



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	VARENICLINA
Nombre Comercial y presentaciones:	CHAMPIX® (Pfizer) 0,5 mg 11 comprimidos + 1 mg 14 comprimidos: 54,64 € 0,5 mg 56 comprimidos: 122,39 € 1 mg 28 comprimidos: 61,19 € 1 mg 56 comprimidos: 122,39 €
Condiciones de dispensación:	Receta médica. No financiado.
Fecha de evaluación:	Abril 2007
Fecha de comercialización:	Enero 2007
Procedimiento de autorización:	Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

Indicado en adultos para dejar de fumar.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Vareniclina compite con la nicotina por los receptores $\alpha 4\beta 2$, sobre los que tiene una actividad agonista parcial, y presenta mayor afinidad. Como agonista parcial teóricamente alivia los síntomas de abstinencia nicotínica y de ansia de fumar, y a través de su acción antagonista bloquea los efectos de refuerzo del uso continuado de nicotina.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad oral de vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora de administración de la dosis. Su semivida de eliminación es de aproximadamente 24 horas.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Se administra por vía oral. La dosis recomendada es 1 mg de vareniclina/12 horas después de una titulación semanal según el siguiente esquema:

Días 1-3: 0,5 mg/24 horas

Días 4-7: 0,5 mg/12 horas

Día 8-hasta final del tratamiento: 1 mg/12 horas

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. La toma de vareniclina debe iniciarse entre 1 y 2 semanas antes de esa fecha. En los pacientes que no puedan tolerar los efectos adversos deberá reducirse la dosis de forma temporal o permanente a 0,5 mg/12 horas.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos.

La duración del tratamiento es de 12 semanas. En los pacientes que al final de las 12 semanas hayan conseguido dejar de fumar, puede considerarse un tratamiento adicional de otras 12 semanas a dosis de 1 mg/12 horas. No existe información de la eficacia del tratamiento adicional de 12 semanas en los pacientes que no consiguen dejar de fumar durante la terapia inicial o que tienen una recaída después del tratamiento. El riesgo de recaída es elevado en el periodo inmediatamente siguiente al fin del tratamiento. Se puede considerar una reducción gradual de la dosis en pacientes con elevado riesgo de recaída.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁹

Existen publicados 3 estudios pivotaes en fase III en fumadores sanos. Dos de ellos con idéntico diseño valoraron la eficacia y seguridad de vareniclina para la deshabituación tabáquica, mientras que el tercero estudió la eficacia de la prolongación del tratamiento con vareniclina.

Los dos ensayos comparativos^{2,3}, doble-ciegos, controlados con placebo y bupropion, aleatorizaron 2.045 pacientes (18-75 años) a vareniclina 1 mg/12 horas, bupropion 150 mg/12 horas o placebo durante 12 semanas, con un seguimiento de 40 semanas postratamiento. A los pacientes, que debían estar motivados para dejar de fumar, se les entregó una guía de autoayuda para dejar de fumar y se les dio consejo antibáquico individual semanal durante las 12 semanas de tratamiento, y un posterior seguimiento con visitas y llamadas telefónicas mensuales.

La variable principal fue la abstinencia durante las semanas 9 a 12 de tratamiento, confirmada por mediciones de CO exhalado. En los dos estudios el porcentaje de pacientes que alcanzaron la abstinencia en las semanas 9 a 12 de tratamiento fue superior en la rama de vareniclina (44%), comparada con la rama de bupropion (30%) y con la de placebo (18%). Significativamente más pacientes en el grupo de vareniclina obtuvieron abstinencia continua a la semana 52, comparado con placebo en ambos estudios (22% vs 8,4% y 23% vs 10,3% respectivamente). Esta diferencia fue significativa en comparación con bupropion en uno de los ensayos (23% vs 15%, $p=0,004$; OR 1,77 (IC 95% 1,19 a 2,63)), pero no en el otro (22% vs 16%, $p=0,057$; OR 1,46 (IC 95% 0,99 a 2,17)). Esta diferencia también fue significativa en un análisis conjunto de los datos. Estos resultados se obtuvieron en fumadores de 10 o más cigarrillos al día, que habían estado menos de 3 meses sin fumar durante el año anterior y estaban motivados para dejar de fumar. Los criterios de exclusión fueron: cualquier enfermedad grave o inestable en los 6 meses previos, (entre otras, diabetes mellitus con tratamiento farmacológico, enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, EPOC o antecedentes de cáncer); antecedentes de abuso o dependencia de drogas en los 12 meses previos; tratamiento por depresión mayor en los 12 meses previos y antecedentes o presencia actual de trastorno de angustia, psicosis o trastorno bipolar; uso previo de bupropion o vareniclina; antecedentes de crisis convulsivas; trastornos de la conducta alimentaria. La gran amplitud de los criterios de exclusión limita la aplicabilidad de los resultados a la población general de fumadores.

