

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI VARENICLINA ATC N07BA03

(CHAMPIX®)

Presentata da Dott Pietro Greco Divisione di Pneumologia ASL 7 Carbonia

In data Settembre 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

In base ai risultati di trial clinici, vareniclina aumenta la percentuale di disassuefazione da fumo a lungo termine di circa 3 volte rispetto al placebo ed è più efficace del bupropione e alla Terapia sostitutiva a base di nicotina

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La dipendenza da tabacco è una malattia cronica recidivante. La capacità del tabacco indurre tossicodipendenza è stata stabilita nel 1988 dal Surgeon General americana, poi confermata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dall'American Psychiatric Association che hanno inserito la dipendenza da nicotina fra le tossicodipendenze. Circa il 20% dei fumatori abituali è affetto da dipendenza fisica alla nicotina di grado moderato-grave, con sintomi di astinenza. Questi fumatori sono incapaci di smettere di fumare, anche quando motivati a farlo dalla consapevolezza dei danni provocati da fumo.

Nel 2010, il 20% delle donne e il 24% degli uomini adulti italiani dichiarano di essere fumatori: in totale, 11 milioni di persone; tali percentuali sono in diminuzione rispetto al 2003. Le generazioni di italiani che hanno fumato di più sono i maschi nati tra il 1950 e il 1970 e le donne nate tra il 1960 e il 1980. Oggi il 25% degli adulti di età <65 anni è fumatore, mentre la prevalenza negli anziani scende all'11,3% negli uomini e al 7,4% nelle donne. Il consumo medio giornaliero è di 13 sigarette, con una diminuzione del 20% rispetto al 2003; tuttavia, il 38% dei fumatori consuma più di un pacchetto al giorno.

I forti fumatori sono circa il 30% dei fumatori: fumano molte sigarette al giorno, non hanno tentato di smettere di fumare negli ultimi 12 mesi e dichiarano di non averne intenzione. I soggetti con dipendenza da nicotina di grado moderato-grave sono circa il 20% dei fumatori: anche quando motivati a smettere di fumare, non ci riescono senza supporto esterno. La dipendenza è generalmente bassa nei soggetti giovani: circa il 40% dei giovani inizia a fumare tra i 15 e i 17 anni e fuma circa un quarto dei ventenni.

Il fumo di tabacco è, dopo l'ipertensione arteriosa, la più importante causa di morte nell'ultima revisione della classificazione internazionale delle malattie.

La mortalità attribuibile al fumo rappresenta il 15% dei 560.000 decessi registrati ogni anno in Italia, pari a 70.000 decessi: di cui 40.000 per neoplasia polmonare e BPCO, 10.000 per altri tumori legati al tabacco, 15-20.000 per malattie cardiovascolari e 5.000 per altre malattie.

Secondo quanto riportato nella letteratura, la vita di un fumatore abituale che muore a causa del fumo è di circa 10 anni inferiore rispetto a quella di un non fumatore. Il danno da fumo è tanto più evidente quanto più precocemente si inizia a fumare: un quindicenne ha una probabilità di morire di cancro tre volte maggiore rispetto a chi inizia dieci anni più tardi.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

In Italia, l'85-90% dei tumori polmonari è attribuibile al fumo e il 75-90% dei tumori del cavo orale, faringe, laringe ed esofago è dovuto al fumo di tabacco, da solo o in combinazione con consumi elevati di alcol.

Il fumo non è solo correlato alle neoplasie: è il principale fattore di rischio per le malattie respiratorie non neoplastiche, fra cui la bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed è uno dei più importanti fattori di rischio considerati nella Carta del rischio cardiovascolare. L'associazione fra fumo e patologie cardiovascolari è ben stabilita, con un aumento della mortalità variabile da 3 a 5 volte.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Sono disponibili trattamenti farmacologici e interventi psicologici per la cessazione del fumo.

Tra i trattamenti farmacologici sono disponibili i farmaci sostitutivi della nicotina (NRT) nelle varie forme farmaceutiche (cerotti, preparati per inalazione, gomme da masticare, compresse sublinguali) e gli antidepressivi (bupropione). Mentre, per quel che riguarda gli interventi psicologici sono riportati il Counseling comportamentale, la Terapia comportamentale di gruppo e l'Auto-aiuto.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

La vareniclina è indicata per la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti

Somministrazione

La vareniclina viene somministrata per via orale. La dose raccomandata è di 1 mg due volte al giorno dopo una settimana di aumenti della dose effettuati secondo il seguente schema:

Giorni 1-3	0,5 mg una volta al giorno
Giorni 4-7	0,5 mg due volte al giorno
Giorni 8-fine trattamento	1 mg due volte al giorno

