

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 79-2022/V1/24102022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de budesónida comprimidos bucodispersables (Jorveza®) en el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis eosinofílica

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica, local e inmunomediada, caracterizada por disfunción esofágica y que, de forma característica, muestra un infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos¹.

Aunque en los años 80 algunos autores interpretaron la presencia de eosinófilos como un marcador de enfermedad por reflujo gastroesofágico², no fue hasta los años 90 cuando se describió como una entidad propia con sus características clínicas e histológicas^{3,4}.

En la EEO se produce una respuesta inmunitaria adaptativa, que conlleva un deterioro de la barrera epitelial, originado por factores genéticos, reflujo gastroesofágico o alimentos. Esta respuesta inflamatoria anómala, con el tiempo se hace crónica e induce fibrosis local. Los síntomas varían según la edad del diagnóstico. Mientras que los niños se ven afectados por síntomas inespecíficos, en los adultos predominan síntomas más característicos, como disfagia e impactación de los alimentos. Se ha relacionado con asma y con otras patologías de origen alérgico ya que un alto porcentaje de afectados presenta alguna condición atópica como rinitis alérgica, dermatitis atópica o alergia alimentaria⁵.

La enfermedad influye en la calidad de vida del paciente, si bien no está asociada a una modificación de la esperanza de vida⁶.

En Estados Unidos de América⁷ la EEO es la causa más frecuente de disfagia en niños y adultos jóvenes. Un estudio realizado en España entre 2007 y 2016⁸ mostró una incidencia media anual de 8,09/100.000 habitantes y una prevalencia de 81,73/100.000 habitantes, siendo esta última mayor en hombres. Ya que el conocimiento científico de la patología se ha desarrollado en las últimas décadas, es posible que la EEO esté infradiagnosticada⁹. De hecho en Europa existen reportes de prevalencia de hasta 56 casos/100.000 habitantes⁵.

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad son: inducir y mantener la remisión de la inflamación eosinofílica (con un conteo de eosinófilos infiltrados por debajo de 15 eosinófilos/mm² por campo de gran aumento), para disminuir la sintomatología, prevenir las complicaciones y así, mejorar la calidad de vida de los pacientes¹⁰.

Las opciones terapéuticas actuales incluyen fármacos utilizados al margen de las indicaciones aprobadas en las fichas técnicas o de forma experimental, como pueden ser:

inhibidores de la bomba de protones, corticosteroides sistémicos y tópicos (fluticasona y budesónida, esta última disponible como fórmula magistral) e inmunomoduladores (azatioprina, terapias biológicas como dupilumab, y antileukotrienos como montelukast). Otras opciones de tratamiento incluyen intervenciones dietéticas y procedimientos endoscópicos (dilatación esofágica en fases más avanzadas). La dilatación endoscópica no es una terapéutica antiinflamatoria, debería utilizarse siempre con otra terapéutica con actividad antiinflamatoria, es útil para resolver las secuelas fibróticas de una EEO evolucionada y con riesgos asociados a la técnica para el paciente (la dilatación consiste en producir un desgarro esofágico)¹¹. La elección del tratamiento debe tener en cuenta el fenotipo de la EEO (inflamatoria vs. fibroestenótica)¹², las características clínicas del paciente, la preferencia y la tolerancia al tratamiento, así como criterios económicos y la experiencia disponible.

Se presentan en la Tabla 1 (anexo) las características de estas opciones terapéuticas.

BUDESÓNIDA COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (JORVEZA®)

Budesónida comprimidos bucodispersables (Jorveza®) está indicado para el tratamiento de la EEO en adultos mayores de 18 años¹³. Se presenta en forma de comprimidos buscodispersables de 0,5 mg y de 1 mg. El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado por un médico especialista en el diagnóstico y tratamiento de la EEO.

Hasta el momento, la duración contemplada en la ficha técnica del medicamento era de 6 a 12 semanas para el tratamiento de inducción de la remisión de la EEO activa. Ahora, se presentan nuevos datos para extender la duración del tratamiento a largo plazo, es decir, para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad.

La dosis diaria recomendada para inducir la remisión de la EEO es 2 mg (1 mg en la mañana y 1 mg en la noche). La duración de esta etapa del tratamiento usualmente es de seis semanas. En los pacientes que no han respondido adecuadamente durante estas seis semanas, el tratamiento puede ser prolongado hasta un máximo de 12 semanas.

Para el tratamiento de mantenimiento de la EEO, la dosis diaria habitualmente recomendada es 1 mg (0,5 mg en la mañana y 0,5 mg en la noche). En función de los requerimientos clínicos

individuales, por ejemplo, en pacientes con un largo historial de enfermedad y/o alto grado de inflamación esofágica en su estado de enfermedad aguda, se recomienda 2 mg/día (1 mg dos veces al día (BID)).

