

## Legemiddelanmeldelse:

### CHAMPIX (vareniklin)

#### Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:

*Til enhver tid forsøker 35-45% av røykerne å slutte, men bare 3-5% lykkes uten assistanse.*

*Vareniklin er et nytt legemiddel til bruk ved røykeavvenning hos voksne. I likhet med bupropion (Zyban®) bør vareniklin være 2. valg etter at nikotinpreparater har vært forsøkt, ettersom det foreligger begrenset klinisk erfaring. Råd og støtte underveis i behandlingen er viktig.*

Vareniklin har ca 15 ganger større bindingsevne til den spesifikke acetylcolin-reseptoren ( $\alpha 4\beta 2$ ) i hjernen enn nikotin, men stimulerer reseptoren langt mindre. Vareniklin erstatter delvis virkningen av nikotin på hjernens "belønnings-system" og motvirker slik røyketrang og andre avvenningssymptomer hos de som røyker. Vareniklin har altså agonistisk effekt på reseptoren i fravær av nikotin, men antagonistisk effekt hos de som røyker. Dette er en vesentlig forskjell fra bupropion som selektivt hemmer reopptak av noradrenalin og dopamin og har minimal effekt på reopptak av serotonin, men hvor virkemekanismen på røykeavvenning ikke er kjent.

Kliniske studier har vist at vareniklin 1 mg x 2 i 12 uker for røykeavvenning har statistisk signifikant bedre effekt enn henholdsvis placebo og bupropion. I løpet av den ettårige oppfølgings-perioden var fortsatt ca 20% røykfrie i vareniklingruppen, mens tilsvarende andeler hos de som fikk placebo og bupropion var ca 10% respektive ca 15%. De som var røykfrie i minst én uke etter 12 ukers vareniklinbehandling, og fortsatte med ytterligere 12 ukers behandling, oppnådde en statistisk signifikant tilleggseffekt gjennom 1 års oppfølging.

Ingen av studiene har undersøkt hvor høy residivraten er etter 1 års oppfølging.

En fase II-studie kan tyde på at doseringen 0,5 mg x 2 daglig kan være tilstrekkelig for mange, ettersom andelen røykfrie personer etter 1 år bare var marginalt forskjellig fra anbefalt dosering.

Pakninger for slik dosering blir imidlertid ikke markedsført.

Dosen bør trappes langsomt opp i løpet av den første behandlingsuken, og også reduseres gradvis i løpet av en uke ved behandlingsslutt, for å forebygge ubehagelige seponeringssymptomer.

Det er ikke gjennomført sammenlignende studier med nikotin-plaster og/eller -tygggegummi, og dette er en svakhet ved dokumentasjonen. Kombinasjon med nikotinplaster fører til flere bivirkninger, og anbefales ikke.

Ved røykeavvenning er det i utgangspunktet vanskelig å skille mellom bivirkninger som er medikamentindusert og de som måtte komme fra nikotinabstinens, og det ble derfor ikke gjort noe forsøk på dette. Det er initialt høy forekomst av kvalme, som avtar over tid. Også abnorme drømmer forekom hyppigere ved bruk av vareniklin enn ved bupropion, men forøvrig var der ingen stor skilnad i bivirkningsprofilen..

Sikkerheten ved bruk av vareniklin vurderes som akseptabel; de fleste bivirkninger var reversible, uten behov for legekonsultasjon. Det foreligger ingen data hos ungdom under 18 år og hos eldre over 75 år.

Vareniklin er dyrere i bruk enn nikotinpreparater og bupropion.

Produsenten er pålagt å gjennomføre flere tiltak for å kartlegge risiko.

#### Indikasjon:

Vareniklin er indisert for røykeavvenning hos voksne.

