



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2018038969

Datum 6 augustus 2018  
Betreft GVS beoordeling hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg II  
Hart, Vaat & Longen

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. P. Pasman  
T +31 (0)6 150 485 68

**Onze referentie**

2018038969

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 15 mei jl. (CIBG-18-06295) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product Softacor® kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). U heeft ons gevraagd dit verzoek via een marginale toetsing af te handelen.

Softacor® is een oculair corticosteroïd en geregistreerd voor de behandeling van lichte niet-infectieuze allergische of inflammatoire conjunctivitis. Softacor® is beschikbaar als 3,35 mg/ml oogdruppels, als oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik. Eén druppel bevat ongeveer 0,12 mg hydrocortisonnatriumfosfaat. De aanbevolen dosering is 2 druppels 2 tot 4 maal daags in het aangedane oog. Hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®) bevat geen conserveermiddelen.

**Conclusie marginale toetsing**

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®) onderling vervangbaar is met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster OS01BABG. In dit cluster zijn opgenomen: prednisolon (Minims prednisolondinatriumfosfaat) en dexamethason (Monofree dexamethason). Dit zijn twee eveneens oculaire corticosteroïden, in het bijzonder oogdruppels zonder conserveermiddelen, voor de behandeling van onder meer allergische conjunctivitis.

Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens twee producten in het cluster moeten zijn opgenomen; de genoemde producten zijn structuuranaloga.

**Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor hydrocortisonnatriumfosfaat. Wanneer de World Health Organisation (WHO) de DDD berekent van oogdruppels uit een eenmalige verpakking, beschouwt zij het volume van een verpakking als een dosis. Een verpakking hydrocortisonnatriumfosfaat bevat 0,4 ml (dat voldoende is om twee ogen te behandelen). Gemiddeld per dag is 3 maal 0,4 ml nodig, d.w.z. 3 verpakkingen per dag. De standaarddosering van hydrocortisonnatriumfosfaat kan daarmee worden gesteld op 1,2 ml per dag, d.w.z. 3 verpakkingen per dag.

**Advies**

Op basis van bovenstaande marginale toets adviseren wij u Softacor® op bijlage 1A van het GVS te plaatsen in het cluster OS01BABG. De standaarddosis voor Softacor® kan vastgesteld worden op 3 verpakkingen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**

Zorg II  
Hart, Vaat & Longen

**Datum**

6 augustus 2018

**Onze referentie**

2018038969



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport 18/09 hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        30 juli 2018  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2018018233
Volgnummer	2018021516
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. S. Weinreich
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geboortezorg, Mondzorg & Zintuigen



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—19
- 2.3 Standaarddosiss—19
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—19

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—21**

#### **4 Voorstel voor een FK-advies—23**

#### **5 Literatuur—24**





## 1 Inleiding

In de brief van 15 mei 2018 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®).

### 1.1 Hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®)

#### *Samenstelling*

1 ml oogdruppels, oplossing bevat 3,35 mg hydrocortisonnatriumfosfaat.  
Eén druppel bevat ongeveer 0,12 mg hydrocortisonnatriumfosfaat.

#### *Geregistreerde indicatie*

Voor de behandeling van lichte niet-infectieuze allergische of inflammatoire conjunctivitis.

#### *Dosering*

De aanbevolen dosering is 2 druppels 2 tot 4 maal daags in het aangedane oog.

De duur van dit doseringsschema zal in het algemeen variëren van enkele dagen tot maximaal 14 dagen. Geleidelijk afbouwen tot één toediening om de andere dag kan aanbevolen zijn om een recidief te voorkomen.

In geval van onvoldoende respons, moet een krachtiger corticosteroid worden gebruikt.

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van hydrocortisonnatriumfosfaat. (Softacor®) stelt dat hydrocortisonnatriumfosfaat onderling vervangbaar is met prednisolon (dinatriumfosfaat) en dexamethason (dinatriumfosfaat), en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0S01BABG, samen met de andere genoemde middelen.



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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

Hydrocortisonnatriumfosfaat heeft als ATC-code S01BA02 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van oculaire corticosteroiden.

Hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®) bevat geen conserveermiddelen.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van hydrocortisonnatriumfosfaat komen de middelen prednisolon (Minims prednisolondinatriumfosfaat) en dexamethason (Monofree dexamethason) in aanmerking. Dit zijn twee eveneens oculaire corticosteroiden, in het bijzonder oogdruppels zonder conserveermiddelen, voor de behandeling van onder meer allergische conjunctivitis. Deze twee middelen zijn opgenomen in bijlage 1A in het cluster 0S01BABG van het GVS. Oculaire corticosteroiden zonder conserveermiddelen en geïndiceerd voor allergische conjunctivitis zijn apart geclusterd. Aan de aanspraak op prednisolon (Minims prednisolondinatriumfosfaat) en dexamethason (Monofree dexamethason) zijn geen nadere indicatievoorwaarden verbonden via bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering).

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Softacor® in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens twee producten in het cluster moeten zijn opgenomen; de genoemde producten zijn structuuranaloga.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

Het indicatiegebied van de twee overige middelen is als volgt.

