener una valoración basal global de gravedad de al menos 4 puntos en la NRS.

Se excluyeron los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con regurgitación ácida y/o ardor y signos endoscópicos de enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) o valores anormales de pH durante los últimos 6 meses.
- Pacientes con EEO, sin ERGE; con respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBPs).
- Presencia de patologías relevantes (por ejemplo, esclerodermia, celiaquía, enfermedades inflamatorias intestinales, infecciones del tracto gastrointestinal superior, acalasia).

La variable primaria se definió como el porcentaje de pacientes en remisión clínico-patológica en la semana 6 definida como aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Remisión histológica: recuento <16 eosinófilos/ mm^2 por campo de gran aumento, y
- Ausencia o solo síntomas mínimos de disfagia (una puntuación ≤ 2 puntos en la escala NRS) o dolor al tragar (una puntuación ≤ 2 puntos en la escala NRS). Además, cualquier paciente que necesitara de una intervención endoscópica fue considerado como un fracaso de tratamiento (7).

Las variables secundarias fueron evaluadas a la semana 6, ordenadas jerárquicamente: porcentaje de pacientes en remisión histológica, cambio en el recuento de eosinófilos desde el nivel basal, porcentaje de pacientes con resolución de síntomas, porcentaje de pacientes con puntuación ≤ 20 en el índice de actividad de EEO (EEOAI-PRO), porcentaje de pacientes con una mejora en la escala visual de disfagia (VDQ) y porcentaje de pacientes con una mejora en la escala que valora el rechazo, modificación, o enlentecimiento a la hora de comer (AMS).

El estudio reclutó 88 pacientes, 29 tratados con placebo y 59 con budesónida y fue interrumpido prematuramente tras el análisis intermedio debido a las elevadas tasas de eficacia. En este momento había 18 pacientes en el grupo placebo y 36 en el grupo control.

En la Tabla 1 se presentan los datos de la variable primaria del análisis intermedio, “pacientes overrun” (pacientes incluidos tras el análisis intermedio) y análisis final:

Tal y como muestran los datos, en todas las fases hay una clara eficacia del medicamento frente a placebo hallándose una diferencia en relación a la variable primaria del 57,63% (0% en el grupo placebo y 57,63% en el grupo control).

Con respecto a las variables secundarias en 4 de las 6, previamente ordenadas jerárquicamente, se observó una alta superioridad del grupo control; sin embargo, en las dos últimas (% de pacientes con una mejora en la escala VDQ y AMS) no se observaron diferencias significativas (ver tabla 2).

Tabla 1. Clínico-patological remission rate at DB week 6 (LOCF) (FAS-DB/PP)

Number (%) of patients with clinico-pathological remission at DB week 6 (LOCF)						
	FAS-DB			PP		
	Placebo	BUL 1mg BID	One-sided p-value from Fisher's exact test	Placebo	BUL 1mg BID	One-sided p-value from Fisher's exact test
Stage 1	0/18 (0,0%)	20/36 (55,6%)	0,00002274	0/15 (0,0%)	17/30 (56,7%)	0,00010857
Overrun	0/11 (0,0%)	14/23 (60,9%)	0,0005871	0/11 (0,0%)	14/21 (66,67%)	0,0002467
Overall	0/29 (0,0%)	34/59 (57,6%)	0,00000001	0/26 (0,0%)	31/51 (60,8%)	0,00000002

Tabla 2. Variables secundarias.

