



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2018061847

Datum 12 december 2018
Betreft GVS beoordeling budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®)

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie
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. J.E. de Boer
T +31 (0)6 215 833 54

Onze referentie

2018061847

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 11 september 2018 (CIBG-18-06854) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat, samen met het farmacotherapeutisch rapport als bijlage is toegevoegd.

Budesonide orodispergeerde tablet is een weesgeneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis bij volwassenen (ouder dan 18 jaar). Het is beschikbaar als orodispergeerbare tablet 1 mg. De aanbevolen dosering is 2 mg budesonide: één (1 mg) tablet in de ochtend en één tablet in de avond gedurende gewoonlijk 6 weken, zo nodig te verlengen tot maximaal 12 weken.

Therapeutische waarde

Bij volwassen patiënten met eosinofiele oesofagitis, bij wie de behandeling met protonpompremmers niet of onvoldoende effectief is gebleken of onvoldoende wordt verdragen, heeft budesonide orodispergeerbare tablet een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van budesonide viskeuze oplossing en ten opzichte van fluticason inhalatie. Deze lokale corticosteroïden zijn even effectief in het induceren van histologische remissie en de ongunstige effecten van deze middelen verschillen niet wezenlijk van elkaar.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid en het uitgangspunt dat clustering op stofnaam plaatsvindt, kan budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) als onderling vervangbaar worden beschouwd met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0A07EABRC V, waarin opgenomen: budesonide lokaal (voor het spijsverteringskanaal).

Advies

Budesonide orodispergeerbare tablet kan op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst in cluster 0A07EABRC V met budesonide met een lokale toepassing in het spijsverteringskanaal. De standaarddosis voor budesonide orodispergeerbare tablet kan vastgesteld worden op 2 mg.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Datum

12 december 2018

Onze referentie

2018061847



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport
budesonide orodispergeerbare tablet
(Jorveza®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 06 december 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018019524
Volgnummer	2018057994
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur	mw. P.K. Cheung
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Endocrien, Spijsvertering & Stofwisseling

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®)—5
1.2	Voorstel fabrikant opname GVS—5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—8
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—9
2.3	Standaarddosis—9
2.4	Conclusie plaatsing op lijst 1A—9
3	Conclusie plaatsing in GVS—11
4	Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 11 september 2018 verzoekt de minister voor Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®).

1.1 Budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®)

Samenstelling

Elke orodispergeerbare tablet bevat 1 mg budesonide.^[1, 2]

Geregistreerde indicatie

Voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) bij volwassenen (ouder dan 18 jaar).^[1, 2]

Het betreft een registratie als weesgeneesmiddel.

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering is 2 mg budesonide: één (1 mg) tablet in de ochtend en één tablet in de avond.^[1, 2]

De gebruikelijke duur van de behandeling is 6 weken. Voor patiënten die niet toereikend reageren tijdens deze 6 weken, kan de behandeling worden verlengd tot maximaal 12 weken.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) stelt dat budesonide orodispergeerbare tablet onderling vervangbaar is met budesonide klysma, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0A07EABRC V.

Het cluster 0A07EABRC V van het GVS bevat geneesmiddelen met budesonide voor een rectale toediening. Het gaat hierbij om: Budenofalk® schuim, Budesonide Fischer® tablet voor klysma en Entocort® tablet voor klysma.

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.

Budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®; ATC-code A07EA06) behoort tot de groep van langwerkende corticosteroiden met anti-inflammatoire werking in het spijsverteringskanaal.

Voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) is geen Nederlandse richtlijn beschikbaar.

Er is wel een Europese (UEG) richtlijn aanwezig.^[3] Hierin is vermeld dat patiënten met bevestigd EoE kunnen worden behandeld met een protonpompremmer (PPI), een lokaal corticosteroid of een eliminatie dieet. Geen van de genoemde geneesmiddelen is geregistreerd voor EoE en de richtlijn geeft ook geen eenduidige voorkeur aan voor een van de drie behandelopties.

Volgens de aanvrager heeft de klinische praktijk in Nederland wel een volgorde in de behandeling.^[4] De voorkeur gaat uit naar een PPI: ongeveer de helft van de totale populatie met EoE kan hiermee adequaat behandeld worden (dossier fabrikant). Als tweede stap komt de lokale behandeling met corticosteroiden in aanmerking.

Hiervoor kunnen worden gebruikt:

- fluticason per inhalatie (dosisaerosol/ inhalatiepoeder), achter in de keel sprayen of
- budesonide viskeuze oplossing (BVS), verkregen door Entocort® (tablet voor klysma) te suspenderen in water, en dan op te drinken.

Als de medicamenteuze behandelingen niet toereikend zijn om de klachten onder controle te brengen, dan kan een eliminatie dieet worden overwogen.

Aangezien clusteren op stofnaam het uitgangspunt is, komen voor de toets van de onderlinge vervangbaarheid de andere budesonide preparaten in aanmerking, die zijn opgenomen in het GVS en evenals budesonide orodispergeerbare tablet zijn bedoeld voor lokale toediening. Deze zijn:

- budesonide (tablet voor klysma/schuim voor toepassing) bij darmontsteking.^[5]
- budesonide (inhalatiepoeder/dosis-aerosol/vernevelvloeistof) bij astma/COPD.^[6, 7]
- budesonide (neusspray/nasaal inhalatiepoeder) bij allergische rhinitis.^[8]

In het GVS zijn de lokale corticosteroiden in aparte clusters geplaatst op basis van de toedieningsweg: een cluster voor lokale intestinale toepassing (0A07EABRC), voor nasale toediening (0R01ADAN) en voor inhalatie (0R03BABID). De reden hiervoor is dat de diverse toedieningsvormen zich onderscheiden qua toepassing op basis van de lokalisatie van de inflammatoire aandoening waarvoor zij zijn ontwikkeld.

