

Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in people living with HIV in France (ANRS 144 Inter-ACTIV): a randomised controlled phase 3 clinical trial

Patrick Mercié, Julie Arsandaux, Christine Katlama, Samuel Ferret, Aurélie Beuscart, Christian Spadone, Claudine Duvivier, Jacques Reynes, Nathalie Wirth, Laetitia Moinot, Antoine Bénard, David Zucman, Xavier Duval, Jean-Michel Molina, Bruno Spire, Catherine Fagard, Geneviève Chêne, for the ANRS 144 Inter-ACTIV study group*

Introducción

- El TAR generalizado ha aumentado la supervivencia de los paciente con VIH, lo que se acompaña de un incremento de morbi-mortalidad asociada a comorbilidades no Sida.
- Factor de riesgo común es el Tabaco.
- Prevalencia de tabaquismo en población VIH es 2-3 veces superior a población general.
- Estrategias para dejar de fumar en pacientes con VIH se basan en la de población general.
- Vareniclina: agonista parcial $R\alpha4\beta2$ de la acetilcolina nicotínica.

El objetivo de este estudio fue evaluar si el tratamiento con Vareniclina junto con el asesoramiento, intervención utilizada en población no infectada por VIH, sería seguro y eficaz a largo plazo para dejar de fumar en personas que viven con VIH.

Métodos

- Estudio ANRS 144 Inter-ACTIV: aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, ensayo de fase 3 que compara seguridad y eficacia de Vareniclina versus placebo para ayudar a dejar de fumar en personas con VIH.
- Se realizó en 30 clínicas de hospitales franceses involucrados en la atención de pacientes VIH.
- Participantes: personas de 18 años o más con VIH que habían fumado al menos diez cigarrillos diarios durante un año o más, que tras completar un cuestionario de motivación para dejar de fumar (Q-MAT) mostraban su voluntad de dejar de fumar y eran seguidos regularmente en uno de los hospitales participantes.