En ambos ensayos se midió la urgencia por fumar y la ansiedad, que resultaron reducirse significativamente más con vareniclina y bupropion que con placebo.

El tercer ensayo⁴ valoró el beneficio de una terapia adicional de 12 semanas con vareniclina en el mantenimiento de la abstinencia. Los pacientes recibieron vareniclina 1 mg/12 horas durante un periodo de 12 semanas sin enmascaramiento. Los que dejaron de fumar antes de la semana 12, fueron aleatorizados después a vareniclina o placebo durante un periodo adicional de 12 semanas, con un seguimiento total de 52 semanas. Se obtuvieron porcentajes de abstinencia a las 24 y 52 semanas estadísticamente significativas frente a placebo (semana 24: 70,5% vs 49,6% y semana 52: 43,6% vs 36,9%).

No se han publicado estudios frente a terapia sustitutiva con nicotina (TSN), que es considerada por algunos autores como la terapia de elección para la deshabituación tabáquica^{5,6}.

Existe una reciente revisión Cochrane⁷ que evalúa los tres estudios mencionados anteriormente e incluye también dos estudios de búsqueda de dosis y otro de seguridad. Los OR para la abstinencia continua a los 12 meses fueron para vareniclina frente a placebo 3,22 (IC95% 2,43 a 4,27) y frente a bupropion 1,66 (IC95% 1,28 a 2,16). Los NNT para el abandono del hábito tabáquico, calculados mediante OR obtenidos en otras revisiones Cochrane^{8,9} y asumiendo un 7,5% de abandono tabáquico en los grupos de no tratamiento (placebo) fueron de 8 (IC95% 5 a 11) para vareniclina, 20 (IC95% 17 a 23) para TSN y 15 (IC95% 11 a 20) para bupropion.

SEGURIDAD^{1-4, 10, 11}**Reacciones adversas (RAM)**

Los efectos adversos que se vieron en los ensayos clínicos con vareniclina con una frecuencia igual o superior al 10% fueron náuseas (32%), insomnio (19%), dolor de cabeza (18%) y sueños anormales (14%)¹⁰. En la mayoría de los casos las náuseas se produjeron de forma temprana en el periodo de tratamiento, tuvieron una intensidad de leve a moderada y raramente llevaron a retirada^{1,10}.

La tasa de discontinuación de tratamiento por efectos adversos fue del 12,9%¹⁰.

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que recibían vareniclina¹.

Advertencias y precauciones¹

El miedo a engordar frena a muchos fumadores a la hora de intentar dejar de fumar, y el aumento de peso es, a su vez, una de las causas más frecuentes de las recaídas¹¹. El efecto sobre el aumento del peso con vareniclina se ha estudiado en dos de los ensayos^{2,3} tan solo a las 12 semanas. En los pacientes que habían logrado dejar de fumar los incrementos de peso (Kg) fueron de 2,37 (DS: 2,76) y 2,89 (DS: 0,24) con vareniclina, 2,12 (DS: 1,80) y 1,88 (DS: 0,34) con bupropion y 2,92 (DS: 3,94) y 3,15 (DS: 0,53) con placebo. No parece que vareniclina prevenga, a corto plazo, el aumento de peso producido al abandonar el hábito tabáquico. En el estudio de mantenimiento con vareniclina⁴, en los participantes con abstinencia tabáquica durante las semanas 13 a 24, el cambio medio del peso entre el valor basal y la semana 24 fue de 3,62 Kg (DS: 3,29) con vareniclina y de 4,03 Kg (DS: 3,30) con placebo.