Aangezien budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) een lokale toediening betreft die specifiek geschikt is voor ontsteking in het spijsverteringskanaal, evenals budesonide tablet voor klysma, zal hiermee de onderlinge vervangbaarheid worden onderzocht.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) is geïndiceerd voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE).^[1]

Budesonide rectaal wordt toegepast bij darmontsteking. Het is geregistreerd voor de behandeling van distale colitis ulcerosa, waarbij het rectum en/of sigmoïd is aangedaan (Budenofalk® schuim) of het rectum, sigmoïd en/of colon descendens (Entocort® klysma).^[9, 5]

Uit het voorgaande is ook gebleken dat budesonide viskeuze oplossing, verkregen uit budesonide tablet voor klysma, (off-label) toegepast wordt bij de behandeling van EoE.

Conclusie: Bij de behandeling van EoE kunnen budesonide orodispergeerbare tablet of budesonide viskeuze oplossing worden gebruikt. Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Beide budesonide-bevattende producten hebben verschillende toedieningsvormen (viskeuze oplossing, orodispergeerbare tablet), maar de toedieningsweg volgens de GVS-criteria is niet wezenlijk anders: de genoemde middelen zijn geen injecties en beogen beide een lokaal effect. De viskeuze oplossing en de orodispergeerbare tablet van budesonide zijn beide bestemd voor een toepassing in het spijsverteringskanaal.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg. De viskeuze oplossing en orodispergeerbare tablet van budesonide zijn beide bestemd voor een toepassing in het spijsverteringskanaal.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) is bestemd voor volwassenen (ouder dan 18 jaar).^[1]

Budesonide klysma is bestemd voor volwassenen. Er is beperkte ervaring met Entocort® klysma bij de behandeling van kinderen.

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 budesonide orodispergeerbare tablet ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. 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.

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van budesonide orodispergeerbare tablet ten opzichte van budesonide viskeuze oplossing en ten opzichte van fluticason inhalatie vindt u meer informatie in het farmacotherapeutisch rapport van Jorveza® dat als bijlage is toegevoegd.

Gunstige effecten

Bij volwassen patiënten met EoE, bij wie de behandeling met protonpompremmers niet of onvoldoende effectief is gebleken of onvoldoende wordt verdragen, is budesonide orodispergeerbare tablet (BUL; Jorveza®) even effectief in het induceren van histologische remissie als budesonide viskeuze oplossing of met fluticason inhalatie.

Dus de gunstige effecten van budesonide orodispergeerbare tablet bij EoE komen overeen met die van budesonide viskeuze oplossing en fluticason inhalatie.

Ongunstige effecten

De ongunstige effecten van budesonide orodispergeerbare tabletten komen overeen met die van budesonide viskeus of fluticason inhalatie (lokale corticosteroiden).

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen budesonide orodispergeerbare tabletten en de lokale corticosteroiden in het GVS cluster 0A07EABRC V (budesonide voor het spijsverteringskanaal).

2.2**Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0A07EABRC V, waarin opgenomen: budesonide lokaal (voor het spijsverteringskanaal).

2.3**Standaarddosering**

De DDD van budesonide orodispergeerbare tabletten (A07EA06) is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 9 mg oraal.^[10] De DDD valt niet binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst.^[1] In de SmPC van Jorveza® wordt een dosering aanbevolen 2 mg budesonide per dag (2 maal per dag één 1 mg-tablet) gedurende maximaal 12 weken.

De standaarddosering van budesonide orodispergeerbare tabletten kan daarmee worden gesteld op 2 mg per dag.

2.4**Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0A07EABRC V.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Budesonide orodispergeerbare tablet kan op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst in cluster 0A07EABRC V met budesonide met een lokale toepassing in het spijsverteringskanaal. De standaarddosis voor budesonide orodispergeerbare tablet kan vastgesteld worden op 2 mg.

4 Literatuur

1. EMA. SmPC Jorveza. 2018. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=jorveza.
2. EMA. EPAR Jorveza. 2018. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=jorveza.
3. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults (+supplementary data). United European Gastroenterol J 2017; 5: 335-58.
4. van Rhijn BD, Smout AJ and Bredenoord AJ. Eosinofiele oesofagitis: een vaak gemiste oorzaak van dysfagie. Ned Tijdschr Geneesk 2012; 156: A4716.
5. CBG. SmPC Entocort capsules 3 mg, capsules met gereguleerde afgifte. 1996. Geraadpleegd via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,18765.
6. CBG. SmPC Pulmicort 100 Turbuhaler, 100 microgram/dosis, inhalatiepoeder. 1990. Geraadpleegd via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,14758.
7. CBG. SmPC Pulmicort 250 Respules, vernevelsuspensie 250 microgram/2 ml. 1992. Geraadpleegd via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,15730.
8. CBG. SmPC Rhinocort 100 turbuhaler, 100 microgram/dosis, nasaal inhalatiepoeder. 2011. Geraadpleegd via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,15821.
9. CBG. SmPC Flixotide 250 inhalator CFK-vrij, aerosol 250 microgram/dosis. 1994. Geraadpleegd via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,16214.
10. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Fluticason (bij astma). 2018. Geraadpleegd via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/fluticason_bij_astma.
11. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Budesonide (bij darmontsteking). 2018. Geraadpleegd via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/budesonide_bij_darmontsteking_indicaties.
12. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Budesonide (bij astma). 2018. Geraadpleegd via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/budesonide_bij_astma.
13. WHO. ATCD/DDD Index Geraadpleegd via https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A07EA06.