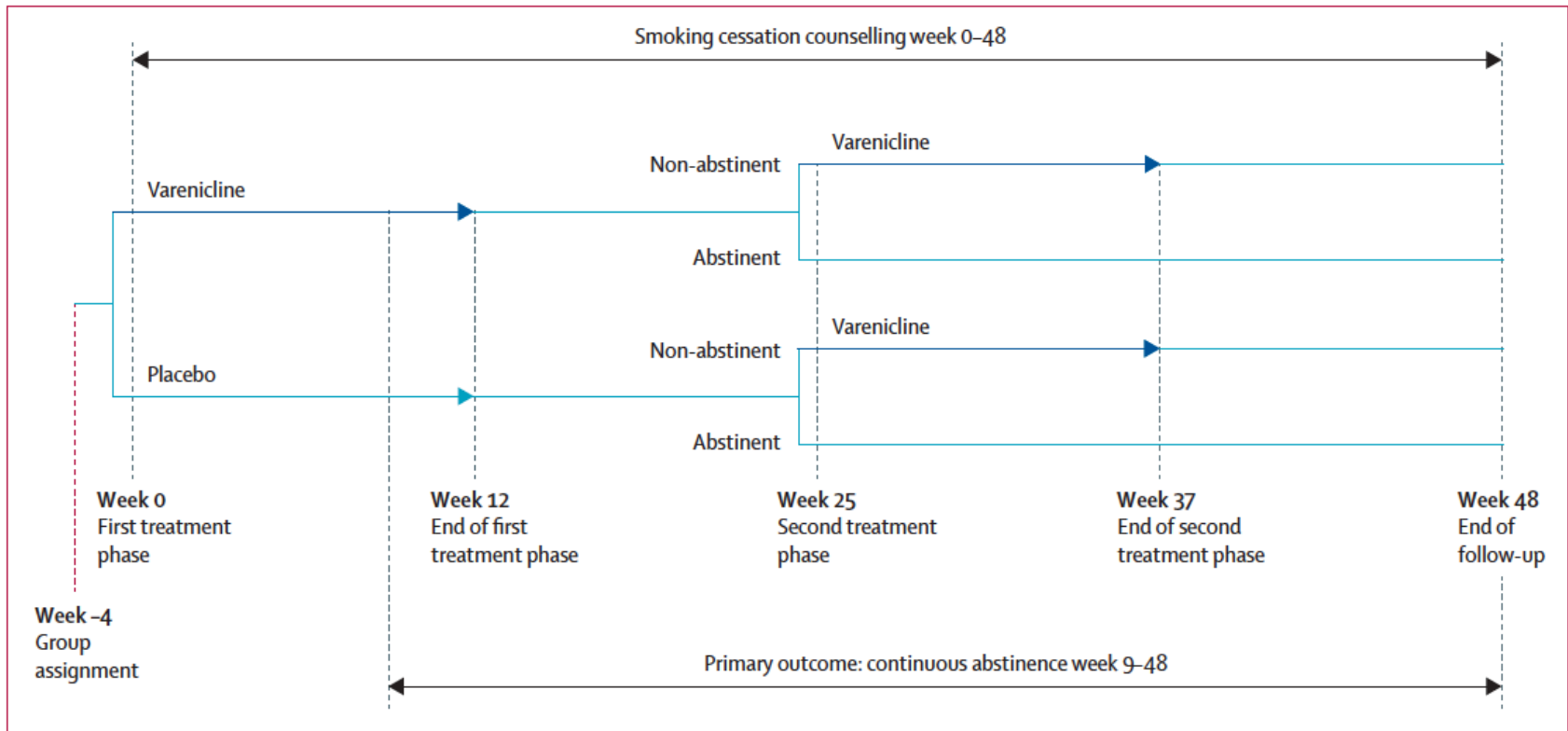
Métodos

- **Criterios de exclusión:**

- Dependencia de una sustancia psicoactiva distinta del tabaco.
- Tener un episodio depresivo diagnosticado por un Psiquiatra antes de iniciar el estudio.
- Antecedentes de intento de suicidio.
- Estar recibiendo tratamiento con interferón, haber estado tomando Efavirenz al menos de 3 meses, o haber tenido eventos adversos neuropsicológicos mientras tomando Efavirenz.
- Tratamiento previo con Vareniclina (o hipersensibilidad conocida a Vareniclina) o Bupropión o terapia sustitutiva de Nicotina en curso.
- Embarazo o lactancia.
- Actividad laboral de riesgo.
- No pertenecer al sistema de salud.

Métodos

- Participantes se aleatorizaron 1:1 a recibir Vareniclina versus placebo durante 12 semanas.
- El tratamiento se administró vía oral a dosis progresivas para minimizar las náuseas: 0,5 mg una vez al día días 1-3; 0,5 mg dos veces al día días 4-7; y dos dosis de 0,5 mg dos veces diariamente desde el día 8 hasta la semana 12.