Los cambios producidos como resultado de la deshabituación tabáquica, con o sin el tratamiento con vareniclina, pueden alterar la farmacocinética y farmacodinamia de algunos medicamentos, haciendo necesario un ajuste de dosis (p.ej.: teofilina, warfarina, insulina).

La deshabituación tabáquica, con o sin tratamiento farmacológico, se ha asociado con la exacerbación de enfermedades psiquiátricas subyacentes, como depresión. Debe tratarse con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica y los pacientes deben ser advertidos consecuentemente.

No se dispone de experiencia en pacientes con epilepsia.

Al final del tratamiento, la interrupción de vareniclina se asoció a un aumento en la irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio en hasta el 3% de los pacientes.

Puede producir mareos y somnolencia y por tanto puede afectar la capacidad de conducir y de utilizar maquinaria.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de vareniclina en combinación con otras terapias para la deshabituación tabáquica.

Utilización en situaciones especiales¹

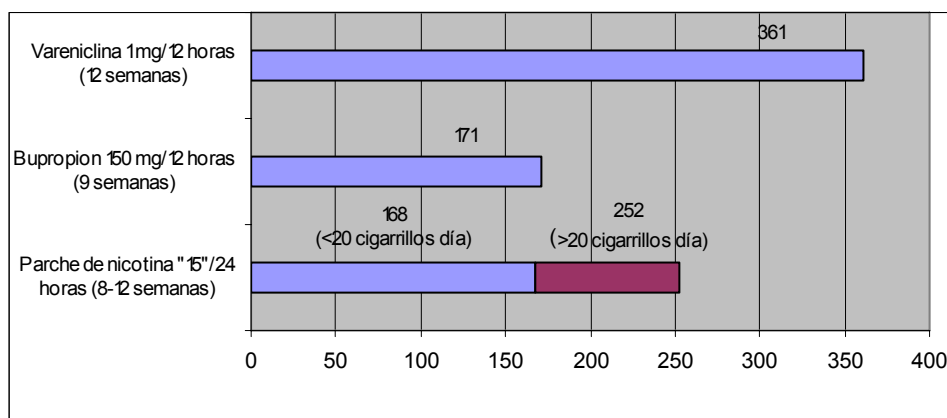
Insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) que sufran efectos adversos no tolerables puede reducirse la dosis a 1 mg/24 horas. En caso de deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) la dosis recomendada es 1 mg/24 horas. El tratamiento se iniciará con 0,5 mg/24horas los 3 primeros días, y se aumentará a 1 mg/24 horas.

Insuficiencia hepática y ancianos: No es necesario ajuste de dosis en estos pacientes.

Embarazo y lactancia: No se dispone de datos adecuados, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo. Los estudios en animales sugieren que vareniclina se excreta en la leche materna.

INTERACCIONES¹

No se han descrito interacciones con otros medicamentos que sean clínicamente significativas.

COSTE DEL TRATAMIENTO* (€)

*Costes calculados de la siguiente forma:

- Parches nicotina fumador <20 cigarrillos al día 1 parche "15" x 8 semanas
- Parches nicotina fumador > 20 cigarrillos 1 parche "15" x 12 semanas
- Bupropion: 150 mg/12 horas durante 9 semanas de tratamiento, incluida titulación
- Vareniclina: 1 mg/12 horas durante 12 semanas, incluida titulación

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los beneficios de dejar de fumar están bien establecidos. A corto plazo se produce una recuperación del olfato y del gusto, así como una mejora de la capacidad física y normalización de la tensión arterial y el pulso. Los beneficios a más largo plazo incluyen, entre otros, el incremento de la función pulmonar en un 30% a las 2 ó 3 semanas, la reducción del 50% en el riesgo de eventos cardiovasculares al año o la equiparación, a los 10 años, del riesgo de padecer cáncer orofaríngeo, esofágico, laríngeo o vesical al de aquellas personas que nunca han fumado¹². La probabilidad de que un fumador deje de fumar depende de varios factores: su motivación, nivel de dependencia a la nicotina, intensidad y calidad del apoyo antitabáquico recibido y el uso de terapias farmacológicas. Hasta el momento las terapias farmacológicas disponibles son la terapia de sustitución de nicotina (TSN) y bupropion. Vareniclina es un nuevo fármaco indicado para dejar de fumar, con un nuevo mecanismo de acción. Actúa mediante la unión a los receptores nicotínicos por lo que teóricamente podría reducir la urgencia por fumar y aliviar la ansiedad y los síntomas producidos por el abandono tabáquico. Vareniclina se ha comparado frente a placebo y bupropion, pero no frente a TSN.