Farmacotherapeutisch rapport budesonide
orodispergeerbare tablet (Jorveza®) bij de
behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE)
bij volwassenen (ouder dan 18 jaar)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 06 december 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018019524
Volgnummer	2018055479
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur	mw. P.K. Cheung
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Endocrien, Spijsvertering & Stofwisseling

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 8

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 11

2.1 Zoekstrategie 11

2.2 Databases & websites 11

2.3 Selectiecriteria 11

3 Resultaten 13

3.1 Resultaten literatuursearch 13

3.2 Gunstige effecten 13

3.3 Ongunstige effecten 17

3.4 Ervaring 18

3.5 Toepasbaarheid 18

3.6 Gebruiksgemak 19

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 19

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 21

4.1 Nieuw advies 21

5 Literatuur 23

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde klinische studies 25

Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 28

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van budesonide orodispergeerbare tablet bij de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) bij volwassenen, bij wie de behandeling met protonpompremmers niet of onvoldoende effectief is gebleken of onvoldoende wordt verdragen.

Budesonide orodispergeerbare tablet is daarbij vergeleken met budesonide viskeuze oplossing en fluticason inhalatie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat budesonide orodispergeerbare tablet een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van budesonide viskeuze oplossing en ten opzichte van fluticason inhalatie.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van budesonide orodispergeerbare tablet.

De gegevens van dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Eosinofiele oesofagitis (EoE) is een chronische, lokaal immuun-gemedieerde, ontsteking in de slokdarm met name door infiltratie van eosinofiele granulocyten in de slokdarmwand.^[1]

EoE wordt klinisch gekenmerkt door dysfunctie van de slokdarm (met name slikstoornissen) en endoscopische afwijkingen (ringvormige vernauwingen, witte exudaten etc). De diagnose wordt bevestigd door histologie wanneer veel eosinofiele granulocyten kunnen worden aangetoond in het biopt van de slokdarmwand. De aandoening komt voor bij kinderen en volwassenen. De gemiddelde leeftijd op het moment van diagnose in Nederland bedraagt doorgaans 37,5 jaar.^[2]

1.1.2 *Symptomen*

Bij volwassenen met EoE zijn dysfagie (70-80% van de patiënten), voedselimpactie (33-54% van de patiënten) de meest gemelde symptomen. Andere bijbehorende symptomen zijn brandend maagzuur, regurgitatie en pijn op de borst.^[1]

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De incidentie van EoE in Nederland is onderzocht in een studie op basis van histologische gegevens uit het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA).^[2] De incidentie is in de afgelopen 20 jaar snel gestegen: van 0,01 (95%BI: 0-0,02) in 1996 tot 2,07 (95%BI: 2,05-2,23) per 100.000 inwoners in 2015. De ziekte komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (OR 2,66; 95% BI: 2,10-3,36) en de incidentie is ook hoger bij volwassenen dan bij kinderen (OR 1,78; 95% CI 1,32-2,40). Onder aanname dat EoE een chronische, niet-fatale ziekte is die vooral jonge volwassenen treft, schatten de auteurs van de Nederlandse studie de prevalentie van EoE in 2015 op 12,8 (95% BI: 12,79-12,81) per 100.000 inwoners.^[2]

1.1.4 *Ernst*

Volgens de Europese richtlijn (UEG) heeft EoE een aanzienlijke invloed op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HR-QoL) van de patiënten, met schade aan hun sociaal en psychologisch functioneren.^[1]

Verder blijkt de ernst van de symptomen sterk gecorreleerd te zijn aan de impact op de HR-QoL.^[3]

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) is geen Nederlandse richtlijn beschikbaar.

In de Europese (UEG) richtlijn is vermeld dat patiënten met bevestigd EoE kunnen worden behandeld met een protonpompremmer (PPI), een lokaal corticosteroid of een eliminatie dieet.^[1] Echter, geen van de genoemde geneesmiddelen is geregistreerd voor EoE en de richtlijn geeft daarom ook geen eenduidige voorkeur aan een van de drie behandelopties.

Volgens de aanvrager heeft de klinische praktijk in Nederland wel een volgorde in de behandeling.^[4] De voorkeur gaat uit naar starten met een PPI: ongeveer de helft van de totale populatie met EoE kan hiermee adequaat behandeld worden (dossier fabrikant). Als tweede stap komt de lokale behandeling met corticosteroiden in

aanmerking. Hiervoor kunnen worden gebruikt:

- fluticason per inhalatie (dosisaerosol/ inhalatiepoeder), achter in de keel sprayen of
- budesonide viskeuze oplossing (BVS), verkregen door Entocort® (tablet voor klyasma) te suspenderen in water, en dan op te drinken.

Als de medicamenteuze behandelingen niet toereikend zijn om de klachten onder controle te brengen, dan kan een eliminatie dieet worden overwogen.

Het toepassen van protonpompremmers (eerste stap, voorkeursbehandeling), of fluticason inhalatie/budesonide viskeuze oplossing (tweede stap) kunnen daarom als gebruikelijke behandelingen bij EoE worden beschouwd.

1.1.6 *Budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®)*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) bij volwassenen (ouder dan 18 jaar).^[5, 6]

1.1.6.2 Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering is 2 mg budesonide: één (1 mg) tablet in de ochtend en één tablet in de avond.