Nei pazienti che non tollerano gli effetti avversi della vareniclina la dose può essere ridotta temporaneamente o in modo permanente a 0,5 mg due volte al giorno. I pazienti devono essere trattati per 12 settimane.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Gli Studi presentati per l'ottenimento della autorizzazione all'immissione in commercio sono gli studi A3051028 e A3051036 che avevano quale out come la cessazione dell'abitudine al fumo e lo studio A3051035 che aveva quale obiettivo il mantenimento della cessazione dell'abitudine al fumo

A3051028 e A3051036 sono studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, multicentrici disegnati per dimostrare la superiorità in termini di efficacia della vareniclina rispetto al bupropione e al placebo.

In entrambi gli studi era prevista una fase di somministrazione della vareniclina della durata di 12 settimane alla dose di 1 mg due volte al giorno, seguita da 40 settimane di *follow up* (fase di non trattamento). Sono stati arruolati uomini e donne con età massima di 75 anni e sono stati esclusi i pazienti con controindicazioni al trattamento con il bupropione: convulsioni, diabete mellito, problematiche renali o epatiche, disturbo bipolare,

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

alcolismo e uso di inibitori MAO. Inoltre, durante lo studio è stato proibito l'uso dei seguenti farmaci: antidepressivi, antipsicotici, benzodiazepine, naltrexone, steroidi sistemici (ad eccezione degli steroidi per inalazione) e teofillina.

I trattamenti venivano somministrati secondo lo schema riportato in tabella:

Vareniclina		Bupropione	
Giorno 1-3	0,5 mg una volta al giorno	Giorno 1-3	150 mg una volta al giorno
Giorno 4-7	0,5 mg due volte al giorno	Giorno 4-84	150 mg due volte al giorno
Giorno 8-84	1 mg due volte al giorno		

L'obiettivo primario degli studi era quello di confrontare l'efficacia della vareniclina rispetto al placebo e al bupropione in termini di capacità nel indurre la cessazione dell'abitudine al fumo alla fine del periodo di trattamento di 12 settimane.

Gli obiettivi secondari erano: efficacia a lungo termine, fino a 40 settimane dalla fine del trattamento, efficacia sul craving e sull'astinenza, effetto sul peso e sicurezza.

L'endpoint primario dei due studi era costituito dal *Continuous Quit Rate* di 4 settimane (4W-CQR) (inteso come la percentuale di soggetti che continuano a non fumare per un periodo di 4 settimane) dalla 9° alla 12° settimana, confermata dal livello di monossido di carbonio (CO).

Dopo la fase di 40 settimane senza trattamento, l'endpoint secondario per entrambi gli studi era il *Continuous Abstinence Rate* (CA) dalla 9° alla 52° settimana (definito come la percentuale di tutti i soggetti trattati che non hanno fumato) e che non hanno presentato una misurazione di CO espirato > 10 ppm.

I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1:1 e assegnati ai tre bracci di trattamento (vareniclina/bupropione/placebo).

	Studio 1028	Studio 1036
Screenati	1.483	1.413
Esclusi (sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione)	458	386
Randomizzati	1.025	1.027
Assegnati al braccio di trattamento con la vareniclina	352	344
Assegnati al braccio di trattamento con il bupropione	329	342
Assegnati al braccio di trattamento con il placebo	344	341
Pazienti che hanno interrotto il trattamento con la vareniclina	136 (39%)	103 (30%)
Pazienti che hanno interrotto il trattamento con il bupropione	145 (44%)	119 (35%)
Pazienti che hanno interrotto il trattamento con il placebo	157 (46%)	136 (40%)

Le ragioni più comuni per l'interruzione del trattamento in tutti e tre i bracci sono state: perso al *follow up*, rifiuto del paziente di continuare lo studio ed eventi avversi.

Il tasso di interruzione è stato maggiore nei pazienti inseriti nel braccio di trattamento con il placebo rispetto a quello di trattamento con la vareniclina. Questo è dovuto probabilmente ai sintomi di astinenza più gravi e alla

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

manca di efficacia del placebo. L'interruzione dovuta agli eventi avversi è stata più comune nel braccio di trattamento con il bupropione (n=50) e in quello con placebo (n=37) rispetto a quello con la vareniclina (n=28). In totale, sono stati arruolati 62 pazienti over 65 nei due studi A30510-28 e -36. Nel braccio di trattamento con la vareniclina sono stati inseriti 17 soggetti over 65.

Il numero ridotto di pazienti anziani è un limite per la valutazione della sicurezza. La concentrazione plasmatica raggiunta negli anziani potrebbe essere simile a quella raggiunta nei soggetti più giovani, tuttavia, gli anziani potrebbero essere più sensibili alle reazioni avverse associate alla vareniclina.

