

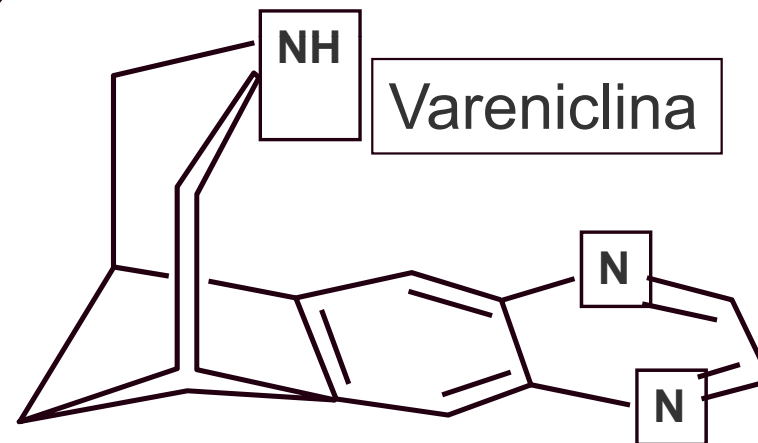
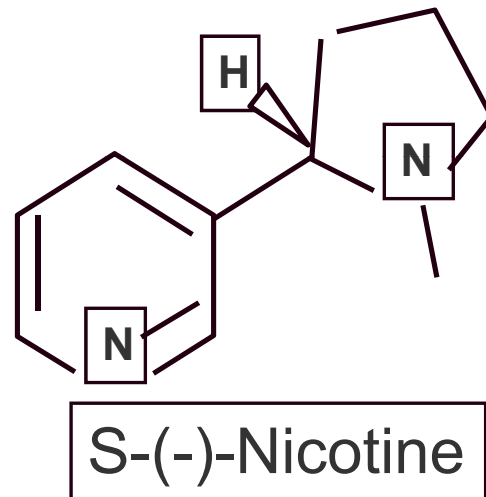


Vareniclina

Guillermo Til Pérez

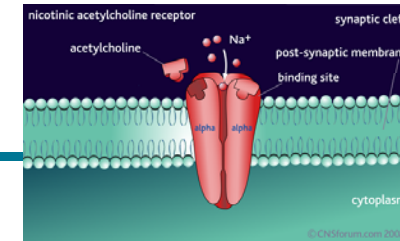


Vareniclina





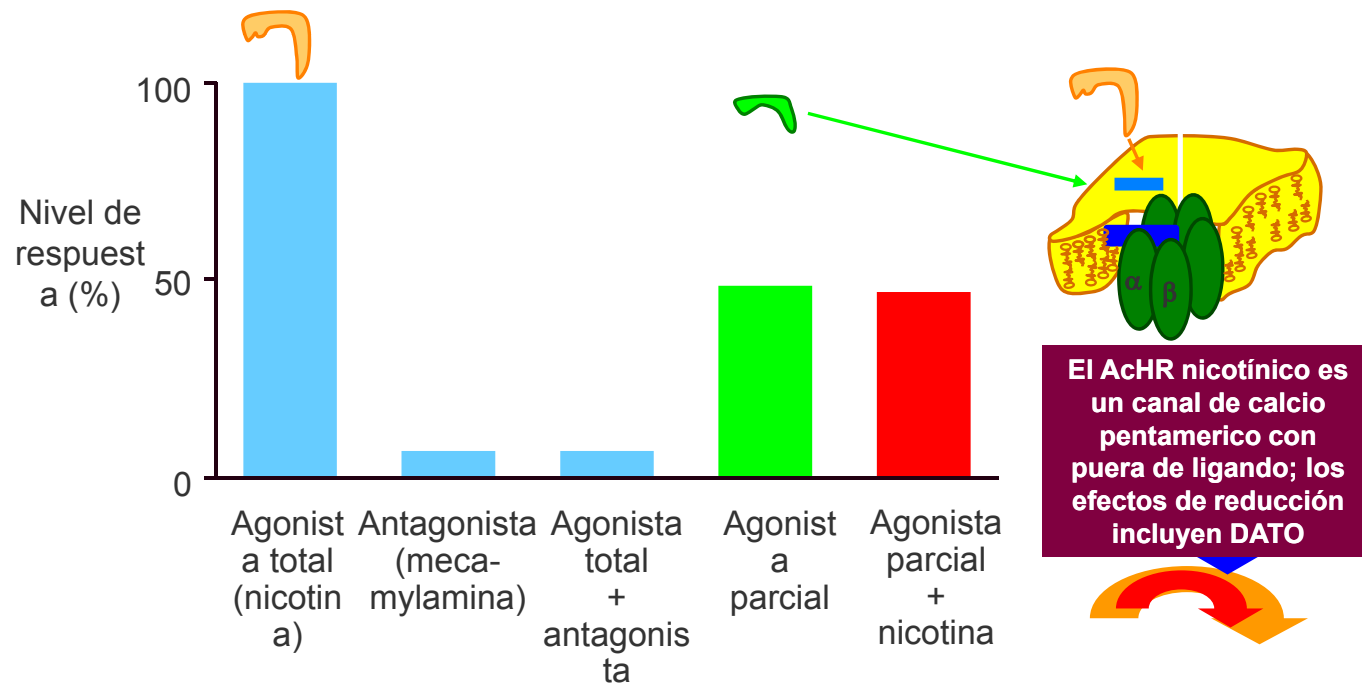
Mecanismo de acción

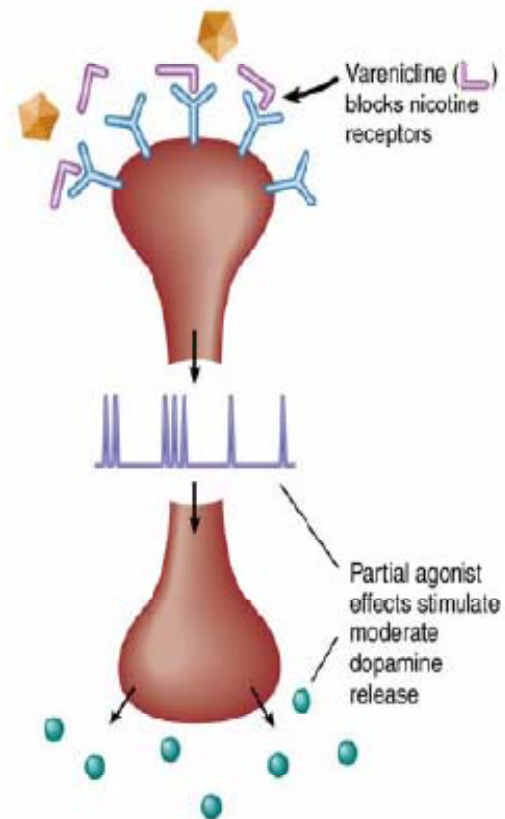
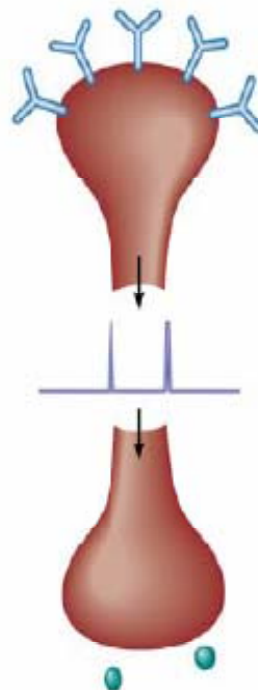
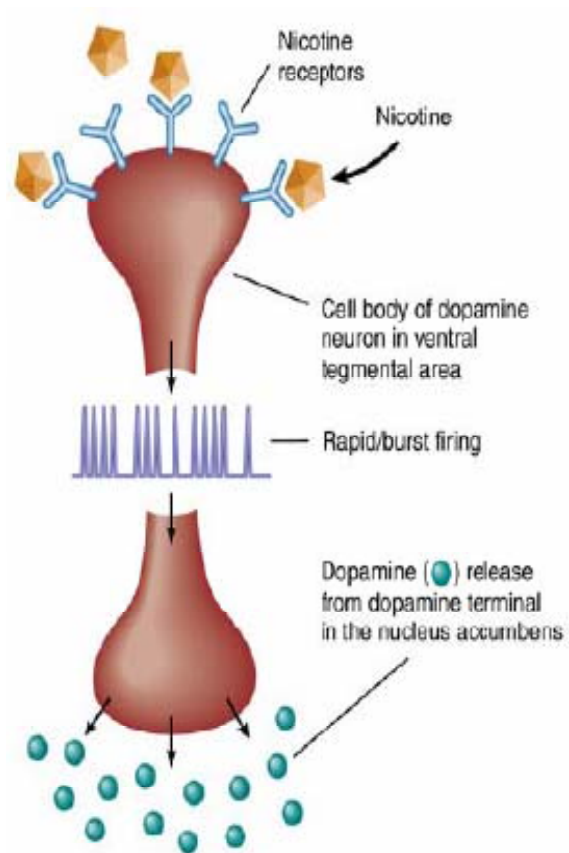


- Fármaco desarrollado específicamente como agonista parcial (selectivo) de los **receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$** , que combina propiedades agonistas y antagonistas
 - Alivia el deseo de fumar y los síntomas de abandono (**efecto agonista**)
 - Bloquea la satisfacción y los efectos de recompensa de la nicotina (**efecto antagonista**)
- **No interacciona** con otros fármacos