##### prednisolon

De geregistreerde indicatie is 'inflammatoire oogaandoeningen (keratoconjunctivitis vernalis, keratitis marginalis, stroma-oedeem bij keratiden, iridocyclitis, episcleritis, papillitis, neuritis optica)<sup>[1]</sup>

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas is prednisolon geïndiceerd voor:

- Allergische conjunctivitis.
- Inflammatoire, niet-infectieuze oogaandoeningen: verschillende vormen van keratitis, episcleritis en uveïtis.
- Postoperatieve prikkelingsverschijnselen van het voorste oogsegment.<sup>[2]</sup>

##### dexamethason

De geregistreerde indicatie is 'voor de behandeling van niet-infectieuze inflammatoire aandoeningen van het voorste oogsegment'<sup>[3]</sup>

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas is dexamethason (oogdruppels) geïndiceerd voor:

- Keratitis marginalis, stroma-oedeem bij keratitis;

- Uveïtis anterior;
- Episcleritis (wanneer NSAID's gecontra-indiceerd of ontoereikend zijn);
- Scleritis;
- Acute fase van ernstige allergische conjunctivitis die niet reageert op standaardtherapie.<sup>[4]</sup>

Hydrocortisonnatriumfosfaat, prednisolon (dinatriumfosfaat) en dexamethason (dinatriumfosfaat) zijn alle geïndiceerd voor allergische conjunctivitis. Prednisolon en dexamethason zijn ook geregistreerd voor uveïtis anterior en episcleritis. De prevalentie van allergische of niet-gespecificeerde conjunctivitis is 8,6 per 1000.<sup>[5]</sup> Uveïtis anterior en episcleritis hebben ieder een lagere prevalentie, respectievelijk 0,4 per 1000<sup>[6]</sup> en 0,5 per 1000.<sup>[7]</sup> Allergische conjunctivitis is de indicatie met de hoogste prevalentie binnen het beoogde cluster en vormt daarmee de hoofdindicatie.

De twee middelen die zijn opgenomen in het GVS cluster 0S01BABG (prednisolon en dexamethason) zijn beide, evenals hydrocortisonnatriumfosfaat, geïndiceerd voor de hoofdindicatie allergische conjunctivitis.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### *2.1.2 Gelijke toedieningsweg*

De twee middelen prednisolon en dexamethason uit het GVS cluster 0S01BABG worden allebei toegediend door middel van oogdruppels. Ook hydrocortisonnatriumfosfaat kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

#### *2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

De werkzaamheid en veiligheid van hydrocortison en dexamethason is niet vastgesteld bij kinderen.<sup>[8, 3]</sup> De registratietekst van prednisolon vermeldt niets over kinderen behalve dat toediening onder strikte controle dient te gebeuren vanwege het risico op bijnierschorsinsufficiëntie.<sup>[1]</sup> Het Farmacotherapeutisch Kompas verwijst naar het Kinderformularium voor de dosering van prednisolon en dexamethason bij kinderen.<sup>[4, 2]</sup>

De leeftijdscategorieën waarvoor hydrocortison, prednisolon en dexamethason zijn bestemd overlappen. Alle drie middelen zijn namelijk bestemd voor gebruik bij volwassenen. Geen van de drie middelen is uitsluitend bestemd voor gebruik bij kinderen of ouderen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### *2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van hydrocortisonnatriumfosfaat ten opzichte van prednisolon en dexamethason. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

#### Allergische conjunctivitis

De oorzaak van allergische conjunctivitis is een inflammatoire respons van de conjunctiva op bijvoorbeeld pollen.<sup>[9]</sup> Een dergelijke overgevoeligheid duurt meestal

enkele jaren. Daarna dooft het geleidelijk uit. Allergische conjunctivitis wordt gezien in 15 tot 40% van de bevolking, maar slechts een beperkt percentage van de patiënten doet een beroep op medische zorg.<sup>[9, 10]</sup> In de Nederlandse huisartspraktijk is de incidentie van allergische of niet-gespecificeerde conjunctivitis 5 per 1000 per jaar. De prevalentie is 8,6 per 1000.<sup>[5]</sup> Allergische conjunctivitis komt met name voor in het voorjaar en de zomer.<sup>[9, 11]</sup> De meest kenmerkende symptomen zijn roodheid en jeuk.<sup>[9]</sup> Wanneer vermijding en koude kompressen onvoldoende helpen is medicamenteuze behandeling een mogelijkheid.<sup>[6]</sup> Als er alleen oogklachten zijn wordt in de eerste instantie behandeld met oogdruppels met antihistaminica of cromonen. Wanneer dit onvoldoende effect heeft kunnen oogdruppels met corticosteroiden overwogen worden.<sup>[6]</sup> Naast deze plaats in de behandeling in de eerste lijn hebben corticosteroid oogdruppels ook een plaats in de tweede lijn bij ernstige vormen van allergische conjunctivitis zoals atopische keratoconjunctivitis en keratoconjunctivitis vernalis.<sup>[6]</sup> (Keratoconjunctivitis vernalis wordt verder toegelicht in de sectie gunstige effecten.)