#### Dosering:

Dosen bør trappes langsomt opp i løpet av én uke: 0,5 mg én gang daglig i tre dager, deretter 0,5 mg x 2 de påfølgende fire dager, og deretter 1 mg x 2 daglig i 12 uker. Tablettene bør svelges hele og kan tas med eller uten mat. For de som har vært røykfrie i minst 4 uker foreligger data som tyder på at ytterligere 12 ukers behandling resulterer i at noen flere fortsatt er røykfrie etter 1 års observasjon. Dosen bør reduseres gradvis etter endt kur. Hos eldre (65-75 år) med kreatinin-clearance > 70 ml/min behøves ingen dosejustering, men det foreligger bare begrenset klinisk erfaring med preparatet i denne aldersgruppen. Ved kreatinin-clearance mellom 30-50

ml/min øker eksponeringen med 1,5 og hvis < 30 ml/min med 2,1; derfor må dosen justeres hos slike pasienter. Ved bivirkninger kan dosen reduseres til 1 mg daglig. Det foreligger ikke dokumentasjon for bruk av vareniklin hos ungdom under 18 år.

### Klinisk effekt:

De to fase III hovedstudiene ble utført hos vanerøykere (n=2052) og var av identisk design: tre parallelle grupper, hvor vareniklin 1 mg x 2 ble sammenlignet med bupropion (Zyban®) 150 mg x 2 (begge etter én ukes opptitrering) og placebo. Behandlingstiden var 12 uker med 40 ukers oppfølging. Primær effektparameter var komplett røykeopphør i ukene 9-12 (CQR), verifisert med måling av ekshalert karbonmonoksyd <10 ppm. Sekundære effektparametere var vedvarende komplett røykeopphør i ukene 9-52 (CAR), røyketrang (målt vha tre validerte spørreskjema) og vekt. På tross av regelmessig, hyppig kontakt med forsøkspersonene (alternerende besøk og telefon), var drop-out raten svært høy i alle tre grupper (30-45%); mest vanlig var ”mistet kontakt med forsøksperson”, ”orket ikke mer” eller bivirkninger. Drop-out raten var generelt høyere med placebo enn med vareniklin, og drop-out på grunn av bivirkninger var høyere i bupropion-gruppen (n=50) enn med placebo (37) og vareniklin (28). Bare 108 personer over 65 år fikk vareniklin i de kliniske studiene, og ingen under 18 år.

Alle som hadde tatt minst én tablett studiemedisin ble inkludert i analysen. Gjennomsnittlig antall røykeår i alle tre grupper var 24-25 år (1-61 år), med gjennomsnittlig sigarettbruk på 21 per dag (10-80). 85% hadde minst ett alvorlig forsøk på røykekutt bak seg.

Resultater:

	Studie A3051028 (n=1022)		Studie A3051036 (n=1023)	
	4 uker CQR	CAR uke 9-52	4 uker CQR	CAR uke 9-52
Vareniklin	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,6 %	10,3 %
Odds ratio Vareniklin vs placebo	3,91 (2,7-5,6) p<0,0001	3,13 (2,0-5,0) p<0,0001	3,85 (2,7-5,5) p<0,0001	2,66 (1,7-4,1) p<0,0001
Odds ratio Vareniklin vs bupropion	1,96 (1,4-2,7) p<0,0001	1,45 (0,98-2,1) p=0,0640	1,89 (1,4-2,6) p<0,0001	1,72 (1,2-2,6) p=0,0062

Ved bruk av de aktuelle doser var vareniklin altså mer virksom enn placebo både ved behandlingsslutt (12 uker) og ved observasjon etter til sammen 1 år. Tilsvarende var vareniklin mer virksomt enn bupropion etter 12 uker i begge studiene, mens forskjellen ikke nådde statistisk signifikans ved 1 års evaluering i den ene av studiene.

Vareniklin reduserte også røyketrang og relaterte symptomer signifikant i forhold til placebo, mens gjennomsnittlig vektøkning var noe høyere med vareniklin enn med bupropion eller placebo. Første uken etter seponering var der 3-6% høyere tilbakefallsrate med vareniklin enn med bupropion eller placebo; dette var forbundet med økt grad av irritabilitet, røyketrang, depresjon og/eller insomnia. Derfor kan det være gunstig å trappe dosen langsomt ned enn å stoppe brått.