Agonistas parciales selectivos de nicotina

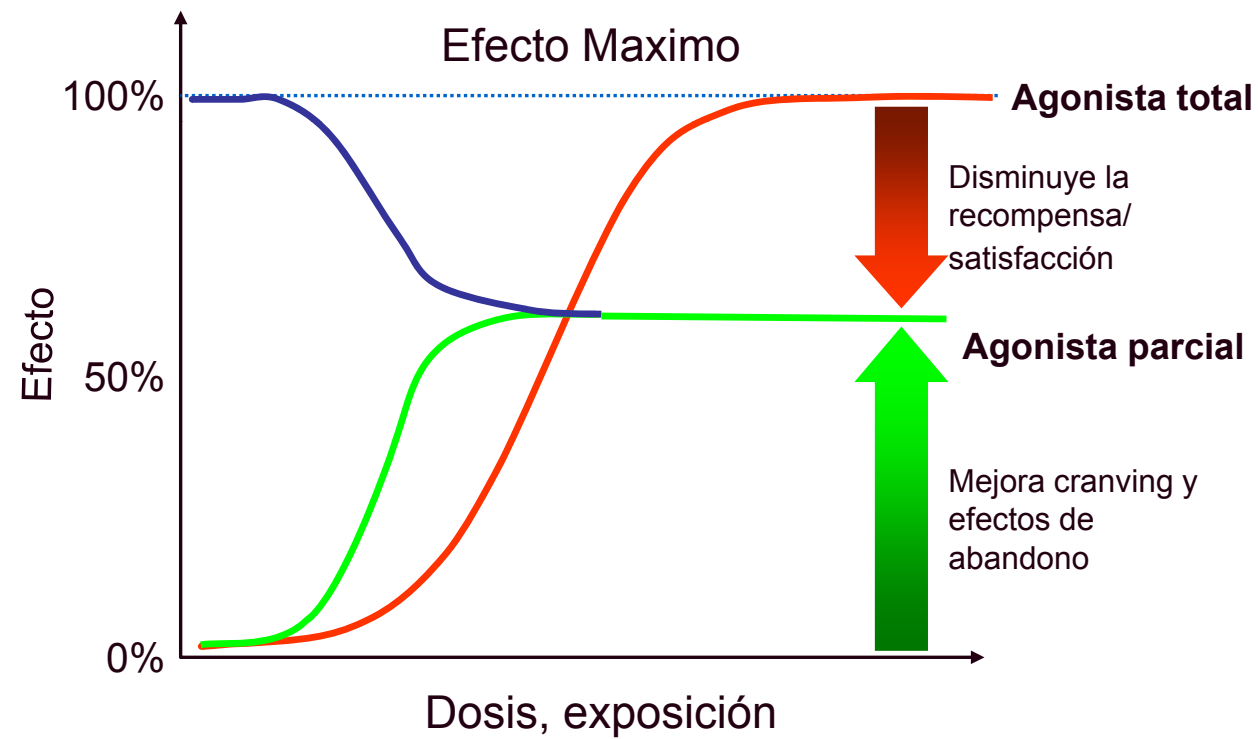
Un agonista parcial selectivo del receptor de nicotina produce un nivel de respuesta reducido, al tiempo que antagoniza la respuesta de un agonista total







Vareniclina: Un agonista parcial





Propiedades generales

Absorción

- Vareniclina tiene alta absorción, con recuperación del 99% del material C14 en humanos excretado en orina.

Distribución

- La unión a proteínas plasmáticas es baja
- Volumen de distribución moderado



Propiedades generales

Metabolismo

- Excreción mayoritaria (>90%) como fármaco inalterado en orina
- Vareniclina representa el 91% del material circulante relacionado con el fármaco
- No inhibe las enzimas del Citocromo P450

Excreción

- Excretándose por orina, el aclaramiento renal sin unión, es ligeramente mayor que la tasa de filtración glomerular.



Vareniclina. Ensayos clínicos en fase III

- Dos estudios idénticos (Estudios I&II): Vareniclina vs Bupropion/Placebo para el tratamiento de la dependencia por el tabaco.
- Un estudio de mantenimiento de la abstinencia



Estudios I&II.

- Dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y comparativos:
- Vareniclina vs. Bupropion/Placebo



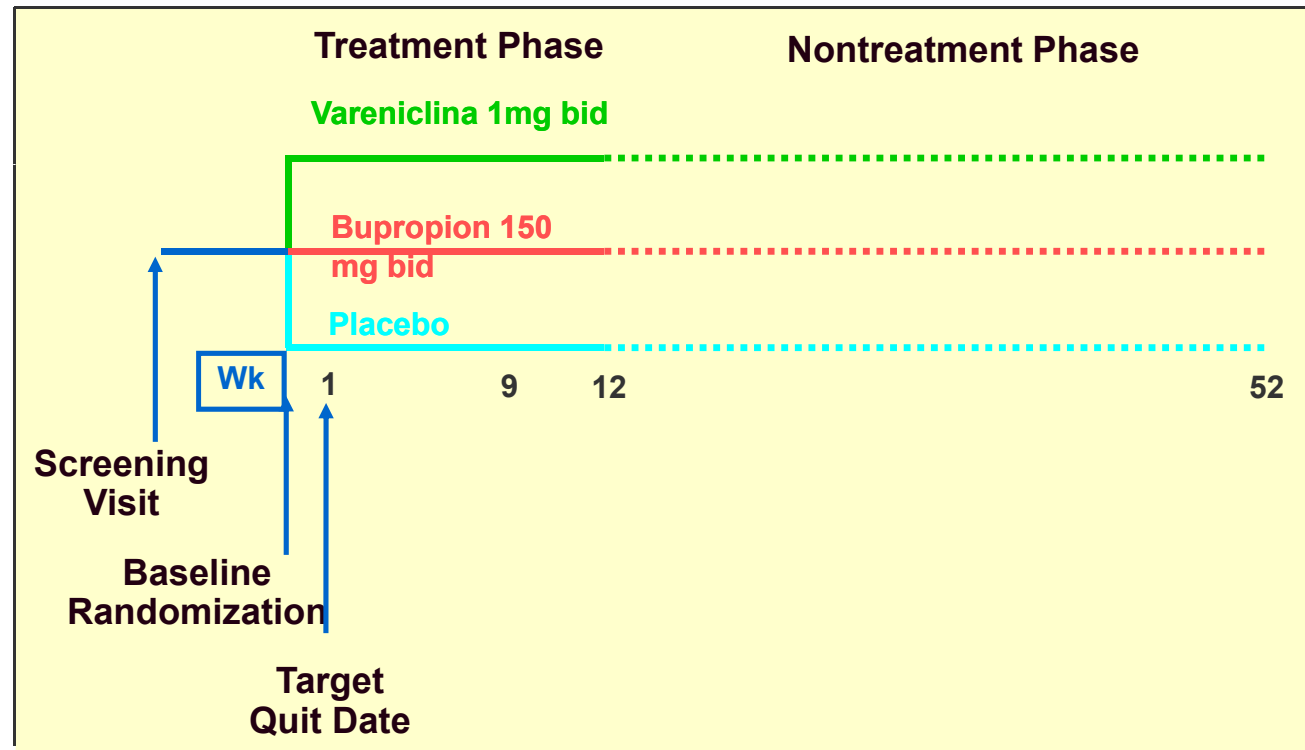
Estudios I&II. Criterios de inclusión.

Características de los sujetos

- Hombres o mujeres fumadores.(Bupropion naïve)
- 18-75 años de edad, motivados para dejar de fumar.
- Consumo de ≥ 10 cigarrillos/día durante el último año.

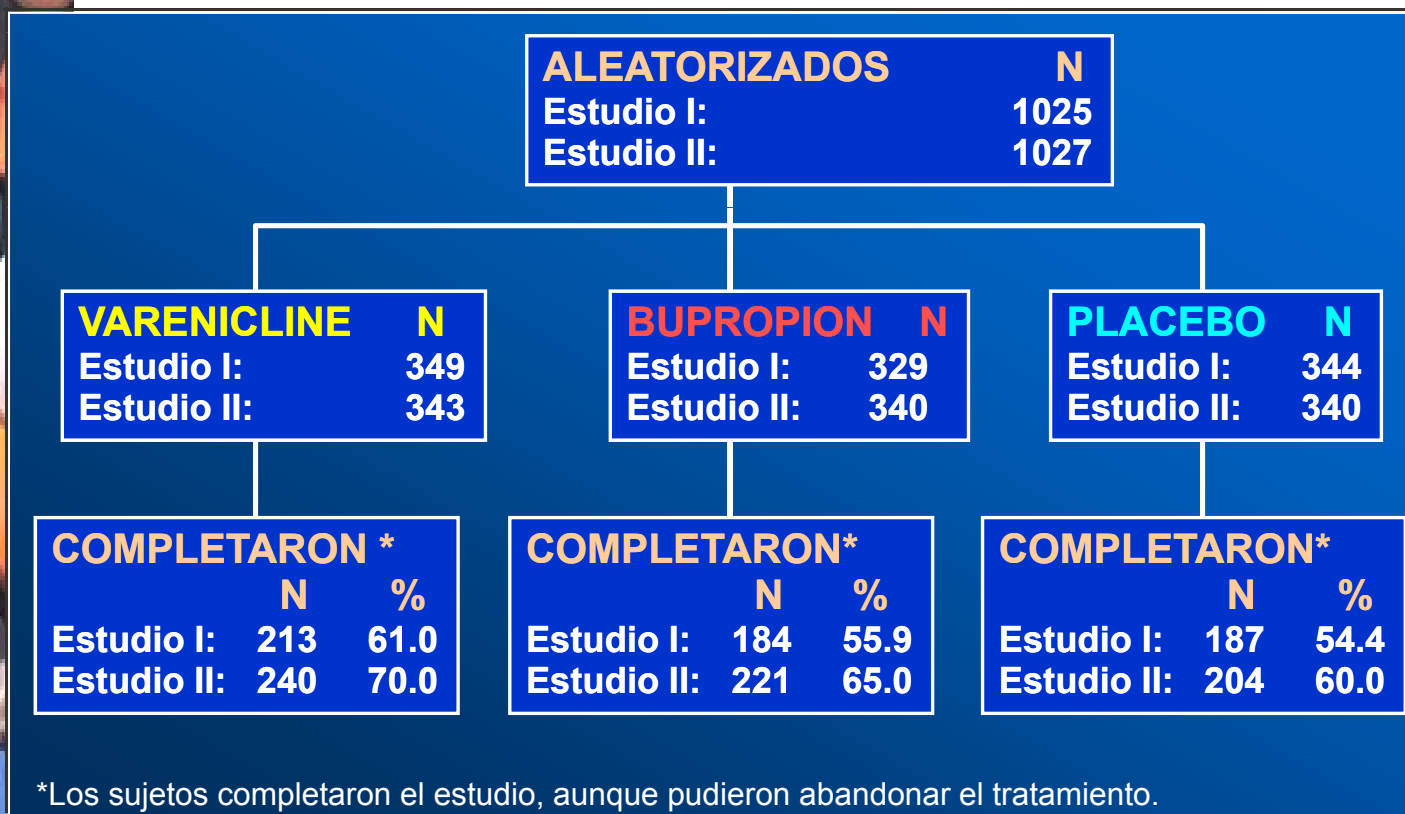


Estudios I&II: Diseño.





Estudios I & II: Distribución de los sujetos.





