

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA INFORME DE EVALUACIÓN CICLESONIDA

Principio activo	CICLESONIDA
Nombre comercial y presentaciones	▲ ALVESCO [®] (Nycomed GmbH) 160 mcg/inhalación solución para inhalación, 60 inhalaciones (32,78 €)
Grupo terapéutico	R03BA: Antiasmáticos: Glucocorticoides
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Reconocimiento mutuo
Fecha de autorización	Marzo 2009
Fecha de comercialización	Noviembre 2010
Fecha de evaluación	Julio 2011

INDICACIONES ¹

Tratamiento del control del asma persistente en adultos y adolescentes (>12 años).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La ciclesonida es un glucocorticoide que una vez inhalado por la boca se convierte enzimáticamente en los pulmones en un metabolito activo (C21-des-metilpropionil-ciclesonida) que posee una gran actividad antiinflamatoria.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad por vía oral de la ciclesonida y su metabolito activo es insignificante (<0,5% para la ciclesonida; <1% para el metabolito activo). Según un análisis por gammagrafía, la sedimentación pulmonar en sujetos sanos es del 52%. La fijación a proteínas plasmáticas de ciclesonida y su metabolito activo es del 98-99%.

Las esterasas en los pulmones hidrolizan a la ciclesonida en su metabolito biológicamente activo, principalmente. El análisis enzimológico de otros metabolismos realizados en microsomas hepáticos humanos mostró que este compuesto se metaboliza fundamentalmente a metabolitos inactivos

hidroxilados por la catálisis de la CYP3A4. Se excreta por vía fecal (67%), la excreción vía bilis es la principal ruta de eliminación.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dosis recomendada en adultos y adolescentes: 160 mcg/día en 1 sola dosis preferentemente por la noche.

Según ficha técnica, en algunos pacientes, una reducción de dosis a 80 mcg una vez al día puede ser una dosis de mantenimiento efectiva, aunque en el momento de la publicación de este informe todavía no están comercializadas las presentaciones de 40 mcg y 80 mcg.

Los síntomas mejoran a las 24h de iniciar el tratamiento. Una vez logrado el control del asma debe individualizarse el tratamiento y utilizar la menor dosis eficaz.

Vía de administración: inhalador dosificador presurizado. Puede utilizarse con cámara AeroChamber Plus.

Sobredosis: El riesgo de aparición de efectos tóxicos es bajo. Voluntarios sanos toleraron bien la inhalación de 2.880 mcg en dosis única. No es necesario aplicar ningún tratamiento específico.

En tratamientos crónicos, no se puede descartar que dosis superiores a la recomendada provoque cierto grado de insuficiencia suprarrenal.

EFICACIA CLÍNICA

Se seleccionaron para el análisis aquellos estudios que comparaban la ciclesonida con un corticoide inhalado en pacientes con asma ≥ 12 años.

Del total de 11 ensayos clínicos controlados (ECA) se descartaron 3 por presentar una calidad metodológica deficiente (escala de Jadad < 3).

Características de los estudios:

Todos los estudios fueron de no inferioridad a excepción de un ECA de superioridad². Los valores límites de no inferioridad, en la mayoría de los estudios, fueron $-0,200L$ para el FEV_1 y el FVC_1 y $-25l/min$ para el PEF. La duración de los estudios fue de 12 semanas. Las variables principales fueron el cambio en los valores espirométricos, en el registro diario del PEF y/o el control sintomático del asma. Se excluyeron aquellos estudios con variables principales distintas a las anteriores. Las exacerbaciones se registraron sólo en 5 estudios^{2, 3, 4, 5, 6}, aunque con gran variabilidad en la definición de criterios (requerimiento de corticoides orales, incremento de la dosis del corticoide inhalado, incremento de la dosis de salbutamol, adición de otra medicación distinta a la de rescate).

En la mayoría de los estudios los pacientes presentaron asma leve-moderada. La edad media de los participantes fue entre 29-46 años excepto en el de Vermeulen et al⁶ **¡Error! Marcador no definido.** que fue de 14 años.

La ciclesonida se comparó con budesonida en 5 ECA y en los restantes con fluticasona. En 4 estudios^{4, 6, 7, 8} la dosis de ciclesonida fue superior a la recomendada en la ficha técnica.

La proporción de dosis entre la ciclesonida y la budesonida fue de 1:1^{4, 7} y de 1:2^{3, 6}. En el estudio de Hansel et al⁸ hubo 2 ramas de tratamiento con ciclesonida y la proporción fue de 1:4 y 1:1.

En los estudios frente a fluticasona^{2, 5, 9} la proporción fue de 1:1 y en el estudio de Magnussen et al⁵ hubo otra rama de tratamiento con ciclesonida en proporción 1:2. En uno de los estudios la ciclesonida se administró a dosis variables y la fluticasona a dosis fija².

Ciclesonida vs budesonida:

1. Cambio en las variables espirométricas (FEV₁, FVC, PEF) y del registro diario del PEF

Los valores espirométricos obtenidos en 4 de los ECA^{3, 4, 6, 8} indican la no inferioridad de ciclesonida frente a budesonida.

Los resultados del estudio de Ukena⁷ muestran superioridad de la ciclesonida en los valores espirométricos: diferencia 0,095L (IC 95% 0,016-0,0174) para FEV₁ y diferencia 0,10L (IC 95% 0,01-0,20) para FVC, aunque ciclesonida no fue inferior a budesonida en el registro diario del PEF.

2. Control de los síntomas y mediación de rescate.

No se observaron diferencias significativas en el control de los síntomas y en la medicación de rescate excepto en el estudio de Boulet et al⁴, en que el porcentaje de días libres de síntomas fue de 43,6% para la ciclesonida y de 25,8% para la budesonida. También hubo una reducción significativa en la mediación de rescate a favor de la ciclesonida pero no en el porcentaje de días sin medicación de rescate (57,5% vs 53,6%).

3. Exacerbaciones

Sólo en 3 estudios^{3, 4, 6} se registraron las exacerbaciones. No se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Ciclesonida vs fluticasona:

1. Cambio en las variables espirométricas (FEV₁, FVC, PEF) y del registro diario del PEF

En el único estudio de superioridad² no se detectaron diferencias significativas en ninguna de las variables espirométricas ni en el registro diario del PEF (diferencia ciclesonida vs fluticasona: FEV₁ - 0,018 L; FVC 0,047L; PEF espirometría 1,51 L/min; PEF registro diario -6,96 L/min).