Vareniclina ha mostrado ser superior a placebo y bupropion en las tasas de éxito del abandono tabáquico a corto plazo (12 semanas). En cuanto a los porcentajes de abstinencia continua a las 52 semanas, también han sido superiores a placebo, aunque sólo en un estudio lo han sido frente a bupropion^{2,3}. Los criterios de exclusión en estos estudios fueron muy amplios y generan dudas sobre la aplicabilidad de los resultados a la población general de fumadores.

Vareniclina no presentó efectos adversos graves durante los ensayos. El efecto adverso más frecuente fueron las náuseas (32%). Sólo se dispone de datos sobre su efecto en el aumento de peso a corto plazo (12 semanas); los pacientes que habían logrado dejar de fumar aumentaron su peso de forma similar a placebo, y algo más que con bupropion.

Los estudios realizados con fármacos para la deshabituación tabáquica, han contado con pacientes motivados para dejar de fumar y con un constante seguimiento durante los estudios (consejo antitabáquico semanal, contacto telefónico,...). Aún así, las tasas de abandono tabáquico continuo al año son de 22-23% con vareniclina^{2,3}, 19% con bupropion¹³ y 16% con la TSN⁶. Está claro que dejar de fumar, incluso con tratamiento farmacológico y consejo antitabáquico es muy difícil, sin embargo el impacto en salud de un solo fumador que abandona el tabaco es muy grande. Los fumadores deben querer dejar de fumar, y saber que tendrán que realizar un gran esfuerzo para conseguirlo. Vareniclina se presenta como otra opción para estos pacientes. La elección del tratamiento farmacológico dependerá del uso anterior de ayudas para dejar de fumar, de los posibles efectos adversos y contraindicaciones de las terapias farmacológicas y de las preferencias del fumador¹³.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO**Fármaco comparador: BUPROPION Y TERAPIA SUSTITUTIVA CON NICOTINA (TSN)**

1. **Eficacia – Frente a bupropion: Superior** Los OR a la semana 12 (variable principal) con vareniclina frente a bupropion fueron de 1,90 (IC 95% 1,38 a 2,62) y 1,93 (IC 95% 1,40 a 2,68) y a la semana 52 de 1,46 (IC 95% 0,99 a 2,17) y 1,77 (IC 95% 1,19 a 2,63) en los estudios principales^{2,3}.
Frente a TSN: No existen comparaciones directas de vareniclina frente a TSN. Los OR de abstinencia a largo plazo (en ensayos de al menos 6 meses de seguimiento frente a placebo para los chicles y parches de nicotina fueron de 1,7 (IC 95% 1,52 a 1,81) y 1,8 (IC 95% 1,63 a 2,02) respectivamente⁸. Los OR para el seguimiento de la abstinencia al año para cualquier forma de TSN frente a placebo fue de 1,69 (IC 95% 1,57-1,82)¹³. Los OR a la semana 52 (no variable principal) con vareniclina frente a placebo fueron de 2,66 (IC 95% 1,72 a 4,11) a 3,09 (IC 95% 1,95 a 4,91) en los estudios principales^{2,3}. **La comparación indirecta sugiere que la eficacia de vareniclina es superior a la de la TSN.**
2. **Seguridad – Inferior/No concluyente.** No presenta efectos adversos graves. Su perfil de efectos adversos es diferente al de TSN y bupropion. El gran número de criterios de exclusión de los estudios hace que no se haya podido valorar su seguridad en una gran parte de la población fumadora.
3. **Pauta –Similar a bupropion aunque de mayor duración.**
Muy diferente a las distintas formas de TSN tanto en pauta como en duración.
4. **Coste – Mayor.**