A priori ordered key secondary endpoints:		Placebo (n=29)	BUL 1mg BID (n=59)	p-value (one-sided)
Rate of patients with histological remission at week 6 (LOCF)*	n (%)	0/29 (0,0%)	55/59 (93,2%)	$<0,0001\#$
Change in the peak eos/mm2 hpf from baseline to week 6 (LOCF)**	Mean (SD)	-4,3 (135,64)	-225,5 (150,37)	$<0,0001^\circ$
Rate of patients with resolution of symptoms on each day in the week prior to week 6 (LOCF)	n (%)	4/29 (13,8%)	35/59 (59,3%)	$<0,0001\#$
Rate of patients with a total weekly EEOAI-PRO score of ≤ 20 at week 6 (LOCF)	n (%)	2/29 (6,9%)	30/59 (50,8%)	$<0,0001\#$
Rate of patients with an improvement from baseline to week 6 (LOCF) in the weekly VDQ score	n (%)	11/29 (37,9%)	30/59 (50,8%)	0,1804#
Rate of patients with an improvement from baseline to week 6 (LOCF) in the weekly AMS score	n (%)	3/29 (10,3%)	7/59 (11,9%)	0,5703#\\$

* For this analysis not evaluable results were set to 'No'.

** In case the change at week 6 (LOCF) could not be calculated because no valid week 6 (LOCF) value was available, the change at week 6 (LOCF) was set to 0.

Fisher's exact test was used for testing.

° One-sided p-value for effect between treatment groups from linear least squares model with treatment group and baseline value as covariate.

\\$ As p-value for the fifth key secondary endpoint was not significant, significance test was considered exploratory in nature

Se realizaron distintos análisis adicionales en función de diferentes factores como país de reclutamiento, localización de la inflamación, uso de IBP durante la fase doble ciego, etcétera, encontrándose resultados consistentes en todos ellos; siempre con la salvedad de que el número de pacientes es muy pequeño.

No se han realizado análisis en poblaciones especiales. La media de edad de los pacientes incluidos era de 37 años y el paciente de mayor edad tenía 69 años.

La fase de extensión abierta del tratamiento con comprimidos bucodispersables de 1 mg de budesónida dos veces al día durante otras 6 semanas en los pacientes sin remisión en la fase doble ciego aumentó el porcentaje de pacientes con remisión clínico-patológica al 84,7% (10).

Seguridad

Los datos de seguridad provienen de tres estudios distintos y son limitados (169 pacientes) (7). Si bien, teniendo en cuenta las diferencias entre los estudios, especialmente en relación a la duración de tratamiento, dosis y las diferentes formas farmacéuticas utilizadas, se consideran aceptables.

Con los datos disponibles parece poco probable la aparición de los efectos adversos sistémicos típicos de los corticoides. Se comunicó algún efecto adverso relativo a los niveles de cortisol sanguíneos así como agravamiento de hipertensión arterial. Sin embargo no se observaron los efectos típicos de los corticosteroides sistémicos, Síndrome de Cushing, trastornos psiquiátricos, trastornos oculares como cataratas o glaucoma o úlcera gástrica o duodenal.

Se observó el efecto inmunosupresor de los glucocorticosteroides en el desarrollo de mayor frecuencia de infecciones fúngicas orales (11,7%), faríngeas y principalmente esofágicas (>20%). Si bien la relevancia clínica de las mismas es baja ya que la mayoría fueron diagnosticadas endoscópica o histológicamente y los pacientes no referían síntomas. El efecto puede tener menos relevancia en el tratamiento a corto plazo del medicamento, actualmente establecido en 12 semanas, sin embargo puede adquirir mayor relevancia en el caso de que se establezca la necesidad de un tratamiento de mantenimiento o de más larga duración. Los datos preliminares del estudio a largo plazo no indican, en este momento, un incremento relevante de las infecciones fúngicas.

El resto de efectos adversos son los conocidos para budesónida (como cefalea) o se deben, presumiblemente, a las altas concentraciones del principio activo en el esfínter esofágico inferior o en el estómago (náusea, dispepsia y reflujo gastroesofágico). Otros efectos adversos observados frecuentemente (1-10%) son hipertensión, edema labial, parestesias orales, cansancio y reducción del colesterol sanguíneo (10).

El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, ritonavir, itraconazol, claritromicina, cobicistat y el zumo de pomelo, puede aumentar notablemente la concentración plasmática de budesónida y se espera que aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de efectos adversos sistémicos relacionados con los corticosteroides (10).