Budesónida comprimidos bucodispersables (Jorveza®) fue designado como medicamento huérfano por la Comisión Europea en agosto de 2013 y en enero de 2018 se decidió mantener dicha calificación¹⁴. La autorización de comercialización se valoró a través de un procedimiento acelerado.

Farmacología.

La budesónida es un glucocorticoide de alta potencia que actúa principalmente a nivel local en la vía antiinflamatoria uniéndose al receptor de glucocorticoide. En el tratamiento de la EEO, la budesónida inhibe en el epitelio esofágico la secreción estimulada por antígenos de diversas moléculas que actúan como señales proinflamatorias tales como la linfopoyetina estromal tímica, la interleuquina 13 y la eotaxina 3, lo cual resulta en una reducción significativa del infiltrado eosinofílico en el esófago¹³.

Tras la administración del medicamento, la budesónida presenta una absorción sistémica del 9%⁶. El metabolismo de la budesónida está disminuido en los pacientes con EEO comparado con los sujetos sanos lo que da lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de budesónida⁵.

Eficacia.

Para ampliar la indicación de budesónida comprimidos bucodispersables al tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la remisión de la EEO, el estudio principal fue el ensayo BUL-2/EER (identificador en EudraCT 2014-001485-99 e identificador en ClinicalTrials.gov NCT02493335). Se trata de un estudio diseñado en 6 fases⁵:

- Fase de screening o selección: de una a seis semanas de duración;
- Fase de inducción abierta: todos los sujetos incluidos reciben tratamiento de inducción para la EEO con budesónida 1 mg BID durante seis semanas;
- Fase de doble ciego: se corresponde con el ensayo pivotal¹⁵ de fase III, aleatorizado en proporción 1:1:1, multicéntrico y controlado con placebo. En esta fase se evaluó la eficacia y seguridad a las 48 semanas de dos dosis diferentes de comprimidos bucodispersables de budesónida, 0,5 mg BID (equivalente a reducción de dosis) y 1 mg BID (se mantiene la misma dosis), frente a placebo BID (retirada del tratamiento).
- Fase de re-inducción abierta: los pacientes que recaen en la fase doble ciego vuelven a recibir el tratamiento de inducción con budesónida comprimidos bucodispersables 1 mg BID hasta 6 semanas;

- Fase de extensión abierta: se incluyen los pacientes que logran la remisión al final de las fases de doble ciego y de re-inducción. El tratamiento es budesónida 0,5 mg BID (con incremento óptimo a 2 x 0,5 mg BID), hasta 96 semanas de duración.
- Fase de seguimiento: después de la última visita de tratamiento de cualquier fase del estudio, se hace seguimiento de los pacientes durante cuatro semanas para valorar la seguridad.

Los datos presentados en la solicitud de autorización para la ampliación de indicación no incluyen los resultados correspondientes a las fases abiertas de re-inducción y de extensión, ya que no se han reportado todavía. A continuación se resumen las características y resultados de la fase doble ciego (parte pivotal del estudio).

Los pacientes incluidos en el ensayo debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- edad adulta: 18-75 años;
- diagnóstico clínico patológico confirmado de EEO, refractaria al tratamiento con IBP, según los criterios establecidos¹⁶;
- remisión clínico-patológica, bien en la visita fin de tratamiento del estudio BUL-1/EEA, o bien en la visita fin de tratamiento de la fase de inducción abierta del BUL-2/EER. Estos dos criterios fueron inclusivos para definir la remisión:
- remisión histológica y resolución de los síntomas definidos como disfagia ≤ 2 en la *Numerical Rating Scale NRS*
y
- dolor al tragar ≤ 2 en la *NRS* en cada día de los últimos siete días anteriores a la visita de fin de tratamiento.

Los criterios de exclusión para participar en la fase doble ciego fueron:

- pacientes con sospecha clínica y/o endoscópica de enfermedad por reflujo gastroesofágico, acalasia, esófago con esclerodermia o esclerosis sistémica;
- antecedentes de cirugía esofágica en cualquier momento o de procedimientos de dilatación esofágica en las últimas visitas anteriores a la visita 1;
- presencia de otras causas clínicamente relevantes distintas a la EEO para la eosinofilia esofágica, cualquier enfermedad esofágica concomitante y enfermedad gastrointestinal relevante;
- antecedentes de cáncer en los últimos cinco años;
- tratamiento con terapias sistémicas o tópicos que pudieran afectar la evaluación de las variables primarias y secundarias (no estaba permitido el uso de otros corticoides tópicos por vía oral, glucocorticoides sistémicos, inmunosupresores o fármacos biológicos; el tratamiento concomitante con IBP debía permanecer estable).