Estudios I & II: Características basales

	Estudio I	Estudio II
N	1022	1023
Sexo		
Hombres (%)	54	58
Raza		
Blanca (%)	79	84
Edad, años (media)	44	43
# años de consumo (media)	24.4	25.7
# cigarrillos/día, último mes (media)	21	22
Test Fagerstrom *	5.2	5.3
Intentos previos ≥1 (%)	84	85
Factores de riesgo CV		
Hipertension (%)	9.0	8.8
Hiperlipidemia† (%)	8.2	8.7

*Test de Fagerstrom para la dependencia de la nicotina

† reportado por el paciente, incluye los términos MEDRA “hipercolesterolemia e hiperlipidemia”



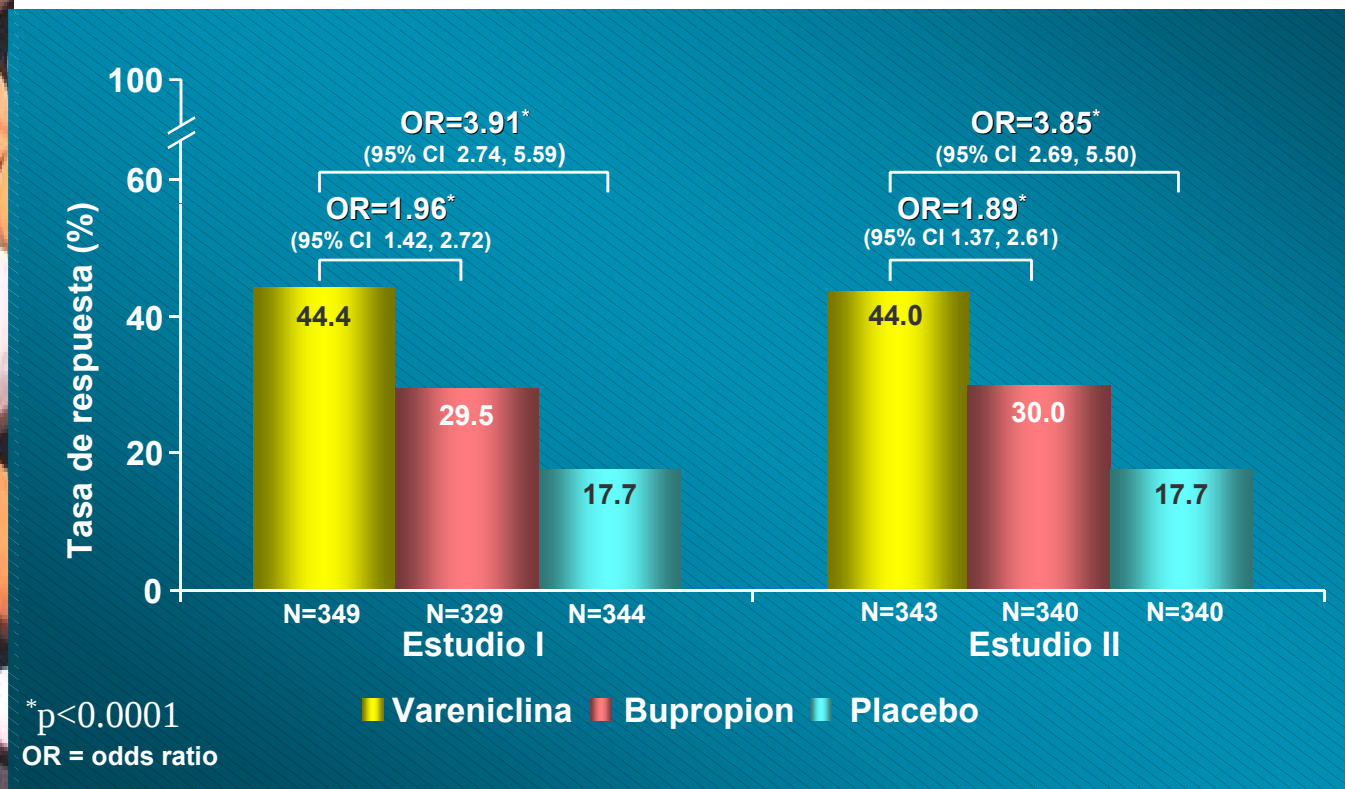
Estudios I&II. Criterios de abstinencia.

Tipos de abstinencia

- Abstinencia continua entre la 9 y la 12 semana.
 - No fumar ni siquiera un sólo cigarrillo en ese tiempo, verificado con niveles de CO en aire espirado.

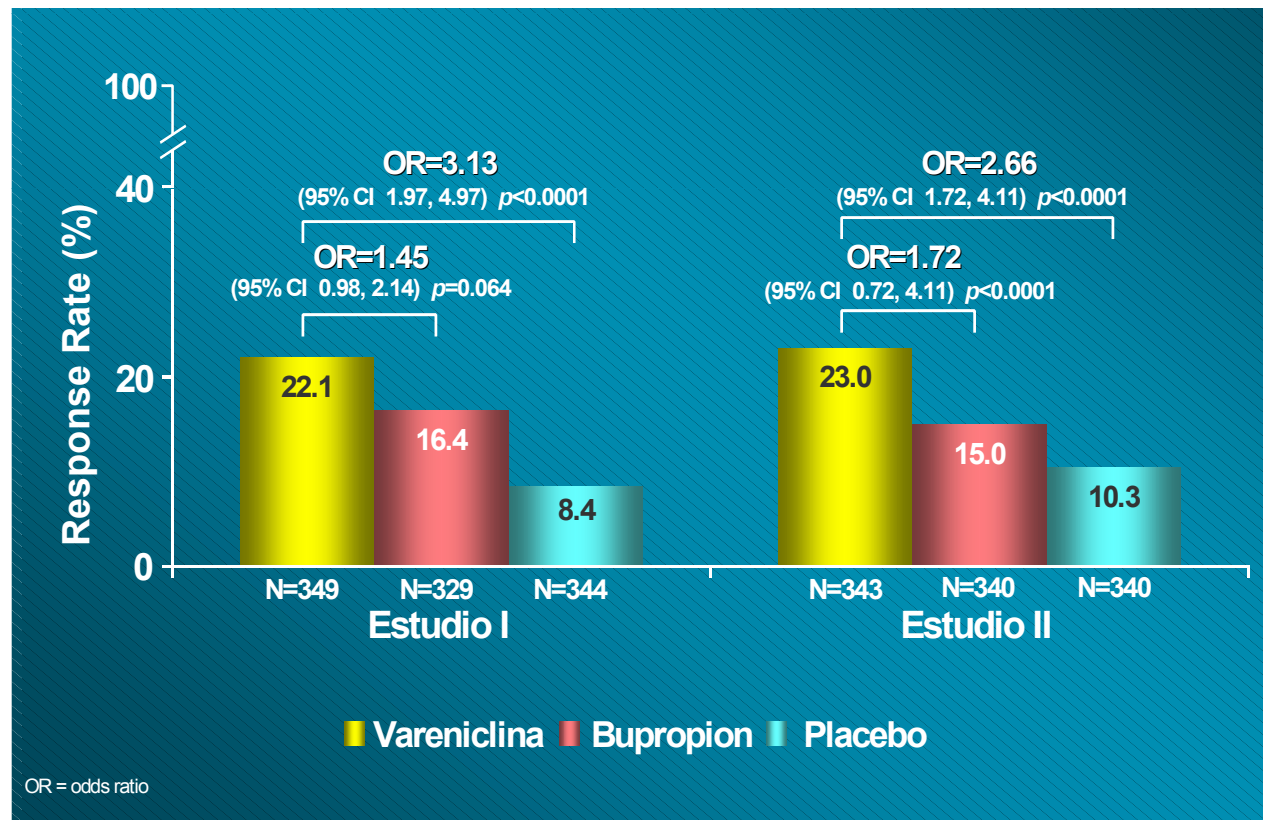
- Abstinencia continua entre la 9 y la 52 semana.
 - No fumar ni siquiera un sólo cigarrillo en ese tiempo, verificado con niveles de CO en aire espirado

Estudios I & II: Abs. Cont. 9-12 sem.



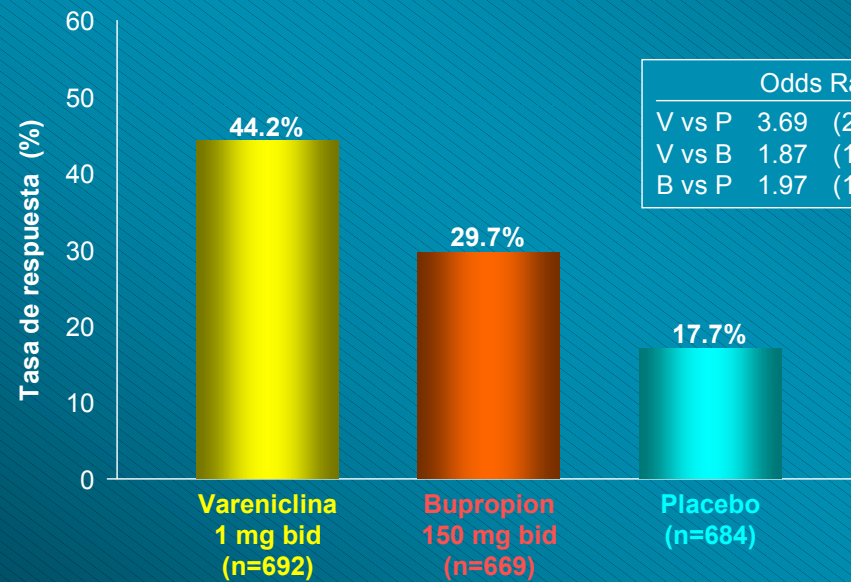


Estudios I & II: Abs. Cont. 9 – 52 sem.