A pesar de que el efecto de budesónida es tópico, hay que tener precaución ante la posible aparición de efectos adversos sistémicos de los corticoides.

Poblaciones especiales

Los pacientes con tuberculosis, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, antecedentes familiares de diabetes o glaucoma pueden presentar un mayor riesgo de sufrir efectos adversos sistémicos de los glucocorticosteroides, por lo que se les debe realizar un seguimiento ante la posible aparición de estos efectos.

La reducción de la función hepática puede afectar a la eliminación de la budesónida, con el consiguiente aumento de la exposición sistémica (los efectos sistémicos de los glucocorticosteroides estarán aumentados). Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática no deben recibir tratamiento con este medicamento.

Se debe evitar la administración concomitante de vacunas vivas y glucocorticosteroides.

No se dispone de datos en pacientes menores de 18 años.

DISCUSIÓN

Actualmente no hay ningún medicamento autorizado para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EEO).

Hasta el momento las medidas de abordaje terapéutico descritas en las guías clínicas incluían:

1. Medidas dietéticas de exclusión, dieta elemental, dieta basada en pruebas de alergia, dieta de eliminación empírica de 6, 4 o 2 alimentos.

2. Tratamiento farmacológico, si bien ninguno de ellos tienen autorizada la indicación:

- a. Inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- b. Corticoides sistémicos, si bien presentan las reacciones adversas propias de este grupo farmacológico.
- c. Corticoides tópicos: al no existir formulación específica para tratamiento de la esofagitis eosinofílica, se utilizan dispositivos diseñados para la rinitis y el asma como inhaladores MDI en forma de aerosol deglutido o deglución directa de formulaciones líquidas para administración nasal de propionato de fluticasona o fórmulas magistrales de suspensión viscosa de budesónida (11).

Hay varios estudios en niños y adultos cuyos datos se recogen en revisiones sistemáticas. Los principios activos actualmente recomendados son budesónida y propionato de fluticasona (1).

3. Tratamiento endoscópico: la EEO se asocia a disminución en el calibre del esófago por lo que en determinadas ocasiones puede ser necesario el tratamiento endoscópico. Bien en el caso de impactación de alimentos, o en pacientes con estenosis persistente, que pueden requerir desimpactación endoscópica o bien dilataciones.

En relación al tratamiento farmacológico y en concreto a los corticoides tópicos, tal y como se ha indicado anteriormente, los principios activos más utilizados son budesónida y propionato de fluticasona. La bibliografía de referencia incluye varios ensayos clínicos con diferentes formas farmacéuticas y dosis utilizadas, así como revisiones sistemáticas (12-15). Estas revisiones concluyen la clara eficacia de los corticoides tópicos en relación a la remisión histológica de ambos principios activos cuestionando, en alguno de ellos, que el impacto en la mejora de los síntomas clínicos sea significativo.

Murali et al (14), incluye los resultados de eficacia globales analizados para fluticasona y para budesónida.

La eficacia global de fluticasona comparada con placebo en la inducción de la remisión histológica completa se correlaciona con un OR de 25,12 (IC95% 5,46, 115,62) y la inducción de la respuesta histológica parcial con un OR de 19,89 (IC95% 2,17, 182,67). La eficacia global de la mejora de síntomas con un OR de 1,27 (IC95% 0,44, 3,65). (figura 1).

La eficacia global de budesónida comparada con placebo en la inducción de la remisión histológica completa se correlaciona con un OR de 17,17 (IC95% 3,66, 80,40) y la inducción de la respuesta histológica parcial con un OR de 77,36 (IC95% 14,27, 419,4). La eficacia global de la mejora de síntomas con un OR de 7,20 (IC95% 2,15, 24,05) (figura 2).