Het tablet moet op de tong worden geplaatst en tegen de bovenzijde van de mond worden gedrukt, waar die zal oplossen. Daarna moet tenminste 30 minuten worden gewacht alvorens iets te eten/drinken of mondhygiëne uit te voeren.

De gebruikelijke duur van de behandeling is 6 weken. Voor patiënten die niet toereikend reageren tijdens deze 6 weken, kan de behandeling worden verlengd tot maximaal 12 weken.^[6]

Verder geeft de fabrikant aan dat er aanwijzingen zijn in de klinische praktijken voor een chronische onderhoudsbehandeling na 12 weken, met een dosering die lager is dan de aanbevolen dosering voor de geregistreerde toepassing. Ook in de Europese richtlijn is (UEG statement 27) het volgende te lezen: Bij patiënten die reageren op steroïden is langdurige therapie met lokale corticosteroïden effectief bij het handhaven van remissie bij een deel van de patiënten.^[1]

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Budesonide is een niet-gehalogeneerd glucocorticosteroïd, met voornamelijk een anti-inflammatoire werking.

1.1.6.4 Bijzonderheden

Het betreft een registratie als weesgeneesmiddel.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

Hoewel de fabrikant een vergoeding aanvraagt voor de volledige indicatie van Jorveza®, is de claim beperkter. Volgens de fabrikant is de plaats van budesonide orodispergeerbare tablet (BUL) tweedelijns, dat wil zeggen nadat de behandeling met protonpompremmers niet of onvoldoende effectief is gebleken of onvoldoende wordt verdragen. Een vergelijking van BUL met protonpompremmers is daarom niet aan de orde.

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) bij EoE vergeleken met budesonide viskeuze oplossing of met fluticason inhalatie?

- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*
Volwassen patiënten met EoE, bij wie de behandeling met protonpompremmers niet of onvoldoende effectief is gebleken of onvoldoende wordt verdragen.
- 1.2.3 *Interventie*
Budesonide orodispergeerbare tablet.
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*
Budesonide viskeuze oplossing of fluticason inhalatie.
- 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*
Klinische remissie (verdwijnen van symptomen), histologische remissie, bijwerkingen, kwaliteit van leven.
- 1.2.6 *Relevante follow-up duur*
Tenminste 12 weken.
- 1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*
Gerandomiseerd, direct vergelijkend onderzoek.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: (budesonide OR fluticason) AND (eosinophilic oesophagitis).

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library op 9 november 2018.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Publicaties zonder klinische resultaten
- Studies met kinderen en adolescenten (<18 jaar)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn geen nieuwe studies gevonden die niet in het dossier zijn opgenomen. De belangrijkste klinische studie (EOS-1 studie; NCT02434029) is nog niet gepubliceerd in een wetenschappelijke tijdschrift, informatie over deze studie is alleen te vinden via de EPAR van Jorveza®.^[5]

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 2.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 *Evidentie*

De belangrijkste klinische studie voor de registratie is de EOS-1 studie.^[5] In deze fase 3 RCT zijn volwassen patiënten met eosinofiele oesofagitis onderzocht die niet reageren op een behandeling met een protonpompremmer. Hierbij is budesonide orodispergeerbare tablet (BUL; Jorveza®) 2 maal per dag 1 mg direct vergeleken met placebo. De primaire uitkomstmaat van de EOS-1 studie (percentage patiënten met klinisch-pathologische remissie) is een samengestelde maat en bestaat uit histologische remissie (piek van <16 eosinofielen /mm² high power fields) en (nagenoeg) verdwijnen van symptomen. De resultaten van de primaire uitkomstmaat en de onderliggende parameters zijn hieronder aangegeven in tabel 1. Verder is in deze studie ook de kwaliteit van leven onderzocht met behulp van 2 instrumenten: Adult Eosinophilic Oesophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A) en modified Short Health Scale (modSHS). De resultaten van beide instrumenten zijn eveneens weergegeven in tabel 1.

Verder is nog een fase 2 studie beschikbaar waarin budesonide orodispergeerbare tablet (BUL; in 2 verschillende doseringen) wordt vergeleken met budesonide viskeuze oplossing (BVS) en met placebo.^[7] De resultaten van deze studie zijn getoond in tabel 2.

Tot slot zullen resultaten van een aantal systematische reviews worden getoond.

Tabel 1: Gunstige effecten van budesonide orodispergeerbare tablet (BUL; 2dd1mg; gedurende 6 weken) vergeleken met placebo bij patiënten met EoE. In de extensiefase (eenarmige fase 3 studie, behandelduur 6 of 12 weken) krijgen alle deelnemers de studiemedicatie (BUL).