Los valores espirométricos obtenidos en 2 de los ECA^{5, 9} indican la no inferioridad de ciclesonida frente a fluticasona.

2. Control de los síntomas y mediación de rescate.

En el estudio de superioridad de Knox et al² la variable principal fue el control de asma (días sin síntomas y sin medicación de rescate) no observándose diferencias significativas entre ciclesonida y fluticasona (97% vs 98%).

Tampoco se observaron diferencias significativas en los otros ECAs en el control de los síntomas y en la medicación de rescate entre ambos tratamientos.

3. Exacerbaciones

Solo en 2 estudios^{2, 5} se registró esta variable. El número de exacerbaciones fue pequeño (1-2) no observándose diferencias significativas entre ambos tratamientos.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas¹

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): mal sabor de boca, reacciones en el lugar de la administración (ardor, inflamación, irritación), sequedad en el sitio de la administración, ronquera, tos, broncoespasmo paradójico, exantema, eczema.

Riesgo de efectos sistémicos a elevadas dosis y periodos prolongados: síndrome de Cushing, hipercortisolismo, insuficiencia suprarrenal, retraso en el crecimiento de los niños y adolescentes, descenso de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

► **Contraindicaciones¹**

Pacientes con hipersensibilidad a la ciclesonida o a alguno de sus excipientes.

► **Advertencias¹**

- No utilizar en broncoespasmo grave o episodios agudos en los que se requieran medidas intensivas.
- No utilizar como medicación de rescate.
- Ajustar la dosis a la mínima eficaz ya que a elevadas dosis y durante periodos prolongados puede producir efectos sistémicos como los descritos anteriormente.

► **Precauciones¹**

- Tuberculosis pulmonar activa o latente.
- Infecciones fúngicas, víricas o bacterianas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Riesgo de insuficiencia suprarrenal tras el cambio de corticoides orales a ciclesonida inhalada. En estos casos se recomienda reducir con precaución la dosis de corticoides sistémicos.
- Riesgo de insuficiencia suprarrenal en situaciones de estrés.
- Broncoespasmo paradójico.

► **Utilización en situaciones especiales¹**

Menores de 12 años, embarazo, lactancia: no se recomienda su uso por datos insuficientes de eficacia y/o seguridad.

Ancianos: la edad no influye en la exposición sistémica al metabolito activo.

Insuficiencia hepática: puede afectar a la eliminación del metabolito activo.

Insuficiencia renal: no se han realizado estudios debido a la escasa excreción renal del metabolito activo.

► **Interacciones¹**

Evitar la administración concomitante con inhibidores potentes de la CYP 3A4 (ketoconazol, itraconazol y ritonavir o nelfinavir), salvo que los beneficios compensen el aumento en el riesgo de sufrir reacciones adversas sistémicas de corticosteroides.

► **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas¹**

Su efecto es nulo o insignificante.

► **Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)**

La EMA consideró que no se disponía de evidencia suficiente sobre la utilización de ciclesonida a dosis altas en pacientes con asma grave; por lo que planteó la realización de estudios a largo plazo, con un diseño apropiado, para poder conocer la eficacia y seguridad de ciclesonida a dosis de 320 µg/d y 640 µg/d en pacientes con asma grave¹¹.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: beclometasona, budesonida, fluticasona

Eficacia: SIMILAR

La ciclesonida sólo se ha comparado frente a budesonida y fluticasona. No se ha publicado ningún estudio frente a beclometasona.

En relación a las variables espirométricas (FEV₁, FVC, PEF) y el registro diario del PEF la ciclesonida fue no inferior a la budesonida en 4 de los 5 estudios analizados y sólo en uno de ellos, en el que la budesonida se infradosificó, la ciclesonida fue superior, aunque la diferencia observada en la mejora de estas variables no puede considerarse clínicamente relevante.

La ciclesonida también fue no inferior a la fluticasona en las variables espirométricas anteriores. En el único estudio de superioridad tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas frente a ella.

El resto de variables analizadas (control de los síntomas y exacerbaciones) no mostraron diferencias entre la ciclesonida y la budesonida o la fluticasona excepto en un estudio, en que la ciclesonida fue superior a la budesonida en el control de los síntomas pero la budesonida se infradosificó.

Seguridad: INFERIOR

No hubo diferencias en el riesgo de efectos adversos entre la ciclesonida y la budesonida o la fluticasona¹⁰. La ciclesonida presenta una frecuencia y un perfil de efectos adversos similar a los otros 2 corticoides inhalados.

Aunque el laboratorio solicitante de la comercialización aportó en el momento de la autorización de la comercialización datos de un estudio de 12 semanas en pacientes con asma grave tratados con 640 mcg/día en el que hubo una reducción de las exacerbaciones pero no una mejora de la función pulmonar y una mayor frecuencia de efectos adversos, la EMA consideró que no se disponía de evidencia suficiente sobre la utilización de la ciclesonida a dosis altas en pacientes con asma grave. Por ello, instó al solicitante a que se comprometiera a la realización de estudios a largo plazo, con un diseño apropiado, para poder conocer la eficacia y seguridad de la ciclesonida a dosis de 320 mcg/día y 640 mcg/día en pacientes con asma grave¹¹.

Pauta: SUPERIOR

La ciclesonida se administra 1 vez al día a diferencia de la mayoría de los corticoides inhalados que se administran como mínimo 2 veces al día.