Tasa de abstinencia continua (CQR) de 4 semanas de 9 a 12 confirmadas por CO: Datos agrupados de los estudios comparativos

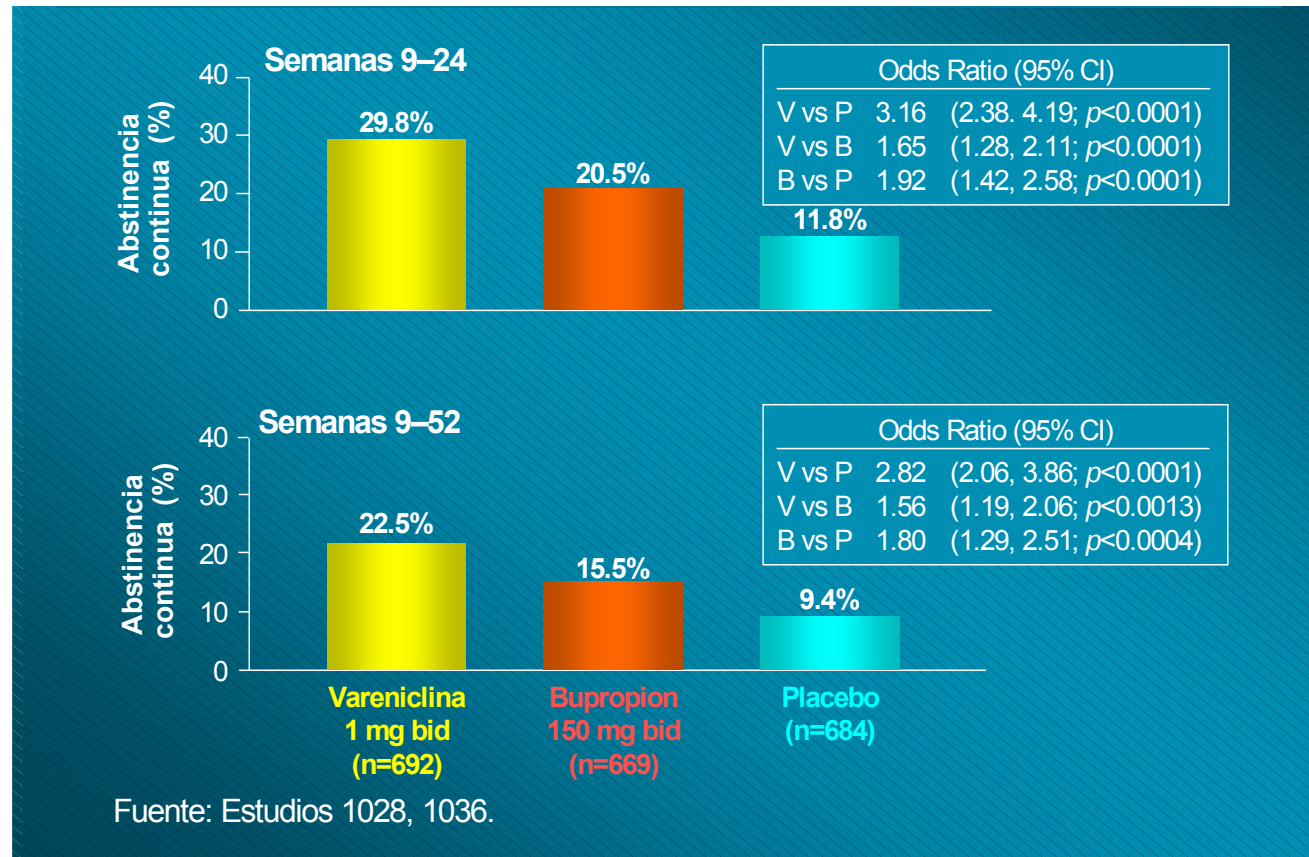


	Odds Ratio (95% CI)	
V vs P	3.69	(2.88, 4.72; $p<0.0001$)
V vs B	1.87	(1.50, 2.34; $p<0.0001$)
B vs P	1.97	(1.52, 2.55; $p<0.0001$)

Fuente : Estudios 1028, 1036.



Tasas de abstinencia continua: Datos agrupados



Estudios I & II: Efectos adversos.

	Estudio I						Estudio II					
	V N=349		B N=329		P N=344		V N=343		B N=340		P N=340	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NAUSEA	98	(28.1)	41	(12.5)	29	(8.4)	101	(29.4)	25	(7.4)	33	(9.7)
Leve*	70	(71.4)	27	(65.9)	22	(75.9)	72	(71.3)	14	(56.0)	30	(90.9)
Moderada*	26	(26.5)	12	(29.3)	5	(17.2)	25	(23.8)	10	(40.0)	3	(9.1)
Severa*	2	(2.0)	2	(4.9)	2	(6.9)	5	(5.0)	1	(4.0)	0	(0)
CEFALEA	54	(15.5)	47	(14.3)	42	(12.2)	44	(12.8)	27	(7.9)	43	(12.6)
SUEÑOS ANORMALES	36	(10.3)	18	(5.5)	19	(5.5)	45	(13.1)	20	(5.9)	12	(3.5)
FLATULENCIA	20	(5.7)	14	(4.3)	10	(2.9)	20	(5.8)	7	(2.1)	8	(2.4)
ESTREÑIMIENTO	19	(5.4)	23	(7.0)	13	(3.8)	31	(9.0)	22	(6.5)	5	(1.5)



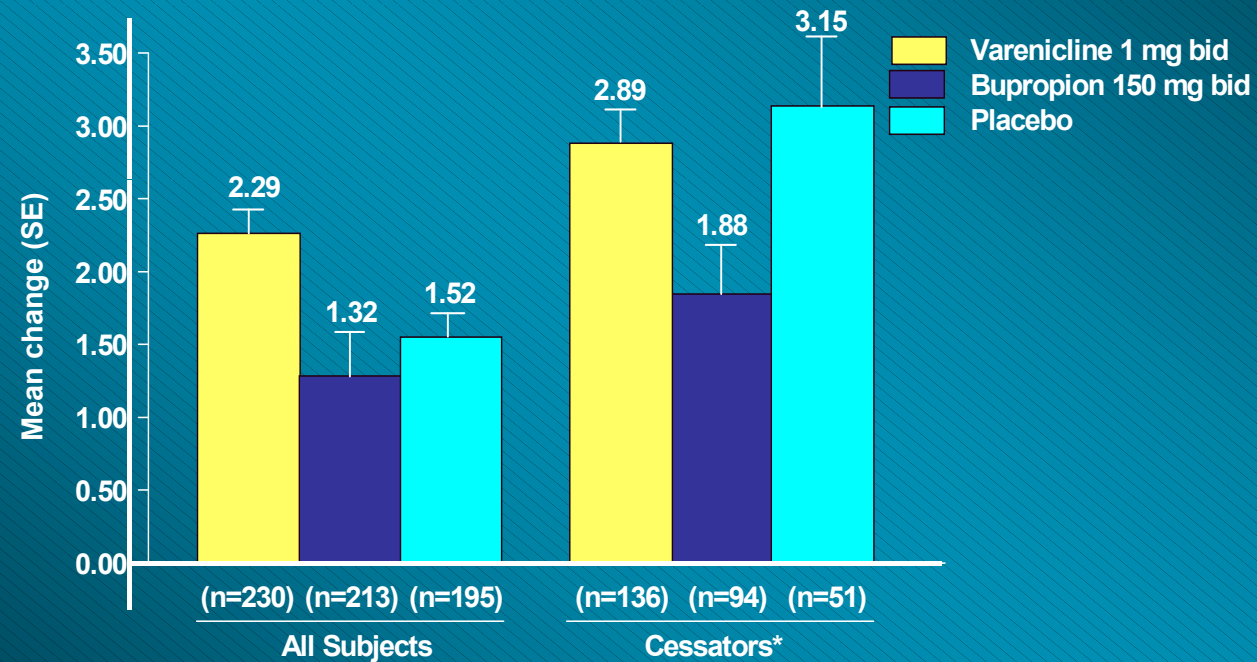
Estudios I & II

Abandono del tratamiento.

	Estudio I			Estudio II		
	V	B	P	V	B	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TODOS AEs	30 (8.6)	50 (15.2)	31 (9.0)	36 (10.5)	43 (12.6)	25 (7.4)
RELACION CON Tto AEs	28 (8.0)	43 (13.1)	22 (6.4)	27 (7.9)	38 (11.2)	22 (6.5)
NAUSEA	9 (2.6)	6 (1.8)	1 (0.3)	8 (2.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

Study II

Cambio medio en peso corporal (kg) desde la basal hasta la semana 12



*Cessators=subjects who were responders on the Week 9–12 CQR.
SE=standard error.



Estudios I&II. Conclusiones

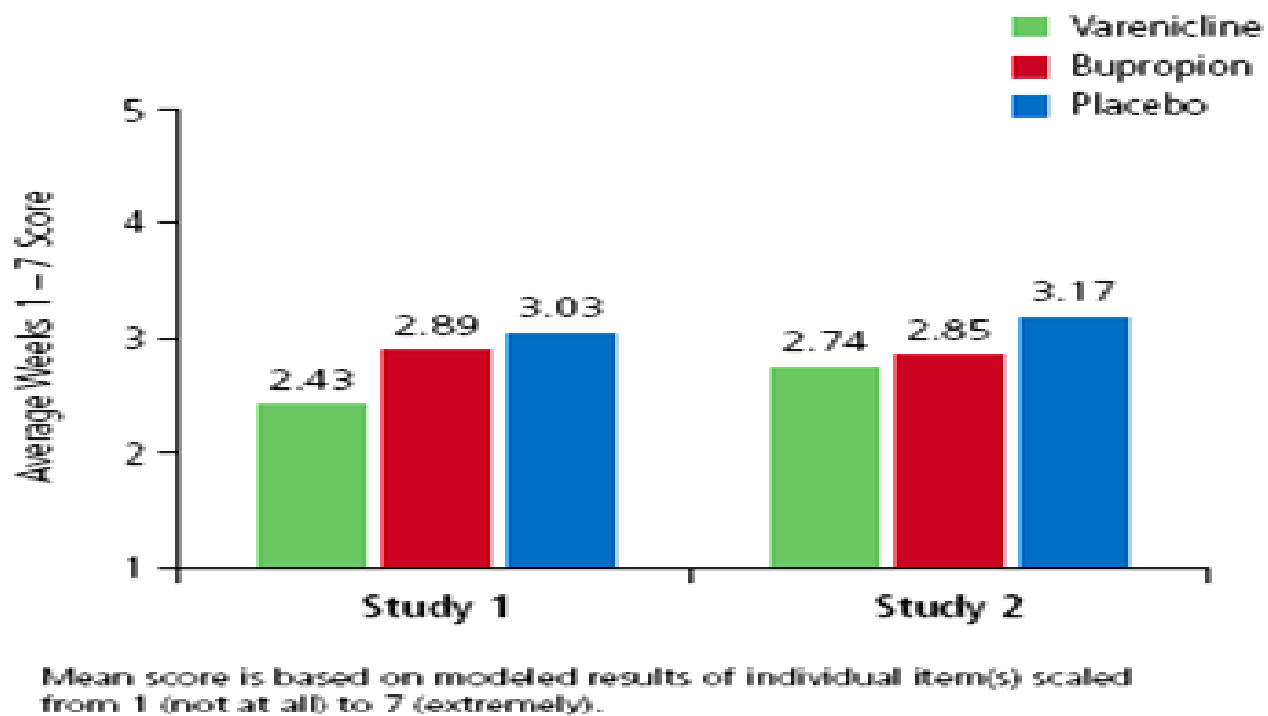
- Vareniclina es más eficaz que placebo y que Bupropion para ayudar a dejar de fumar
 - De acuerdo a las cifras de OR
 - Vareniclina es cuatro veces más eficaz que placebo.
 - Vareniclina es dos veces más eficaz que Bupropion
- En ambos estudios, Vareniclina ha sido seguro y bien tolerado.