La variable primaria fue el porcentaje de pacientes sin fracaso al tratamiento en la semana 48 o en la visita fin de tratamiento. El fracaso al tratamiento se definió como cualquiera de los siguientes criterios:

- Recaída clínica: presentar disfagia o dolor al tragar en los últimos siete días con una gravedad de ≥ 4 puntos en la escala NRS (0-10) para cada síntoma, confirmada por una gravedad ≥ 4 puntos al menos un día durante la semana siguiente en la escala NRS (0-10) para cada síntoma, en cualquiera de las visitas;
- Recaída histológica: conteo de eosinófilos infiltrados ≥ 48 eosinófilos/mm² por campo de gran aumento en la visita de la semana 48 o en la de fin de tratamiento;
- Haber presentado una impactación alimentaria que hubiera requerido una intervención endoscópica;
- Haber requerido una dilatación endoscópica;
- Retirada prematura por cualquier motivo.

Las variables secundarias, medidas igualmente en la visita de la semana 48 o de fin de tratamiento fueron:

- Porcentaje de pacientes con recaída histológica;
- Cambio medio en el número de eosinófilos infiltrados/mm² por campo de gran aumento desde la visita basal;
- Porcentaje de pacientes con recaída clínica, definida por los criterios mencionados anteriormente;
- Porcentaje de pacientes que presentaron una impactación alimentaria, la cual requirió intervención endoscópica, o que precisaron dilatación endoscópica;
- Porcentaje de pacientes con una puntuación ≤ 20 en el Índice de Actividad de la EEO – Paciente Reportada (EESAI-PRO, por sus siglas en inglés);
- Porcentaje de pacientes en remisión completa de la enfermedad.

Las variables relacionadas con la calidad de vida tuvieron carácter exploratorio.

En el estudio se incluyeron 297 pacientes en total. De ellos, 66 habían participado con anterioridad en el ensayo BUL-1/EEA y se aleatorizaron directamente para asignarles tratamiento en la fase doble ciego. De los 231 pacientes restantes, que no habían participado en el ensayo BUL-1/EEA, 181 pasaron a la fase de inducción abierta y recibieron al menos una dosis del medicamento en investigación. Los otros 50 no se incluyeron en dicha fase por considerarse fallos de screening. Para la transición a la fase de doble ciego se seleccionaron 138 pacientes. Por lo tanto, un total de 204 (138 + 66), fueron incluidos en la fase de doble ciego. Todos ellos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis del medicamento en investigación, por lo que fueron incluidos en el grupo de análisis total-doble ciego.

Las principales características basales de los pacientes incluidos fueron: la mayoría eran hombres (82,8%), caucásicos (100%), con una media de edad (\pm DE) de 36 años

(\pm 10,6; rango: 18-69), con una media de años (\pm DE) desde el diagnóstico de 3,9 años (\pm 3,5; rango: 0,2-19,2) y con una media de años (\pm DE) desde el inicio de los primeros síntomas de 11,4 años (\pm 8,76) y una mediana de 9,2 años; rango: 0,3-42,7).

Ambas dosis de budesónida comprimidos bucodispersables (0,5 mg y 1 mg BID) han demostrado superioridad frente a placebo para la variable primaria. Un número significativamente mayor de pacientes del grupo de budesónida 0,5 mg BID (73,5%) y del grupo de budesónida 1 mg BID (75,0%) estaban libres de fracaso terapéutico en la semana 48, en comparación con el placebo (4,4%). La diferencia entre el grupo de budesónida 0,5 mg BID y el grupo de placebo, con respecto a la proporción de pacientes sin fracaso al tratamiento en la semana 48 fue del 69,1% (IC 97,5%: 55,89%; 82,34%) con un valor de $p < 0,0001$. Esto demuestra la superioridad estadísticamente significativa de budesónida 0,5 mg BID, frente a placebo, para el mantenimiento de la remisión clínico-patológica en pacientes adultos con EEO. Asimismo, la diferencia estimada entre budesónida 1 mg BID y el grupo placebo con respecto a la proporción de pacientes sin fracaso al tratamiento en la semana 48 fue del 70,6% (IC 97,5%: 57,56%; 83,61%), con un valor de $p < 0,0001$. (Ver tabla 2).

Sobre las variables secundarias, analizadas jerárquicamente, todas ellas demostraron una superioridad estadísticamente significativa frente a placebo ($p < 0,0001$) para ambas dosis de budesónida comprimidos bucodispersables. El 89,7% de los pacientes del grupo placebo presentó recaída histológica, frente al 13,2% del brazo de budesónida 0,5 mg BID y al 10,3% del brazo de budesónida 1 mg BID. En cuanto al cambio en el número de eosinófilos infiltrados/mm² por campo de gran aumento, los valores fueron 262 (IC95%: 208,4 - 315,5), 38 (IC95%: 10,0 - 65,3) y 21 (IC95%: 5,0 - 36,7) Para los grupos placebo, budesónida 0,5 mg BID y 1 mg BID respectivamente. La proporción de recaída clínica fue del 10,3% y del 7,4% en los grupos de tratamiento de 0,5 mg y 1 mg, frente a una tasa del 60,3% en el grupo placebo. En cuanto al mantenimiento de la remisión según la EESAI-PRO, se consiguió en el 72,1% y 73,5% de los grupos de tratamiento activo de 0,5 mg y 1 mg, y en el 20,6% del grupo placebo. Finalmente, el porcentaje de pacientes en remisión completa fue del 39,7% en el grupo budesónida 0,5 mg BID, del 53% en el de 1 mg BID, pero del 0,0% en el grupo placebo.