Coste: SUPERIOR

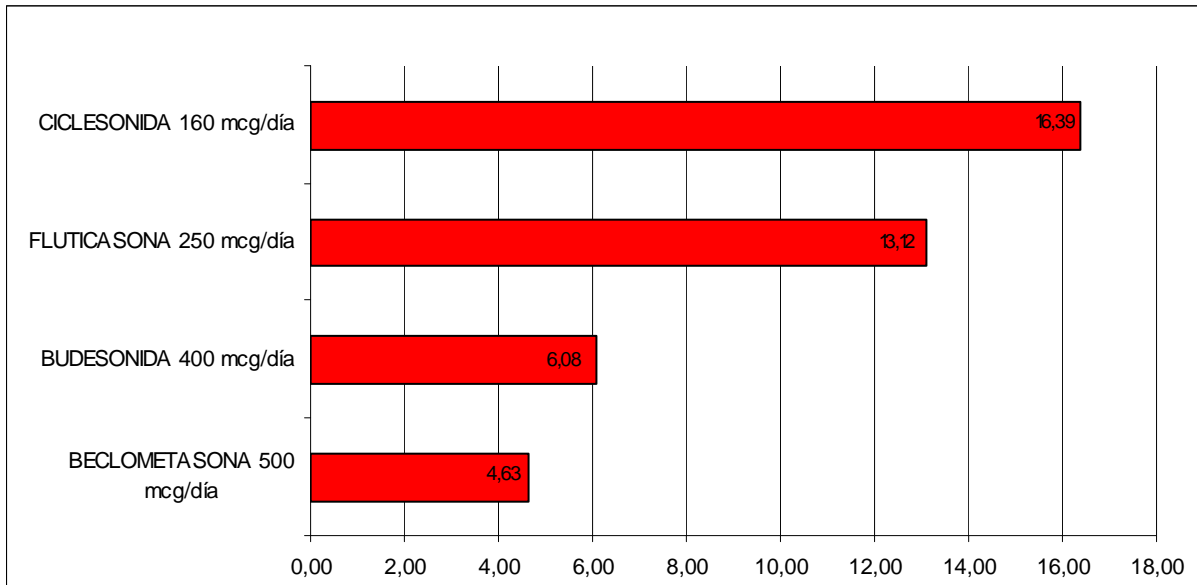
Principio activo y dosis	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste mensual (€)
Ciclesonida	Alvesco [®] 160 mcg/inhalación solución para inhalación en envase a presión, 60 inhalaciones	32,78	160 mcg 1 vez al día	16,4
Budesonida	Budesonida Aldo Union 200mcg 200 dosis 10ml	15,42	200 mcg 2 veces al día	6,1
Beclometasona	Becllo-asma 0,25mg/dosis 200 dosis aerosol	26,07	250 mcg 2 veces al día	4,6
Fluticasona	Flixotide [®] , Flusonal [®] , Inalacor [®] , Trialona [®] , 250 mcg/pulsación 120 dosis aerosol	52,47	250 mcg 2 veces al día	13,12

Dosis equipotentes¹²:

	Dosis baja (mcg/día)	Dosis media (mcg/día)	Dosis alta (mcg/día)
Beclometasona	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budesonida	200-400	>400-800	>800-1600

Fluticasona	100-250	>250-500	>500-1000
Ciclesonida	80-160	>160-320	>320-1280

Coste mensual del tratamiento (€)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los corticoides inhalados son los fármacos de elección en el asma persistente por su eficacia tanto en la reducción de los síntomas como en la mejora de la función pulmonar y la reducción de las exacerbaciones.

Dosis bajas de corticoides, equivalentes a 400 mcg de budesonida, son eficaces en la mayoría de los pacientes pero algunos pueden beneficiarse de dosis más altas, especialmente los pacientes con asma grave¹². Mientras que con beclometasona, budesonida y fluticasona, existe una extensa evidencia sobre su eficacia y seguridad, los estudios con ciclesonida disponibles hasta el momento, no indican una superioridad en términos de resultados clínicos relevantes como exacerbaciones, hospitalizaciones, calidad de vida y seguridad a largo plazo (>12 semanas) de ésta en relación a los otros corticoides inhalados.

No disponemos de estudios a largo plazo comparando ciclesonida con otros corticoides inhalados en pacientes con asma grave y a dosis altas.

Hay que tener en cuenta que el asma es una enfermedad dinámica y, actualmente, ciclesonida sólo se encuentra comercializada bajo la presentación de 160 mcg, por lo que los ajustes individuales de dosificación con el corticoide inhalado que requieren los pacientes asmáticos, no podrían realizarse de forma adecuada. Por todo ello, y a pesar de que la ciclesonida se administra 1 vez al día, lo cual no se traduce necesariamente en un aumento en la adherencia, respecto a los otros corticoides inhalados, la ciclesonida no puede considerarse como fármaco de elección en el tratamiento del asma.

CONCLUSIONES

- Ciclesonida es un corticoide inhalado indicado en el tratamiento del control del asma persistente en adultos y adolescentes (≥ 12 años).
- Eficacia a corto plazo similar a otros corticoides inhalados en asma leve-moderada.
- No hay datos a largo plazo, ni en asma grave ni a dosis altas.

- La imposibilidad de realizar ajustes individuales de la dosificación, al estar sólo comercializada la dosis de 160 mcg, limita la teórica ventaja de su administración única diaria.

FRASE RESÚMEN: Eficacia similar a otros corticoides inhalados en asma leve-moderada.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”

[-]	0 INFORMACIÓN INSUFICIENTE	1 NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	2 SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	3 MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	4 IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	[+]
------------	--------------------------------------	--	--	--	---	------------

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución. Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzabal

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref. 2 Knox et al. Curr Med Res Opin. 2007; 23: 2387-94. Financiado por ALTANA Pharma AG	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego Estudio de superioridad Objetivo: evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la ciclesonida (dosis variable) frente a la fluticasona (dosis fija) en pacientes con asma controlada. Duración : 12 semanas	111 pacientes aleatorizados Criterios de inclusión: Pacientes 17-75 años con asma de al menos 6 meses según ATS y buen estado de salud; FEV1>90%; asma controlada en los 3 meses previos con fluticasona 250 mcg/2 veces al día o equivalente y con beta2- agonistas de acción corta como medicación de rescate. Criterios de exclusión: EPOC; infección vías respiratorias bajas; otras enfermedades pulmonares relevantes; más 1 visita a urgencias o hospitalización por exacerbación en el último año; anormalidades analíticas relevantes; tratamiento con beta 2 agonistas de acción prolongada orales o inhalados, xantinas, corticoides sistémicos en los 3 meses previos al inicio del estudio; embarazo; lactancia; fumadores o exfumadores >10 paquetes año.	Ciclesonida MDI 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día tarde Dosis seleccionada por aproximación escalonada al 50% de dosis de tratamiento de acuerdo con directrices GINA N=58 Fluticasona MDI 250 mcg/ 2 veces día válvula Dosis fija N=53	Variable principal: Días con control del asma (días sin síntomas y sin medicación de rescate) Días sin síntomas Días sin medicación de rescate Despertares nocturnos Variables secundarias: FEV1 FVC PEF	Eficacia: según ITT: Días con control del asma: - C 97% - F 98% N.S. Días sin síntomas - C y F : 98% N.S. Días sin medicación de rescate - C y F : 100% N.S. Despertares nocturnos - C y F : 100% N.S. FEV1 - C vs F: -0,018 L (95% IC - 0,128, 0,092; p=0,7465) FVC - C vs F: 0,047 L (95% IC - 0,177, 0,271; p=0,6774) PEF _{espirometría} - C vs F: 1,51 L/min (95% IC - 24,54, 27,56; p=0,9085) PEF _{diario mañana} - C vs F: -6,96 L/min (95% IC -	Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada:0 Enmascaramient o:0 Total : 3 puntos Resultados similares en el análisis por protocolo