Efectos de varenicline sobre efectos de refuerzo asociados al tabaco

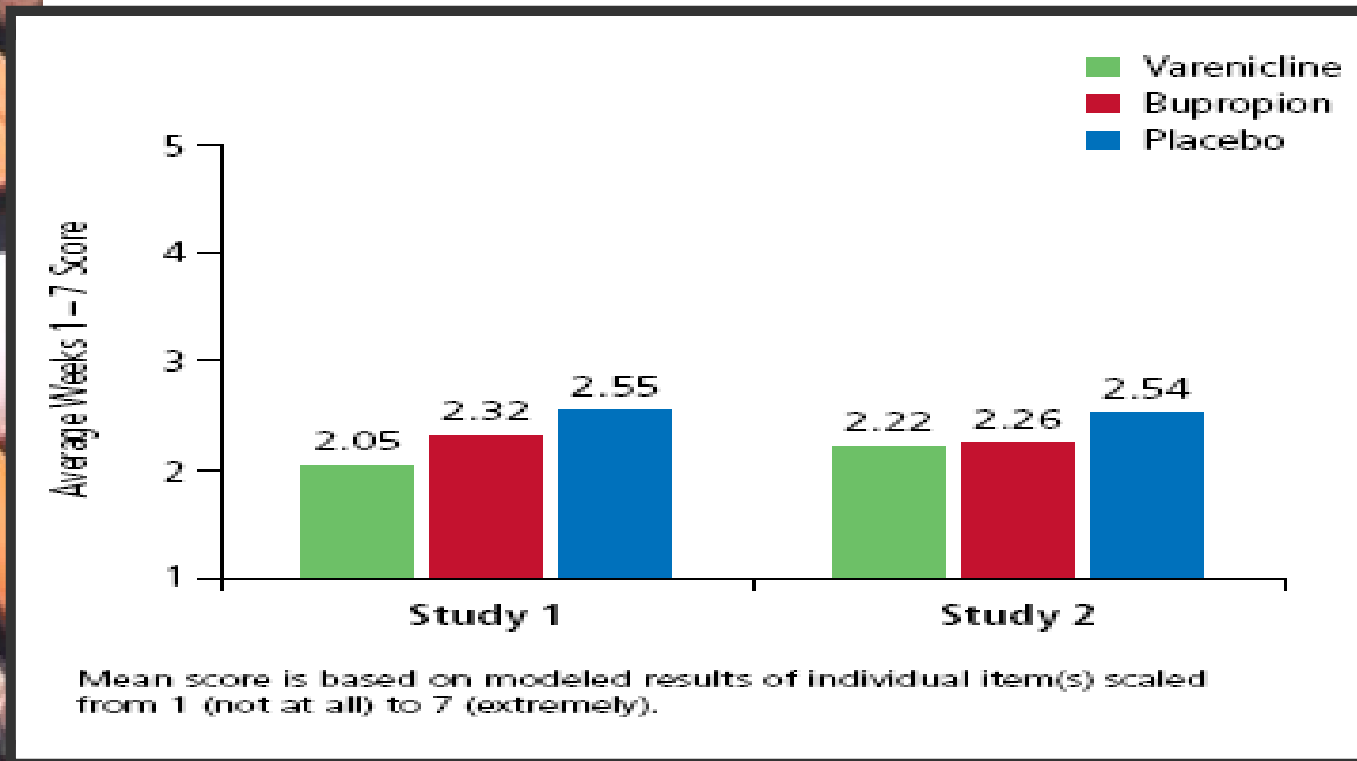
- Dos estudios idénticos (Estudios I&II): Vareniclina vs Bupropion vs Placebo para el tratamiento de la dependencia por el tabaco
- Se evaluó también los efectos de refuerzo del tabaco, particularmente sobre la recompensa psicológica y la satisfacción

Grado de satisfacción al fumar



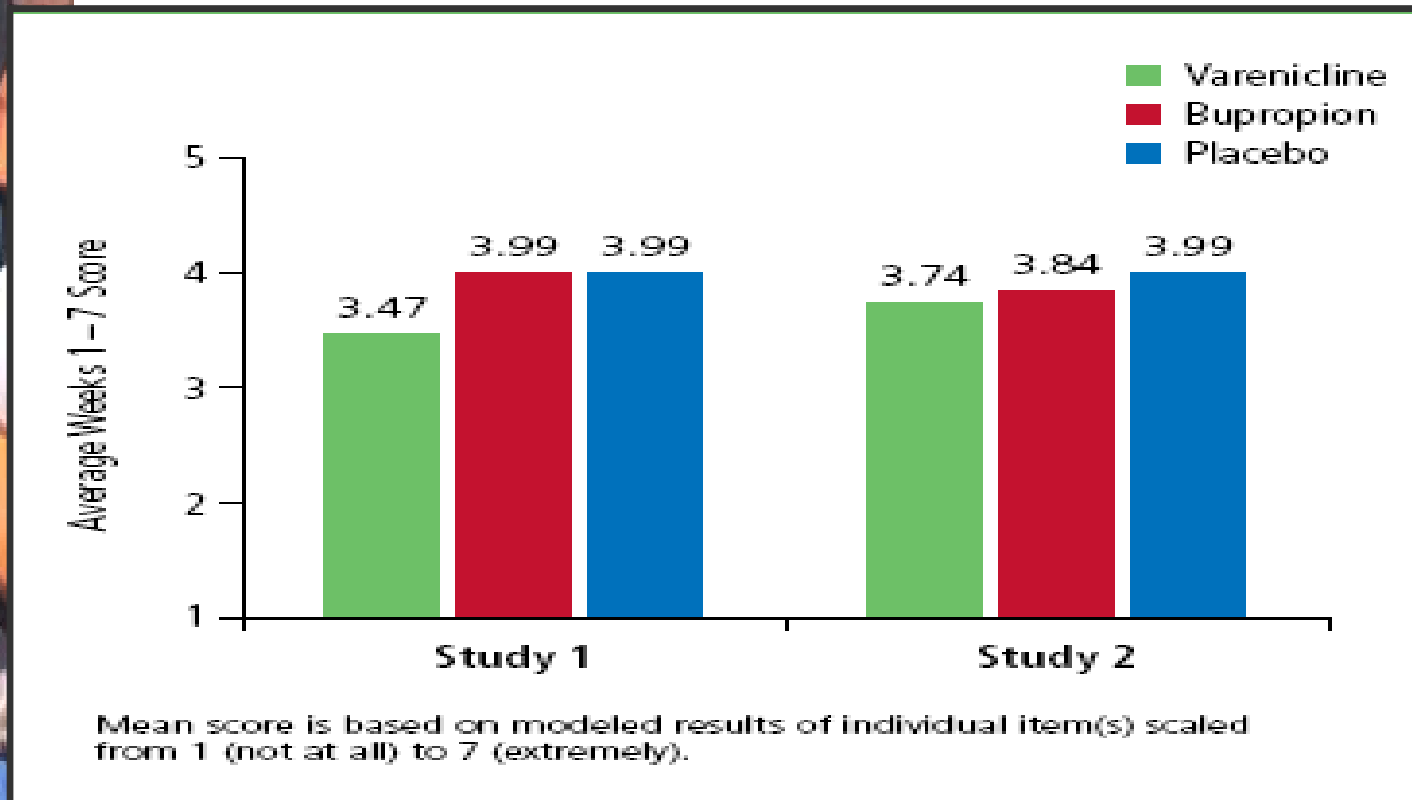
Cappelleri JC et al 12th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 2006

Grado de recompensa psicológica



Cappelleri JC et al 12th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 2006

Reducción de sensación de ansia (anhelo) por fumar





Conclusiones

- Los datos de ambos estudios indican que varenicline reduce la satisfacción al fumar y la recompensa psicológica frente a placebo.
- También varenicline reduce la sensación de ansia por fumar (anhelo = craving).
- El efecto de bupropion vs placebo fue menos consistente.



Estudio de mantenimiento de abstinencia.

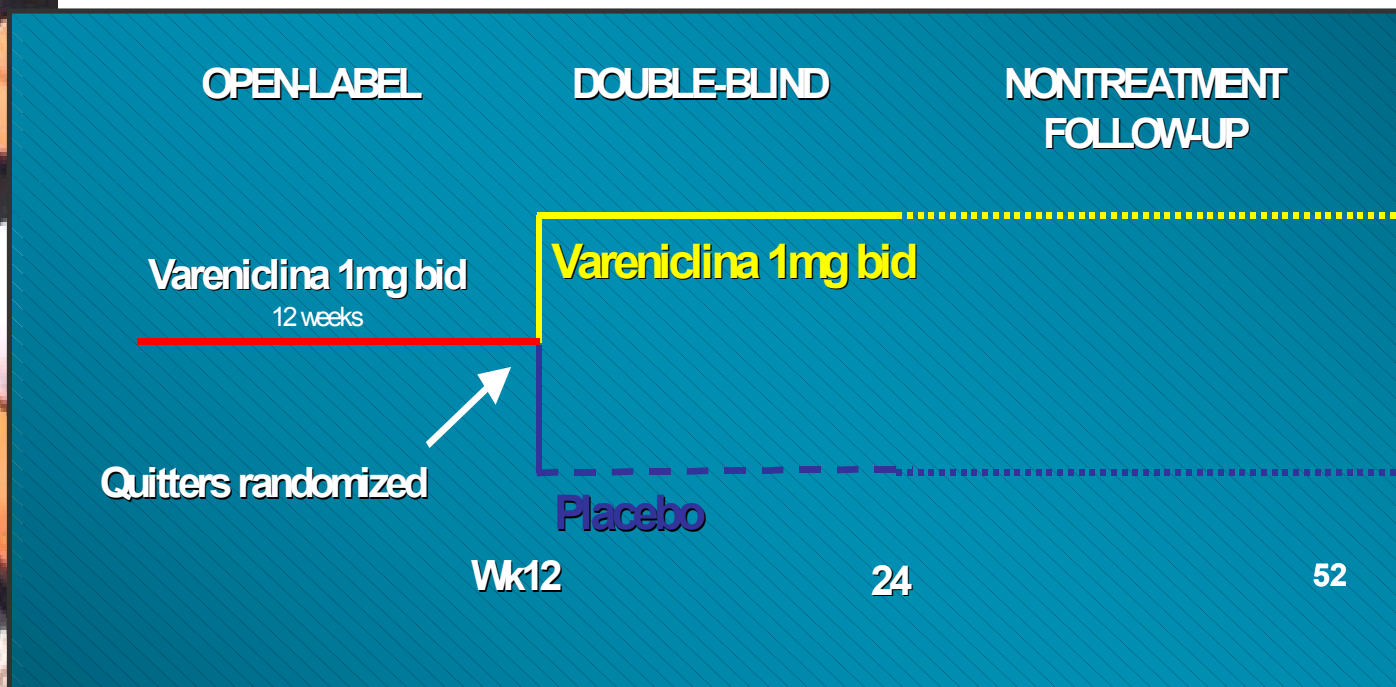
- Objetivo
 - Valorar la eficacia de prolongar el uso de Vareniclina durante 12 semanas más
 - Eficacia de la 13 a la 24 semana.
 - Eficacia de la 24 a la 52 semana



Estudio de mantenimiento. Criterios de inclusión.