#### Hydrocortison

Tot de registratie van hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®) waren er geen oogdruppels met hydrocortison beschikbaar in Nederland. In Italië zijn zij al langere tijd beschikbaar in een samenstelling met conserveermiddel (Idracemi®). In 2017 werd in Italië een preparaat zonder conserveermiddel geregistreerd namelijk Softacor®.<sup>1</sup> Oculaire preparaten met hydrocortison worden sinds tientallen jaren gebruikt in de klinische praktijk, volgens de NPAR van hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®).<sup>[12]</sup> In Nederland gaat het om off-label toegepaste dermatologische middelen en om geregistreerde combinatiepreparaten met antibiotica, overigens voor een andere oculaire aandoening dan allergische conjunctivitis.

In Nederland zijn diverse geneesmiddelen met hydrocortison beschikbaar: een oogzalf (als combinatiepreparaat met antibiotica), auriculaire en cutane (combinatie)preparaten en ten slotte hydrocortison voor systemische toediening. Al deze middelen hebben andere indicaties dan hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®).

#### Vergelijkende behandeling

De NHG-Standaard 'Rood oog en oogtrauma' beveelt aan om corticosteroid oogdruppels te overwegen voor patiënten met allergische conjunctivitis die niet uitkomen met oogdruppels met antihistaminica of cromonen.<sup>[6]</sup> Tot de registratie van hydrocortisonnatriumfosfaat waren prednisolon en dexamethason de enige in Nederland beschikbare corticosteroid oogdruppels zonder conserveermiddelen. De relatieve glucocorticoid werking van prednisolon en dexamethason zijn respectievelijk 4 en 25 (overigens is die van hydrocortison 1).<sup>[13]</sup> Het uitgangspunt van deze beoordeling is dat prednisolon en dexamethason oogdruppels vergelijkbare klinische eigenschappen hebben. Zij zijn eerder al met elkaar geclusterd dus er is eerder geconcludeerd dat zij onderling vervangbaar zijn. Derhalve volstaat het om hydrocortisonnatriumfosfaat te vergelijken met één van deze middelen. Op grond van de literatuurrecherche (zie verder) is hydrocortisonnatriumfosfaat vergeleken met dexamethason.

#### Uitkomstmaten

Volgens een EMA richtlijn zijn er geen gestandaardiseerde, algemeen geaccepteerde meetschalen voor oculaire symptomen bij allergische rhino-conjunctivitis.<sup>[14]</sup> Dit

<sup>1</sup> Softacor® is geregistreerd via de wederzijdse erkenningsprocedure met Italië als referentielidstaat. Softacor® heet in Italië Zoftacot®. De indicatie in de NPAR van Zoftacot® (dd 14-03-2017) komt overeen met de indicatie van Softacor®.

rapport gaat er van uit dat dit ook geldt voor allergische conjunctivitis zonder rhinitis. Voor deze beoordeling komen in principe alle symptoomschalen in aanmerking.

De EMA-richtlijn stelt een trialduur voor van 2 tot 4 weken bij geneesmiddelen voor allergische rhino-conjunctivitis.<sup>[14]</sup> Van de andere kant adviseert de NHG-Standaard om oogdruppels met corticosteroiden in de eerste instantie maximaal drie dagen voor te schrijven.<sup>[6]</sup> Voor dit rapport zal bewijs gezocht worden voor gunstige effecten na 3 dagen tot 4 weken vanaf de start van behandeling. Ongunstige effecten op de korte en lange termijn zijn relevant.

#### Passend bewijs

Relevant voor allergische conjunctivitis is dat de hoeveelheid pollen in de lucht varieert per dag.<sup>[14]</sup> Dit maakt randomisatie een wenselijk kenmerk voor het bewijs van effectiviteit. De hoge prevalentie van allergische conjunctivitis betekent dat randomisatie ook haalbaar is.

#### Literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de samenvatting van de productkenmerken (SmPC's) van hydrocortisonnatriumfosfaat, prednisolon en dexamethason en ook het registratierapport (NPAR) van hydrocortisonnatriumfosfaat. Tevens zijn de volgende searches gedaan op 1 mei 2018.

In Medline is gezocht met de zoektermen ("conjunctivitis, allergic"[MeSH Terms]) en "prednisolone"[Title/Abstract] of "prednisolone"[Title/Abstract] of "dexamethasone"[Title/Abstract], met een filter voor klinische trials en reviews.

Tevens is een bredere strategie toegepast, t.w. "allergic conjunctivitis" of "vernal keratoconjunctivitis" en "hydrocortisone" "prednisolone" of "dexamethasone" als vrij tekstwoorden, met een filter op humane studies, klinische trials en reviews.

In de Cochrane Library is gezocht naar reviews met de MeSH termen "conjunctivitis, allergic" en "hydrocortisone" of "prednisolone" of "dexamethasone".

De volgende criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie: klinische trials met hydrocortison, prednisolon of dexamethason oogdruppels.

Exclusie: dierstudies, in vitro studies, farmacokinetische studies, niet-systematische reviews, congres abstracts.