					26,97, 13,06; p=0,4922)																															
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)																														
		<p>Características basales: Edad media: - C: 43 años - F: 46 años % mujeres: - C: 48,3 % - F: 56,6 % Duración asma: - C: 12,2 años - F: 10,2 años Media FEV1: 100% .</p> <p>Previamente al inicio del estudio (2 semanas) los pacientes reciben fluticasona a dosis de 500 mcg/día hasta el control del asma.</p>		Seguridad	<p>Exacerbaciones: - C: 2 pacientes - F : 1 pacientes N.S.</p> <p>Seguridad: - C: 42 EA en 31 pacientes - F: 49 EA en 19 pacientes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EA >2% pacientes</th> <th>C (%)</th> <th>F (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bronquitis</td> <td>2(3.4)</td> <td>1(1.9)</td> </tr> <tr> <td>I. vías respir bajas</td> <td>2(3.4)</td> <td>0(0)</td> </tr> <tr> <td>Nasofaringitis</td> <td>2(3.4)</td> <td>3(5.7)</td> </tr> <tr> <td>Rinitis</td> <td>0(0)</td> <td>2(3.8)</td> </tr> <tr> <td>Sinusitis</td> <td>1(1.7)</td> <td>2(3.8)</td> </tr> <tr> <td>Traqueítis</td> <td>2(3.4)</td> <td>1(1.9)</td> </tr> <tr> <td>I. vías respir altas</td> <td>2(3.4)</td> <td>5(9.4)</td> </tr> <tr> <td>Agudización asma</td> <td>4(6.9)</td> <td>3(5.7)</td> </tr> <tr> <td>Faringitis</td> <td>2(3.4)</td> <td>2(3.4)</td> </tr> </tbody> </table>	EA >2% pacientes	C (%)	F (%)	Bronquitis	2(3.4)	1(1.9)	I. vías respir bajas	2(3.4)	0(0)	Nasofaringitis	2(3.4)	3(5.7)	Rinitis	0(0)	2(3.8)	Sinusitis	1(1.7)	2(3.8)	Traqueítis	2(3.4)	1(1.9)	I. vías respir altas	2(3.4)	5(9.4)	Agudización asma	4(6.9)	3(5.7)	Faringitis	2(3.4)	2(3.4)	
EA >2% pacientes	C (%)	F (%)																																		
Bronquitis	2(3.4)	1(1.9)																																		
I. vías respir bajas	2(3.4)	0(0)																																		
Nasofaringitis	2(3.4)	3(5.7)																																		
Rinitis	0(0)	2(3.8)																																		
Sinusitis	1(1.7)	2(3.8)																																		
Traqueítis	2(3.4)	1(1.9)																																		
I. vías respir altas	2(3.4)	5(9.4)																																		
Agudización asma	4(6.9)	3(5.7)																																		
Faringitis	2(3.4)	2(3.4)																																		

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)												
					<table border="1"> <tr> <td></td> <td>4)</td> <td>8)</td> </tr> <tr> <td>Incremento CPK</td> <td>0(0)</td> <td>2(3. 8)</td> </tr> <tr> <td>Dispepsia</td> <td>2(3. 4)</td> <td>0(0)</td> </tr> <tr> <td>Vómitos</td> <td>0(0)</td> <td>2(3. 8)</td> </tr> </table>		4)	8)	Incremento CPK	0(0)	2(3. 8)	Dispepsia	2(3. 4)	0(0)	Vómitos	0(0)	2(3. 8)	
	4)	8)																
Incremento CPK	0(0)	2(3. 8)																
Dispepsia	2(3. 4)	0(0)																
Vómitos	0(0)	2(3. 8)																
Ref. 3 Niphadkar P et al. Clin Ther. 2005;27:175 2-63	Ensayo clínico, multicéntrico (11 centros de India), aleatorizado, doble-ciego solo en el grupo de ciclesonida. Estudio de no inferioridad	405 pacientes aleatorizados Criterios de inclusión: Pacientes entre 18-69 años con asma persistente de al menos 6 meses, con dosis constante de CI (beclometasona dosis superior a 500 mcg/día, fluticasona 200-250 mcg/día, budesonida 400 mcg/día o equivalente) 4 semanas antes	Ciclesonida 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día mañana N=139 Ciclesonida 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día tarde N=131 Budesonida 200 mcg/2	Variable principal: FEV1 Valor límite : -0,200 L Variables	Eficacia: según ITT: FEV1 C mañana vs B: -0,036 L 95% IC -0,120, 0,045; p=0,383 C tarde vs B: 0,022 L 95% IC -0,061, 0,105; p=0,589	Aleatorización:1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramient o:0 Total : 3 puntos												