Seguridad

Los datos de seguridad analizados durante el programa de desarrollo clínico del medicamento proceden de los ensayos clínicos e incluyen los estudios a corto plazo y los de largo plazo. En total, 368 sujetos (31 voluntarios sanos y 337 pacientes con EEO) recibieron al menos una dosis de budesónida. De ellos, 318 pacientes con EEO estuvieron expuestos a los comprimidos bucodispersables.

Durante la fase abierta de inducción, según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés), los eventos adversos más frecuentemente reportados pertenecen

a la categoría “infecciones e infestaciones” (22,7%), siendo la candidiasis oral, faríngea y la esofágica, los eventos adversos más frecuentes en la población con tratamiento activo (proporción de pacientes que presentaron candidiasis esofágica: 17.6 % en grupo de 1 mg cada 12 horas, 13.2% en el grupo de 0,5 mg cada 12 horas, 0 % en grupo placebo), mientras que no se observó ningún evento de este tipo en el grupo placebo. Durante esta fase no hubo que interrumpir ningún tratamiento por efectos adversos en los dos grupos de tratamiento con budesónida. Durante el tratamiento a largo plazo (tanto en la fase de doble ciego como en la fase de extensión abierta), los investigadores no recibieron instrucciones de investigar eventos de candidiasis (especialmente esofágica) con el mismo rigor que en el estudio a corto plazo. A pesar de este hecho, no se observó que la frecuencia global de tales acontecimientos haya aumentado, pese a una duración más larga del estudio BUL-2/EER en comparación con los datos presentados anteriormente. La segunda categoría SOC a la que pertenecían los eventos adversos más reportados durante esta fase fue la de “trastornos gastrointestinales” (22,1%), con una amplia gama de afecciones funcionales, pero también con la aparición poco frecuente de gastritis erosiva y úlcera gástrica.

En concordancia con lo anterior, en la fase doble ciego los eventos adversos relacionados con el tratamiento más reportados fueron infecciones e infestaciones (58,8% pacientes del grupo budesónida 0,5 mg BID, 55,9% budesónida 1 mg BID y 33,8% placebo BID) y trastornos gastrointestinales (27,9%, 33,8% y 14,7% respectivamente en cada grupo).

Adicionalmente, se observaron eventos adversos tales como cefalea (que se había observado en los estudios a corto plazo), trastornos del sueño, mareos, disgeusia, ojo seco, tos, sequedad de garganta, erupción cutánea, urticaria y sensación de cuerpo extraño.

También hubo eventos adversos relacionados con el potencial efecto sistémico de los corticosteroides, en relación con la disminución del cortisol sérico, que ocurrió en 4 pacientes (2 del grupo budesónida 0,5 mg BID y dos del grupo budesónida 1 mg BID).

La mayoría de los eventos adversos (y reacciones adversas medicamentosas) observados fueron de intensidad leve. Solo se produjeron dos eventos adversos graves durante el transcurso de la fase abierta de inducción y la fase de doble ciego del ensayo presentado. Tras la revisión de los detalles de estos casos, se concluye que en ninguno de ellos se puede extraer una conclusión clara sobre la relación con el fármaco del estudio. No hubo ninguna muerte durante el estudio.

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas o de otro tipo.

La seguridad y eficacia de pacientes menores de 18 años, de edad avanzada y embarazadas, no ha sido evaluada. No se han presentado análisis en subpoblaciones o en poblaciones especiales.

Valoración del beneficio clínico.

La EEO es una enfermedad crónica que no pone en peligro la vida, ni disminuye la esperanza de vida, pero afecta la calidad de vida de los pacientes y puede causar complicaciones a largo plazo, como fibrosis esofágica, impactación de alimentos o la necesidad de dilatación esofágica endoscópica, lo que puede conducir a repetidas hospitalizaciones¹⁷⁻¹⁸. La complicación “rotura o perforación esofágica” es relativamente frecuente y potencialmente grave, que puede complicarse con mediastinitis y sepsis. Además, puede requerir con frecuencia cirugía esofágica.