Los autores concluyen que ambos principios activos son efectivos en la inducción, parcial y completa, de la remisión histológica. En relación con la mejora de síntomas clínicos los datos parecen indicar una mayor eficacia de budesónida, si bien este hecho pudiera darse debido a las diferentes formas farmacéuticas utilizadas, aerosoles para fluticasona y solución oral viscosa para budesónida que permite un mayor tiempo de contacto con la mucosa.

Figura 1. Eficacia de fluticasona tópica versus placebo en pacientes con EEO en relación a respuesta histológica completa, parcial y respuesta clínica.

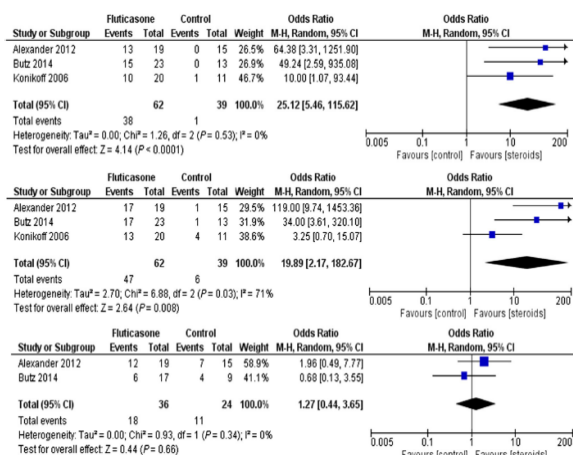
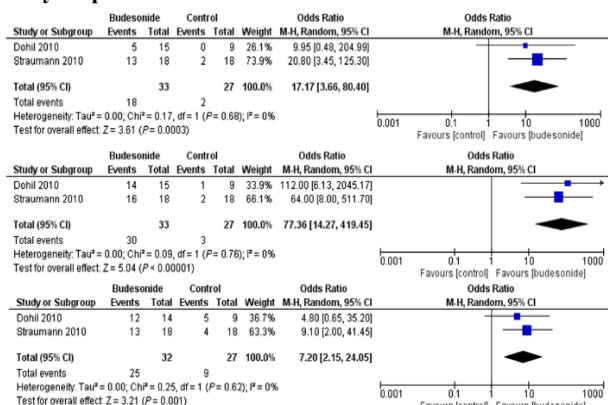


Figura 2. Eficacia de budesonida tópica versus placebo en pacientes con EEO en relación a respuesta histológica completa, parcial y respuesta clínica.



La nueva formulación tiene un surfactante que podría aumentar la bioadhesión a la mucosa del esófago aumentando el tiempo de contacto con la misma (7).

Otros metaanálisis permiten llegar a las mismas conclusiones, no obstante presentan limitaciones a la hora de interpretar los datos (16,17).

Hasta hace no mucho tiempo se pensaba que la EoE y el RGE eran dos entidades absolutamente independientes; sin embargo, se ha constatado que una mucosa esofágica inflamada podría favorecer la existencia de reflujo gastroesofágico y este, a su vez, empeorar la EoE. Los hallazgos endoscópicos e incluso microscópicos de ambas entidades pueden ser similares. La principal diferencia estriba en que los pacientes con RGE curan con IBPs, mientras que los pacientes que padecen EoE pueden mejorar algo sus síntomas (se suprime la acción de ácido sobre el esófago), pero no se objetiva mejoría desde el punto de vista microscópico. Por el momento, se considera que los pacientes con EEO respondedores a IBPs y los que no responden son indistinguibles, incluso a nivel genético (1).

A pesar de que los IBPs no tienen la indicación de EEO autorizada, las guías clínicas aconsejan el uso de IBPs bien para contribuir al diagnóstico de la enfermedad (EEO o RGE) o bien para reducir la sintomatología asociada al reflujo en pacientes con EEO. En relación con este aspecto, en el estudio pivotal de Jorveza[®], se

excluyeron los pacientes con regurgitación ácida y/o ardor y signos endoscópicos de enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) o valores anormales de pH durante los últimos 6 meses y a los pacientes con EEO, sin ERGE; con respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBPs).