	<i>EOS-1 studie (6 weken) [5]</i>			<i>EOS-1 extensiestudie [5]: BUL -> BUL (12 weken BUL) of placebo ->BUL (6 weken BUL)</i>																												
	<i>BUL (n =59)</i>	<i>placebo (n = 29)</i>	<i>p</i>	<i>BUL 12wk (n=23)</i>	<i>BUL 6wk (n=28)</i>																											
<i>1^e eindpunt: Klinisch- pathologische remissie</i>	57,6%	0%	<i>P<0,0001</i>	69,6%	78,6%																											
-histologische remissie	93,2%	0%	<i>P<0,0001</i>	82,6%	89,3%																											
-verdwijning symptomen	59,3%	13,8%	<i>P<0,0001</i>	73,9%	82,1%																											
<i>2^e eindpunt (kwaliteit van leven):</i>																																
EoE-QoL-A (gemiddelde van de overall scores)	Baseline: 2,26 Na 6 wk: 2,85	Baseline: 2,32 Na 6 wk: 2,56	Beide groepen n.s.																													
modSHS (met subschalen)																																
- symptoom belasting	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">BUL 1mg BID n = 59</th> <th colspan="2">Placebo n = 29</th> </tr> <tr> <th>Baseline</th> <th>Wk 6 (LOCF)</th> <th>Baseline</th> <th>Wk 6 (LOCF)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-sociale functie</td> <td>58 (23.5) [n=58]</td> <td>27 (27.1)</td> <td>55 (18.1)</td> <td>38 (25.1)</td> </tr> <tr> <td>-ziekte-gerelateerd zorgen</td> <td>55 (29.0)</td> <td>26 (27.1)</td> <td>46 (24.3)</td> <td>32 (23.1)</td> </tr> <tr> <td>-algemeen welzijn</td> <td>57 (26.4)</td> <td>37 (29.6)</td> <td>52 (26.8)</td> <td>44 (28.6)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>40 (23.3)</td> <td>24 (22.9)</td> <td>35 (29.0)</td> <td>26 (24.3)</td> </tr> </tbody> </table>		BUL 1mg BID n = 59		Placebo n = 29		Baseline	Wk 6 (LOCF)	Baseline	Wk 6 (LOCF)	-sociale functie	58 (23.5) [n=58]	27 (27.1)	55 (18.1)	38 (25.1)	-ziekte-gerelateerd zorgen	55 (29.0)	26 (27.1)	46 (24.3)	32 (23.1)	-algemeen welzijn	57 (26.4)	37 (29.6)	52 (26.8)	44 (28.6)		40 (23.3)	24 (22.9)	35 (29.0)	26 (24.3)		
BUL 1mg BID n = 59		Placebo n = 29																														
Baseline	Wk 6 (LOCF)	Baseline	Wk 6 (LOCF)																													
-sociale functie	58 (23.5) [n=58]	27 (27.1)	55 (18.1)	38 (25.1)																												
-ziekte-gerelateerd zorgen	55 (29.0)	26 (27.1)	46 (24.3)	32 (23.1)																												
-algemeen welzijn	57 (26.4)	37 (29.6)	52 (26.8)	44 (28.6)																												
	40 (23.3)	24 (22.9)	35 (29.0)	26 (24.3)																												
-sociale functie																																
-ziekte-gerelateerd zorgen																																
-algemeen welzijn																																

BUL: budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®)
EoE: eosinofiele oesofagitis
EoE-QoL-A: Adult Eosinophilic Oesophagitis Quality of Life (EoE-QoL-A)
modSHS: modified Short Health Scale

Tabel 2: Gunstige effecten van budesonide orodispergeerbare tablet (BUL) vergeleken met budesonide viskeuze oplossing (BVS) en placebo bij patiënten met EoE (fase 2 studie van 2 weken van Miehlike et al. 2016).^[7]

	BUL 2dd1mg (n =19)	BUL 2dd2mg (n=19)	BVS 0,4 mg/ml; 2dd5ml (n =19)	Placebo (n=19)	p
Histologische remissie (na 2 weken)	100%	94,7%	94,7%	0%	T.o.v. placebo P<0,0001 (bij alle 3 armen)

BUL: budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®)

BVS: budesonide viskeuze oplossing, bereid uit budesonide tablet voor klysma.

Er is geen onderzoek beschikbaar waarbij BUL direct wordt vergeleken met fluticason inhalatie. Daarom wordt een indirecte vergelijking gemaakt. Er zijn meerdere systematische reviews (SR) of meta-analyses gepubliceerd over lokaal corticosteroïden bij volwassenen met EoE. Hieronder worden de belangrijkste bevindingen uit 3 systematische reviews getoond.^[8-10]

Lipka 2016 ^[9]

De algehele methodologische kwaliteit van de 10 geïncludeerde studies was laag. De SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve*) gaf aan dat de protonpompremmer (esomeprazol) de grootste kans had om de beste behandeling te zijn voor het bereiken van histologische remissie en gemiddelde verandering in eosinofielen (respectievelijk 0,81 en 0,85), gevolgd door budesonide (respectievelijk 0,74 en 0,63) en fluticason (respectievelijk 0,5 en 0,5). Geen van de vergelijkingen toonde een statistisch significant verschil.

Systematic review with network meta-analysis: topical steroids vs. PPI for eosinophilic oesophagitis