Budesónida comprimidos bucodispersables es un tratamiento, que reduce los síntomas y complicaciones de la EEO de manera estadísticamente significativa, aunque no se ha demostrado convenientemente su impacto en la calidad de vida (solo en variables exploratorias)¹⁹⁻²⁰.

Actualmente se dispone de budesónida viscosa oral como fórmula magistral, por lo que el valor terapéutico de budesónida comprimidos bucodispersables (Jorveza[®]), más allá de ser el primer medicamento de fabricación industrial autorizado para la indicación, es cuestionable.

DISCUSIÓN

Actualmente la EEO está calificada como una enfermedad rara, sin embargo, la prevalencia está en aumento e incluso existen reportes¹² en los que se supera el límite establecido para considerarla como tal.

El abordaje actual de la EEO cuenta con diversas estrategias terapéuticas que tienen como objetivo inducir y mantener la remisión de la inflamación eosinofílica por debajo de 15 eosinófilos/mm² por campo de gran aumento, controlar los síntomas para mejorar la calidad de vida y prevenir y tratar las complicaciones. La EEO es tratada con enfoques dietéticos (eliminando alérgenos específicos que causan la EEO), tratamientos farmacológicos (eliminando los eosinófilos directamente o interrumpiendo las vías de señalización que perpetúan la inflamación) y tratamientos para tratar las complicaciones (dilatación esofágica)¹⁶. En cuanto a los tratamientos dietéticos, dado que los antígenos alimentarios están implicados en la patogénesis de la EEO^{21,22}, la modificación de la dieta es el único enfoque terapéutico dirigido a la causa de la enfermedad y está desprovisto de efectos adversos. La supresión prolongada en la dieta de los alimentos desencadenantes puede conducir a una remisión clínica e histológica sostenida¹². Las estrategias para identificar los alimentos desencadenantes, para inducir y mantener la remisión consisten en dieta elemental, dieta de eliminación empírica y dieta de eliminación guiada por pruebas de alergia alimentaria¹². Sin embargo, su aplicación clínica se ve afectada por la complejidad de los procedimientos, los costes y el escaso cumplimiento²³.

Sobre el enfoque farmacológico, los tratamientos descritos en las guías clínicas para inducir la remisión de la EEO incluyen los inhibidores de la bomba de protones (IBP), corticoides tópicos, corticoides sistémicos e

inmunomoduladores¹⁶, aunque ninguno de estos medicamentos está autorizado para esta indicación según las fichas técnicas.

El uso de los IBP se recomienda habitualmente como primera opción¹², en dosis de 20-40 mg de omeprazol o un IBP equivalente BID. Basándose en su perfil de seguridad de larga duración y facilidad de administración, los pacientes pueden preferir comenzar con esta forma de tratamiento antes de probar los corticoides o las dietas de eliminación. Cabe destacar que la comparación directa de la eficacia de los IBP y otros tratamientos médicos o dietéticos de la EEO es limitada porque, hasta el momento, la mayoría de los ensayos en la EEO han excluido a los pacientes con eosinofilia esofágica que respondían a IBP²⁴. Se han reportado datos que indican que los IBP conducen a la remisión clínica e histológica hasta en el 50% de los pacientes pediátricos y adultos. Lucendo et al.²⁵ en una revisión sistemática y metaanálisis que incluía 11 estudios prospectivos con 619 pacientes, reportó que el tratamiento con IBP produjo una respuesta clínica en el 60,8% (IC 95%, 48,38%-72,2%; I² = 80,2) y una remisión histológica en un 50,5% (IC 95%, 42,2%-58,7%; I² = 67,5) de los pacientes.

Existen publicados numerosos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el uso corticoides tópicos (fluticasona y budesónida) en diferentes presentaciones farmacéuticas (suspensión, viscosa). Los resultados de estos estudios sugieren que los corticoesteroides tópicos mejoran la inflamación eosinofílica²⁶⁻²⁹ en la fase de inducción de remisión de la enfermedad. Sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios en las dosis, la duración de los tratamientos, el tipo de corticoesteroides administrados y los métodos de administración, limitan en gran medida un análisis comparativo¹². En cuanto a la mejora de los síntomas durante el tratamiento con corticoides en comparación con el placebo, los estudios han mostrado resultados contrastados²⁶.

En relación con budesónida comprimidos recubiertos, la eficacia en esta fase de inducción de remisión de la EEO se pone de manifiesto en el ensayo clínico pivotal BUL-1/EEA, con una duración del tratamiento de hasta 12 semanas⁶. Rokkas et al.³⁰ en un metaanálisis reciente reportan que la budesónida comprimidos bucodispersables es el tratamiento más eficaz y por lo tanto el tratamiento óptimo para inducir la remisión de la EEO.

Se ha documentado que los corticoides sistémicos son eficaces, pero suelen asociarse a altas tasas de efectos adversos sistémicos. Las guías de práctica clínica no recomiendan claramente el uso de corticosteroides sistémicos y aconsejan evitarlos¹².