Financiado por ALTANA Pharma AG	<p>Objetivo: evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la ciclosonida frente a la budesonida en pacientes con asma estable</p> <p>Duración : 12 semanas</p>	<p>del estado basal; FEV1 >70%; asma estable; buen estado de salud.</p> <p>Criterios de exclusión: En tratamiento con corticoides sistémicos; exacerbación u hospitalización por asma 4 semanas antes del periodo basal; EPOC; problemas de salud que contraindiquen el uso de CI; tabaquismo > 10 paquetes año; embarazo o lactancia; anormalidades analíticas relevantes.</p> <p>Características basales: Edad media entre 29 – 32 años; mayoritariamente con asma leve. Durante el periodo basal los pacientes estuvieron en tratamiento con budesonida 200 mcg/2 veces día y salbutamol como medicación de rescate. Se permitió el uso de otro antiasmático</p>	<p>veces día N=133</p>	<p>secundarias: FVC Valor límite : -0,200 L</p> <p>PEF Valor límite: -25L/min</p>	<p>FVC C mañana vs B: 0,005 L 95% IC -0,084, 0,094; p=0,905</p> <p>C tarde vs B: 0,022 L 95% IC -0,088, 0,092; p=0,970</p> <p>PEF mañana C mañana vs B: -4,4 L/min 95% IC -16,4, 7,5; p=0,464</p> <p>PEF tarde C mañana vs B: -1,1 L/min 95% IC -12,4, 10,3; p=0,855</p> <p>PEF mañana C tarde vs B: 9,3 L/min 95% IC -2,8, 21,5; p=0,131</p> <p>PEF tarde C tarde vs B: 4 L/min 95% IC -7,5, 15,5; p=0,490</p>	<p>Resultados similares en el análisis por protocolo.</p>
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
				Síntomas Medicación de rescate	No diferencias significativas entre los 3 tratamientos en todas las variables analizadas relacionadas con la sintomatología y la medicación de rescate.	

				<p>Exacerbaciones (corticoides orales o doblar la dosis del CI o salbutamol)</p> <p>Seguridad</p>	<p>Exacerbaciones : C mañana: 7(5%) C tarde: 1(1%) B: 2(2%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EA</th> <th>C_{mañana} (%)</th> <th>C_{tarde} (%)</th> <th>B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	EA	C _{mañana} (%)	C _{tarde} (%)	B (%)					
EA	C _{mañana} (%)	C _{tarde} (%)	B (%)											

						acción asma	.3)	9)	0.5)	
						I. vias respir. altas	3(2.1)	4(3.1)	5(3.8)	
						Rinitis	2(1.4)	1(0.8)	4(3.0)	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref. 4 Boulet LP et al. Respir Med. 2006; 100: 785-94. Financiado por ALTANA Pharma AG	Ensayo clínico, multicéntrico,, aleatorizado, doble-ciego Estudio de no inferioridad Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la ciclesonida frente a la budesonida Duración : 12 semanas	359 pacientes aleatorizados Criterios de inclusión: Pacientes entre 12-75 años con asma persistente de al menos 6 meses según ATS; FEV1 65-95%; en tratamiento con CI budesonida 320-640 mcg o equivalente y beta2 de acción prolongada, antileucotrienos o equivalentes. Criterios de exclusión: Enfermedades graves, problemas de salud que contraindiquen el uso de CI; anomalías analíticas relevantes; exacerbación o infección vías respiratorias bajas u hospitalización por asma 4 semanas antes del periodo basal; en tratamiento	Ciclesonida 320 mcg pulsador (400 mcg válvula) /día N=179 Budesonida 320 mcg/ día pulsador (400 mcg válvula) N=180	Variable principal: FEV1 Valor límite : -0,200 L Variables secundarias: FVC Valor límite : -0,200 L PEF Valor límite: -25L/min Días libres de síntomas	Eficacia: según ITT: FEV1 C vs. B: 0,05 L (95% IC -0,007, 0,111; p=0,087) FVC C vs. B: 0,08 L (95% IC 0,02, 0,147; p=0,011) PEF mañana C vs. B: 6 L/min (95% IC -2, 15; p=0,141) PEF tarde C vs. B: 2 L/min (95% IC -6, 10; p=0,591) C: 43,6% B: 25,8% (p=0,018)	Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 0 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento:0 Total : 3 puntos Las dosis utilizadas no son equipolentes. La dosis de budesonida debería ser de 800 mcg/día.

		con corticoides sistémicos semanas o corticoides depot 6 semanas antes del periodo basal o más de 3 veces en los últimos 6 meses; EPOC o otras enfermedades pulmonares; tabaquismo > 10 cigarrillos /día o > 2 pipas /día); sospecha de no adherencia; drogas de abuso; embarazo		Medicación de rescate Exacerbaciones (incremento de los síntomas y disminución de la función pulmonar	Reducción en el grupo de C ; sin diferencias en el grupo B (p=0,026) No diferencias significativas en días sin medicación de rescate (57,5% vs 53,6%) Exacerbaciones: B: 37(21%) C: 29(16%) N.S.	Resultados similares en el análisis por protocolo.
--	--	--	--	---	---	---

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
		<p>Características basales: Edad media: - C: 39 años - B: 42 años</p> <p>El estudio incluye 3 periodos : 2 semanas periodo basal, 2-4 semanas pretratamiento dependiendo de la respuesta a la budesonida administrada en las 2 semanas anteriores y el periodo de tratamiento (12 semanas).</p>		<p>con requerimiento de corticoides orales)</p> <p>Seguridad</p>		

					EA	C (%)	B (%)		
					total	75(42)	93(52)		
					I. Respiratorias	22(12)	34(19)		
					Asma	16(9)	21(12)		
					Bronquitis	6(3)	6(3)		
					Dolor cuello	3(2)	2(1)		
					Faringitis	6(3)	5(3)		
					Sinusitis	3(2)	3(2)		
					Rinitis	4(2)	6(3)		
					Alteración voz	3(2)	2(1)		
					Síndrome gripal	7(4)	12(7)		
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)			
Ref. 5 Magnussen H et al. J Asthma. 2007; 44:555-63. Financiado por ALTANA	Ensayo clínico, multicéntrico,, aleatorizado, doble-ciego Estudio de no inferioridad Duración :12 semanas	808 pacientes aleatorizados Criterios de inclusión: Pacientes >12 años con asma persistente de al menos 6 meses según ATS; FEV1 61-90 % en to solo con medicación de rescate; FEV1 81-105 % en tratamiento con CI (dosis máxima 250 mcg fluticasona válvula o equivalente); FEV1 61-105 % en tratamiento con antiasmáticos no CI.	Ciclesonida MDI 80 mcg pulsador (100 mcg válvula) /día tarde N=278 Ciclesonida MDI 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día tarde N=271 Fluticasona MDI 88 mcg/ 2 veces día pulsador (100 mcg válvula)	Variable principal: FEV1 Valor límite : -0,200 L Síntomas nocturnos (escala 5 puntos) Valor límite : 0,15	Eficacia: según ITT: FEV1 C 80 vs. F: -0,025 L (95% IC - 0,106, 0,056) FEV1 C 160 vs. F: -0,059 L (95% IC - 0,141, 0,022) Síntomas nocturnos: - C 80 vs. F: 0,000 (95% IC - 0,07, 0,05; p=0,443) - C 160 vs. F : 0,000 (95% IC - 0,05, 0,10; p=0,559)	Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada:0 Enmascaramiento:0 Total : 3 puntos Resultados			

