



VIII Jornada Tabaquisme

Auditori Hospital de Mollet
C/ Ronda dels Pinetons, 8
Mollet del Vallès

25 de NOVEMBRE DE 2016

Seguretat del tractament farmacològic del tabaquisme

Cristina Pinet
Psiquiatra. Unidad Toxicomanías Servicio Psiquiatria
Hospital Sant Pau

VARENICLINA i BUPROPION

Precaucions especials

Alerta FDA 2008

Possibilitat d'aparició: humor depressiu, agitació, canvis de conducta, ideació suïcida, suïcidi consumat

	Clinical use of varenicline (FDA approved)
Precautions, warnings, contraindications, and side effects (see FDA package insert for complete list) (continued)	<p><i>Warning</i> – In February 2008, the FDA added a warning regarding the use of varenicline. Specifically, it noted that depressed mood, agitation, changes in behavior, suicidal ideation, and suicide have been reported in patients attempting to quit smoking while using varenicline. The FDA recommends that patients should tell their health care provider about any history of psychiatric illness prior to starting this medication, and clinicians should monitor patients for changes in mood and behavior when prescribing this medication. In light of these FDA recommendations, clinicians should consider eliciting information on their patients' psychiatric history.</p>

Dades de seguretat en la comercialització de vareniclina

- **2006, nou fàrmac aprovat per la FDA per cessació tabàquica**
- **2007-9, notificacions espontànies de EAs NPS greus, porten a afeixi una advertència**
- **2009-14, resultats de grans estudis observacionals per examinar aquesta relació: EAs NPS i vareniclina**
- **2009-14, desenvolupament de assajos específics, que es duen a terme també amb poblacions vulnerables**

Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database

D Gunnell, professor of epidemiology,¹ D Irvine, pharmacoepidemiologist,² L Wise, senior pharmacoepidemiologist,² C Davies, senior pharmacovigilance assessor,² R M Martin, professor of clinical epidemiology¹

- **Objectiu:**
 - Valorar si ↑ el risc de conducta suïcida
 - Comparar amb TSN i bupropion
- **Pacients:**
 - 80660 fumadors (63265, 10973, 6422)
- **Resultats:**
 - No evidència de associació específica
 - No evidència sign. de ↑ del risc de depressió

Expert Opinion

Varenicline use in patients with mental illness: an update of the evidence

Expert Opin. Drug Saf. (2010) **9**(3)

Tara L Purvis[†], Leigh Anne Nelson & Scott E Mambourg

[†]*VA Sierra Nevada Health Care System, Reno, Nevada, USA*

- **Objectiu:**
 - **Valorar el risc de EAs en pacients psiquiàtrics**
- **Mètode:**
 - **Revisió literatura fins desembre 2009, ACs pre i post-comercialització, casos reportats**
- **Conclusions:**
 - **Valoració individual del tractament, educació al pacient, seguiment proper, monitoritzar els símptomes**



Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis

Kyla H Thomas, Richard M Martin, Duleeka W Knipe, Julian P T Higgins, David Gunnell

BMJ 2015;350:h1109

DATA SOURCES

Medline, Embase, PsycINFO, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and clinicaltrials.gov.

RESULTS

In the 39 randomised controlled trials

CONCLUSIONS

El meta-anàlisi no troba evidència de increment de risc de suïcidi, d'intents o ideació autolítica, de depressió o mort, associat al us de vareniclina

ESTUDI MULTICENTRIC

140 centres 16 països 5 continents

Països participants

Canada
United States
Argentina
Brazil
Chile
Mexico
South Africa
Russian Fed
Bulgaria
Slovakia
Germany
Spain
Denmark
Finland
Australia
New Zealand

EAGLES

Evaluating
Adverse Events in a
G**L**lobal Smoking
C**E**ssation
Study

Novembre 2011 – Gener 2015

Assaig clínic dissenyat amb la col·laboració
de la FDA i la EMA.