De twee searches in Medline leverden 14 en 25 hits respectievelijk, samen 39. Na ontubbeling (12 dubbele hits) waren er 27 referenties over. Daarvan zijn 25 geëxcludeerd op basis van titel en/of abstract omdat zij niet voldeden aan de selectiecriteria. Twee artikelen zijn geïnccludeerd: Ciprandi 1992<sup>[15]</sup> en Dahan 1983<sup>[16]</sup>.

De search in de Cochrane Library leverde 13 reviews. Beoordeling van de titels wees uit dat geen van de reviews voldeed aan de selectiecriteria.

#### Studies

In Tabel 1 staan de klinische studies die gebruikt zijn bij de beoordeling.

**Tabel 1. Klinische studies gebruikt bij de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur, jaar van publicatie [ref]</i>	<i>Ziekte-beeld</i>	<i>opzet</i>	<i>interventie, controle (in alle gevallen oogdruppels)</i>	<i>aantal patiënten</i>	<i>duur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
Ciprandi 1992 <sup>[15]</sup>	Allergische conjunctivitis	dubbelblinde RCT	Hydrocortison 0,1% of acetylsalicylzuur of piroxicam of placebo	40 gerandomiseerd 40 geanalyseerd	14 dagen	-verandering in ernst van symptomen, evaluatie door arts (4 symptomen, 4-puntsschalen) -verandering in ernst van symptomen, evaluatie door patiënt (5 symptomen, 4-puntsschalen)
				1:1:1:1		
Dahan 1983 <sup>[16]</sup>	Vernale keratoconjunctivitis	RCT (geen blinding?) eventueel gevolgd door cross-over	Dexamethason 0,1% of natrium chromglycaat of placebo	80 geïncludeerd 40 geanalyseerd	4 weken op testmedicatie; bij onvoldoende respons, crossover; maximale FU 8 weken	-verandering in ernst van symptomen, evaluatie door patiënt (3 symptomen, 5-puntsschalen) -ernst van pathologische veranderingen (slit-lamp biomicroscopie en evt fluoresceïnekleuring, in 4 conjunctivale gebieden en de cornea, 5-puntsschalen)

FU=follow up





Hydrocortison versus placebo (Ciprandi 1992)<sup>[15]</sup>

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek uit Italië vergeleek hydrocortison 0,1%, acetylsalicylzuur, piroxicam en placebo (fysiologisch zout). Acetylsalicylzuur en piroxicam zijn NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs). Zij vallen buiten het bestek van deze beoordeling omdat oculaire NSAID's een ander indicatiegebied hebben dan prednisolon of dexamethason, volgens het Farmacotherapeutisch Kompas.<sup>[17]</sup> De patiënten in deze studie hadden pollen-geïnduceerde allergische conjunctivitis bevestigd met RAST (radioallergosorbent-test). In de 7 dagen voorafgaand aan het onderzoek mochten zij niet behandeld zijn met natrium cromoglycaat of antihistaminica. Het onderzoek duurde 14-dagen en vond tegelijkertijd plaats bij alle patiënten. Hierdoor was de pollen-expositie vergelijkbaar. Patiënten dienden 4 maal daags 1 druppel testmedicatie toe in elk oog. Iedere dag noteerden patiënten 5 symptomen: branderigheid/jeuk, roodheid, tranenvloed, fotofobie en corpus-alienumgevoel. Elk symptoom werd gescoord op een vierpuntsschaal (0=geen symptoom tot 3=ernstig symptoom). De arts scoorde op baseline en na 14 dagen 4 symptomen: hyperemie, chemose, tranenvloed en zwelling van de oogleden. Elk symptoom is gescoord op een vierpuntsschaal zoals boven beschreven. Het artikel beschrijft ook ongunstige effecten maar niet hoe deze data zijn verzameld.

Dexamethason versus placebo (Dahan 1983)<sup>[16]</sup>

Een gerandomiseerde studie in Zuid-Afrika onderzocht het effect van dexamethason 0,1% ten opzichte van natrium cromoglycaat 2% en placebo (fysiologisch zout). Cromonen hebben een andere plaats in de behandeling dan corticosteroid oogdruppels en vallen daarom buiten het bestek van deze beoordeling.<sup>[6]</sup> De patiënten in deze studie hadden keratoconjunctivitis vernalis. Dit is een ernstige vorm van allergische conjunctivitis. Het komt met name voor bij kinderen met een voorgeschiedenis van atopische verschijnselen. In Nederland treedt het vaker op bij patiënten van Aziatische of Afrikaanse herkomst. Kenmerkende symptomen zijn heftige jeuk, tranen en papillaire hypertrofie van de conjunctiva van het bovenste ooglid. Het hoornvlies is vrijwel altijd ook betrokken. Ulceraties en degeneratieve afwijkingen kunnen leiden tot visusverlies of blindheid. Corticosteroid oogdruppels hebben een plaats in de behandeling door de medisch specialist.<sup>[6]</sup>