Recientemente se ha postulado el papel de fármacos inmunomoduladores, como los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la EEO. La mayoría de estos fármacos se utilizan en enfermedades alérgicas mediadas por Th², y se postulan como potenciales modificadores de la enfermedad. Sin embargo, actualmente los datos disponibles son escasos.

En cuanto tratamiento de mantenimiento de la EEO, su abordaje óptimo no ha sido bien establecido. En aquellos

pacientes que no mantienen las restricciones dietéticas o en los que no se ha identificado un factor desencadenante, los corticoides tópicos se podrían utilizar a la mínima dosis para que el paciente permanezca asintomático³¹.

La budesónida comprimidos bucodispersables en ambas dosis (0,5 mg BID y 1 mg BID) ha demostrado superioridad frente a placebo en el ensayo pivotal BUL-2/ERR, que evaluó la eficacia y tolerabilidad del medicamento en mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EEO refractarios a IBP¹⁵.

Un número significativamente mayor de pacientes del grupo de budesónida 0,5 mg/ BID y del grupo de budesónida 1 mg/ BID estaban libres de fracaso terapéutico en la semana 48, en comparación con el placebo. Los resultados de casi todas las variables tanto la primaria (porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico tras 48 semanas de tratamiento) como las secundarias (recaída histológica, cambio en el pico de eosinófilos, recaída clínica, recaída en el índice de actividad de esofagitis eosinofílica (*EEsAI-PRO*) y remisión completa de la enfermedad) han mostrado una superioridad estadísticamente significativa sobre el placebo para ambas dosis del medicamento en investigación. Los resultados demuestran que la budesónida comprimidos bucodispersables es eficaz en el tratamiento de mantenimiento de la EEO. Sin embargo, a la hora de interpretar los resultados hay que tener en cuenta que 7 de los pacientes incluidos recibían algún tratamiento prohibido para la EEO (se desconoce cuáles y a qué dosis) y que el 18,1% mantuvieron el tratamiento con IBP de forma concomitante.

El perfil de seguridad budesónida comprimidos bucodispersables y los riesgos específicos asociados a la administración de glucocorticosteroides se consideran conocidos y descritos exhaustivamente en la literatura. Sin embargo, se ha confirmado el potencial efecto de causar infecciones fúngicas del tracto gastrointestinal superior pero no se ha podido verificar el riesgo de un aumento relevante de estas infecciones en el tratamiento a largo plazo. Por el contrario, la tasa de ocurrencia de estos eventos parecía estar en el mismo nivel que en los estudios a corto plazo presentados anteriormente. No obstante, se esperan los resultados del estudio de extensión para su evaluación (fase de reintroducción abierta y de extensión abierta).

Otros eventos adversos identificados como riesgos son efectos bien conocidos de la budesónida (cefalea) o podrían estar relacionados con la influencia de las altas concentraciones de budesónida en el esfínter inferior del esófago o el estómago, en relación con los casos observados de náuseas, dispepsia, así como de enfermedad por reflujo.

Entre las limitaciones que presenta el estudio está la ausencia de datos en población pediátrica y la escasa representatividad de pacientes mayores de 65 años⁸. En concreto, no se ha desarrollado un programa clínico en la población pediátrica, teniendo en cuenta que la incidencia y la prevalencia de la EEO en este grupo son equiparables a las de la población adulta. La experiencia del uso de budesónida en población pediátrica es muy limitada por la calidad de la evidencia y la heterogeneidad de los resultados. No se han establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento con

budesónida comprimidos bucodispersables en menores de 18 años, por lo que se ha autorizado a partir de esa edad. Actualmente, se encuentra en marcha un ensayo clínico en esta población (12-17 años) (EudraCT No.: 2017-003737-29).

Otra de las limitaciones es que no se identificó la pauta mínima efectiva de budesónida comprimidos bucodispersables para mantener la EEO en remisión, ya que las dos dosis evaluadas alcanzaron unos porcentajes de respuesta similares en las variables evaluadas, lo que no excluye que dosis inferiores a 0,5 mg BID puedan mantener la eficacia. Actualmente se encuentra en marcha un estudio que está evaluando el tratamiento de remisión de EEO con budesónida comprimidos bucodispersables 0,5 mg dos veces al día de manera continua frente a manera intermitente, para comprobar si tomar una dosis menor consigue resultados clínicos equivalentes a largo plazo.

Hasta la fecha, sólo se dispone de datos comparativos de budesónida comprimidos bucodispersables frente a placebo tras 48 semanas, lo que representa una duración de tratamiento demasiado corta en esta enfermedad crónica, que progresa lentamente a lo largo de los años. Por lo tanto, no se ha demostrado el beneficio del tratamiento de mantenimiento a largo plazo en la prevención de secuelas como fibrosis esofágica o estenosis con impactación alimentaria, ya que aparecen más tardíamente en el tiempo.