OBJECTIUS

Objectiu Primari de Seguritat

- **Caracteritzar els perfils de seguritat neuropsiquiàtrica (NPS) de vareniclina i bupropiòn en pacients amb i sense diagnòstic psiquiàtric**

Perfil Seguritat neuropsiquiàtrica

- **Ocurrència de cada efecte advers (EA) NPS individual**
- **Percentatge de pacients con EAs NPS greus per cohort**
- **Puntuació en les Escales Psiquiàtriques**

Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

- **Notificacions de EAs espontànies o interrogades**

EFFECTES ADVERSOS NEUROPSIQUIATRICS

Classificats com Greus

Ansietat
Depressió
Sensació irrealitat
Hostilitat

Classificats com Moderats o Greus

Agitació Agressivitat
Crisis de pànic
Ideació delirant
Paranoia Psicosis
Al·lucinacions
Ideació i Conducta suïcida
Suïcidi consumat
Ideació homicida
Mania

Criteris d'inclusió

- **Fumadors de 18 a 75 años, cig/d ≥ 10 , CO > 10 ppm**
- **Motivats per deixar de fumar**
- **Determinació amb el SCID I i II (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Disorders):**
 - **No tenir malaltia psiquiàtrica ni actual ni en el pasat**
 - **Tenir diagnòstic psiquiàtric actual o en el pasat:**
 - **Psicosis – Esquizofrènia, Trastorn Esquizoafectiu**
 - **Trastorns Afectius – Depressió Major, Trastorn Bipolar**
 - **Trastorns d'Ansietat – Angustia amb o sense agorafòbia, Estrés Posttraumàtic, TOC, fòbia social, ansietat generalitzada**
 - **Trastorn límit de la personalitat**
 - **Els subjectes amb trastorn psiquiàtric clínicament estables:**
 - **Sense exacerbació aguda en els sis mesos precedents**
 - **Tractament farmacològic estable durant ≥ 3 mesos**
 - **No expectativa de canvis farmacològics en el estudio**

Criteris d'exclusió

■ Tots els subjectes

- Malaltia cardiovascular o cerebrovascular aguda en els últims dos mesos
- EPOC severa
- Utilització de VRN, BP o TSN en los 3 mesos previs
- Contraindicació per d'utilització de BP
- Risc actual alt de suïcidi o de conducta autolesiva
- Incapacitat para complir amb els procediments del estudi

■ En subjectes amb trastorn psiquiàtric

- Historia d'abús de substàncies en els 12 mesos previs
- Puntuació ≥ 5 en el Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)

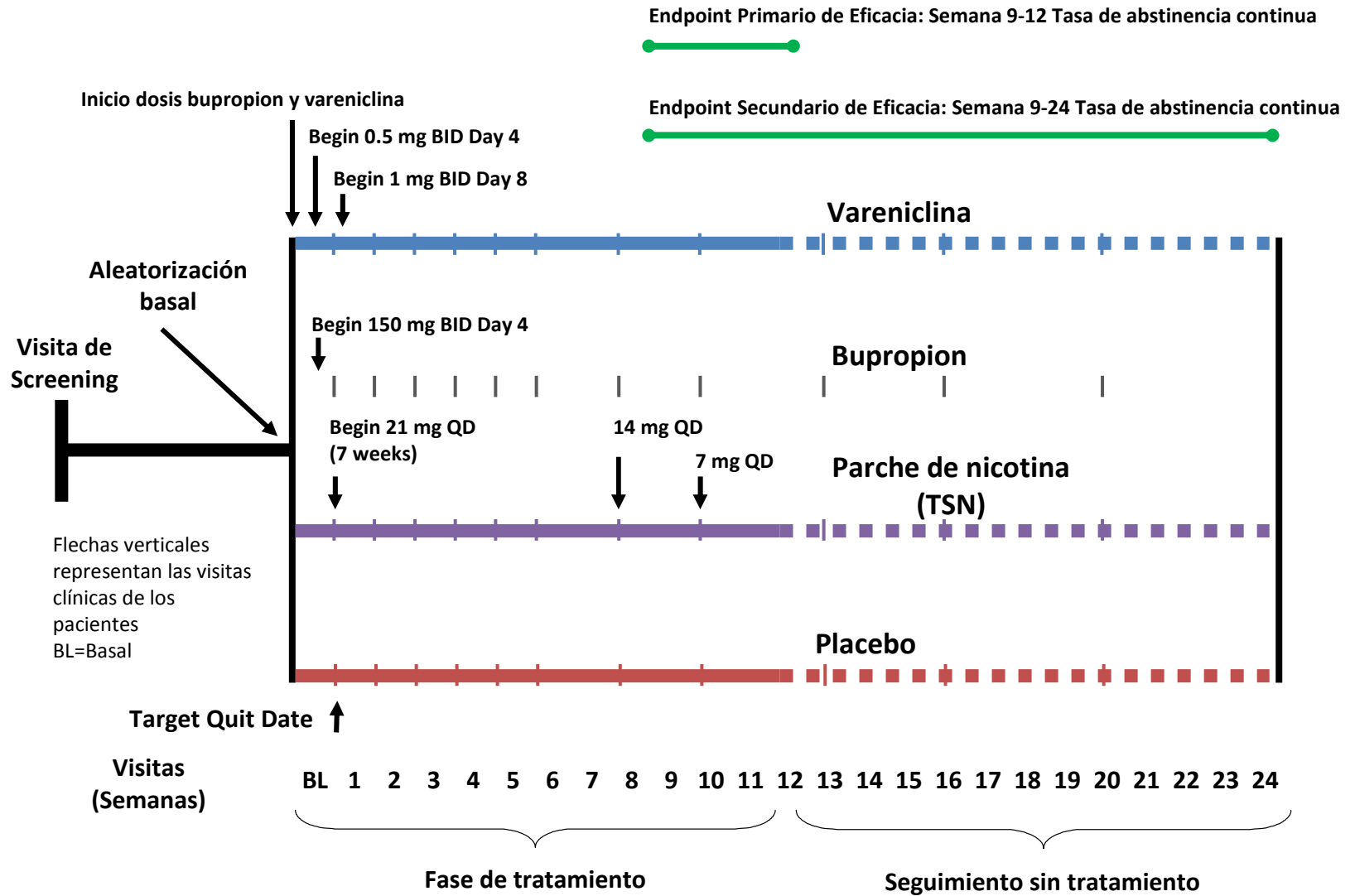
■ En subjectes sense trastorn psiquiàtric