Pharma AG	Objetivo: evaluar la eficacia y tolerabilidad de la ciclesonida frente a la fluticasona en pacientes con asma persistente	<p>Criterios de exclusión: Enfermedades graves, problemas de salud que contraindiquen el uso de CI; EPOC; tabaquismo > 10 paquetes /año; tratamiento con beta 2 de acción prolongada asociados a CI o corticoides sistémicos 4 semanas antes del periodo basal o más de 3 veces en los últimos 6 meses; embarazo; lactancia; contracepción no segura.</p> <p>Características basales: Edad media: C80: 29 años C160: 32 años F: 33 años</p> <p>Media FEV1: C80: 78,6% C160: 78,3% F: 79%</p>	N=259	<p>Variables secundarias: FVC</p> <p>PEF</p> <p>Síntomas Medicación de rescate</p>	<p>FVC - C 80 vs. F: 0,063 L (95% IC - 0,038, 0,164)</p> <p>FVC - C 160 vs. F: 0,041 L (95% IC - 0,060, 0,143)</p> <p>PEF^{espirometría} - C 80 vs F: -1,4 L/min (95% IC -15,3, 12,5)</p> <p>PEF^{espirometría} - C 160 vs. F: -1,3 L/min (95% IC -15,3, 12,6)</p> <p>No se observan diferencias significativas entre ambos tratamientos en la mejora de los síntomas y la medicación de rescate.</p>	similares en el análisis por protocolo
-----------	---	---	-------	---	---	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)				
				Exacerbaciones que requieren uso de corticoides orales	<p>Ciclesonida : 2 pacientes Fluticasona 1 paciente</p> <p>Seguridad</p> <table border="1"> <tr> <td>EA ≥ 2%</td> <td>C80 (%)</td> <td>C 160 (%)</td> <td>F (%)</td> </tr> </table>	EA ≥ 2%	C80 (%)	C 160 (%)	F (%)	
EA ≥ 2%	C80 (%)	C 160 (%)	F (%)							

Total	70 (25.2)	66 (24.4)	71 (27.4)
Agudización asma	7(2.5)	5(1.9)	8 (3.1)
Bronquitis	6(2.2)	1(0.4)	2 (0.8)
Nasofaringitis	6(2.2)	8(3.0)	15 (5.8)
Faringitis	7(2.5)	5(1.9)	3 (1.2)
Rinitis	6(2.2)	5(1.9)	6 (2.3)

La candidiasis oral, faríngea y la infección oral fúngica fueron inferiores al 1% y similar para los 3 tratamientos.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref. 6 Vermeulen JH et al. Respir Med. 2007; 101: 2182-91. Financiado por ALTANA Pharma AG	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego Estudio de no inferioridad Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la ciclesonida frente a la budesonida en pacientes adolescentes con asma grave Duración :12 semanas	403 pacientes aleatorizados Criterios de inclusión: Pacientes 12-17 años con asma de al menos 6 meses según GINA 2003 y buen estado de salud; FEV1 >50% <80% con mal control del asma con budesonida >400 mcg / día a < 800 mcg/día o equivalente >4 semanas; FEV1 >60% <85% con mal control del asma con budesonida >400 mcg < 800mcg / día o equivalente >4 semanas; FEV1 >50% <80% y diferencia postbroncodilatador >15%. Criterios de exclusión: Enfermedades graves; enfermedades pulmonares relevantes; anormalidades de laboratorio relevantes; En tratamiento con corticoides sistémicos 2 meses antes del periodo basal; fumadores ex fumadores >10 paquetes año; anticoncepción no segura. Características basales: Edad media 14 años Mayor proporción de hombres: C 71% B 61%.	Ciclesonida MDI 320 mcg pulsador (400 mcg válvula) /día tarde N=272 Budesonida DPI 800 mcg/ día tarde N=131	Variable principal: FEV1 Valor límite : -0,150 L Control asma (días sin síntomas y sin medicación de rescate) Valor límite : -8% Variables secundarias: FVC Valor límite : -0,150 L PEF Valor límite: -20L/min	Eficacia: según ITT: FEV1 C vs B: -0,031 L 95% IC -0,138, 0,076 Control asma C vs. B: :-1,4% Días sin síntomas C: 90% B: 88% Días sin medicación de rescate: C: 96% B: 95% FVC C vs. B: -0,040 L 95% IC -0,159, 0,080; PEF _{espirometría} C vs. B: 3 L/min 95% IC -14,4, 20,4 PEF _{mañana} C vs. F: 3,1 L/min 95% IC -9,4, 15,5 PEF _{tarde} C 160 vs. F: 9,1 L/min 95% IC -3,7, 21,9	Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 0 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramient o:1 Total : 4 puntos Resultados similares en el análisis por protocolo

		<p>Todos los pacientes presentaban asma grave según GINA 2003 y eran no fumadores.</p>				
--	--	--	--	--	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)																		
		<p>En los 2 grupos el 50% presentaban rinitis alérgica. El 30-35% tomaban antihistamínicos y el 18-22% corticoides nasales.</p>		<p>PAQLQ(S) Valor límite: -0,5</p> <p>Exacerbaciones (adicionar otra medicación distinta a medicación de rescate)</p> <p>Seguridad</p>	<p>PAQLQ(S) Mejoras significativas en ambos tratamientos</p> <p>Exacerbaciones: C: 7(2,6%) B: 2(1,5%) N.S.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EA >2% pacientes</th> <th>C%</th> <th>B %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>26.5</td> <td>18.3</td> </tr> <tr> <td>Faringitis</td> <td>5.9</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>Agudización asma</td> <td>3.3</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>Nasofaringitis</td> <td>2.6</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>I, vías respir altas</td> <td>2.2</td> <td>2.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>El cortisol en orina disminuye en el grupo de la budesonida con respecto a los valores basales de forma significativa pero no en el grupo de la ciclesonida.</p>	EA >2% pacientes	C%	B %	Total	26.5	18.3	Faringitis	5.9	3.8	Agudización asma	3.3	1.5	Nasofaringitis	2.6	0.8	I, vías respir altas	2.2	2.3	
EA >2% pacientes	C%	B %																						
Total	26.5	18.3																						
Faringitis	5.9	3.8																						
Agudización asma	3.3	1.5																						
Nasofaringitis	2.6	0.8																						
I, vías respir altas	2.2	2.3																						

