

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

CICLESONIDA

INTRODUCCIÓN

Ciclesonida (CIC) es otro glucocorticoide para el tratamiento del asma por vía inhalatoria. Se trata de un profármaco que como novedad tiene escasa actividad biológica y se administra una vez al día, generalmente. Sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas están mejoradas respecto a sus antecesores. Aunque autorizado en nuestro país en 2009 por un procedimiento europeo de reconocimiento mutuo de autorizaciones, cuenta con una autorización original en el Reino Unido desde 2004.

INDICACIONES¹

Tratamiento de control del Asma Persistente (AP) en adultos y adolescentes de 12 años en adelante.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

CIC se administra por vía inhalatoria en una dosis única diaria de 160 mcg (CIC160 1/d), por la noche preferentemente.

Esta dosis puede reducirse hasta 80 mcg una vez al día (CIC 80 1/d) para el mantenimiento de pacientes escogidos. Mientras que en caso de asma grave puede aumentarse hasta 320 mcg dos veces al día (CIC 320 2/d) (640 mcg/d). Debe tenerse en cuenta, no obstante, que la única presentación comercializada en nuestro país (160 mcg/dosis) puede no ajustarse, o hacerlo con dificultad, a estos requerimientos.

En cualquier caso, la dosis de CIC debe ajustarse individualmente hasta conseguir mantener un buen control del asma con la dosis mínima necesaria.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal o hepática, y no se recomienda su uso en menores de 12 años debido a que los datos de seguridad y eficacia son insuficientes.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

El mecanismo de acción de CIC en el asma, como ocurre con el resto de glucocorticoides inhalados (GCI) se desconoce, aunque su eficacia se relaciona con sus propiedades inhibitorias sobre multitud de células y mediadores celulares implicados en la respuesta inmune y las acciones antiinflamatorias que éstas provocan.

CIC se encuentra en solución en el dispositivo de inhalación, esto favorece que se liberen aerosoles muy finos que alcanzan mejor los pulmones (el 52% de la dosis liberada en sujetos sanos). Una vez allí, las esterasas titulares hidrolizan CIC para dar C21-des-metilpropionil-ciclesonida (des-CIC), un metabolito activo con mucha mayor afinidad por el receptor glucocorticoide que su precursor, que se conjuga con lípidos en los pulmones para ser después liberado poco a poco y conseguir una mayor retención en el tejido pulmonar. La biodisponibilidad absoluta de des-CIC tras una inhalación es baja, y a ella no contribuye la vía oral debido a la escasa absorción oral y al elevado metabolismo de primer paso que padece CIC. CIC y des-CIC se unen a las proteínas plasmáticas en un 99%. El 83% de des-CIC se metaboliza en el citocromo P450 (CYP isoenzima 3A4), para finalmente ser excretado vía bilis por las heces (67%) y la orina (20%). La vida media de des-CIC fue de 6 a 7 horas.

EFICACIA CLÍNICA¹

La mayoría de estudios clínicos que han valorado la eficacia de CIC han sido ensayos de búsqueda de dosis, de corta duración <12 semanas-, que cubrieron el espectro completo de la gravedad del AP. Las dosis eficaces de CIC se establecieron frente a placebo (PLA), pero CIC también se evaluó frente a comparadores activos como Beclometasona (BEC), Budesonida (BUD) o Fluticasona (FLU) en distintos ensayos de no inferioridad complementarios. Las variables principales de eficacia fueron, entre otras, medidas de función pulmonar como los cambios medios experimentados tanto en el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1) como en el Flujo Espiratorio Máximo (FEM) matinal. Nos centraremos en los ensayos que incluyeron CIC 160 mcg 1/d (CIC 160 1/d). Las dosis se expresarán en mcg de medicamento liberados realmente por el inhalador (dosis real) en el caso de CIC, mientras que las del resto de GCI se refieren a la dosis nominal.

Estudios frente placebo

La eficacia de CIC 160 1/d se justificó con pacientes con **AP de leve a moderada**, en 6 ensayos multicéntricos, paralelos y doble ciego²⁻⁶, que se extendieron 12 semanas (menos uno³) y que contaron con pacientes ≥ 12 años (salvo uno de 18-75⁵).