En annen studie (A3051035) undersøkte effekten hos de som hadde vært røykfrie i minst én uke etter åpen 12 ukers behandling; personene ble randomisert til enten fortsatt vareniklin 1 mg x 2 eller placebo for nye 12 uker. Ved behandlingsslutt var ca 70% fortsatt røykfrie i aktiv-gruppen vs ca 50% i placebogruppa. Etter dette tidspunktet nærmet de to responskurvene seg hverandre, men forskjellen var fortsatt statistisk signifikant etter 1 år (44% vs 37%; OR 1,35; p=0,0126). I tre fase II studier ble det vist at 1 mg vareniklin daglig var laveste effektive dose, og at 12 ukers behandling hadde bedre effekt enn 6 ukers behandling, målt som røykestopp i mer enn tre måneders varighet. I studien hvor forsøkspersonene fritt kunne titrere sitt individuelle behov, var median dagsdose 1,3 mg, og ved slutten av 12-ukers-perioden brukte flere 0,5 mg x 2 enn 1 mg x 2. Én av studiene (A3051007/18) målte også andelen som sluttet å røyke etter behandling med 0,5 mg x 2 eller placebo både etter 12 ukers behandling (45,1% vs 12,4%) og etter observasjon i

12 uker (24,1% vs 5,8%) og etter 1 år (19,1% vs 4,1%). Tilsvarende tall for 1 mg x 2 per dag (samme studie samt resultater fra fase III studiene A3051028 & A3051036) viste: 45,9% vs 16,9% respektive 29,7% vs 10,9% respektive 22,6% vs 8,6%. Disse tallene viser altså tilsvarende respons for begge doser etter 12 uker; deretter er det tiltagende tilbakefall i begge grupper, og hvor bare ca 1/5 fortsatt er røykfrie etter ett år, med marginal fordel for høyeste dose. Det er ikke utført sammenlignende studier med nikotin-plaster eller -tyggegummi.

### Sikkerhet og bivirkninger:

Sikkerhetsdokumentasjonen bygger på data fra til sammen ca 6700 personer som inntok minst én dose vareniklin i fase II/III-studier; i alle fullførte slike studier med fast dosering fikk ca 4000 personer vareniklin, hvorav ca 80% 1mg x 2 daglig; til sammenligning fikk ca 800 bupropion og ca 1200 placebo. Ca 450 personer hadde lengre enn 24 ukers behandling og ca 100 fikk tilført vareniklin i mer en ett år. Tabellen viser bivirkninger som forekom hos  $\geq 10\%$  av brukerne:

	Kvalme	Abn.drømmer	Insomnia	Hodepine	”Fatigue”
Vareniklin	26,8 %	13,8 %	19,1 %	17,7 %	14,8 %
Bupropion	11,6 %	6,7 %	22,6 %	14,0 %	10,3 %
Placebo	10,0 %	5,0 %	12,1 %	15,1 %	11,8 %

Av disse var altså kvalme og abnorme drømmer (begge av mild til moderat alvorlighetsgrad) vesentlig mer vanlig ved vareniklin enn bupropion. Kvalmen avtar over tid: ved dosering  $< 1\text{ mg} \times 2$  er det ingen skilnad vs placebo etter 12 uker, og ved  $1\text{ mg} \times 2$  er det 50% reduksjon i samme tidsrom (median 10 dager). Bivirkningene var uavhengig av alder og kjønn.

Hverken i dyreforsøk- eller i fase II/III-studier er klinisk signifikante endringer i QT-intervall eller andre EKG-parametre observert. Klinisk signifikant økning av transaminaser og/eller bilirubin forekom hos  $\leq 0,8\%$  av forsøkspersonene og var tilsvarende som ved placebo.

I fase III-studiene ble (pga bupropion) forsøkspersoner med epilepsi, diabetes, lever- og/eller nyresykdom og alkoholisme ikke inkludert, og det foreligger heller ingen data fra personer yngre enn 18 år og meget begrenset hos de over 65 år. Gravide kvinner var ekskludert fra deltagelse. Mindre enn 3% av forsøkspersonene hadde kardiovaskulære risikofaktorer ved inklusjon, og denne persongruppen skal derfor undersøkes nærmere som ledd i en risikohåndteringsplan. Bare 0,2% av forsøkspersonene i vareniklin- og 0,5% i bupropiongruppen måtte avbryte behandlingen på grunn av alvorlige bivirkninger.