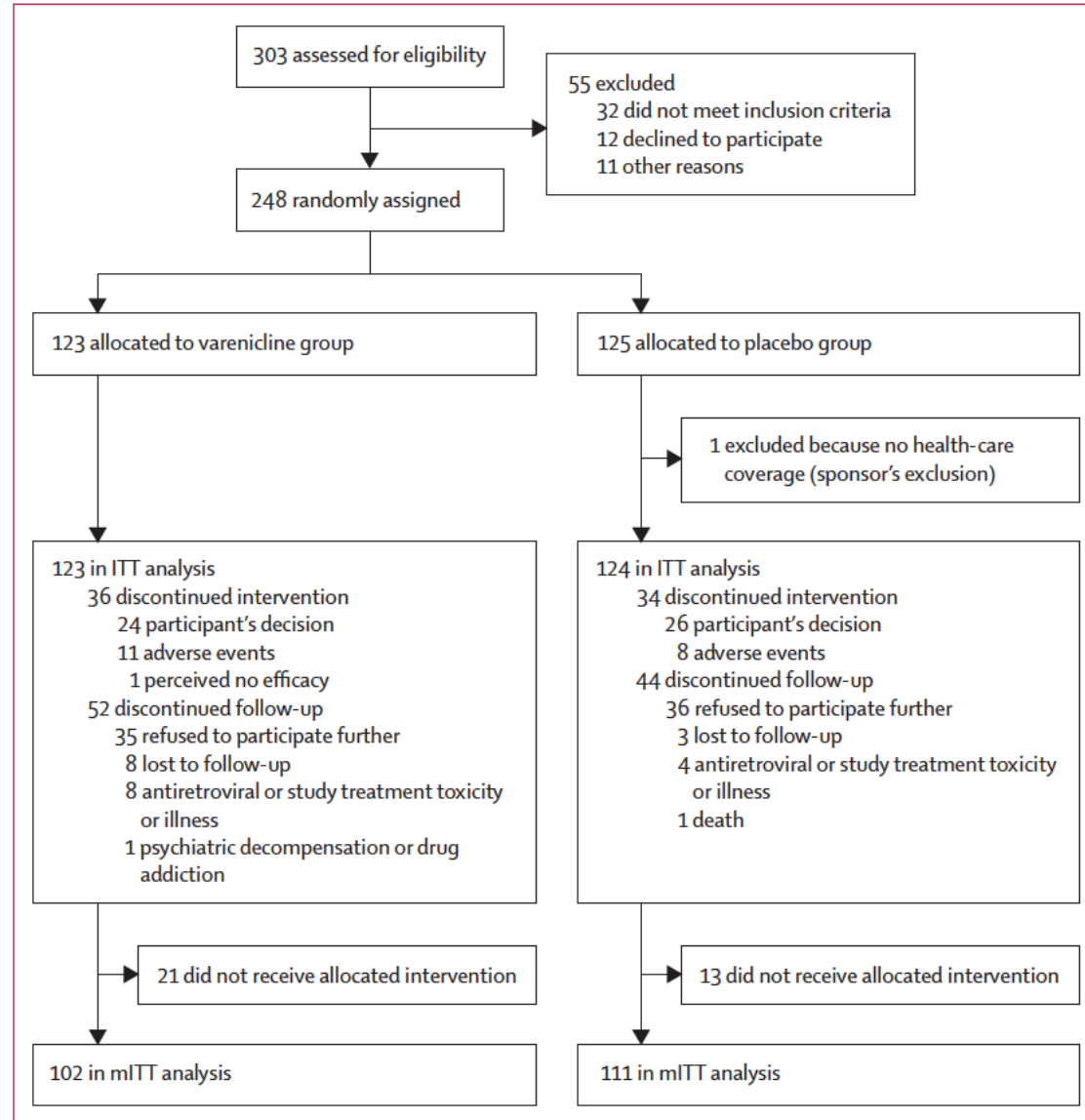
Métodos

- Las valoraciones clínicas y las pruebas de laboratorio se realizaron en cribado, visita de inicio y semanas 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 37 y 48. En los participantes incluidos en el segunda fase del tratamiento con Vareniclina los controles fueron en semanas 27, 29, 31, 34 y 42.
- El estado de fumador era evaluado por entrevista en cada visita y confirmado midiendo el nivel de monóxido de carbono en el aire exhalado.
- Se pasaron diferentes cuestionarios:
 - En el cribado el cuestionario de motivación para dejar de fumar (Q-MAT) y de dependencia a la nicotina (prueba de Fagerström).
 - En cada visita una escala de ansiedad y depresión (HAD).

Métodos

- Objetivo primario: proporción de pacientes que se mantenían sin fumar entre semana 9 a la 48.
- Cuando no mantuvieron abstinencia al tabaco o utilizaron otras sustancias para dejar de fumar entre semana 9 a la 48 se consideraron como fracaso.
- Objetivos secundarios:
 - proporción de pacientes que se mantenían sin fumar entre semana 9 a la 12.
 - incidencia de episodios de depresión durante el estudio.
 - Incidencias de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.
 - Proporción de pacientes abstinentes tras la segunda fase de Vareniclina, entre semana 34 y 48.
 - cambios inmuno-virológicos durante el seguimiento.