Los cambios en el FEV1 fue la variable principal de eficacia en cuatro de ellos, de los cuales 2 se publicaron conjuntamente². En los otros dos, los

pacientes, o no recibieron GCI en los últimos 30 días antes de ser aleatorizados³, o entraron en la fase ciega de tratamiento estabilizados con GCI (400-800/d BUD-BEC ó 200-500/d FLU)⁴.

El cambio en el FEM matinal como variable principal de eficacia se empleó en los 2 ensayos restantes. Los pacientes, antes de ser distribuidos al azar en los grupos de tratamiento, continuaron durante 2 semanas su tratamiento con GCI en uno de los ensayos⁵, mientras que en el otro recibieron durante 4 semanas un tratamiento estándar con GCI (BEC 400/d)⁶.

Estos estudios mostraron que CIC 160 1/d era capaz de mantener o mejorar el FEV1 o el FEM significativamente, según se tratara de pacientes tratados previamente con GCI o no. Y además, que esos cambios en la función pulmonar eran significativamente mejores que los obtenidos con PLA.

FEV1				
Estudios	Tratamiento (n)	Inicial (l)	Cambio (l)	Dif. (CIC-PLA)
Pearlman ²	PLA (249)	2,45	0,17	
	CIC80 1/d (257)	2,42	0,28	0,12
	CIC160 1/d (250)	2,40	0,29	0,13
	CIC320 1/d (255)	2,48	0,31	0,14
Berger ³ 16 sem No GCI	PLA (177)	2,45	0,06	
	CIC160 1/d (173)	2,54	0,19	0,12
	CIC80 2/d (170)	2,49	0,30	0,24
	CIC80 2/d-CIC160 1/d (171)	2,39	0,19	0,13
Meltzer ⁴ Sí GCI	PLA (147)	2,63	-0,12	
	CIC160 1/d (150)	2,64	0,01	0,14
	CIC80 2/d (149)	2,67	0,07	0,19

FEM por la mañana		
Estudios	Tratamiento (n)	Cambio (l/min)
Chapman ⁵	PLA (110)	-28,1
	CIC160 1/d (107)	<-5, (estimado)
	CIC640 1/d (112)	<-1, (estimado)
Adachi ⁶ (n=311)	PLA	-24,95
	CIC80 1/d	+4,23
	CIC160 1/d	+3,75
	CIC320 1/d	-0,40

Las dosis de CIC 1/d se administraron normalmente por la mañana. El uso preferentemente por la tarde se estableció a partir de un estudio que comparó la administración matinal frente a la vespertina de CIC 160 1/d. Este ensayo demostró que aunque ambas pautas fueron eficaces en el control del asma, no eran equivalentes. La administración por la tarde mejoró la FEM matinal (30 l/min) de una manera más pronunciada y consistente que por la mañana (por 3 l/min)⁷.

La eficacia de CIC 160 1/d en pacientes con **AP grave** no se estudió convenientemente. El único ensayo que probó dicha dosis en estos pacientes lo hizo para valorar la respuesta de CIC 320 2/d (CIC 640/d). En esas condiciones, CIC 320 2/d superó numéricamente a CIC 160 1/d en diversos parámetros relacionados con la función pulmonar, pero las diferencias no alcanzaron la significación estadística. No obstante, CIC 320 2/d redujo la frecuencia de exacerbaciones de forma significativa⁸.

Queda por resolver la relación dosis-respuesta y la frecuencia de la dosis. En general, las diferencias observadas en las variables que miden la función pulmonar entre las distintas dosis de CIC fueron pequeñas, aunque dosis mayores parecieron mostrar mejores resultados en función de la gravedad del AP^{9, 10}. Por otra parte, mientras en Europa la pauta aprobada fue CIC 1/d, la FDA se posicionó claramente a favor CIC 2/d (de 80 a 320 mcg) porque su eficacia era significativamente superior⁹.

Estudios frente comparador activo

CIC no fue inferior a otros GCI cuando se emplearon dosis nominales comparables (1:1)¹². La eficacia de CIC 160 1/d resultó ser comparable a FLU 100 2/d en 3 ensayos¹³⁻¹⁵, y a BUD 200 2/d en 1¹⁶. Sin embargo, en la mayoría de las comparaciones se emplearon dosis muy altas de GCI, alejadas de las dosis recomendadas. Y cuando se acercaron a dosis medias no se enfrentaron a CIC 160 1/d.