Por otra parte, también existe incertidumbre respecto al beneficio de la administración de este tipo de tratamiento de mantenimiento de manera continua frente a la administración intermitente. Hay un estudio en marcha para documentar este aspecto²⁰.

En el ensayo pivotal, budesónida comprimidos bucodispersables no se ha comparado con el tratamiento más utilizado actualmente, la budesónida preparada como fórmula magistral en forma de solución viscosa o gel.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los resultados sobre la remisión histológica y el hecho de que los pacientes mantuvieron un estado de mejoría de síntomas en un porcentaje elevado, en comparación con los pacientes tratados con placebo, se puede considerar que budesónida comprimidos bucodispersables es eficaz para el tratamiento a largo plazo de pacientes con EEO refractaria a IBP, y cuenta con un perfil de seguridad conocido. Sin embargo, se desconoce la eficacia relativa de budesónida comprimidos bucodispersables en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de mantenimiento de la EEO.

CONCLUSIÓN

Budesónida comprimidos bucodispersables ha sido autorizado para el tratamiento de inducción y de mantenimiento de la remisión clínico-patológica de esofagitis eosinofílica en adultos (mayores de 18 años).

En el tratamiento de inducción, los datos del ensayo clínico pivotal mostraron 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).

En los pacientes que han alcanzado la remisión tras 6 semanas de inducción, el ensayo clínico fase III BUL-2/EER para el tratamiento de mantenimiento, mostró superioridad de eficacia de budesónida comprimidos bucodispersables frente a placebo, observándose significativamente una mayor proporción de pacientes que estaban libres de fracaso terapéutico en la semana 48.

La eficacia de budesónida por vía oral, confirmada por este estudio, ya estaba evidenciada por revisiones sistemáticas y metaanálisis, y por ello las guías clínicas de manejo de la patología recomiendan su uso, para lo que se dispone de una formulación magistral (budesónida viscosa).

Pese a que existen otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que se utilizan en la EEO, budesónida comprimidos bucodispersables no se ha comparado frente a otras alternativas.

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

Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron las infecciones y las infestaciones como son la candidiasis oral, faríngea y la esofágica., en la mayoría de los casos de carácter leve, lo que está en consonancia con el perfil de seguridad de budesónida conocido hasta la fecha.

Los pacientes incluidos en estos estudios eran adultos refractarios a los IBP, por lo que se considera que budesónida comprimidos bucodispersables puede ser una opción terapéutica para el tratamiento de la EEO (en fase de inducción de la remisión y en fase de mantenimiento de la remisión) en pacientes adultos refractarios a IBP.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

Tras emitirse por parte de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia (DGCBSSNSYF) resolución de no financiación, en el año 2022, para el medicamento JORVEZA® (budesonida) en el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis eosinofílica (EEO) y, 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-estenosante: 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. Gomez Torrijos E, Gonzalez-Mendiola R, Alvarado M, Avila R, Prieto-Garcia A, Valbuena et al. Eosinophilic Esophagitis: Review and Update. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Oct 9;5: 247.
2. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* (1995)109:1503–12.
3. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. (1993) 38:109–16.
4. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr*. (1994) 124:1419–29.
5. European Public Assessment Report for Jorveza®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de budesónida (Jorveza®) en esofagitis eosinofílica. 25 de octubre de 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-budesónida-Jorveza.pdf?x83555>
7. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, Bonis PA. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. (2011)52:300–6.
8. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United European Gastroenterol J*. 2018 Feb;6(1):29-37. doi: 10.1177/2050640617705913. Epub 2017 Apr 21. PMID: 29435311; PMCID: PMC5802667. Molina-Infante J and Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 41–47.
9. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Chio TD, Bronzini F, Tolone S, et al. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Jan 31;14:1756284820980860.
10. Greenberg S, Chang NC, Corder SR, Reed CC, Eluri S, Dellon ES. Dilation-predominant approach versus routine care in patients with difficult-to-treat eosinophilic esophagitis: a retrospective comparison. *Endoscopy*. 2021 doi: 10.1055/a-1493-5627.
11. 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. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335–358.
12. Ficha técnica de Jorveza®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171254008/FT_1171254008.html
13. Orphan designation for budesonide for the treatment of eosinophilic oesophagitis. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131181>
14. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L et al. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;159:1672–1685.
15. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):3-20.e6.
16. Lucendo AJ et al. Systematic review: health-related quality of life in children and adults with eosinophilic oesophagitis-instruments for measurement and determinant factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(4):401-409.
17. Klinnert MD et al. Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol*
18. Arias-González L, et al. Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: A systematic review on clinical presentation, management and outcomes. *Dig Liver Dis*. 2020;52(3):245-252
19. Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Summary. Jorveza. Septiembre 2020. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/jorveza_09092020_summary_ct18757_18588.pdf
20. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016; 71: 611–620.
21. de Bortoli N, Penagini R, Savarino E, et al. Eosinophilic esophagitis: update in diagnosis and management. Position paper by the Italian Society of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy (SIGE). *Dig Liver Dis* 2017; 49: 254–260.
22. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 759–766.
23. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of

- eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 May; 124(5):416-423.
24. Lucendo AJ, Arias Á, 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 Jan;14(1):13-22.
 25. 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: 1111–1119.
 26. 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.
 27. Tan ND, Xiao YL and Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015; 16: 431–442.
 28. 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.
 29. Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. *J Clin Gastroenterol.* 2021 May-Jun 01;55(5):400-410.
 30. Bonis PAL, Gupta SK. Treatment of eosinophilic esophagitis. *UpToDate* [Internet, citado septiembre 2021].
 31. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la SEFH. PN budesónida viscosa 0,125 mg/ml gel oral. Revisado en marzo 2021.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Gustavo Centeno. Farmacólogo clínico. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Nodos de la red REvalMed: Enfermedades raras (no oncológicas) y terapias avanzadas. Subnodo Enfermedades Raras No Oncológicas.

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

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Patología Digestiva y la Alianza General de Pacientes, Asociación Española de Esofagitis Eosinofílica (AEDESEO), el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características de las alternativas disponibles para el tratamiento de la EEO.

Características de las alternativas disponibles para el tratamiento de la EEO.					
Nombre	Omeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Propionato de Fluticasona	Dupilumab	Budesónida³¹	Budesónida
Presentación	Comprimidos	Suspensión para inhalación	Solución Inyectable en jeringa precargada	Solución oral viscosa/gel (fórmula magistral)	Comprimidos bucodispersables
Posología	20-40 mg /12h	Inducción: 880-1760 mcg/día Mantenimiento: 440- 880 mcg/día	300 mg /quincenal	< 10 años: 1mg/día > 10 años y adultos: 2mg/día	Inducción: 1 mg BID (hasta 12 semanas) Mantenimiento: 0,5-1 mg BID
Indicación aprobada en FT	No	No	No	No	Sí
Efectos adversos	Cefalea, diarrea, dolor abdominal	Candidiasis orofaríngea, cefalea, ronquera, irritación de garganta, contusiones	Reacciones en el lugar de la inyección, conjuntivitis, blefaritis, herpes oral.	Cefalea, diarrea, dolor abdominal	Candidiasis, cefalea, trastornos gastrointestinales,
Utilización de recursos	Dispensación en oficina de farmacia	Dispensación en oficina de farmacia	Dispensación en Servicios de Farmacia Hospitalaria	Elaboración en oficinas de farmacia y Servicios de Farmacia Hospitalaria	Dispensación en oficinas de Farmacia
Conveniencia	Vía oral	Vía oral	Inyección subcutánea	Vía oral. Conservación en frigorífico.	Vía oral
Otras características diferenciales	Experiencia en inducción y mantenimiento. No se ha validado la dosis ni la duración del tratamiento.	Experiencia en inducción y mantenimiento. Revisiones sistemáticas y meta análisis con gran heterogeneidad	Estudios en marcha. Anticuerpo monoclonal anti-IL-4	Caducidad: 3 meses.	No indicado en niños

Tabla 2. Resultados de la variable principal de eficacia de la fase pivotal del estudio BUL-2/EER.

Resultados de la variable principal de eficacia de la fase pivotal del estudio BUL-2/EER								
Variable principal evaluada	Budesónida 0,5 mg BID	Budesónida 1,0 mg BID	Placebo	RAR (IC 97,5%) Budesónida 0,5 mg BID	RAR (IC 97,5%) Budesónida 1,0 mg BID	p	NNT (IC 97,5%*) Budesónida 0,5 mg BID	NNT (IC 97,5%*) Budesónida 1 mg BID
Número de pacientes (%) sin fracaso terapéutico tras 48 semanas de tratamiento (<i>full analysis set</i>)	50/68 (73,5%)	51/68 (75,0%)	3/68 (4,4%)	69,1% (55,89%; 82,34%)	70,6% (57,56%; 83,61%)	< 0,0001	1 (1; 2)	1 (1; 2)
Número de pacientes (%) sin fracaso terapéutico tras 48 semanas de tratamiento (<i>per protocol</i>)	45/56 (80,4%)	48/60 (80,0%)	3/57 (5,3%)	75,1% (61,47%; 88,72%)	74,7% (61,40%; 88,08%)	< 0,0001	1 (1; 2)	1 (1; 2)

(*) Herbert R. Confidence Interval Calculator (2013). <https://pedro.org.au/english/resources/confidence-interval-calculator> . Acceso en Septiembre 2021.