- Historia actual o pasada de trastorn psiquiàtric (eje I, II)
- Historia actual o pasada d'abús de substàncies

DISSENY

- **24 setmanes, doble cec, controlat amb placebo i pegat de nicotina**
- **12 setmanes de tractament actiu seguit per 12 setmanes sense**
- **4 branques: vareniclina 2 mg, bupropion 300 mg, pegats de 21 mg, placebo**
 - **Comparacions principals: vareniclina vs. placebo y bupropion vs. placebo**
 - **Teràpia substitutiva de nicotina (TSN) utilitzada com control actiu.**
 - **Disseny triple *dummy*: els 3 tractaments actius estaven emmascarats**
 - **Tots els participants van rebre teràpia recolzament 10 minuts a cada visita**
- **Mida de la mostra, 8144 pacients aleatoritzats (4116 cohort psiquiàtrica, 4028 no-psiquiàtrica)**

Diagrama Estudi EAGLES



Total de participants

	Nombre (%) de subjectes			
	Vareniclina	Bupropion	TSN	Placebo
Analitzats = 11.186				
Cohort No Psiquiàtrica				
Aleatoritzats (ITT)	1005	1001	1013	1009
Tractats (Seguritat)	990	989	1006	999
Estudi Completat	787 (79.5%)	783 (79.2%)	767 (76.2%)	787 (78.8%)
No finalitzaren	203	206	239	212
Defuncions	0	1	0	2
Cohort Psiquiàtrica				
Aleatoritzats(ITT)	1032	1033	1025	1026
Tractats (Seguritat)	1026	1017	1016	1015
Estudi Completat	811 (79.0%)	803 (79.0%)	790 (77.8%)	765 (75.4%)
No finalitzaren	215	214	226	250
Defuncions	0	2	1	1

ITT: Població amb intenció de tractar (anàlisi d'eficàcia)

Població tractada (anàlisi de seguritat): van rebre com mínim una dosi de tractament

Característiques Basals

	Total (N=8.058)
Característiques demogràfiques*	
Homes	44%
Edat [mitjana (DS)]	46,5 (13,0)
Característiques tabàquiques**	
FTCD puntuació [mitjana (DS)]	5,8 (2,0)
Cig/dia mes previ [mitjana (DS)]	21 (9,1)
Intents de cessació previs, mitjana	>1

***Cohort psiquiàtrica > % de dones**

****Cohort psiquiàtrica puntuacions FTCD superiors**

Cohort Psiquiàtrica (N=4074)