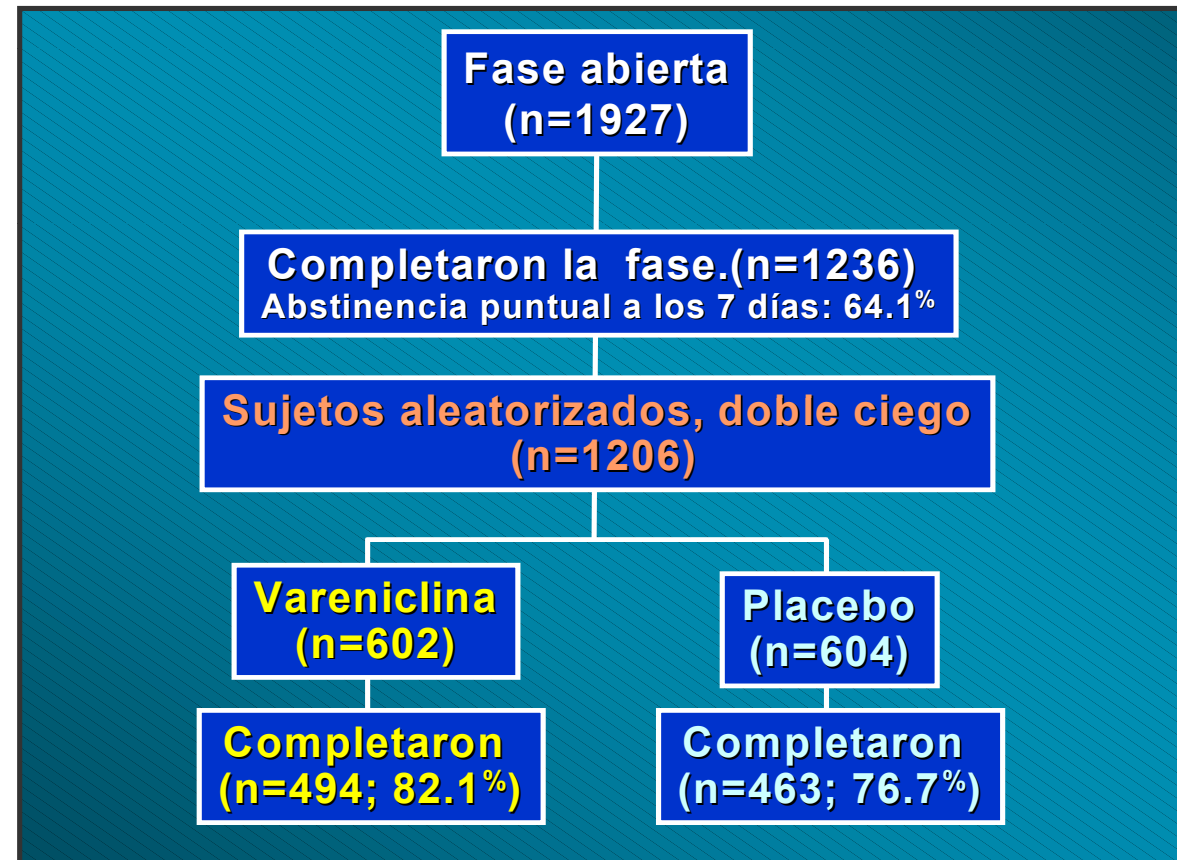
- Características de los sujetos.
 - Hombres o mujeres fumadores.
 - 18-75 años de edad, motivados para dejar de fumar.
 - Consumo de ≥ 10 cigarrillos/día durante el último año.

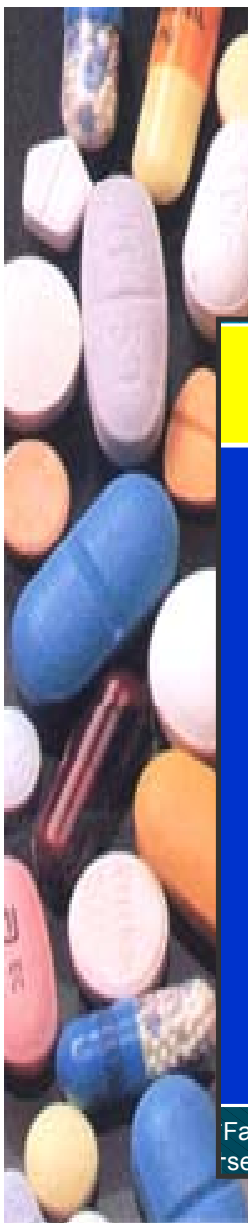
Estudio mantenimiento. Diseño.





Estudio de mantenimiento. Distribución de los sujetos.





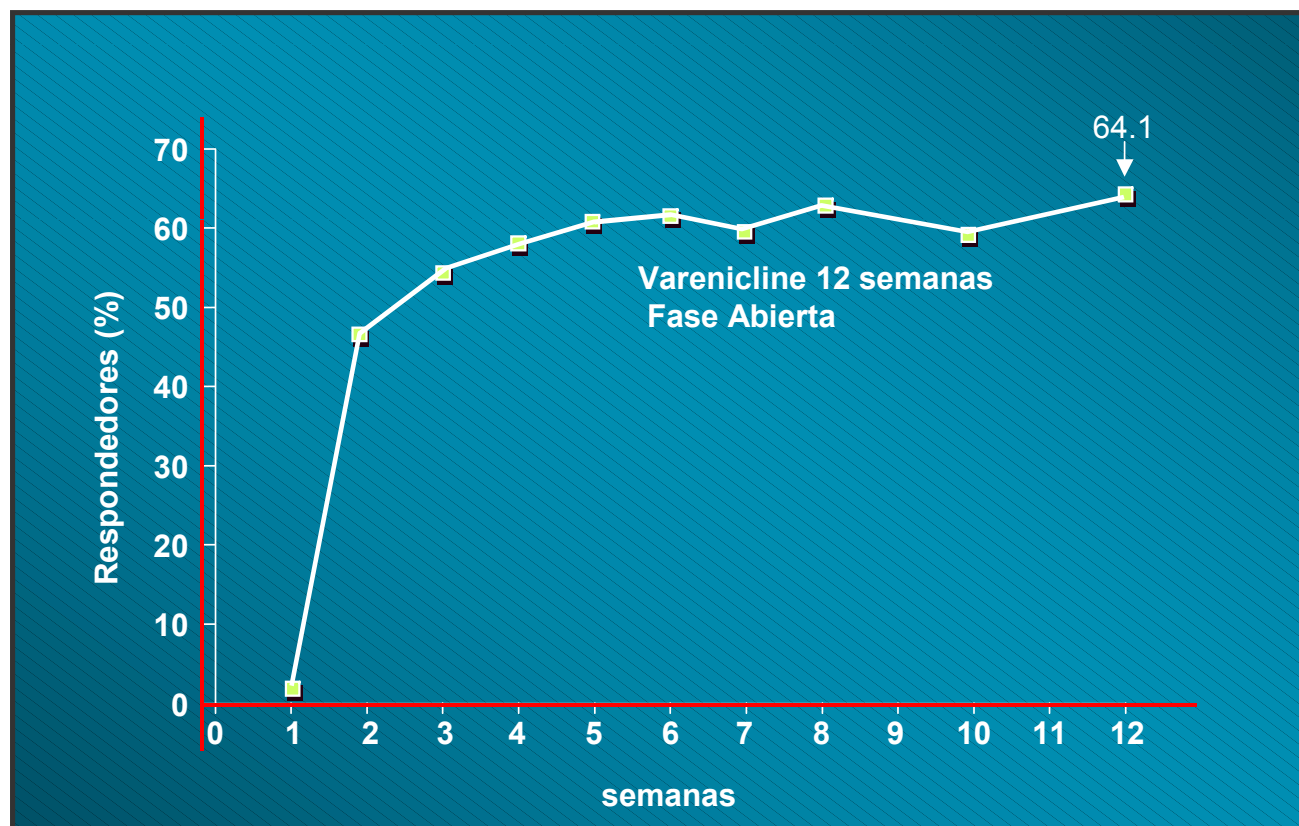
Estudio de mantenimiento. Características basales.

	Fase abierta V	Fase Doble ciego V P	
N	1927	602	604
Sexo			
Hombres (%)	48.8	50.3	48.3
Raza			
Blanca (%)	96.2	96.7	97.0
Edad, años (media)	44.2	45.4	45.3
nº cigarrillos/día, (media)	21.6	20.7	20.7
Nº años fumando (media)	27.2	28.2	28.1
FTND*	5.5	5.4	5.4
Intentos previos de abandono ≥ 1 (%)	82.3	83.6	82.9
Factores de riesgo CV			
Hipertensión (%)	7.6	8.1	9.9
Hiperlipidemia† (%)	8.2	10.0	8.8

Fagerstrom Test for Nicotine Dependence
*self-reported, includes MEDRA terms "hypercholesterolemia and hyperlipidemia"