Tra i soggetti inclusi negli studi, erano presenti le seguenti patologie:

Patologia	% di pazienti
Disturbi cardiaci	2,4%
Dispnea sotto sforzo	<2%
BPCO	<2%
Enfisema	<1%
Storia di depressione	4,4%
Storia di alcolismo	4,6%

I risultati principali sono riportati in tabella:

	Studio A3051028			Studio A3051036		
Braccio di trattamento	Vareniclina 1 mg 2 volte/die	Bupropione 150 mg 2 volte/die	Placebo	Vareniclina 1 mg 2 volte/die	Bupropione 150 mg 2 volte/die	Placebo
Numero di pz	349	329	344	343	340	340
4W-CQR	44,4%	29,5%	17,7%	44,0%	30,0%	17,6%
OR (IC95% , p) <i>versus placebo</i>	3,91 (2,74-5,59; < 0,0001)	2,00 (1,38- 2,89; 0,0002)		3,85 (2,69- 5,50; <0,0001)	2,03 (1,41- 2,94; 0,0001)	
<i>versus Bupropione</i>	1,96 (1,42, 2,72; <0,0001)			1,89 (1,37 - 2,61; <0,0001)		
RR (IC 95% , p) <i>versus placebo</i>	2,50 (1,94- 3,24; < 0,0001)	1,66 (1,25 - 2,21; 0,0003)		2,49 (1,93- 3,23; < 0,0001)	1,70 (1,28- 2,25; 0,0002)	
<i>versus Bupropione</i>	1,51 (1,23- 1,85; 0,0001)			1,47 (1,20- 1,80; 0,0001)		
CA	22,1%	16,4%	8,4%	23,0%	15,0%	10,3%
OR (IC 95% , p) <i>versus placebo</i>	3,13 (1,97- 4,97; <0,0001)	2,16 (1,33- 3,51; 0,0014)		2,66 (1,72- 4,11; <0,0001)	<u>1,54 (0,97-2,45; 0,0634) Differenza statisticamente non significativa</u>	
<i>versus Bupropione</i>	1,45 (0,98-2,14; 0,0640)			1,72 (1,16- 2,55; 0,0062)		
RR (IC 95% , p) <i>versus placebo</i>	2,62 (1,75- 3,91; 0,0001)	1,94 (1,27- 2,98; 0,0016)		2,24 (1,55 - 3,23; <0,0001)	1,46 (0,97- 2,18; 0,065) <u>Differenza statisticamente non significativa</u>	
<i>versus Bupropione</i>	1,34 (0,98 -1,84; 0,063)			1,54 (1,12 - 2,11; 0,008)		

OR=odds ratio, RR= rischio relativo

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Relativamente all'endpoint primario 4W-CQR la vareniclina è stata superiore al bupropione in entrambi gli studi. Rispetto all'endpoint secondario CA la vareniclina è stata superiore al bupropione in uno dei due studi di fase III (A3051028).

A3051035 è uno studio internazionale multicentrico di fase III della durata di 52 settimane, in aperto, condotto in pazienti trattati con la vareniclina alla dose di 1 mg due volte al giorno. Dopo un periodo di 12 settimane di trattamento con vareniclina (1 mg due volte al giorno) in aperto, i soggetti che continuavano ad astenersi dal fumo sono stati assegnati in doppio cieco, dopo randomizzazione, al braccio di trattamento con la vareniclina o con il placebo per ulteriori 12 settimane. Infine, i partecipanti hanno proseguito con un ulteriore periodo di 28 settimane di "non trattamento" (per un totale di 52 settimane).

Lo studio di mantenimento è stato condotto dal momento che è stato osservato che la maggior parte delle ricadute si verifica nelle prime settimane dopo il termine del trattamento con la vareniclina. Quindi l'obiettivo è quello di verificare se un periodo addizionale di 12 settimane di trattamento con vareniclina (1 mg due volte al giorno) può aumentare la frequenza di astinenza dal fumo.

L'endpoint primario era il *Continuous Abstinence Rate* (CA) nel periodo compreso tra la 13^a e la 24^a settimana nei soggetti che avevano risposto al ciclo iniziale di vareniclina della durata di 12 settimane. Il *Continuous Abstinence Rate* nel periodo compreso tra la 13^a e la 52^a settimana era un endpoint secondario. I risultati principali sono riportati in tabella:

	Studio A3051035	
Braccio di trattamento	Vareniclina 1 mg 2 volte/die	Placebo
Numero di pz	602	604
CA 13°-24° settimana	70,6%	49,8%
OR (IC 95%; p)	2,47 (1,95- 3,16; <0,001)	
CA 13°-52° settimana	44,0%	37,1%
OR (IC 95%; p)	1,35 (1,06- 1,69; <0,0126)	

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Sono disponibili i dati di due studi in aperto di confronto tra il trattamento con la vareniclina e la terapia sostitutiva a base di nicotina che suggeriscono un beneficio modesto a favore della vareniclina, anche se sono necessari più studi per poter confrontare le due alternative in modo conclusivo.