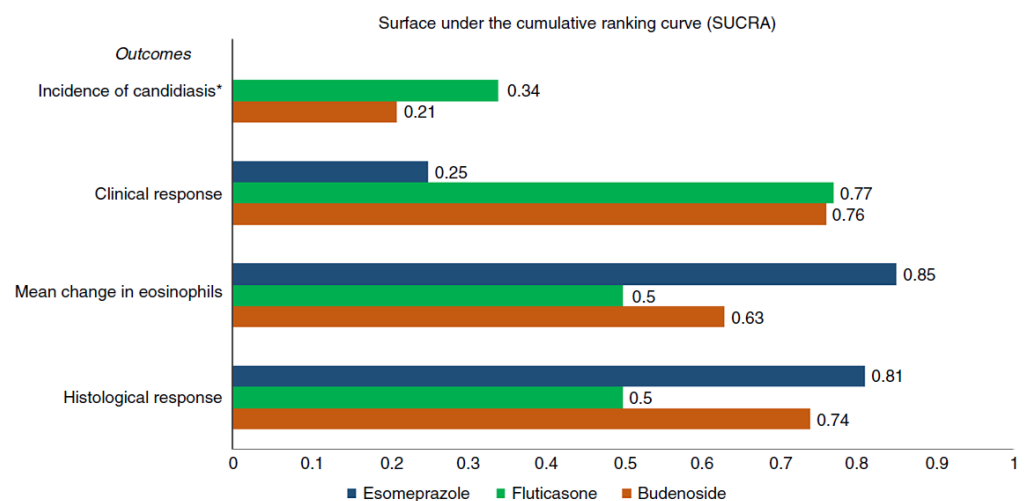


Figure 3 | Surface under the Cumulative Ranking Curve probabilities of competing treatments for EoE. The size of each bar corresponds to the probability of being best treatment for a specific outcome. The colour of the bar represents the specific treatment. The x-axis represents the probability of treatment and the y-axis denotes the specific outcome. *Esomeprazole studies did not report data on incidence of candidiasis.

Bron: Lipka et al.^[9]

Chuang 2016 [8]

In totaal werden zeven RCT's (226 patiënten) geïncludeerd. Topicale corticosteroïden waren geassocieerd met een significante verlaging van het aantal eosinofielen in de slokdarm in vergelijking met controle behandeling, hoewel aanzienlijke heterogeniteit tussen de onderzoeken werd waargenomen (gewogen gemiddelde van het verschil (WMD) -27,2, 95% BI: - 45,3 tot -9,1; I² = 56,2 %).

Figure 4 Forest plot of all randomized controlled trials comparing the effect of topical steroid therapy on the reduction in eosinophil counts, subdivided on the type of control. A significantly negative WMD indicates a significant reduction in eosinophil counts following topical steroid vs control treatment. WMD, weighted mean difference.

Clinical and Translational Gastroenterology

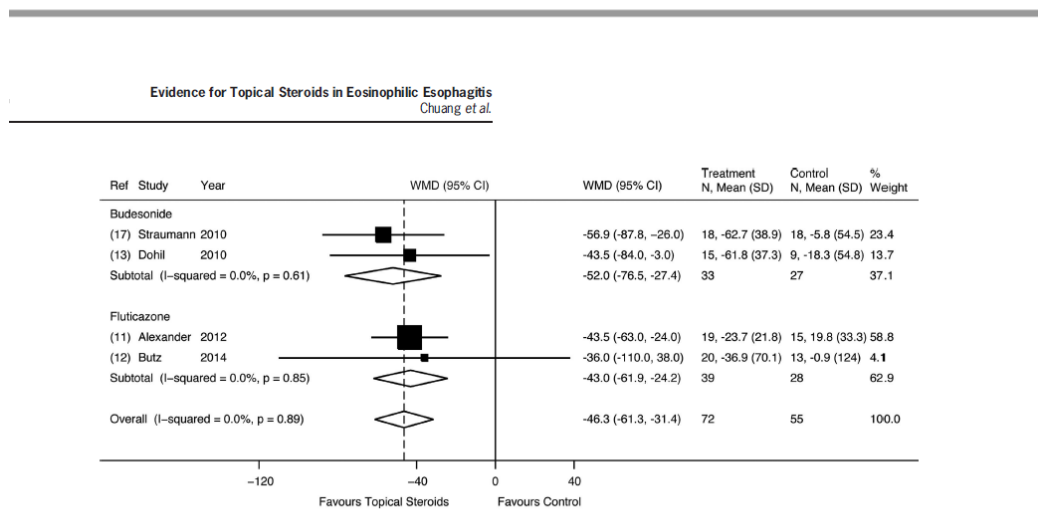


Figure 5 Forest plot of randomized controlled trials that excluded PPI responders comparing the effect of topical steroid therapy on the reduction in eosinophil counts, subdivided on the type of steroid. A significantly negative WMD indicates a significant reduction in eosinophil counts following topical steroid vs control treatment. WMD, weighted mean difference.

Bron: Chuang et al. [8]

Murali 2015 [10]

Vijf onderzoeken met 174 patiënten met EoE werden opgenomen in deze meta-analyse. Topicale fluticason werd toegediend in drie onderzoeken met 114 patiënten en topicale budesonide in twee onderzoeken met 60 patiënten. Patiënten behandeld met lokale steroïden hadden, in vergelijking met placebo, een hogere complete histologische remissie (OR 20,81; 95% BI: 7,03-61,63) en gedeeltelijke histologische remissie (OR 32,20, 95% BI: 6,82-152,04). Er was een trend naar verbetering van de klinische symptomen met lokale steroïden in vergelijking met placebo, maar deze bereikte geen statistische significantie (OR 2,72, 95% BI: 0,90-8,23).

3.2.2

Discussie

De vraagstelling voor deze beoordeling luidt: Wat is de therapeutische waarde van budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) bij EoE vergeleken met budesonide viskeuze oplossing of met fluticason inhalatie? Het gaat hierbij om volwassen patiënten met EoE, bij wie de behandeling met protonpompremmers niet of onvoldoende effectief is gebleken of onvoldoende wordt verdragen.

Er ontbreekt een fase 3 RCT waarbij budesonide orodispergeerbare tablet (BUL) direct wordt vergeleken met budesonide viskeuze oplossing (BVS) of met fluticason inhalatie. Daarom moet er een indirecte vergelijking worden gemaakt.