CONCLUSIÓN

Vareniclina es un nuevo fármaco comercializado para la deshabituación tabáquica, que presenta un mecanismo de acción distinto al de las terapias farmacológicas disponibles hasta el momento: terapia de sustitución con nicotina (TSN) y bupropion. Actúa mediante la unión a los receptores nicotínicos; por su acción agonista parcial teóricamente alivia los síntomas de abstinencia nicotínica y ansia de fumar, y por su acción antagonista bloquea los efectos de refuerzo del uso continuado de nicotina.

Eficacia: En los ensayos clínicos publicados vareniclina ha mostrado ser superior a placebo y bupropion en las tasas de abandono tabáquico a corto plazo (12 semanas). Los datos de abstinencia continua a las 52 semanas frente a bupropion son sólo moderadamente mejores. No se ha comparado frente a TSN, aunque su comparación indirecta sugiere una mayor eficacia de vareniclina. Por otra parte, se ha realizado un estudio para evaluar la eficacia de prolongar la terapia en el mantenimiento de la abstinencia, con un efecto modesto.

Seguridad: Vareniclina no presentó efectos adversos graves durante los ensayos. Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas (32%), seguidos de insomnio (19%), dolor de cabeza (18%) y sueños anormales (14%). Sólo se dispone de datos sobre su efecto en el aumento de peso a corto plazo (12 semanas); los pacientes que habían logrado dejar de fumar aumentaron su peso de forma similar a placebo, y algo más que con bupropion.

Pauta: Vareniclina se administra 2 veces al día por vía oral, durante 12 semanas. Bupropion se administra de forma similar durante 9 semanas. La TSN puede administrarse en forma de parches, chicles o comprimidos para chupar con pautas y duración variables.

Coste: Mayor que bupropion y que TSN.

Vareniclina es una nueva terapia farmacológica para facilitar la deshabituación tabáquica que parece mejorar moderadamente las tasas de abstinencia anuales obtenidas con las terapias estándar en fumadores motivados. Presenta un perfil de seguridad aceptable, aunque con algunos efectos potencialmente molestos como náuseas (relativamente comunes) o trastornos del sueño. Los numerosos criterios de exclusión de los estudios realizados, provocan dudas sobre la aplicabilidad de los resultados a la población general de fumadores.

FRASE RESUMEN: “Considerar la utilización de vareniclina para la deshabituación tabáquica en la población fumadora sin comorbilidad añadida por su ligera superioridad en eficacia, valorando el perfil de efectos adversos y las preferencias del paciente”.

CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:

Importante mejora terapéutica	***
Modesta mejora terapéutica	**
Aporta en situaciones concretas	*
No supone un avance terapéutico	•
No valorable: información insuficiente	¿?

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, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñalena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Champix® (Pfizer).
2. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken Ch, Azoulay S, Billing CB, et al for the Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;296:47-55.
3. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al for the Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotine Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;296:56-63.
4. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, for the Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;296:64-71.
5. Varenicline. On The Horizon Future Medicine. Monograph Number 2. National Prescribing Centre. March 2006.
6. Prescrire Rédaction. Varénicline (Champix®). Sevrage Tabagique: pas mieux que la nicotine. *Rev Prescrire*. 2006;26:645-48.
7. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.:CD006103.DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub.2.
8. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Terapia de reemplazo de nicotina para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepresivos para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. EMEA European Medicines Agency. SCIENTIFIC DISCUSSION. CHAMPIX (Varenicline). [Accedido 20/04/2007]. EMEA/2006. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/champix/champix.htm>
11. Anónimo. Varenicline (Chantix) for tobacco Dependence. *The Medical Letter*. 2006;48(Issue1241/1242):66-8.
12. Izquierdo C. Tabaquismo, consejo sanitario y deshabituación tabáquica. [Accedido 14/05/2007]. *Bol Oncol*. 2006;1(22). Disponible en: <http://www.boloncol.com/boletin-22/tabaquismo.-consejo-sanitario-y-deshabituacion-tabaquica.html>
13. Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. Technology Appraisal. Guidance No. 39. March 2002. National Institute of Clinical Excellence.