Diagnòstic primari (SCID):	Nº	%
Trastorns afectius	2882	71%
Trastorns d'ansietat	782	19%
Trastorns psicòtics	386	9%
Trastorns de personalitat	24	<1%
 Medicació Psicotròpica actual	 1996	 49%
 Valoració Suïcida Visita Basal (C-SSRS)*		
Ideació suïcida	1377	34%
Conducta suïcida	514	13%

***C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale**

Resultats de Seguritat

Pacients tractats

EAs Neuropsiquiàtrics

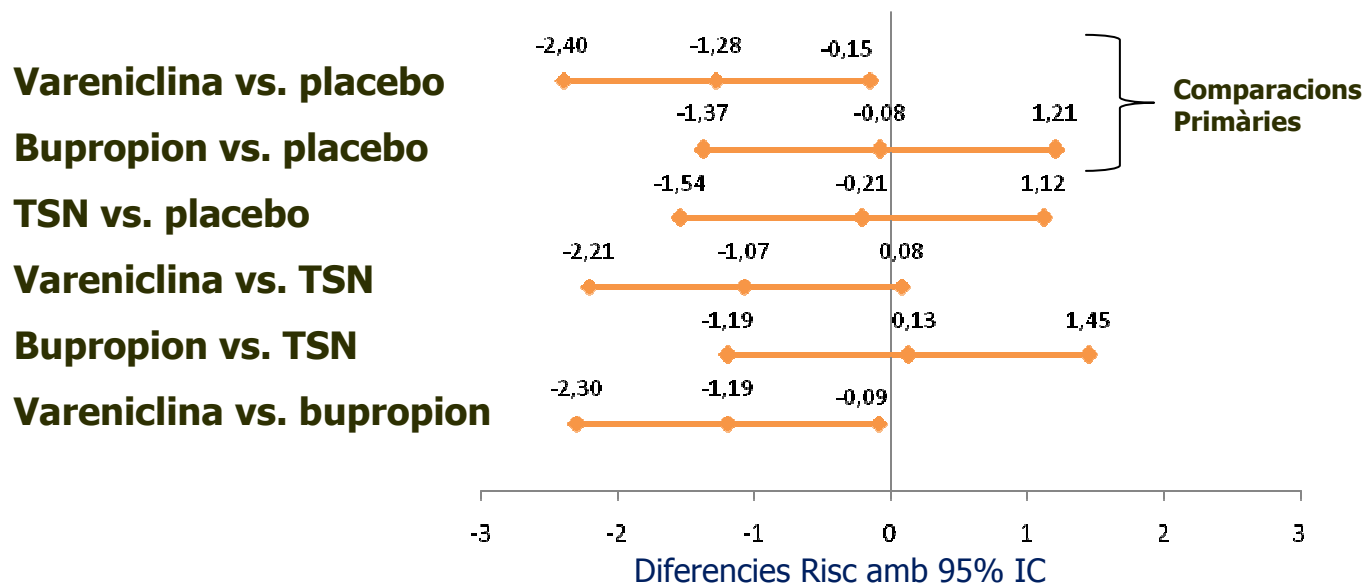
	Non-psychiatric cohort† (n=3984)				Psychiatric cohort† (n=4074)			
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)	Varenicline (n=1026)	Bupropion (n=1017)	Nicotine patch (n=1016)	Placebo (n=1015)
Psychiatric disorders	315 (32%)	332 (34%)	301 (30%)	259 (26%)	405 (39%)	435 (43%)	420 (41%)	354 (35%)
Abnormal dreams	83 (8%)	47 (5%)	111 (11%)	39 (4%)	118 (12%)	84 (8%)	140 (14%)	53 (5%)
Agitation	32 (3%)	29 (3%)	28 (3%)	25 (3%)	47 (5%)	56 (6%)	39 (4%)	41 (4%)
Anger	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	11 (1%)	4 (<1%)	4 (<1%)	5 (<1%)
Anxiety‡	46 (5%)	64 (6%)	45 (4%)	57 (6%)	86 (8%)	105 (10%)	93 (9%)	63 (6%)
Depressed mood	31 (3%)	13 (1%)	27 (3%)	29 (3%)	47 (5%)	47 (5%)	52 (5%)	52 (5%)
Depression	17 (2%)	13 (1%)	8 (1%)	15 (2%)	49 (5%)	45 (4%)	47 (5%)	46 (5%)
Depressive symptom	5 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	11 (1%)	8 (1%)	12 (1%)	13 (1%)
Initial insomnia	7 (1%)	6 (1%)	10 (1%)	4 (<1%)	15 (1%)	8 (1%)	10 (1%)	2 (<1%)
Insomnia	95 (10%)	126 (13%)	91 (9%)	73 (7%)	94 (9%)	119 (12%)	104 (10%)	66 (7%)
Irritability	34 (3%)	29 (3%)	47 (5%)	37 (4%)	48 (5%)	42 (4%)	61 (6%)	67 (7%)
Major depression	3 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)	7 (1%)	10 (1%)	4 (<1%)	2 (<1%)
Middle insomnia	7 (1%)	15 (2%)	13 (1%)	6 (1%)	11 (1%)	16 (2%)	13 (1%)	8 (1%)
Nervousness	14 (1%)	18 (2%)	11 (1%)	9 (1%)	21 (2%)	19 (2%)	17 (2%)	27 (3%)
Nightmare	9 (1%)	7 (1%)	26 (3%)	3 (<1%)	13 (1%)	9 (1%)	30 (3%)	14 (1%)
Panic attack	2 (<1%)	7 (1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	9 (1%)	19 (2%)	13 (1%)	11 (1%)
Restlessness	14 (1%)	14 (1%)	15 (1%)	14 (1%)	17 (2%)	20 (2%)	14 (1%)	9 (1%)
Sleep disorder	31 (3%)	37 (4%)	17 (2%)	19 (2%)	34 (3%)	36 (4%)	28 (3%)	23 (2%)
Tension	2 (<1%)	10 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	9 (1%)	5 (<1%)	10 (1%)	6 (1%)