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref. 7 Ukena et al. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20:562-70. Financiado por ALTANA Pharma AG	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego Estudio de no inferioridad Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la ciclesonida frente a la budesonida en pacientes con asma persistente moderada Duración :12 semanas	399 pacientes aleatorizados Criterios de inclusión: Pacientes entre 12-75 años con asma persistente de al menos 6 meses según ATS; en tratamiento estable con CI (< 500 mcg/día beclometasona o equivalente i/o cromonas, antileucotrienos, teofilina durante 4 semanas anteriores a la selección de la muestra; pacientes en tratamiento solo con medicación de rescate. Criterios de exclusión: Exacerbación o infección de vías respiratorias bajas 4 semanas antes de la selección de la muestra; corticoides sistémicos 4 semanas antes de la selección o más de 3 veces en los últimos 6 meses; corticoides parenterales 6 semanas antes de la selección;	Ciclesonida 320 pulsador (400 mcg válvula) /día N=198 Budesonida 400 mcg/ día N=201	Variable principal: FEV1 Valor límite : -0,200 L Variables secundarias: FVC Valor límite : -0,200 L PEF _{espirometría} Valor límite: -25L/min PEF _{diario} Valor límite: -25L/min Síntomas Medicación de	Eficacia: según ITT: FEV1 C vs. B: 0,095 L (95% IC 0,016, 0,174; p=0,019) FVC C vs. B: 0,10 L (95% IC 0,01, 0,20; p=0,034) PEF _{espirometría} C vs. B: 19 L/min (95% IC 3, 34; p=0,019) PEF _{mañana} C vs. B: 11L/min (95% IC -2, 23; p=0,091) PEF _{tarde} C vs. B: 10 L/min (95% IC -3, 22; p=0,126) No se observan diferencias significativas entre ambos	Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada:0 Enmascaramient o:0 Total : 3 puntos Las dosis utilizadas no son equipolentes. La dosis de budesonida debería ser de 800 mcg/día. En el subgrupo de ex fumadores la diferencia en el FEV1 entre

		medicación de rescate distinta a los beta 2 de acción corta; embarazo; fumador; ex fumador (> 10 paquetes año); EPOC; hipersensibilidad a los CI		rescate	tratamientos en la mejora de los síntomas (-0.62 vs. -0.74, p=0,863) y la medicación de rescate (-0.42 vs. 0.57, p=0,687).	ambos tratamientos es superior. Resultados similares en el análisis por protocolo
--	--	--	--	---------	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
		Características basales: Edad media: - C: 44 años - B: 46 años Asma moderada : - C 70% - B 61%. CI pretratamiento : - C 41% - B 35%.		Seguridad	Efectos adversos: C: 28% pacientes (73 EA) B: 27% pacientes (71 EA) Infección de vías respiratorias altas, rinitis, bronquitis > 3% pacientes. Disnea, alteración de voz, tos, cefalea en el grupo tratado con ciclesonida pero no en el de la budesonida. Candidiasis oral en el grupo tratado con budesonida pero no con ciclesonida. Cortisol en orina de 24 h: no diferencias con el basal ni entre los 2 grupos de tratamiento.	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref. 8 Hansel et al. Clin Ther. 2006;28:906-20 Financiado por ALTANA Pharma AG	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego (solo para dosis de ciclesonida) Estudio de no inferioridad de ciclesonida vs budesonida . Estudio de superioridad de ciclesonida 320 mcg vs. ciclesonida 80 mcg.	554 pacientes aleatorizados Criterios de inclusión: Pacientes 12-75 años con asma leve –moderada de al menos 6 meses según ATS; disnea, sibilancias y tos de severidad variada; fluctuaciones espontáneas en la severidad obstructiva con mejoras substanciales tras tratamiento con corticoides o broncodilatadores. Criterios de exclusión: contraindicación corticoides; hipersensibilidad ciclesonida y budesonida; exacerbaciones asma; infección vías respiratorias bajas; EPOC u	Ciclesonida MDI 80 mcg pulsador (100 mcg válvula) /día mañana N=182 Ciclesonida MDI 320 mcg pulsador (400 mcg válvula) /día mañana N=195 Budesonida DPI 200 mcg/ 2 veces día pulsador (160 mcg válvula) N=177	Variable principal: FEV1 Valor límite : -0,2 L Variables secundarias: PEF Valor límite : -25 L/min Síntomas	Eficacia: según ITT: FEV1 C80 vs. B: -0,088 L 95% IC -0,192, 0,015 FEV1 C320 vs. B: -0,099 L 95% IC -0,200, 0,001 PEF espirometría C80 vs B: - 9 L/min (95% IC -22, 5) PEF espirometría C320 vs B : - 4 L/min (95% IC -17, 10) No se observan diferencias	Aleatorización:1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento:0 Total : 3 puntos Resultados similares en el análisis por protocolo

	<p>Objetivo: evaluar la eficacia y tolerabilidad de la ciclesonida frente a la budesonida en pacientes con asma</p> <p>Duración :12 semanas</p>	<p>otras enfermedades pulmonares relevantes; >500 mcg budesonida o equivalente 4 semanas antes de la entrada en el estudio; corticoides sistémicos 4 semanas antes de la entrada en el</p>		<p>Medicación de rescate</p>	<p>significativas entre tratamientos en la mejora de los síntomas y la medicación de rescate.</p> <p>C80: 67 pacientes (36,8%) C320: 80 pacientes (40,8%) B: 60 pacientes (33,9%)</p>	
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)

Seguridad

EA \geq 3% pacientes	n(%)
I. vías respir altas	C ₈₀ 21(11,5) C ₃₂₀ 10 (5,1) B 14 (7,9)
Asma	C ₈₀ 8(4,4) C ₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4)
Bronquiti s	C ₈₀ 7(3,8) C ₃₂₀ 12 (6,1) B 7 (4)
Cefalea	C ₈₀ 6(3,3) C ₃₂₀ 7 (3,6) B 0
Síndrome gripal	C ₈₀ 6(3,3) C ₃₂₀ 0 B 0
Rinitis	C ₈₀ 5(2,7) C ₃₂₀ 7 (3,6) B 8 (4,5)
Tos	C ₈₀ 0 C ₃₂₀ 6(3,1) B 0