In de EOS-1 studie wordt het effect van BUL direct vergeleken met placebo. [5] Na 6

weken behandelen met BUL 2dd1mg is gevonden dat 57,6% van de patiënten de primaire uitkomstmaat (klinisch-pathologische remissie) bereikte. Bij de controlegroep met placebo is dat bij niemand het geval. Hieruit blijkt dat BUL werkzaam is voor het bereiken van de histologische remissie en het doen verdwijnen/verminderen van de symptomen.

Of de kwaliteit van leven hiermee is verbeterd is niet duidelijk op basis van de studie. Na 6 weken behandelen met BUL was de verbetering in de 4 subgroepen in de modSHS (symptoombelasting, sociale functie, ziekte-gerelateerde zorgen en het algemeen welzijn) klinisch relevant groter dan in de placebo groep. Maar via de EoE-QoL-A vragenlijst kan na 6 weken behandelen geen significant verschil worden aangetoond tussen de interventie groep versus de controle placebo groep.

In een beperkte, fase 2 studie met een korte follow-up duur van 2 weken is gebleken dat BUL (2 maal per dag 1 mg of 2 maal per dag 2 mg) even effectief is als BVS (0,4 mg/ml; 2 maal per dag 5 ml; medicatie bereid uit Entocort®, tablet voor klyasma) in het bereiken van histologische remissie bij volwassen patiënten met EoE.

Door het ontbreken van een rechtstreekse vergelijking moet BUL indirect worden vergeleken met fluticason inhalatie (en ook met BVS) op basis van systematische reviews en meta-analyses. Deze vergelijking kent echter belangrijke beperkingen. Variabiliteit met betrekking tot inclusiecriteria, gebruikte middelen (fluticason / budesonide), dagelijkse doseringen, duur van de behandeling (van 2 tot 12 weken), toedieningssysteem (ingeslikte puffjes van inhalatoren, suspensie, viskeuze suspensie, bruistabletten) en de definitie van histologische remissie (aantal eosinofielen per mm² high power fields) maakt een vergelijkende analyses tussen deze studies lastig. Een harde conclusie is daarom moeilijk te maken. Op basis van een indirecte vergelijking kan worden aangenomen dat lokale corticosteroiden (budesonide of fluticason) effectief zijn in het induceren van histologisch respons bij volwassen patiënten met EoE, in vergelijking met placebo. Er kan geen uitspraak worden gedaan of een van deze corticosteroiden effectiever is dan de andere. Vooralsnog komen wij tot de conclusie dat BUL en fluticason inhalatie even effectief is bij de behandeling van EoE bij volwassenen.

Ook de Europese richtlijn geeft geen voorkeur aan een van de lokale corticosteroiden.^[1]

3.2.3 *Conclusie*

Bij volwassen patiënten met EoE, bij wie de behandeling met protonpompremmers niet of onvoldoende effectief is gebleken of onvoldoende wordt verdragen, is budesonide orodispergeerbare tablet (BUL; Jorveza®) even effectief in het induceren van histologische remissie als budesonide viskeuze oplossing of met fluticason inhalatie.

3.3 **Ongunstige effecten**

3.3.1 *Evidentie*

Aangezien EoE een zeldzame aandoening is, zijn de gegevens over de veiligheid van Jorveza® bij EoE zeer beperkt. In de SmPC van Jorveza® is het volgende vermeld.^[6] Schimmelinfecties in de mond, keel en slokdarm waren de bijwerkingen die het vaakst zijn waargenomen in klinische studies met Jorveza®. In de klinische studie EOS-1 hadden in totaal 10/87 patiënten (11,5%) die werden blootgesteld aan Jorveza® vermoede schimmelinfecties die gepaard gingen met klinische symptomen. In bijna alle gevallen gaat het om een schimmelinfectie met lichte

intensiteit en bij één patiënt is een matig ernstige intensiteit gemeld. Het totale aantal infecties bedroeg 33; ze kwamen voor bij 27 van de 87 patiënten (31%). Bij het gebruiken van Jorveza® is oesofageale candidiasis zeer vaak als bijwerking gemeld. Overigens is een toegenomen risico op infectie een bekende bijwerking van corticosteroiden. Bij een lokale toepassing van corticosteroid is de kans op een lokale infectie uiteraard ook hoger.

Het toepassen van fluticason inhalatie voor EoE is niet geregistreerd. Voor de behandeling van astma COPD met fluticason inhalator (Flixotide® inhalator) is oropharyngeale candidiasis ook een zeer vaak voorkomende bijwerking.^[11]

Het toepassen van budesonide viskeus (bereid vanuit Entocort® klysma) bij EoE is eveneens niet geregistreerd. In de korte studie van Miehke (2 weken; totaal 76 patiënten) zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld.^[7] Er is 1 patiënt die budesonide viskeus gebruikte en de behandeling heeft gestaakt door oedeem aan de lippen (hersteld na 2 dagen zonder interventie). De meest voorkomende bijwerking is lokale longinfectie. Dit komt voor bij beide corticosteroiden en beide toedieningsvormen met budesonide.

3.3.2

Conclusie

Dus de ongunstige effecten van budesonide orodispergeerbare tabletten komen overeen met die van budesonide viskeus of fluticason inhalatie (lokale corticosteroiden) en zijn inherent aan de corticosteroid werking.

3.4

Ervaring

De ervaring met budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) is beperkt. De ervaring met budesonide tablet voor klysma en met fluticason inhalatie is weliswaar ruim, maar dat betreft een andere toepassing dan bij EoE. De ervaring van deze middelen bij EoE is beperkt.