EAs Neuropsiquiàtrics

Cohort	nombre participants amb EAs/Nº total, %			
	Vareniclina	Bupropion	TSN	Placebo
No Psiquiàtric	13/990 1.3%	22/989 2.2%	25/1006 2.5%	24/999 2.4%
Psiquiàtric	67/1026 6.5%	68/1017 6.7%	53/1016* 5.2%	50/1015 4.9%
Tots (ambdues cohorts)	80/2016 4.0%	90/2006 4.5%	78/2022 3.9%	74/2014 3.7%

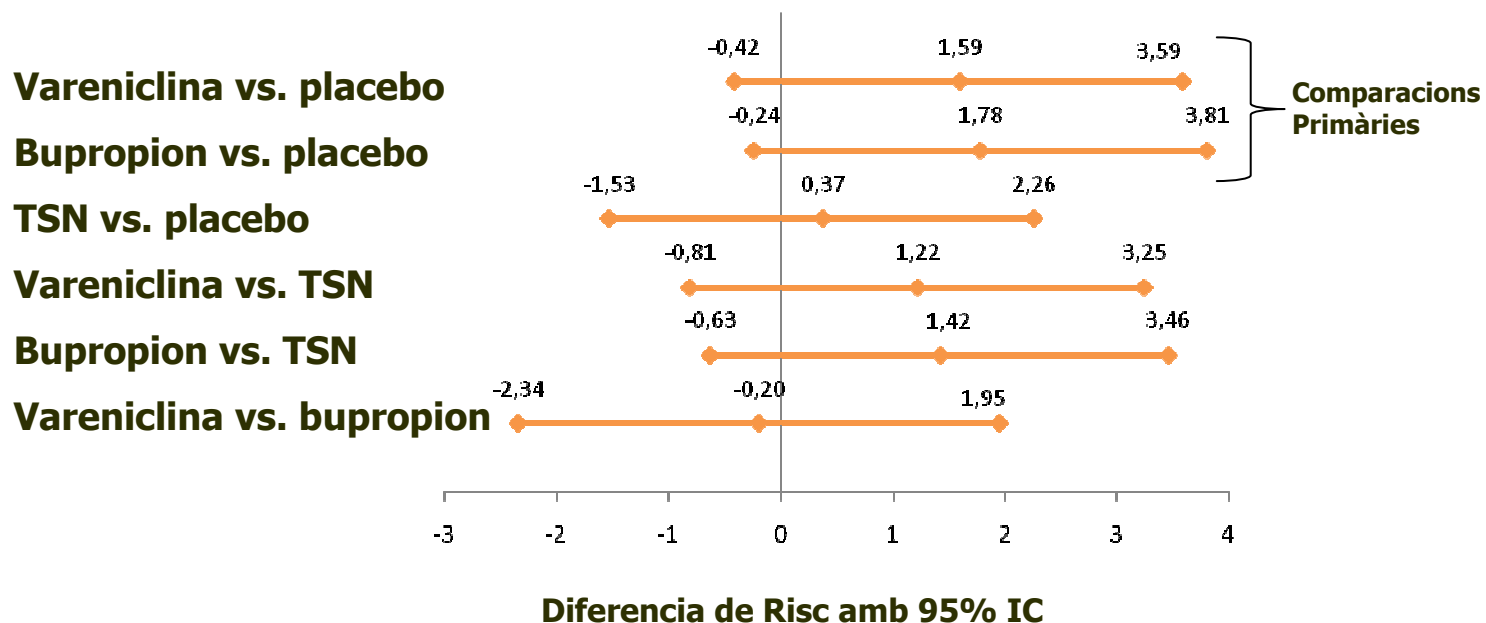
EAs notificats amb tractament i ≤ 30 dies després de l'última dosi.