ANEXO 1. ESTUDIOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Gonzales et al. JAMA. 2006;269:47-55. Ref 2 Estudio financiado por Pfizer	ECA en fase III, multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo y comparado con bupropion Determinar la eficacia y seguridad de vareniclina en la deshabituación tabáquica comparado con placebo y con bupropion de liberación sostenida	1.025 mujeres y hombres entre 18 y 75 años, con una edad media de 42 años, que hubieran fumado ≥ 10 cigarrillos/día durante el último año, y no hubieran tenido un periodo de abstinencia mayor de 3 meses en el último año y estuvieran motivados para dejar de fumar. Se reclutó a los pacientes mediante publicidad en los medios de comunicación. Criterios de exclusión: entre otros, cualquier enfermedad grave o inestable en los 6 meses previos (entre otras, diabetes mellitus con tratamiento farmacológico, enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, EPOC o antecedentes de cáncer); antecedentes de abuso o dependencia de drogas en los 12 meses previos; tratamiento por depresión mayor en los 12 meses previos y antecedentes o presencia actual de trastorno de angustia, psicosis o trastorno bipolar; uso previo de bupropion o vareniclina; antecedentes de crisis convulsivas; trastornos de la conducta alimentaria	Consejo antitabáquico más 12 semanas de tratamiento con : •Vareniclina 1 mg/12 horas, con titulación durante la primera semana (n=352) o •Bupropion de liberación sostenida 150 mg/12 horas, con titulación de la dosis durante la primera semana (n=329) o •Placebo (n=344) Se realizó un seguimiento ciego posterior a las 12 semanas de tratamiento hasta la semana 52. Se dio consejo antitabáquico tanto en la primera consulta como semanalmente durante las primeras 12 semanas (reunión de ≤ 10 minutos), así como llamadas telefónicas a lo largo del seguimiento El porcentaje de abandonos a la semana 12 fue del 31,8%, y a la semana 52 del 43%	Variable principal: Porcentaje de abstinencia durante las últimas 4 semanas de tratamiento (semanas 9-12), confirmado por medición de monóxido de carbono exhalado Variables secundarias: •Porcentaje de abstinencia de las semanas 9-52 •Cambio medio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 12, de los pacientes que se habían mantenido abstinentes durante las semanas 9 a la 12. Seguridad	Variable principal: Vareniclina: 44,0% Placebo: 17,7% (OR:3,85; IC 95% 2,70 a 5,50) Vareniclina: 44,0% Bupropion: 29,5% (OR:1,93; IC 95% 1,40 a 2,68) Variables secundarias: Vareniclina: 21,9% Placebo: 8,4% (OR:3,09; IC 95% 1,95 a 4,91) Vareniclina: 21,9% Bupropion: 16,1% (OR:1,46; IC 95% 0,99 a 2,17) NS •El aumento del peso fue: Vareniclina: 2,37 Kg (DS: 2,76) Bupropion: 2,12 Kg (DS: 1,80) Placebo: 2,92 Kg (DS: 3,94) •EA que ocasionaron abandono del tratamiento: Vareniclina: 8,6% Bupropion: 15,2% Placebo: 9,0% •EA más frecuentes ($\geq 10\%$): Vareniclina: náuseas (28,1%), insomnio (14,0%), alteraciones en los sueños (10,3%), dolor de cabeza (15,5%) Bupropion: insomnio (21,9%), dolor de cabeza (14,3%), náuseas (12,5%) Placebo: insomnio (12,8%), dolor de cabeza (12,2%)	Se realizó análisis por intención de tratar. La abstinencia en cada visita se definió como la comunicación por el paciente de si había fumado (ni una calada) o usado ningún producto con nicotina, desde la última visita o contacto (o en los últimos 7 días), confirmado por una medición del monóxido de carbono espirado ≤ 10 ppm Se midieron los resultados relacionados con la ansiedad, la retirada del tabaco y los efectos de refuerzo de fumar mediante 3 escalas diferentes. Apenas hubo diferencias entre vareniclina y bupropion. Los criterios de exclusión en este estudio han sido muy numerosos. Ello condiciona la aplicabilidad de los resultados a la población general de fumadores.	Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1 Total: 5 puntos