EFFECTOS ADVERSOS¹

CIC provocó reacciones adversas en el 4% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, la mayoría débiles. Entre las que ocurrieron con más frecuencia que con PLA figuran las siguientes: (>1/1000, <1/100) mal sabor de boca, ardor, irritación, inflamación o sequedad en el lugar de administración, ronquera, tos tras la administración, exantema, eczema y broncoespasmo paradójico.

CIC ofrece una ventaja de seguridad respecto a otros GCI en ensayos a corto plazo. En particular, ha demostrado una reducción significativa del 75 % de la candidiasis oral respecto a FLU a dosis comparables (1:1)¹².

Los efectos sistémicos comunes a los GCI (síndrome de Cushing, manifestaciones de hipercortisolismo, insuficiencia suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma) son dosis dependientes y se relacionan con la cantidad de medicamento circulante. Por tanto su incidencia crece cuando se emplean a dosis elevadas y durante largos períodos de tiempo. En este sentido, CIC ha demostrado en diversos ensayos que no afecta a la producción total diaria de hormonas corticosteroides, al crecimiento en niños y a la formación o resorción ósea.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

CIC esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, y no está indicada para el tratamiento de broncoespasmos graves, de otros episodios agudos de asma y de síntomas agudos del asma.

Por otra parte, debe evitarse el uso concomitante de CIC con inhibidores potentes de la CYP 3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir o nelfinavir), y administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o infecciones fúngicas, víricas o bacterianas, así como en la transferencia de una terapia corticoidea oral a una inhalada, aunque en este caso, no queda claro la pauta a emplear.

Durante el tratamiento debe vigilarse la respuesta adrenal, el crecimiento

en niños y adolescentes, la densidad mineral ósea en personas con factores de riesgo de fractura ósea, y los cambios en la visión o el aumento de la presión intraocular.

INTERACCIONES¹

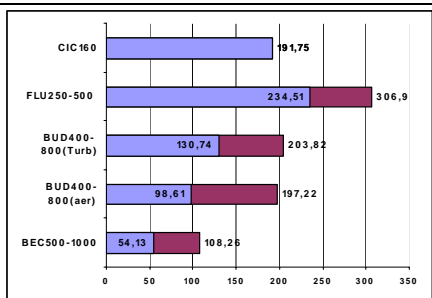
Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo hepático de des-CIC, aumentando su exposición sistémica. Pero des-CIC parece no tener capacidad para inhibir o inducir el metabolismo de otros medicamentos metabolizados en CYP, ni para producir interacciones relacionadas con su elevada unión a proteínas plasmáticas.

CONCLUSIONES

- CIC es un GCI que ha demostrado su eficacia en AP frente a PLA y que ha resultado ser tan eficaz como FLU y BUD cuando se administran en dosis similares (1:1), todo ello en ensayos de corta duración. Pero su eficacia a largo plazo no se ha establecido suficientemente en cuanto a exacerbaciones del asma, hospitalizaciones y mejoras en calidad de vida de los pacientes.
- Las propiedades de CIC, exclusivas o mejoradas respecto a sus antecesores (profármaco poco activo, transformación en el lugar de acción, retención tisular, escasa biodisponibilidad oral y elevada unión a proteínas plasmáticas) junto a su presentación en solución, parecen conferir un perfil de seguridad favorable respecto a otros GCI, que sin embargo, sólo se ha demostrado clínicamente en cuanto a la disminución de los efectos adversos locales propios de los GCI (candidiasis oral).
- La administración en una toma única diaria así como la menor incidencia de efectos adversos locales puede mejorar la adherencia al tratamiento. Sin embargo, su precio, superior a otras alternativas, la ausencia de datos de eficacia y seguridad a largo plazo, y la incertidumbre que rodea a la pauta y dosis a emplear según la situación clínica del paciente hace que CIC suponga una APORTACIÓN MODESTA al arsenal terapéutico existente.