Sono disponibili diversi studi di confronto vareniclina vs bupropione che mostrano come il numero di persone che riescono a smettere di fumare è maggiore in seguito a trattamento con la vareniclina.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

A fronte di un beneficio moderato in termini di efficacia (seppur dimostrata solo nel breve periodo), la vareniclina presenta un profilo di sicurezza non ancora ben definito, in particolare per quel che riguarda le reazioni neuropsichiatriche, cardiovascolari e cutanee.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Farmaco	Durata del ciclo di terapia	Prezzo ex factory per ciclo di terapia	Prezzo al pubblico per ciclo di terapia
Champix (Vareniclina)	12 settimane	445 €	730 €
Zyban (Bupropione)	7-9 settimane	-	337,5 €
NRT gomme	3 mesi	-	Circa 400 €*
NRT inalatori	3 mesi	-	Circa 350 €*
NRT compresse	9 mesi	-	Circa 800 €*
NRT cerotti	3 mesi	-	Circa 200 €*

* Il costo della terapia varia in base al numero di gomme/comprese/cerotti consumati al giorno e alla durata della terapia

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
☒ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Il beneficio in termini di efficacia, dimostrata solo nel breve periodo, è moderato e il profilo di sicurezza non è ancora ben definito, in particolare per quel che riguarda le reazioni neuropsichiatriche, cardiovascolari e cutanee.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Leshner AI.; Addiction is a brain disease, and it matters; Science; 1997, 278: 45–47
2. Steinberg MB; The case for treating tobacco dependence as a chronic disease; Ann Intern Med, 2008, 148:554-556
3. World Health Organization. International Classification of Diseases ICD-10. Chapter V. mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use. 2007
4. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision, 2000. Nicotine Dependence code 305.1
5. Winterer G; Risk gene variants for nicotine dependence: a success story in neuropsychiatric genetics with possible applications to drug development, Pharmacogenomics, 2010, 11: 1353–1357
6. Gallus S, Muttarak R, Martinez et al. Smoking prevalence and smoking attributable mortality in Italy; Prev Med. 2011 Jun;52(6):434-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.03.011. Epub 2011 Mar 21
7. Gallus S, Pacifici R, Colombo P, La Vecchia C, Garattini S, Apolone G, Zuccaro P. Tobacco dependence in the general population in Italy. Annals of Oncology 2005; 16:703-706
8. Ferketish AK, Gallus S, Colombo P, Pacifici R, Zuccaro P, la Vecchia C. hardcore smoking among Italian men and women. Eur J Cancer Prev 2009; 18:100-105
9. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version for 2007
10. Peto R, Lopez AD, Boreham J et al.: Imperial Cancer Research Fund and World Health Organisation. Mortality from smoking in developing countries 1950-2000. Oxford: Oxford University Press, 1994
11. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981; 66: 1191-1308
12. Istituto Superiore di Sanità. Fumo e patologie respiratorie. Le carte del rischio per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e Tumore al polmone. Ottobre 2004.
13. Istituto Superiore di Sanità. Il progetto cuore. Carta del rischio cardiovascolare. <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>
14. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. BMJ. 1994;309:901-911
15. Jousilahti P, Vartiainen E, Korhonen HJ, Puska P, Tuomilehto J. Is the effect of smoking on the risk for coronary heart disease even stronger than was previously thought? J Cardiovasc Risk. 1999;6:293-298
16. Kannel WB, McGee DL, Catelli WP. Latest perspective on cigarette smoking and cardiovascular disease: the Framingham experience. J Cardiac Rehab. 2000;4:267-277
17. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Chamix (varenicline)
18. Gonzales D, Rennard S, Nides M et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation. JAMA 2006;296:47-55

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

19. Jorenby D, Hays T, Rigotti N et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs placebo or Sustained-release Bupropion for smoking cessation. JAMA 2006;296:56-63
20. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. JAMA 2006;296:64-71
21. Aubin H-J, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB, Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised, openlabel trial. Thorax 2008;1:1–8
22. Tsukahara H, Noda K, Keijiro S. A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers. Circulation Journal 2010;74(4):771–8.
23. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review). Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub6.
24. Database Farmadati