De studie includeerde alleen zwarte kinderen uit Zuid-Afrika. Deze subpopulatie heeft vaak de limbale vorm van keratoconjunctivitis vernalis (de limbus is het gebied waar het hoornvlies overgaat in de sclera). In de 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek waren de patiënten niet behandeld. De experimentele behandeling is 4 maal daags toegediend in beide ogen. Klinische evaluatie vond plaats elke 2 weken. Als de arts weinig of geen verbetering zag na 4 weken is de testmedicatie veranderd: van placebo naar dexamethason of natrium cromoglycaat, en van dexamethason of natrium cromoglycaat alleen naar een combinatiebehandeling samen met het andere actieve geneesmiddel. Bij elke evaluatie beoordeelden de patiënten 3 symptomen (jeuk, tranenvloed en fotofobie) op een vijfpuntsschaal (0=geen symptoom tot 4=ernstig). De arts beoordeelde de pathologie in 4 gebieden van het oog op dezelfde vijfpuntsschaal, afzonderlijk per oog, met behulp van spleetlamp funduscopie. Aanvullend onderzoek (waaronder fluoresceïnekleuring) is gedaan op indicatie. De follow-up duurde 2 tot 8 weken. Van de 80 patiënten die aanvankelijk zijn gescreend hadden 40 voldoende data om geanalyseerd te worden.

*Gunstige effecten*

Tabel 2 vat samen de gunstige effecten van hydrocortisonnatriumfosfaat en dexamethason.

**Tabel 2. Gunstige effecten van hydrocortisonnatriumfosfaat en dexamethason**

	RCT (Ciprandi 1992) <sup>[15]</sup>		RCT en eventueel crossover (Dahan 1983) <sup>[16]</sup>	
	<i>Hydrocortison 0,1%<sup>a</sup></i> (n=10)	<i>placebo</i> (n=10)	<i>Dexamethason (als 1<sup>e</sup> behandeling of na crossover van placebo)</i> (n=20) <sup>b</sup>	<i>Placebo (als 1<sup>e</sup> behandeling)</i> (n=13)
hyperemie				
baseline	28	23		
14 dagen (% Δ) <sup>c</sup>	5 (82%)	17 (25%)		
tranen				
baseline	24	28		
14 dagen (% Δ) <sup>c</sup>	4 (80%)	20 (27%)		
zwellingsogleden				
baseline	22	18		
14 dagen (% Δ) <sup>c</sup>	4 (82%)	14 (24%)		
chemose				
baseline	14	18		
14 dagen (% Δ) <sup>c</sup>	3 (79%)	13 (28%) <sup>d</sup>		
patiëntgescoorde verbetering na 14 dagen <sup>e</sup>				
binnen groep <sup>f</sup>	p<0,001	NS		
tussen groepen <sup>g</sup>	p<0,001			
verandering subjectieve symptomen <sup>h</sup>			+65%	+14%
verandering objectieve symptomen <sup>h</sup>			+31%	-11%
Voldoende respons op dexamethason cq placebo als 1 <sup>e</sup> behandeling			14/18 <sup>i</sup>	0/13

NS=niet significant

<sup>a</sup> Het ging om hydrocortisonacetaat, dat dezelfde werkzame stof heeft als hydrocortisonnatriumfosfaat<sup>b</sup> 14 patiënten kregen dexamethason als 1<sup>e</sup> behandeling en 6 als 2<sup>e</sup> behandeling na falen op placebo. Niet meegeteld zijn 4 patiënten die faalden op dexamethason maar goed respondeerden na toevoeging van natrium cromoglycaat (zie onderste rij van de tabel)<sup>c</sup> Gescoord door arts op 4-puntsschaal (0=geen symptoom, 3=ernstig), opgeteld voor alle patiënten. Δ%=percentage absolute verbetering<sup>d</sup> Het artikel vermeldt 23% (waarschijnlijk een drukfout)<sup>e</sup> Scores (4-puntsschalen) voor 5 symptomen opgeteld, verbetering op dag 14 t.o.v. baseline<sup>f</sup> binnen elke behandelgroep, Wilcoxon signed rank toets.<sup>g</sup> hydrocortison versus placebo, Mann-Whitney toets

<sup>h</sup> De objectieve en subjectieve symptoomscores (5-puntsschalen, 3 subjectieve en 4 objectieve symptomen) zijn apart opgeteld voor en na behandeling. Het verschil is berekend als percentage. + en - betekenen verbetering en verslechtering, respectievelijk.

<sup>i</sup> De noemer bevat ook 4 patiënten die faalden op dexamethason als eerste behandeling maar goed reageerden op de combinatie dexamethason en natrium cromoglycaat

In een onderzoekspopulatie met allergische conjunctivitis gaf hydrocortisonacetaat meer verbetering dan placebo op vier door de arts geëvalueerde symptomen (hyperemie, tranen, zwelling oogleden en chemose) na 14 dagen behandeling. De verbetering in de hydrocortisonacetaatgroep was ongeveer drie keer groter voor alle symptomen. Dit effect is niet statistisch getoetst. De vijf symptomen die patiënten zelf evalueerden verbeterden significant binnen de hydrocortisonacetaatgroep ( $p < 0,001$ ) maar niet significant binnen de placebo groep. De verandering tussen de hydrocortisonacetaat- en de placebogroep was ook statistisch significant ( $p < 0,001$ ). Het artikel vermeldt niet de numerieke waarden van de patiëntgerapporteerde somscores.