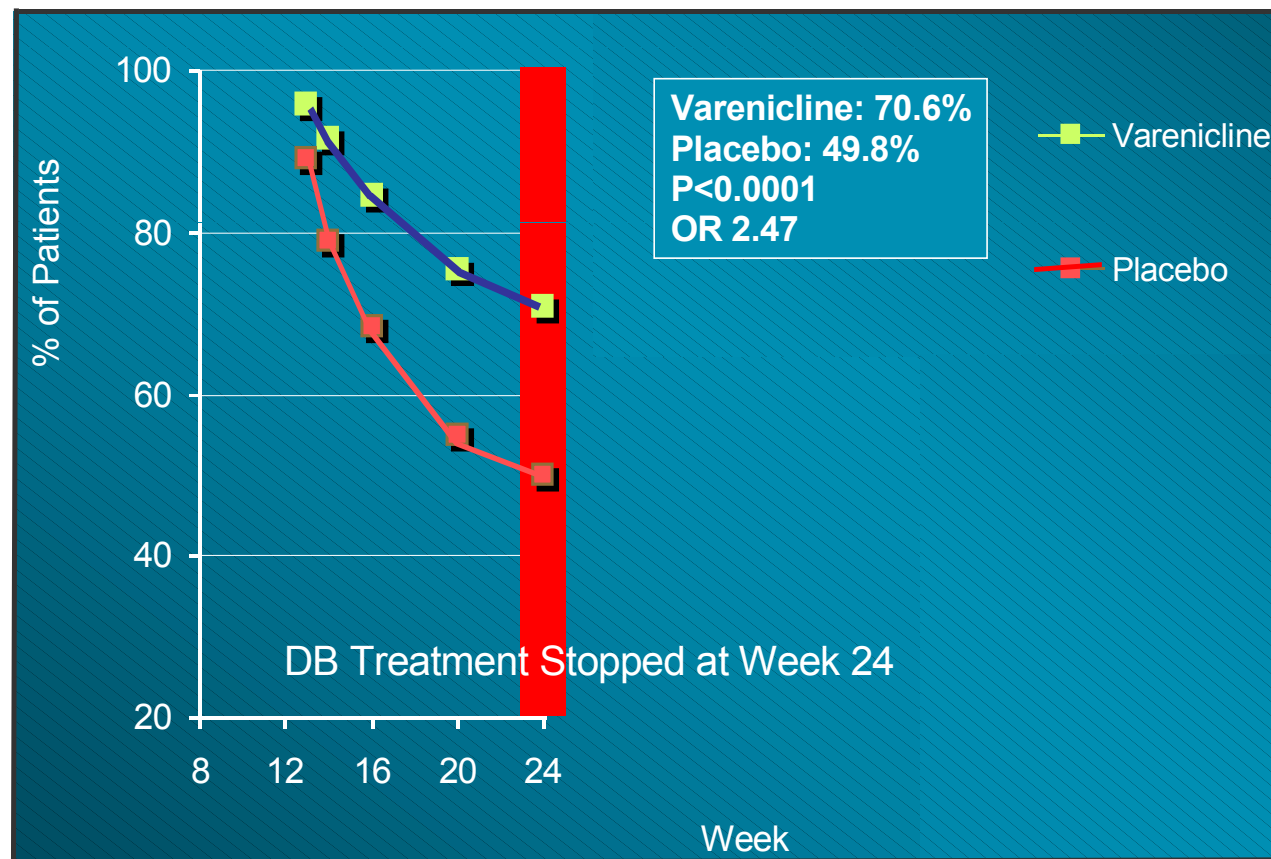
Study A3051035

Prevalencia de abstinencia puntual cada 7 días Fase Abierta de tratamiento

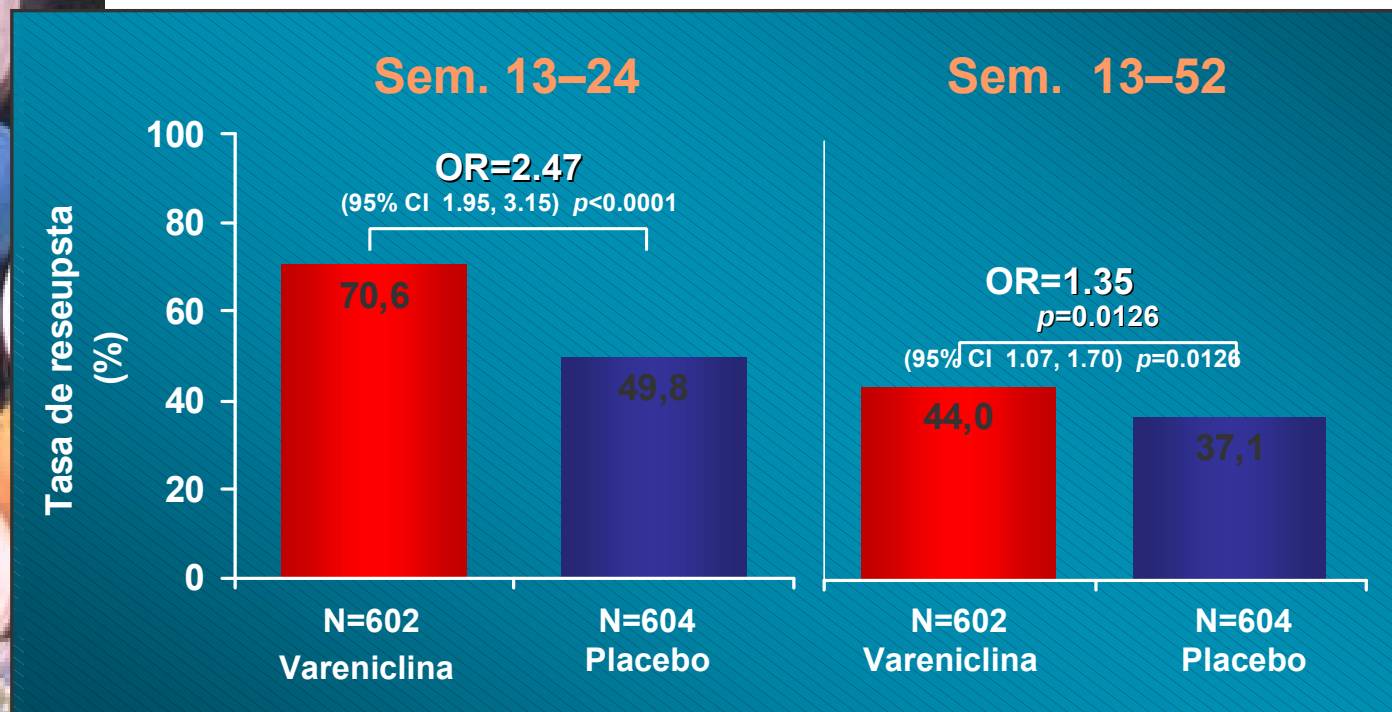


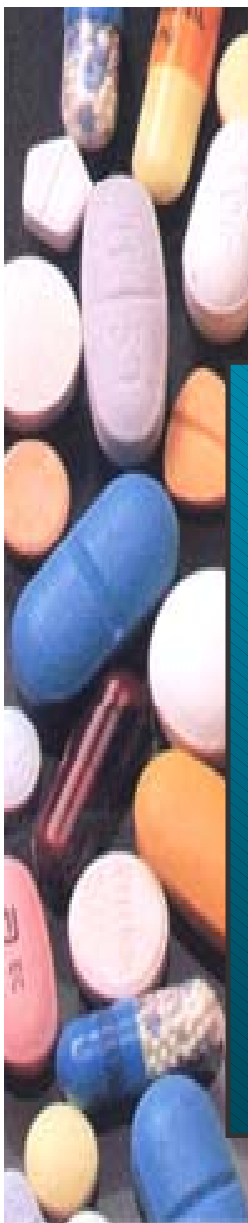


Tasa de Abstinencia continua desde la semana 13 a la 24



Estudio de mantenimiento. Resultados de abstinencia.

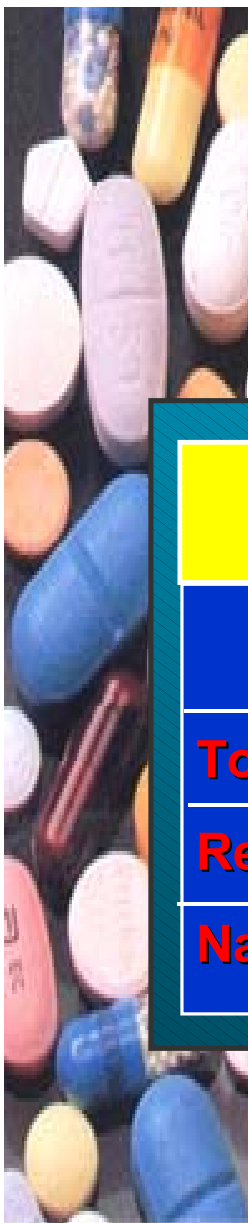




Estudio mantenimiento. Efectos adversos.

EA más frecuentes (Fase Abierta Vareniclina)

	Fase abierta	Aparición en la fase Doble ciego	
	V n (%)	V n (%)	P n (%)
NAUSEA	645 (33.5)	7 (1.2)	4 (0.7)
Leve*	452 (70.1)	5	4
Moderada*	162 (25.1)	2	0
Severa*	31 (4.8)	0	0
INSOMNIO	377 (19.6)	16 (2.7)	17 (2.8)
CEFALEA	304 (15.8)	17 (2.8)	12 (2.0)
SUEÑOS ANORMALES	276 (14.3)	6 (1.0)	0 (0)



Estudio de mantenimiento. Abandono del tratamiento.

Open Label V		Double Blind V P	
	n (%)	n (%)	n (%)
Todos EAs	229 (11.9)	10 (1.7)	8 (1.3)
Relac.Tto EAs	200 (10.4)	6 (1.0)	4 (0.7)
Nausea	62 (3.2)	0 (0)	0 (0)



Estudio de mantenimiento. Conclusiones.

- La prolongación de tratamiento con Vareniclina durante 24 semanas incrementa las cifras de abstinencia al final del tratamiento y al año de seguimiento.
 - De acuerdo a las cifras de OR
 - Casi se triplican las posibilidades de éxito al final del tratamiento. OR 2.47 (1.95,3.15)
 - Aumentan un 30% las posibilidades de éxito al año de seguimiento. OR 1.35(1.07,1.70)
- Prolongar el uso de Vareniclina hasta 24 semanas ha sido seguro y bien tolerado.

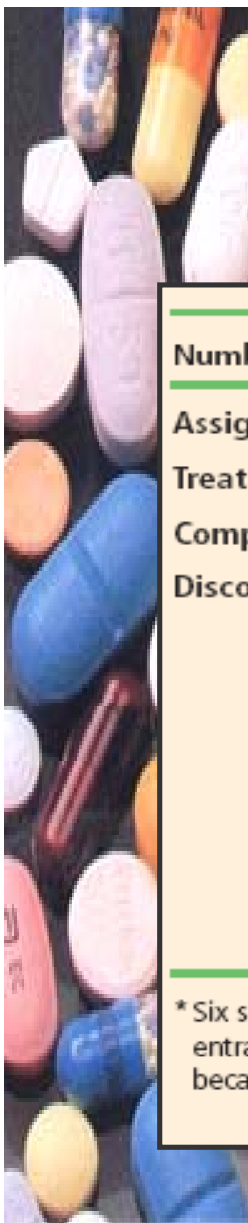


Estudio para evaluar la seguridad de varenicline tras 52 semanas de tratamiento ininterrumpido para dejar de fumar.