I en interaksjonsstudie (A3051033) hos personer som røykte ble vareniklin gitt i tillegg til bruk av nikotinplaster (21 mg/dag) i 12 dager. Hodepine, ”fatigue”, kvalme og svimmelhet forekom hyppigere enn ved nikotinplaster alene, og kombinasjon resulterte også i statistisk signifikant systolisk blodtrykksfall (middelverdi 2,6 mmHg).

Abstinenssymptomer som irritabilitet, røyketrang, depresjon, søvnløshet forekom hos ca 3% av vareniklinbrukerne i de kliniske studiene.

Klinisk betydningsfulle farmakodynamiske interaksjoner med psykofarmaka og diverse andre stoffklasser (f.eks steroider, anti-epileptika, insulin) er lite sannsynlig, ettersom gjensidig affinitet til reseptorene er svært forskjellig. Sikkerhetsdata hos pasienter med epilepsi, diabetes eller alkoholisme finnes imidlertid ikke. Vareniklin kan fjernes ved dialyse, men det er ingen erfaring med dialyse etter overdose.

Produsenten er pålagt en risikohåndteringsplan, som – foruten de to studier som allerede er på gang (vareniklin ved kardiovaskulær sykdom og ved COPD) – skal inkludere nye studier hos ungdom under 18 år og hos pasienter med psykose, samt en kohortstudie hos gravide, for å se på hva som skjer med barna til dem som fortsetter å røyke i forhold til de som har brukt/bruker vareniklin.

**Farmakokinetikk og farmakodynamikk:**

Varenklinin blir fullstendig absorbert, uavhengig av fødeinntak;  $C_{max}$  oppnås etter 2-4 timer, halveringstid 24-30 timer, steady-state nås etter 4 dager ved repeterende dosering. Opptil 30% økning i  $C_{max}$  og kortere halveringstid (11 timer) er sett hos tenåringer. Kinetikken er lineær. Ca 90% utskilles uforandret i urin – vesentlig ved glomerulær filtrasjon – sammen med < 10% som metabolitter (ukjent om disse er aktive). Plasmaprotein-binding er  $\leq 20\%$ ; derfor forventes ingen interaksjoner med medikamenter som har høy proteinbinding. Mulig interaksjon med cimetidin pga felles transportprotein ved tubulær ekskresjon. Estimert distribusjonsvolum hos mennesker er 337 liter. Hos dyr distribueres vareniklin til alle vev og passerer placenta, og hos gnagere utskilles vareniklin i morsmelk.

Vareniklin har ca 15 ganger større affinitet til en subtype av acetylcholinreseptoren,  $\alpha 4\beta 2$ , enn nikotin, og virker som partiell agonist ved å blokkere nikotinetts maksimale effekt, men likevel stimulere dopaminfrigjøring i det mesolimbiske ”belønningssystemet” tilstrekkelig til bl.a. å motvirke røyketrang. Varenklinin har også affinitet til 5-HT<sub>3</sub> reseptoren, som kan bevirke kvalme/oppkast.

**Legemiddelfakta**

**ATC-kode:** N07B A03

**Virkestoff:** Vareniklin

**Legemiddelformer og styrker:** Tabletter à 0,5 mg og 1 mg (bare startpakningen har 0,5 mg)

**Legemiddelfirma:** Pfizer Ltd., UK

**Pris:** kr. 2'537 for 12 ukers behandling, videre prisopplysninger finnes på:

<http://www.legemiddelverket.no/pia>

**Rekvireringsregler eller utleveringsbestemmelser:** Reseptbelagt i gruppe C.

**Dokumentasjonsgrunnlag:**

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningssystemet (CP) i EU: EPAR (European Public Assessment Report/Scientific discussion), og Preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics).

**Literatur:**

- 1) Preparatomtale  
[http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame\\_1548.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_1548.aspx)
- 2) EPAR / Scientific discussion  
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/champix/champix.htm>

**Kontaktperson:**

Even Sundal

Spes. Indremedisin

Seniorrådgiver/Avd. for legemiddelbruk