Hydrocortison is de actieve stof van zowel hydrocortisonacetaat als hydrocortisonnatriumfosfaat. De concentratie hydrocortison in het onderzoek van Ciprandi was 0,1%. De concentratie in hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®) is hoger, namelijk 0,3%. Aangenomen kan worden dat de gunstige effecten van hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®) vergelijkbaar zijn met die van hydrocortisonacetaat zoals aangetoond in de studie van Ciprandi.

Patiënten met keratoconjunctivitis vernalis reageerden meestal adequaat op dexamethason (14/18 patiënten) maar niet op placebo (0/13). De verbetering van subjectieve symptomen was groter met dexamethason dan placebo (+65% versus +14%). Objectieve symptomen gingen achteruit op placebo (-11%) en verbeterden op dexamethason (+31%). De percentages voor de dexamethasongroep zijn exclusief een klein aantal patiënten dat onvoldoende reageerde op dexamethason (de analyse bevatte 20 i.p.v. 24 patiënten). De procentuele verschillen moeten dus voorzichtig geïnterpreteerd worden. Een tweede reden om de procentuele verschillen, en bovendien ook de respons ratio's (14/18 versus 0/13) voorzichtig te interpreteren is dat onduidelijk is in hoeverre de studie geblindeerd was. Niettemin onderbouwen deze gegevens dat dexamethason een gunstig effect heeft t.o.v. placebo, op objectieve en subjectieve symptomen van limbale keratoconjunctivitis vernalis, een ernstige vorm van allergische conjunctivitis.

Samenvattend, hydrocortisonnatriumfosfaat en dexamethason zijn ieder in één studie vergeleken met placebo. De studies waren niet echt goed te vergelijken vanwege een verschil in indicatie. Beide middelen hadden wel vergelijkbare gunstige effecten. Er zijn geen studies gevonden met prednisolon maar dat middel wordt, net als dexamethason, geadviseerd in de NHG-standaard.

Dus de gunstige effecten van hydrocortisonnatriumfosfaat komen overeen met die van prednisolon en dexamethason.

#### *Ongunstige effecten*

Het onderzoek bij patiënten met allergische conjunctivitis (Ciprandi 1992) vermeldt één ongunstig effect, namelijk voorbijgaande, lichte branderigheid na het toedienen van de oogdruppels (hydrocortisonacetaat: 3/10 patiënten en placebo: 5/10 patiënten).<sup>[15]</sup> De studie over keratoconjunctivitis vernalis (Dahan 1983) zegt niets

over ongunstige effecten van dexamethason of placebo. Hydrocortison is het actieve ingrediënt van zowel hydrocortisonacetaat als hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®), echter de concentraties verschillen (0,1% versus 0,3%). De ongunstige effecten van hydrocortisonnatriumfosfaat, prednisolon en dexamethason zoals vermeld in de SmPC's zijn samengevat in Tabel 3. Omwille van de leesbaarheid staat hydrocortisonnatriumfosfaat in de middelste kolom.

**Tabel 3. Ongunstige effecten van hydrocortisonnatriumfosfaat**

	dexamethason <sup>[3]</sup>	hydrocortisonnatriumfosfaat <sup>[8]</sup>	prednisolon <sup>[1]</sup>
Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Gestegen intra-oculaire druk	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>
Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	-Ongemak -irritatie -Brandend of prikkend gevoel -jeuk -wazig zicht	+ <sup>b</sup>	+ <sup>c</sup>
Soms ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) (ernstig)	-Posterieur capsulair cataract -glaucoom -Opportunistische infecties -Onderdrukking bijnierfunctie	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>
Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of incidenteel (ernstig)	-Verandering corneadikte -kristallijne keratopathie -corneale calcificaties	+ <sup>a</sup> + <sup>a</sup> + <sup>a,d</sup>	+ <sup>a</sup> + <sup>a</sup> + <sup>a,d</sup>

+ bijwerking ook vermeld

<sup>a</sup> Vermeld zonder numerieke incidentie. Voor hydrocortisonnatriumfosfaat: bijwerking niet waargenomen maar wel in SmPC vermeld als klasse-effect van corticosteroiden. Voor prednisolon: vermeld als effect van chronisch lokale steroïden.

<sup>b</sup> incidentie onbekend

<sup>c</sup> soms

<sup>d</sup> Bij sommige patiënten met een significant beschadigde cornea en geassocieerd met fosfaathoudende druppels.

Bij hydrocortisonnatriumfosfaat en prednisolon is een brandend of prikkend gevoel de enige geobserveerde bijwerking, volgens de SmPC's. Daarnaast vermelden deze SmPC's ook de ongunstige effecten van andere oculaire corticosteroiden (klasse-effecten). Deze zijn vergelijkbaar met de ongunstige effecten zoals vermeld op de SmPC van dexamethason. Twee bijzonderheden worden toegelicht hieronder.

De SmPC van dexamethason vermeldt oculaire hypertensie/glaucoom en cataract met name in de context van langdurige behandeling met corticosteroiden. Het doseringsadvies voor hydrocortisonnatriumfosfaat en dexamethason enkele dagen tot maximaal 14 dagen. Het doseringsadvies voor prednisolon staat niet in de SmPC maar uit de NHG-Standaard blijkt de geadviseerde behandelduur maximaal drie dagen te zijn. Dus alle drie geneesmiddelen worden bij voorkeur kort toegediend.