Tabel 3: Ervaring met budesonide orodispergeerbare tablet vergeleken met budesonide viskeuze oplossing en fluticason inhalatie voor de indicatie EoE.

	<i>budesonide orodispergeerbare tablet</i>	<i>budesonide viskeuze oplossing en fluticason inhalatie</i>
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	X
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		

3.4.1

Conclusie

De ervaring met budesonide orodispergeerbare tablet, budesonide viskeuze oplossing, en fluticason inhalatie bij EoE is beperkt.

3.5

Toepasbaarheid

De genoemde middelen zijn allen lokale corticosteroiden. Er zijn geen relevante verschillen in de toepasbaarheid.

3.5.1

Conclusie

De toepasbaarheid van de genoemde middelen zijn vergelijkbaar.

3.6

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Budesonide orodispergeerbare tablet is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van budesonide orodispergeerbare tablet vergeleken met budesonide viskeuze oplossing en fluticason inhalatie

	<i>budesonide orodispergeerbare tablet</i>	<i>budesonide viskeuze oplossing</i>	<i>fluticason inhalatie</i>
Toedieningswijze	Lokaal. Het tablet moet op de tong worden geplaatst en tegen de bovenzijde van de mond worden gedrukt.	Lokaal. Entocort® (tablet voor klysma) suspenderen in water, en dan op drinken.	Lokaal. Achter in de keel sprayen
Toedieningsfrequentie	2 maal per dag	2 maal per dag	1-2 maal per dag

3.6.1

Conclusie

Het gebruiksgemak van de genoemde middelen zijn vergelijkbaar.

3.7

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij volwassen patiënten met EoE, bij wie de behandeling met protonpompremmers niet of onvoldoende effectief is gebleken of onvoldoende wordt verdragen, heeft budesonide orodispergeerbare tablet een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van budesonide viskeuze oplossing en ten opzichte van fluticason inhalatie. Deze lokale corticosteroiden zijn even effectief in het induceren van histologische remissie en de ongunstige effecten van deze middelen verschillen niet wezenlijk van elkaar.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Nieuw advies

Bij de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE) heeft de therapie met een protonpompremmer de voorkeur: ongeveer de helft van de totale populatie met EoE kan hiermee adequaat worden behandeld.

Als de behandeling met protonpompremmers niet of onvoldoende effectief is gebleken of onvoldoende wordt verdragen, kan een lokale behandeling met budesonide orodispergeerbare tablet of met fluticason inhalatie (off-label) worden toegepast. De behandelingsduur is 6 weken en kan verlengd worden tot maximaal 12 weken. Er is geen bewijs voor een onderhoudsbehandeling langer dan 12 weken.

5 Literatuur

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults (+supplementary data). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335-58.
2. Warners MJ, de Rooij W, van Rhijn BD, et al. Incidence of eosinophilic esophagitis in the Netherlands continues to rise: 20-year results from a nationwide pathology database. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30.
3. Mukkada V, Falk GW, Eichinger CS, et al. Health-Related Quality of Life and Costs Associated With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 495-503.e8.
4. van Rhijn BD, Smout AJ and Bredenoord AJ. Eosinofiele oesofagitis: een vaak gemiste oorzaak van dysfagie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156: A4716.
5. EMA. EPAR Jorveza. 2018. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=jorveza
6. EMA. SmPC Jorveza. 2018. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=jorveza.
7. Miehke S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016; 65: 390-9.
8. Chuang MY, 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.
9. Lipka S, Kumar A, Miladinovic B, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness of topical steroids vs. PPIs for the treatment of the spectrum of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 663-73.
10. 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* 2016; 31: 1111-9.
11. CBG. SmPC Flixotide 250 inhalator CFK-vrij, aerosol 250 microgram/dosis. 1994. Geraadpleegd via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,16214.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde klinische studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
EOS-1 studie, (NCT02434029) [1]	fase 3 RCT, dubbel blind, 6 weken follow-up. ITT	88	volwassen patiënten met EoE die niet reageren op PPI.	BUL (n=59) vs placebo (n=29)	Klinisch-pathologische remissie, samengesteld uit: histologische remissie en verdwijning van symptomen ----- kwaliteit van leven (modSHS en EoE-QoL-A)
EOS-1, extensie studie [1]	Openlabel, eenarmige vervolgstudie, met non-responders en patiënten in placebo groep uit de initiële studie. (verlenging met 6 weken, dus max 12 wkn behandelen).	51		Eenarmig studie met BUL alleen	Klinisch-histologische remissie (na 6 of 12 weken behandelen). Onderliggende parameters: histologische remissie (H) en verdwijning van symptomen
Miehlke 2016 (NCT02280616) [2]	Fase 2 studie, 2 weken	76		BUL 2dd1mg (n=19), of BUL 2dd2mg (n=19), of BVS (n=19), of placebo (n=19)	Histologische remissie
<p>BUL: budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®) BVS: budesonide viskeuze oplossing, bereid uit budesonide tablet voor klysma</p>					

Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA [³]	18-01-2018	Samenvatting van de productkenmerken budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®)
EMA [¹]	18-01-2018	European Public Assessment Report (EPAR) budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®)
United European Gastroenterology (UEG) [⁴]	2017	Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults.

Literatuur

¹ EMA. EPAR Jorveza. 2018. Geraadpleegd via

https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=jorveza

² Miehlike S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. Gut 2016; 65: 390-9

³ EMA. SmPC Jorveza. 2018. Geraadpleegd via

https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=jorveza.

⁴ Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults (+supplementary data). United European Gastroenterol J 2017; 5: 335-58.