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Jorenby et al. JAMA. 2006;269:56-63. Ref 3 Estudio financiado por Pfizer	ECA, multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo y comparado con bupropion Determinar la eficacia y seguridad de vareniclina en la deshabituación tabáquica comparado con placebo y con bupropion de liberación sostenida durante la terapia inicial y el seguimiento a largo plazo.	1.027 mujeres y hombres entre 18 y 75 años, con una edad media de 43 años, que hubieran fumado ≥ 10 cigarrillos/día durante el último año, y no hubieran tenido un periodo de abstinencia mayor de 3 meses en el último año. Criterios de exclusión: entre otros, cualquier enfermedad grave o inestable en los 6 meses previos, (entre otras, diabetes mellitus con tratamiento farmacológico, enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, EPOC o antecedentes de cáncer); antecedentes de abuso o dependencia de drogas en los 12 meses previos; tratamiento por depresión mayor en los 12 meses previos y antecedentes o presencia actual de trastorno de angustia, psicosis o trastorno bipolar; uso previo de bupropion o vareniclina; antecedentes de crisis convulsivas; trastornos de la conducta alimentaria	12 semanas de tratamiento aleatorizados (1:1:1) a : •Vareniclina 1 mg/12 horas, con titulación durante la primera semana (n=344) o •Bupropion de liberación sostenida 150 mg/12 horas, con titulación de la dosis durante la primera semana (n=342) o •Placebo (n=341) Más breve consejo antitabáquico semanal 40 semanas de seguimiento El porcentaje de abandonos a las 12 semanas fue del 29,7%, y las 52 semanas del 35%	Variable principal: Porcentaje de abstinencia durante las últimas 4 semanas de tratamiento (semanas 9-12) Variables secundarias: •Porcentaje de abstinencia de las semanas 9-52 •Aumento medio del peso a las 12 semanas con los distintos tratamientos • En el caso de los pacientes que se habían mantenido abstinentes durante las semanas 9 a la 12 •Seguridad:	Variable principal: Vareniclina: 43,9% Placebo: 17,6% (OR:3,85; IC 95% 2,69 a 5,50) Vareniclina: 43,9% Bupropion: 29,8% (OR:1,90; IC 95% 1,38 a 2,62) Variables secundarias: Vareniclina: 23% Placebo: 10,3% (OR:2,66; IC 95% 1,72 a 4,11) Vareniclina: 23% Bupropion: 14,6% (OR:1,77; IC 95% 1,19 a 2,63) • Resultados similares entre vareniclina y bupropion y aumentos superiores con placebo. Vareniclina: 2,89 Kg (DS: 0,29) Bupropion: 1,88 Kg (DS: 0,34) Placebo: 3,15 Kg (DS: 0,53) •Frecuencia de EA que ocasionaron abandono del tratamiento: Vareniclina:10,5% Bupropion:12,6% Placebo:7,3% •EA más frecuentes ($\geq 10\%$): Vareniclina: náuseas (29,4%), insomnio (14,3%), sueños alterados (13,1), dolor de cabeza (12,8%) Bupropion: insomnio (21%) Placebo: dolor de cabeza (12,6%), insomnio (12,4%)	Se realizó análisis por intención de tratar Se dio consejo antitabáquico tanto en la primera consulta como semanalmente durante las primeras 12 semanas (reunión de ≤ 10 minutos), así como llamadas telefónicas a lo largo del seguimiento La abstinencia en cada visita se definió como la comunicación por el paciente de si había fumado o usado otros productos con nicotina, desde la última visita o contacto (o en los últimos 7 días), confirmado por una medición del monóxido de carbono espirado Los criterios de exclusión en este estudio han sido muy numerosos. Ello condiciona la aplicabilidad de los resultados a la población general de fumadores.	Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1 Total: 5 puntos