De SmPC's van hydrocortisonnatriumfosfaat en prednisolon verwijzen naar zeer zeldzame corneale calcificatie geassocieerd met oogdruppels die fosfaat bevatten, bij sommige patiënten met een significant beschadigde cornea. Opgemerkt wordt dat alle drie vergeleken behandelingen (Softacor®, Minims prednisolondinatriumfosfaat en Monofree dexamethason) fosfaat bevatten.

Tot slot is relevant dat de NPAR van hydrocortisonnatriumfosfaat vermeldt dat er geen specifieke gegevens zijn over ongunstige effecten van hydrocortison 0,3% maar dat gegevens over andere concentraties blijken te geven van het bekende veiligheidsprofiel van topische corticosteroiden. Hydrocortison heeft bovendien een lage potentie waarbij beperkte absorptie is aangetoond.<sup>[12]</sup> Daarom achtte de AIFA de lokale en systemische toxiciteit van hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®) beperkt.<sup>[12]</sup>

Conclusie: de ongunstige effecten van hydrocortisonnatriumfosfaat komen overeen met die van prednisolon, dexamethason.

*Toepasbaarheid [8, 2, 4, 18]*

#### Contra-indicaties

Hydrocortisonnatriumfosfaat, prednisolon en dexamethason hebben grotendeels overeenkomende contra-indicaties zoals verhoogde intra-oculaire druk/ glaucoom of ooginfecties veroorzaakt door bacteriën, schimmels of virussen, dun of beschadigd hoornvlies inclusief ulcera.

#### Interacties

De drie middelen hebben voornamelijk overlappende interacties. Voor alle drie geldt dat gelijktijdig gebruik met parasympholytica de kans verhoogt op toename van de oogbaldruk. Gelijktijdig gebruik met lokale NSAID's vermeerderd de kans op ongewenste effecten op de cornea. Voor hydrocortison en dexamethason geldt dat gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers kan leiden tot remming van het metabolisme van systemisch geabsorbeerd corticosteroid, met toegenomen kans op systemische effecten (bijniersuppressie/syndroom van Cushing).

#### Waarschuwingen en voorzorgen

De drie middelen delen de meeste waarschuwingen en voorzorgen, waaronder:

- niet gebruiken bij herpes simplex keratitis
- risico op glaucoom/cataract
- contactlenzen moeten niet gedragen worden tijdens de behandeling
- bij een aanmerkelijk beschadigde cornea, kan het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels leiden tot corneacalcificaties

Afgeraden wordt prednisolon te gebruiken direct na een staaroperatie.

Zwangerschap en lactatie

Bij zwangerschap en lactatie kunnen alle drie middelen gebruikt worden volgens voorschrift.

Conclusie toepasbaarheid: Op basis van bovenstaande vergelijkingen van contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en gebruik bij bijzondere patiëntengroepen kan worden geconcludeerd dat er geen grote verschillen zijn in de toepasbaarheid van hydrocortisonnatriumfosfaat, prednisolon en dexamethason.

*Gebruiksgemak*

Hydrocortisonnatriumfosfaat, prednisolon en dexamethason zijn oogdruppels voor eenmalig gebruik.

	hydrocortisonnatriumfosfaat <sup>[8]</sup>	prednisolon <sup>[1]</sup>	dexamethason <sup>[3]</sup>
volume	2 druppels	1-2 druppels	1 druppel
frequentie	2- tot 4-maal daags	Iedere 1-2 uur; bij verbetering 3- tot 4-maal daags	4- tot 6-maal daags

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van hydrocortisonnatriumfosfaat en prednisolon, dexamethason luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van alle drie geneesmiddelenovereenkomt.

*Ervaring*

	Hydrocortisonnatriumfosfaat	Prednisolon	dexamethason
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x <sup>a</sup>		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x	x

<sup>a</sup>Dit betreft hydrocortisonnatriumfosfaat oogdruppels zonder conserveermiddel (Softacor®).

Prednisolon en dexamethason oogdruppels zonder conserveermiddel zijn sinds 1997 en 1996 op de markt, respectievelijk. De ervaring met deze middelen is ruim. Hydrocortisonnatriumfosfaat oogdruppels zonder conserveermiddel zijn in 2017 geregistreerd. De ervaring is beperkt. Opgemerkt wordt dat een ander oculair

middel met hydrocortison, namelijk oogzalf met hydrocortison en antibiotica (Terra-Cortril met polymyxine-B) sinds 1990 is geregistreerd.<sup>[19]</sup>

De conclusie is dat de ervaring met hydrocortisonnatriumfosfaat beperkt is terwijl die met prednisolon en dexamethason ruim is.

Conclusie klinisch relevante verschillen in eigenschappen: De gunstige en ongunstige effecten komen overeen tussen hydrocortisonnatriumfosfaat, prednisolon en dexamethason. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn vergelijkbaar tussen de drie middelen. Er is minder ervaring met hydrocortisonnatriumfosfaat dan met de andere twee middelen maar dit leidt niet tot klinisch relevante verschillen. Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen hydrocortisonnatriumfosfaat en de andere middelen in het GVS cluster 0S01BABG namelijk prednisolon en dexamethason.