EAs NPS. Diferències de risc entre grups de tractament (no-Psiq)



Cohort No Psiquiàtrica N=3,984	Diferència de Risc (95% C I)	
Vareniclina vs. placebo	-1.28 (-2.40, -0.15)	} Comparacions Primàries
Bupropion vs. placebo	-0.08 (-1.37, 1.21)	
TSN vs. placebo	-0.21 (-1.54, 1.12)	
Vareniclina vs. TSN	-1.07 (-2.21, 0.08)	
Bupropion vs. TSN	0.13 (-1.19, 1.45)	
Vareniclina vs. bupropion	-1.19 (-2.30, -0.09)	

EAs NPS. Diferències de risc entre grups de tractament (Psiq)



Cohort Psiquiàtrica N=3,984	Diferència de Risc (95% IC)
Vareniclina vs. placebo	1,59 (-0,42, 3,59)
Bupropion vs. placebo	1,78 (-0,24, 3,81)
TSN vs. placebo	0,37 (-1,53, 2,26)
Vareniclina vs. TSN	1,22 (-0,81, 3,25)
Bupropion vs. TSN	1,42 (-0,63, 3,46)
Vareniclina vs. bupropion	-0,20 (-2,34, 1,95)

Comparacions Primàries

EAs NPS greus

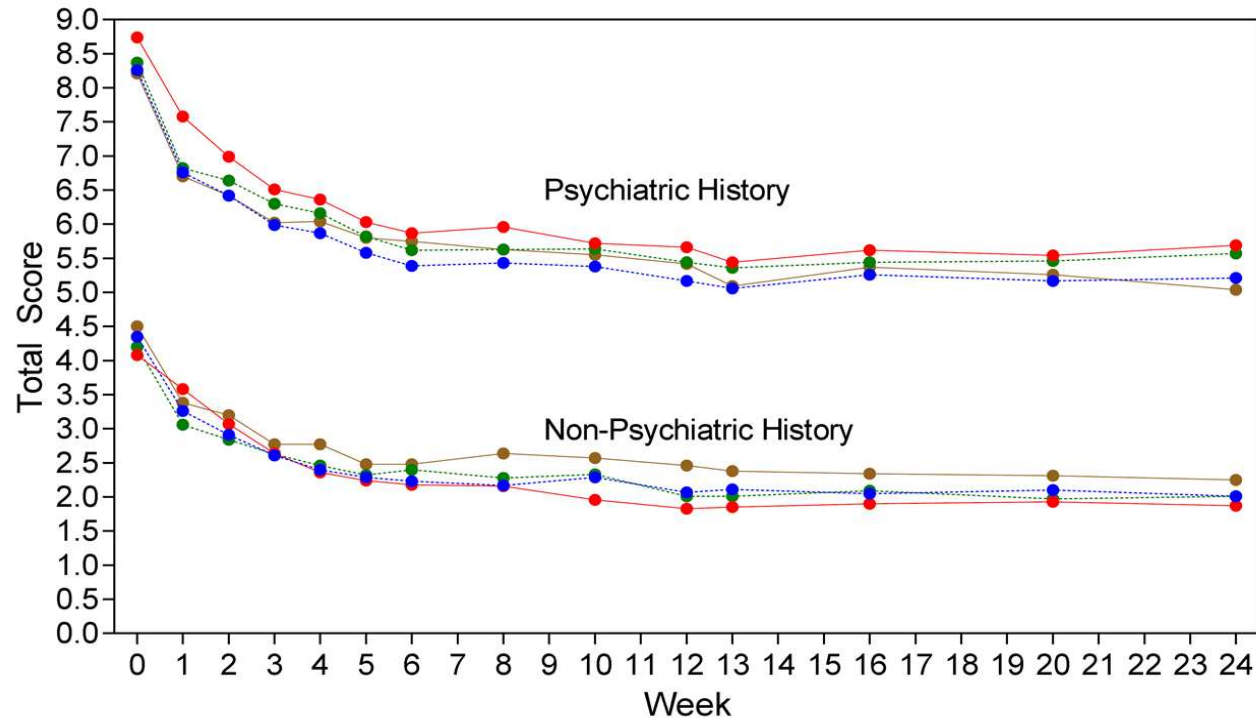
	Vareniclina	Bupropion	TSN	Placebo
Cohort No Psiq, N°	990	989	1006	999
EA NPS, n (%)	13 (1.3%)	22 (2.2%)	25 (2.5%)	24 (2.4%)
Greu	1 (0.1%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)	5 (0.5%)