COSTE TRATAMIENTO DÍA DOSIS RECOMENDADA

Principio Activo	Presentación (PVP€)	Dosis mcg*			Coste/año (€) Dosis Media
		Baja	Media	Alta	
CICLESONIDA: Alvesco®	160 mcg 60 dosis (31,52)	80	160	640	191,75
BECLOMETASONA: Beclio Asma®; Becloforte®; Becotide®	50/250 mcg 200 dosis (3,36/14,83;18,25)	200-500	500-1000	1000-2000	54,13-108,26
BUDESONIDA: Budesonida Aldo® Pulmicort®	Aerosol 100/200 mcg 120 dosis (11,26/16,21)	200-400	401-800	801-1.600	98,61-197,22
	Turbuhaler 100 mcg 200 dosis (19,71)				130,74-203,82
FLUTICASONA: Flixotide®; Flusonal®; Inalacor®; Trialona®	Aerosol 50/250 mcg 120 dosis (15,42 / 50,45)	100-250	251-500	501-1.000	234,51-306,90
	Accuhaler 100/500 mcg 60 dosis (15,42 / 50,45)				



*SEPAR Gema 2009. Guía española para el manejo del asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica Alvesco 160 mcg. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedem.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70372&formato=pdf&formulario=FICHAS>
2. Pearlman DS, Berger WE, Kerwin E, Laforce C, Kundu S, Banerji D. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005;116(6):1206-12.
3. Berger WE, Kerwin E, Bernstein DI, Pedinoff A, Bensch G, Karafilidis J. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in subjects with mild-to-moderate asthma not currently using inhaled corticosteroids. Allergy Asthma Proc. 2009;30(3):304-14.
4. Meltzer EO, Korenblat PE, Weinstein SF, Noonan M, Karafilidis J. Efficacy and safety evaluation of ciclesonide in mild-to-moderate persistent asthma previously treated with inhaled corticosteroids. Allergy Asthma Proc. 2009;30(3):293-303.
5. Chapman KR, Patel P, D'Urzo AD, Alexander M, Mehra S, Oedekoven C, Engelstätter R, Boulet LP. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. Allergy. 2005;60(3):330-330.
6. Adachi M, Ishihara K, Inoue H, Kudo K, Takahashi K, Morita Y, Masuda K, Takada Y, Kato R, Miyamoto T. Efficacy and safety of once-daily inhaled ciclesonide in adults with mild to moderate asthma: a double-blind, placebo-controlled study. Respirology. 2007;12(4):566-72.
7. Postma DS, Sevette C, Martinat Y, Schlösser N, Aumann J, Kafé H. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. Eur Respir J. 2001;17(6):1083-8.
8. Bateman ED, Chung D, Lapa e Silva J, Göhring UM, Schäfer M, Engelstätter R. Randomized comparison of ciclesonide 160 and 640 microg/day in severe asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(3):489-98.
9. Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Alvesco (Ciclesonide) Inhalation Aerosol. Company: Nycomed US Inc. Application No.: 021658. Approval Date: 1/10/2008. Disponible en URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/021658s000TOC.cfm.
11. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonida versus placebo para el asma crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
12. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonida versus otros esteroides inhalados para el tratamiento del asma crónica en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
13. Knox A, Langan J, Martinot JB, Gruss C, Häfner D. Comparison of a step-down dose of once-daily ciclesonide with a continued dose of twice-daily fluticasone propionate in maintaining control of asthma. Curr Med Res Opin. 2007;23(10):2387-94.
14. Magnussen H, Hofman J, Staneta P, Lawo JP, Hellwig M, Engelstätter R. Similar efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with persistent asthma. J Asthma. 2007;44(7):555-63.
15. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Györi Z, Rybacki C, Middle MV, Escher A, Engelstätter R. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2006;19(6):404-12.
16. Niphadkar P, Jagannath K, Joshi JM, Awad N, Boss H, Hellbardt S, Gadgil DA. Sir H.N. Comparison of the efficacy of ciclesonide 160 microg QD and budesonide 200 microg BID in adults with persistent asthma: a phase III, randomized, double-dummy, open-label study. Clin Ther. 2005;27(11):1752-63.

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S. y Val Carrascón, M^a I.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 846-10-006-2