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0S01BABG waarin opgenomen: prednisolon, dexamethason.

## **2.3 Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor hydrocortisonnatriumfosfaat. De SmPC van Softacor® beveelt een dosering aan van 2- tot 4-maal daags 2 druppels in het aangedane oog, dus gemiddeld 3-maal daags 2 druppels.

Bij het bepalen van de standaarddosering gaat het Zorginstituut uit van 20 oogdruppels per ml. en van toepassing in beide ogen. Wanneer de WHO de DDD berekent van oogdruppels uit een eenmalige verpakking, beschouwt zij het volume van een verpakking als een dosis.<sup>[20]</sup> Een verpakking hydrocortisonnatriumfosfaat bevat 0,4 ml (dat voldoende is om twee ogen te behandelen).<sup>[8]</sup> Gemiddeld per dag is 3 maal 0,4 ml nodig, d.w.z. 3 verpakkingen per dag.

De standaarddosering van hydrocortisonnatriumfosfaat kan daarmee worden gesteld op 1,2 ml per dag, d.w.z. 3 verpakkingen per dag.

## **2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Hydrocortisonnatriumfosfaat (Softacor®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0S01BABG .





### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Hydrocortisonnatriumfosfaat kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster OS01BABG met prednisolon en dexamethason. De standaarddosering voor hydrocortisonnatriumfosfaat kan vastgesteld worden op 1,2 ml per dag, d.w.z. 3 verpakkingen per dag.



## 4 Voorstel voor een FK-advies

Bij *allergische conjunctivitis* kan volgens de NHG-standaard [Rood oog en oogtrauma](#) (2017) bij hevige klachten en onvoldoende effect van antihistaminica oogdruppels prednisolon 0,5% oogdruppels voor maximaal drie dagen worden toegevoegd. Hydrocortisonnatriumfosfaat is geregistreerd voor lichte niet-infectieuze allergische of inflammatoire conjunctivitis. Dexamethason wordt niet in de eerste lijn aanbevolen voor deze indicatie.

## 5 Literatuur

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. [Minims Prednisolondinatriumfosfaat] SmPC. 2017.
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Prednisolon (in de oogheekunde). Geraadpleegd 26 april 2018 via [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/prednisolon\\_in\\_de\\_oogheekunde#indicaties](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/prednisolon_in_de_oogheekunde#indicaties).
3. College ter beoordeling van geneesmiddelen. [Monofree Dexamethason] SmPC. 2017. Geraadpleegd 26 april 2018 via <https://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h18658.pdf>.
4. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Dexamethason (bij oogaandoening). Geraadpleegd 26 april 2018 via [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dexamethason\\_bij\\_oogaandoening#indicaties](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dexamethason_bij_oogaandoening#indicaties).
5. NIVEL. Incidenties en prevalenties. Allergische/niet-gespecificeerde conjunctivitis. 2016. Geraadpleegd 26 april 2018 via <https://www.nivel.nl/nl/nzr/incidenties-en-prevalenties>.
6. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Rood oog en oogtrauma M57 (Actualisering december 2017; herzien t.o.v. de versie van 2006). 2017. Geraadpleegd 26 april 2018 via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-rood-oog-en-oogtrauma>.
7. Honik G, Wong IG and Gritz DC. Incidence and prevalence of episcleritis and scleritis in Northern California. *Cornea* 2013; 32: 1562-6.
8. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (2017). [Softacor] SmPC.
9. Azari AA and Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *Jama* 2013; 310: 1721-9.
10. Bielory BP, O'Brien TP and Bielory L. Management of seasonal allergic conjunctivitis: guide to therapy. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 399-407.
11. Hovding G. Acute bacterial conjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 5-17.
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (2017). Zoftacot. Decentralised Procedure. RMS Day 210 Final Assessment Report. Overview.
13. KNMP Kennisbank. Corticosteroiden voor oculair gebruik. Informatorium Medicamentorum. Geraadpleegd 26 april 2018 via [https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/G151.html#G2025](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/G151.html#G2025).
14. EMA;. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. 2004. Geraadpleegd 30 april 2018 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003554.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003554.pdf).
15. Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti MP, et al. Topical anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic pollinosis conjunctivitis: a comparative double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 248-52.
16. Dahan E and Appel R. Vernal keratoconjunctivitis in the black child and its response to therapy. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 688-92.
17. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Nepafenac. Geraadpleegd 3 mei 2018 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/nepafenac>.
18. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Hydrocortison (in de oogheekunde). Geraadpleegd via

[https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/h/hydrocortison\\_in\\_de\\_oogheelkunde](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/h/hydrocortison_in_de_oogheelkunde).

19. College ter beoordeling van geneesmiddelen. [Terra-Cortril met polymyxine-B, oogzalf] SmPC. Geraadpleegd 11 mei 2018 via <https://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h03543.pdf>.
20. Methodology; WCCfDS. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslo, Norway. Geraadpleegd 5 juli 2018 via <https://www.whocc.no/filearchive/publications/guidelines.pdf>.