Los autores consideran que los pacientes con EEO pueden remitir con tratamiento con IBPs, esteroides tópicos o dietas de eliminación. La evidencia científica actual mantiene los tres tipos de tratamiento como elecciones válidas, no existiendo un tratamiento de elección sobre las otras alternativas.

Los datos de una revisión sistemática (18) reciente que incluye 33 estudios con 619 pacientes con sospecha de EEO y tratamiento con IBPs (dosis recomendada en adultos de 20-40 mg de omeprazol cada 12 h) muestran datos de remisión histológica (definida como <15 eos/hpf) en el 50,5% (IC95% 42,2, 58,7) y de mejora sintomática en un 60,8% (IC95% 48,38, 72,2). Sin embargo este análisis incluye varios estudios de baja calidad y los autores advierten de la heterogeneidad en los resultados así como de los sesgos potenciales de publicación.

Tal y como recomiendan las guías clínicas budesónida se consideraba un principio activo recomendado para el tratamiento farmacológico, si bien no contaba con la autorización. Jorveza[®] ha realizado los estudios clínicos necesarios para la autorización del mismo en el tratamiento de la EEO.

Se ha presentado un programa clínico limitado con la presentación de un estudio de búsqueda de dosis en fase II y un único estudio pivotal de fase III si bien se encuentra justificado dada la abundante literatura que apoya el tratamiento con corticoides en esta patología. En el estudio en fase II no se observó una relación dosis respuesta, por ello se seleccionó la dosis más baja (1mg/2 veces al día) que debería producir menos efectos adversos (7).

En relación con la seguridad y tal y como se ha indicado previamente en el apartado específico, si bien los datos son limitados, no son de esperar efectos adversos sistémicos típicos de los corticoides. Sí se observaron infecciones fúngicas orales, faríngeas y esofágicas así como otros efectos conocidos para el principio activo como la cefalea u otros como náuseas, dispepsia y reflujo gastroesofágico cuya razón pudiera ser la de las altas concentraciones del principio activo en el esfínter esofágico inferior o en el estómago.

Debido a la corta duración del ensayo pivotal, se desconoce si el medicamento previene el desarrollo de fibrosis y estenosis esofágica así como la impacción de comida en el esófago. Además, existen subgrupos de pacientes de los que apenas existe información como mujeres (sólo 25 participaron en el ensayo pivotal) y ancianos (7).

Actualmente se desconoce la necesidad de un tratamiento a largo plazo y la ficha técnica lo limita a 6-12 semanas. El ensayo pivotal fue demasiado corto para conocer la eficacia del tratamiento como terapia de mantenimiento en una patología crónica como la EEO. Se está realizando un ensayo a largo plazo como terapia de mantenimiento que finalizará en el año 2019 (7).

Teniendo en cuenta las necesidades de la población pediátrica, hubiera sido deseable disponer de datos en esta población, sin embargo no se dispone de estudios farmacocinéticos, de eficacia y seguridad en pacientes menores de 18 años, por lo que por el momento la indicación sólo se encuentra autorizada en población adulta.

Por el contrario, existe un ensayo en terapia de mantenimiento con budesónida suspensión oral viscosa (BOS) (in press). Se trata de un ensayo de extensión abierto de 24 semanas en el que se administró BOS a 82 pacientes que habían finalizado un ensayo fase II aleatorizado, doble ciego comparativo de BOS frente a placebo de

12 semanas de duración. La eficacia del tratamiento se mantuvo a las 24 semanas con baja incidencia de efectos adversos sistémicos (19).

CONCLUSIÓN

Jorveza[®] es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EEo) en adultos.

Los datos del estudio clínico pivotal muestran una clara eficacia del medicamento frente a placebo en la variable principal, porcentaje de pacientes en remisión clínico-patológica en la semana 6, con diferencias del 57,63 % (0% en el grupo placebo y 57,63% en el grupo control). Esta eficacia parece mantenerse e incluso aumentar a las 12 semanas, con los datos de la fase de extensión.