Cohort Psiq, N°	1026	1017	1016	1015
EA NPS, n (%)	67 (6.5%)	68 (6.7%)	53* (5.2%)	50 (4.9%)
Greu	14 (1.4%)	14 (1.4%)	14 (1.4%)	13 (1.3%)

Comportament/Ideació Suïcida. C-SSRS

	Nombre de subjectes, n (%)			
	Vareniclina	Bupropion	TSN	Placebo
Cohort No Psiq	N=990	N=989	N=1006	N=999
Vida				
Comportament Ideació	6 (0.6%) 48 (4.8%)	9 (0.9%) 43 (4.3%)	7 (0.7%) 50 (5.0%)	6 (0.6%) 49 (4.9%)
Tractament + 30 dies				
Comportament Ideació	0 7 (0.7%)	0 4 (0.4%)	1 (0.1%) 3 (0.3%)	1 (0.1%) 6 (0.6%)
Cohort Psiq	N=1026	N=1017	N=1016	N=1015
Vida				
Comportament Ideació	137 (13.4%) 338 (32.9%)	143 (14.1%) 357 (35.1%)	111 (10.9%) 333 (32.8%)	123 (12.1%) 349 (34.3%)
Tractament+ 30 dies				
Comportament Ideació	0 27 (2.7%)	1 (0.1%) 15 (1.5%)	0 20 (2.0%)	2 (0.2%) 25 (2.5%)

Depressió i Ansietat: HADS (mitjana) per setmana i cohort



<u>Tractament</u>	<u>NO historia PSQ</u>	<u>SI historia PSQ</u>
---●--- Vareniclina 1.0 mg BID	(N=990)	(N=1026)
---●--- Bupropion 150 mg BID	(N=989)	(N=1017)
---●--- TSN parche QD	(N=1006)	(N=1016)
---●--- Placebo	(N=999)	(N=1015)

Conclusions

- **Seguritat Neuropsiquiàtrica**
 - **Se evidencia que vareniclina i bupropion no suposen un increment de risc de EAs neuropsiquiàtrics**
 - **Aquests fàrmacs es poden fer servir de forma segura per fumadors amb i sense historia clínica psiquiàtrica**
 - **Seguritat provada amb fumadors amb trastorn psiquiàtric estable**

Limitacions

Els pacients psiquiàtrics devien estar estables en tractament, o be en remissió complerta

El seguiment a 24 setmanes intensiu, no es el seguiment habitual en el "mon real"

En algunes branques de diagnòstic psiquiàtric el nombre de subjectes es petit, essent difícil valorar les diferències en EAs poc freqüents

Falta estudiar els potencials efectes del sexe, gravetat de la dependència, o els símptomes de depressió o ansietat entre cohorts

La pèrdua de pacients i dades en el seguiment poden tenir influència en los resultats