Objetivos

- Obtener información sobre la seguridad de varenicline en sujetos fumadores tratados durante 52 semanas.
- Aunque no se definieron objetivos de eficacia, el estatus de tabaco fue recogido y el CO confirmado a través de la prevalencia de abstinencia cada 7 días.
- Diseño del estudio: doble-ciego, controlado con placebo de 52 semanas de duración, multicéntrico, en los que los pacientes acudían semanalmente durante las 8 primeras semanas tras estas semanas las vistas fueron mensuales hasta finalizar el estudio



Distribución de los pacientes %

Number Screened= 519	Varenicline 1 mg BID	Placebo
Assigned to treatment	251	126
Treated	251	126
Completed study	135 (53.8)	59 (46.8)
Discontinued study	116 (46.2)	67 (53.2)
Adverse events	65 (25.9)	13 (10.3)
Lack of efficacy	0 (0.0)	6 (4.8)
Protocol deviations	5 (2.0)	4 (3.2)
Pregnancy	1 (0.4)	0 (0.0)
Refusal to participate further	13 (5.2)	20 (15.9)
Lost to follow-up	25 (10.0)	19 (15.1)
Other*	7 (2.8)	5 (4.0)

*Six subjects in the varenicline group elected to discontinue for personal reasons and 1 subject did not meet entrance criteria post-randomization. In the placebo group, 4 subjects relocated and 1 subject was withdrawn because of poor visit compliance.

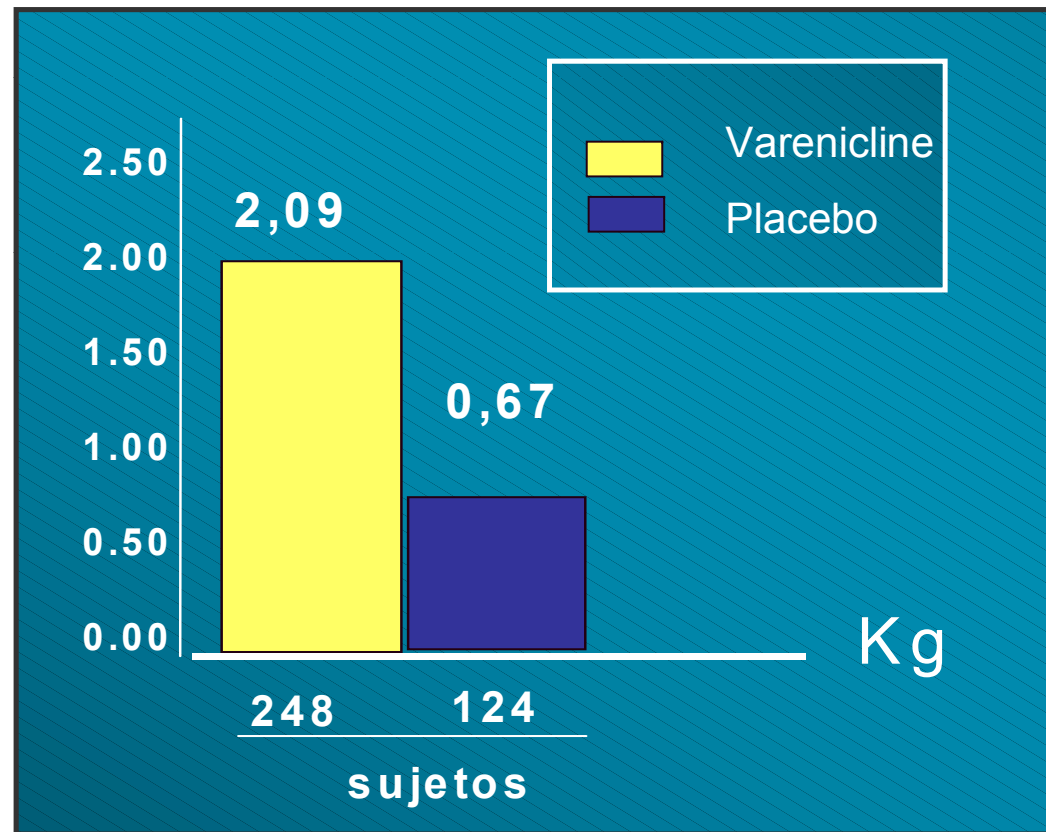
EA más frecuentes independientemente de su causalidad(% de sujetos)

Event	Varenicline 1 mg BID N = 251	Placebo N = 126
Gastrointestinal disorders	179 (71.3)	48 (38.1)
Nausea	101 (40.2)	10 (7.9)
Dyspepsia	33 (13.1)	3 (2.4)
Constipation	31 (12.4)	9 (7.1)
Flatulence	31 (12.4)	12 (9.5)
Vomiting	17 (6.8)	2 (1.6)
Infections and infestations	123 (49.0)	58 (46.0)
Upper respiratory tract infection	34 (13.5)	12 (9.5)
Sinusitis	17 (6.8)	8 (6.3)
Influenza	15 (6.0)	3 (2.4)
Psychiatric disorders	108 (43.0)	39 (31.0)
Abnormal dreams	57 (22.7)	9 (7.1)
Insomnia	48 (19.1)	12 (9.5)
Nervous system disorders	107 (42.6)	45 (35.7)
Dysgeusia	27 (10.8)	3 (2.4)
Dizziness	19 (7.6)	6 (4.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	65 (25.9)	25 (19.8)
Arthralgia	18 (7.2)	7 (5.6)
Back pain	16 (6.4)	6 (4.8)
All other SOC's		
Weight increased	17 (6.8)	5 (4.0)
Hypertension	15 (6.0)	5 (4.0)
Increased appetite	13 (5.2)	4 (3.2)

Reeves K et al 12th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 2006

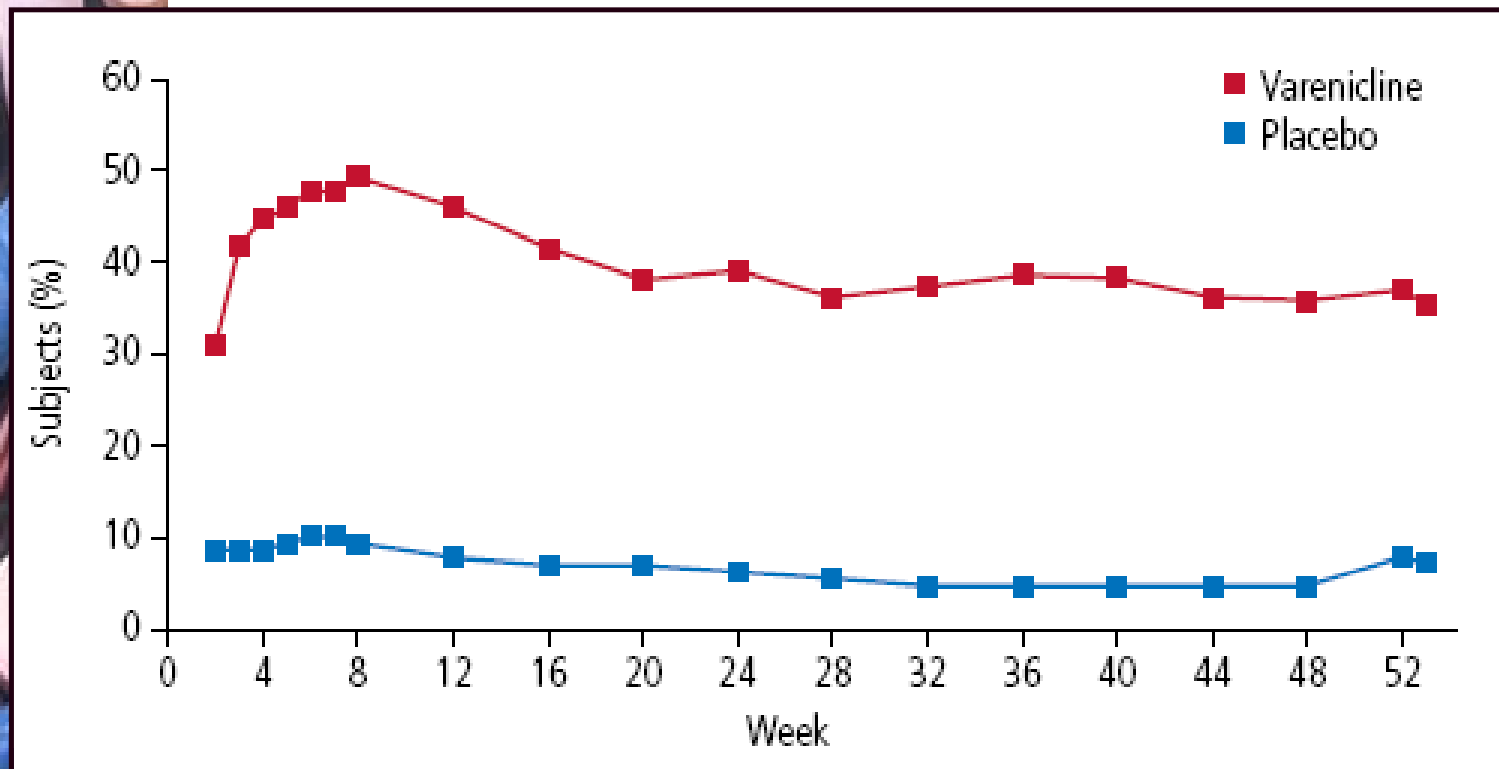


Cambio medio del peso corporal desde la basal (Kg) tras 52 semanas de tratamiento



Reeves K et al 12th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 2006

Prevalencia de abstinencia puntual cada 7 días (confirmación a través de CO)



Reeves K et al 12th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 2006



Conclusiones

- Varenicline a dosis de 1mg b.i.d es segura, pudiéndose administrar hasta 1 año
- Prácticamente la mayoría de los EA se relacionaron con procesos gastrointestinales o alteraciones del sueño.
- No se observó ningún EA en las pruebas de laboratorio (hematología, bioquímica) o el parámetros electrocardiográficos.
- Varenicline fue más eficaz que placebo en favorecer el abandono de fumar a lo largo de todo el estudio



Conclusiones de Eficacia

- Varenicline es más eficaz que placebo y bupropión para dejar de fumar al final del tratamiento y tras un año.
- Pacientes que dejaron de fumar tras 12 semanas de tratamiento con varenicline, un incremento adicional de 12 semanas de tratamiento con 1mg bid de varenicline es más eficaz que placebo para mantener la abstinencia al final del tratamiento y después de un año



Conclusiones de Seguridad

- Varenicline es seguro y bien tolerado a la dosis de 1mg b.i.d en sujetos candidatos a ser tratados con el fármaco.
- Los EA más frecuente fueron las nauseas leves a moderadas, prácticamente estas no produjeron abandono del tratamiento