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Tonstad et al. JAMA. 2006;269:64-71. Ref 4 Estudio financiado por Pfizer	ECA doble ciego, controlado frente a placebo, multicéntrico. Tras 12 semanas de tratamiento (no- ciego con vareniclina 1 mg/12 horas, los participantes que se mantuvieron abstinentes de tabaco y terapias de reemplazo de nicotina, al menos durante los últimos 7 días del tratamiento, se aleatorizaron a recibir vareniclina o placebo (doble- ciego) durante 12 semanas más. Posteriormente los participantes entraron en una fase de seguimiento durante 28 semanas más. Objetivo: determinar si los fumadores que abandonan el tabaco tras 12 semanas de tratamiento con vareniclina, mantienen tasas de abstinencia continuada superiores que los controles con placebo, durante 12 semanas adicionales de tratamiento y durante 52 semanas tras el	Entraron en la fase doble- ciego 1210 fumadores que habían dejado de fumar en la fase abierta de 12 semanas de tratamiento con vareniclina (62,8% de los que iniciaron la fase abierta). Características basales en la fase no-ciega: edad media 44 años; nº de cigarrillos /día en último mes 21,6; media de nº de años de consumo de tabaco 27,2; nº (%) de intentos previos serios de dejar de fumar 82,3% Los criterios de inclusión fueron: fumadores de 18 a 75 años que fumaran ≥ 10 cigarrillos/día durante el último año, incluido el último mes, sin que hubieran tenido una fase de abstinencia ≥ 3 meses y que estuvieran motivados para dejar de fumar. Los principales criterios de exclusión fueron: cualquier enfermedad grave o inestable en los 6 meses previos (entre otras, enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, EPOC o antecedentes de cáncer); antecedentes de abuso o dependencia de drogas en los 12 meses previos; tratamiento por depresión mayor en los 12 meses previos y antecedentes o presencia actual de trastorno de angustia, psicosis o trastorno bipolar ; uso previo de terapias farmacológicas para dejar de fumar en el mes anterior; utilización de algunas de las siguientes medicaciones: TSN,	En esta segunda fase se aleatorizaron los pacientes a : Vareniclina 1mg/12 horas (n= 603) o Placebo cada 12 horas (n=607) En cada visita se realizó una breve (≤ 10 minutos) sesión de consejo antitabáquico.	Variable principal: ●Porcentaje de abstinencia continuada de las semanas 13 a 24, confirmada con medición de monóxido de carbono Variable secundarias: ● Porcentaje de abstinencia continuada de las semanas 13 a 52 ●Tiempo hasta la 1ª recaída ●Cambios en el peso en los participantes que permanecieron abstinentes entre las semanas 13 a 24 ● Seguridad	Variable principal Vareniclina: 70,5% Placebo: 49,6% (OR: 2,48;IC 95% 1,95 a 3,16) NNT:5 (4-7) Variable secundarias Vareniclina: 43,6% Placebo: 36,9% (OR: 1,34;IC 95% 1,06 a 1,69) NNT:14 (8-71) Vareniclina: 198 días Placebo: 87 días Vareniclina: 3,62 Kg (DS: 3,24). Placebo: 4,03 Kg (DS: 3,30) Durante la fase abierta de tratamiento con vareniclina el 11,9% de los participantes abandonaron el tratamiento debido a los EA Durante la fase doble-ciego lo hicieron el 1,7% de los tratados con vareniclina y el 1,3% de los tratados con placebo. Los EA más frecuentes ($\geq 10\%$) con vareniclina durante la fase abierta fueron: náuseas (33,5%), insomnio (19,6%), dolor de cabeza (15,8%), alteraciones en los sueños (14,3%) y flatulencias (12,1%) Durante la fase doble-ciego no se presentó ningún EA con una frecuencia superior al 10% con vareniclina ni con placebo.	No se trata de datos de abstinencia de todos los pacientes, sino de los que en la fase abierta del tratamiento dejaron de fumar. Por ello son datos de eficacia inusualmente elevados. Los criterios de exclusión en este estudio han sido muy numerosos. Ello condiciona la aplicabilidad de los resultados a la población general de fumadores.	Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 Total: 4 puntos

	inicio del tratamiento.	antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, corticoides, insulina, etc.					
--	-------------------------	---	--	--	--	--	--

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NS: no significativo; DS: desviación estándar