No existen ensayos clínicos en fase III comparativos frente a otros corticoides tópicos como budesónida en solución oral viscosa o fluticasona en aerosol. Comparaciones indirectas parecen indicar una mejora en la sintomatología clínica respecto a fluticasona, si bien hay que tener en cuenta las limitaciones de este tipo de comparaciones.

Los aspectos relacionados con la seguridad son aquellos ya conocidos para este principio activo en otras indicaciones. Con los datos disponibles parece poco probable la aparición de los efectos adversos sistémicos típicos de los corticoides.

Esta nueva formulación es más cómoda y reduciría la variabilidad de la utilización y de los resultados terapéuticos obtenidos con las fórmulas magistrales diferentes, dando uniformidad al tratamiento.

Por el momento, se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con los comprimidos bucodispersables de budesónida.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

Tras emitirse por parte de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia (DGCBSNSYF) resolución de no financiación, en el año 2019, para el medicamento JORVEZA[®] (budesonida) en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EEo), evaluada una nueva solicitud a la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF), se ha emitido resolución de financiación para JORVEZA[®] (budesonida) en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EEo) en adultos (mayores de 18 años, no respondedores o refractarios a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) tras, al menos, 8 semanas de tratamiento con los mismos y dieta de eliminación, y (una o ambas de las siguientes condiciones):

a) Fenotipo fibro-estenotante: presencia de estenosis y anillos esofágicos demostrados por endoscopia. y/o

b) Pacientes con afectación moderada-grave: disfagia intensa y/o malnutrición, y/o impactación esofágica recurrente de alimentos, y/o estenosis esofágica de alto grado, y/o recaída sintomática/histológica rápida después de la terapia inicial, y/o perforación esofágica.

La elección entre Jorveza[®] y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. Alfredo J Lucendo et al, United European Gastroenterology Journal 2017, Vol. 5(3) 335–358
2. Esófagitis eosinofílica. S. Luna-Sánchez Semergen 2011;37:303-6 - DOI: 10.1016/j.semerg.2011.02.008

3. Biology and treatment of eosinophilic esofagitis. M.E. Rothenberg Gastroenterology., 137 (2009), pp. 1238-1249
4. Dellon et al, Epidemiology of eosinophilic esophagitis. Gastroenterol Clin N Am. 2014 (43) .201–218
5. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. Hruz et al. 2011. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;128(6):1349-1350.e5.
6. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. Liacouras CA. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):3-20.e6
7. European Assessment Report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Public_assessment_report/human/004655/WC500241895.pdf
8. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, Lucendo A. Actualización terapéutica en esofagitis eosinofílica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(3):242-252
9. Miehle S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M et al .A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:390–399.
10. Ficha técnica de Jorveza (budesónida). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jorveza-epar-product-information_es.pdf
11. Eosinophilic esophagitis: Review and Update. Elisa Gomez Torrijos.2018 *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 247.Published online 2018 Oct 9. doi: [10.3389/fmed.2018.00247]
12. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015;16:431–442.
13. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:797–806.
14. Murali AR, Gupta A, Attar BM, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 31:1111-1119.
15. Chuang M-YA, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e82.
16. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis : Updated Systematic review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies. *Drugs RD*. 2018 Nov2. Doi: 10.1007/s40268-018-0253-9. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID : 30387081.
17. Tomizawa Y, Melek J, komaki Y, KavittRT, Sakuraba A. Efficacy of Paharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis : A systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Aug ; 52(7) :596-606. Doi : 10. 1097/MCG. 0000000000000878.
18. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13–22.
19. Dellon ES, Katzka DA, Collins MA, Gupta SK, Lan L, Williams J and Hirano I Safety and Efficacy of Budesonide Oral Suspension Maintenance Therapy in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 (in press).



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Esofagitis Eosinofílica, la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Patología Digestiva y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.