Cambio en relación al basal del cortisol en orina: diferencia significativa entre C320 y B. No diferencias entre C80 y B.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref. 9 Buhl et al. Pulm Pharmacol Ther 2006; 19:404-12. Financiado por ALTANA Pharma AG	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego Estudio de no inferioridad Objetivo: Comparar la eficacia y la seguridad de ciclesonida frente a fluticasona en pacientes con asma. Duración 12 semanas	529 pacientes aleatorizados Criterios de inclusión: Pacientes entre 12-75 años con asma de al menos 6 meses según ATS; tratamiento durante al menos 4 semanas previas al estado basal con dosis estable superior a 500 mcg/día de beclometasona o equivalente ; FEV1 80-100%. Criterios de exclusión: tratamiento con corticoides sistémicos 4 semanas previas al estado basal o más de 3 veces en los últimos 6 meses; exacerbación; infección vías respiratorias bajas; hospitalización por asma en las últimas 4 semanas; EPOC; fumador > 10 paquetes año. Características basales: Edad media C 41 años F 38 años. FEV1 75%. Mayor proporción de mujeres en el grupo de la ciclesonida (61% vs 54%). La mayoría de los pacientes tenían asma leve moderada.	Ciclesonida 160 mcg pulsador (200 mcg válvula) /día tarde N=266 Fluticasona 88 mcg (100 mcg válvula) /2 veces día N=263	Variable principal: FEV1 Valor límite : -0,200 L FVC Valor límite : -0,200 L PEF mañana Valor límite: -25L/min Variables secundarias: FEF 25%-75% PEFtarde Síntomas Medicación de rescate	FEV1 C vs F: -0,010 L 95% IC -0,085, 0,066; p=0,801 FVC C vs. F: 0,031L 95% IC -0,053, 0,115; p=0,468 PEF mañana C vs. F -3 L/min 95% IC -13, 7; p=0,582 FEF 25%-75% - C 0,519 L/s - F 0,601 L/s p=0,264 No se observan diferencias significativas entre ambos tratamientos en la mejora de los síntomas y la medicación de rescate.	Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada:0 Enmascaramient o:0 Total : 3 puntos Resultados similares en el análisis por protocolo

--	--	--	--	--	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)																											
				Seguridad	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1574 545 1688 608">EA > 3%</th> <th data-bbox="1695 545 1776 608">C (%)</th> <th data-bbox="1783 545 1861 608">F (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1574 612 1688 710">Al menos 1 EA</td> <td data-bbox="1695 612 1776 710">97(3 6)</td> <td data-bbox="1783 612 1861 710">89(3 4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1574 715 1688 812">I. vías respir. altas</td> <td data-bbox="1695 715 1776 812">20(8)</td> <td data-bbox="1783 715 1861 812">21(8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1574 817 1688 879">Faringi tis</td> <td data-bbox="1695 817 1776 879">11(4)</td> <td data-bbox="1783 817 1861 879">7(3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1574 884 1688 946">Bronqu itis</td> <td data-bbox="1695 884 1776 946">10(4)</td> <td data-bbox="1783 884 1861 946">8(3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1574 951 1688 983">Asma</td> <td data-bbox="1695 951 1776 983">9(3)</td> <td data-bbox="1783 951 1861 983">3(1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1574 987 1688 1053">Cefalea</td> <td data-bbox="1695 987 1776 1053">9(3)</td> <td data-bbox="1783 987 1861 1053">10(4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1574 1058 1688 1090">Rinitis</td> <td data-bbox="1695 1058 1776 1090">7(3)</td> <td data-bbox="1783 1058 1861 1090">8(3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1574 1094 1688 1192">Síndro me gripal</td> <td data-bbox="1695 1094 1776 1192">5(2)</td> <td data-bbox="1783 1094 1861 1192">8(3)</td> </tr> </tbody> </table>	EA > 3%	C (%)	F (%)	Al menos 1 EA	97(3 6)	89(3 4)	I. vías respir. altas	20(8)	21(8)	Faringi tis	11(4)	7(3)	Bronqu itis	10(4)	8(3)	Asma	9(3)	3(1)	Cefalea	9(3)	10(4)	Rinitis	7(3)	8(3)	Síndro me gripal	5(2)	8(3)	
EA > 3%	C (%)	F (%)																															
Al menos 1 EA	97(3 6)	89(3 4)																															
I. vías respir. altas	20(8)	21(8)																															
Faringi tis	11(4)	7(3)																															
Bronqu itis	10(4)	8(3)																															
Asma	9(3)	3(1)																															
Cefalea	9(3)	10(4)																															
Rinitis	7(3)	8(3)																															
Síndro me gripal	5(2)	8(3)																															

C: ciclesonida, B: budesonida, F: fluticasona, CI: corticoides inhalados, ATS: American Thoracic Society, PAQLQ(S): Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, NS: no significativo, ITT: intención de tratar, EA: efecto adverso

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Alvesco®. Laboratorio Nycomed GmbH . Fecha última revisión: Abril 2009.
2. 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: 2387-94.
3. Niphadkar P, Jagannath K, Joshi JM, Awad N, Boss H, Hellbardt S, et al. 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; 27:1752-63.
4. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstätter R, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med.* 2006; 100: 785-94.
5. 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: 555-63.
6. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med.* 2007; 101: 2182-91.
7. Ukena D, Biberger C, Steinijans V, von Behren V, Malek R, Weber HH, et al. Linnhoff A. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20: 562-70.
8. Hansel TT, Benezet O, Kafé H, Ponitz HH, Cheung D, Engelstätter R, et al. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. *Clin Ther.* 2006; 28: 906-20.
9. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Györi Z, Rybacki C, Middle MV, et al, Engelstätter R. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006; 19: 404-12.
10. 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.)
11. European Medicines Agency (EMA). Comité de Medicamentos de uso humano (CHMP). Dictamen emitido tras una remisión efectuada de conformidad con el apartado 4 del artículo 29 para Alvesco y los nombres asociados. EMEA/CHMP/151554/2008.
12. Ginasthma.com [sede web]. [Actualizada diciembre 2009; Acceso julio 2010]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>