Resultados.1

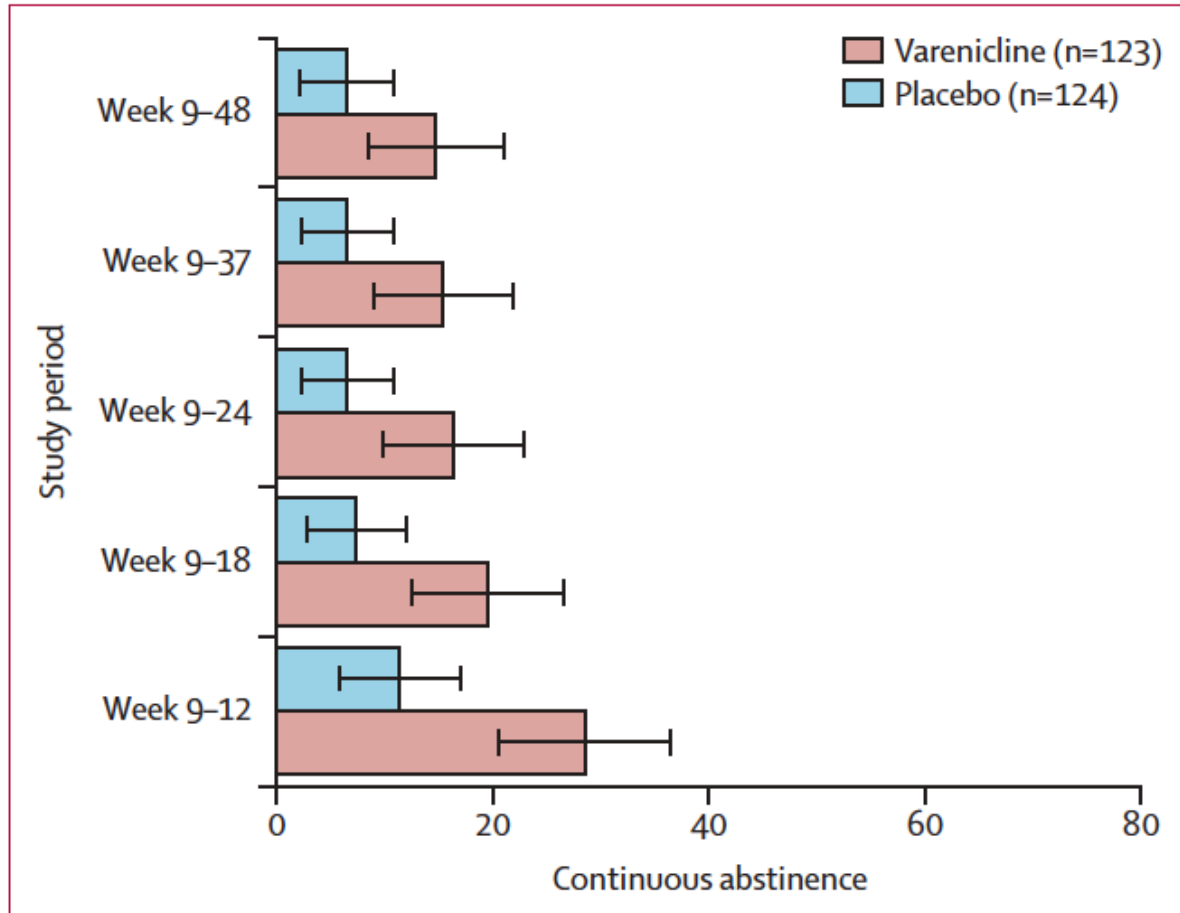


Resultados.2

	Varenicline group (n=123)	Placebo group (n=124)	Total (n=247)
Age, years	47 (9)	44 (9)	45 (9)
Sex			
Men	100 (81%)	104 (84%)	204 (83%)
Women	23 (19%)	20 (16%)	43 (17%)
HIV transmission category			
Homosexual or bisexual	64 (52%)	68 (55%)	132 (53%)
Heterosexual	40 (33%)	36 (29%)	76 (31%)
Other*	19 (15%)	20 (16%)	39 (16%)
Time since HIV-1 diagnosis, years	13 (8)	12 (8)	13 (8)
HIV stage C	33 (27%)	31 (25%)	64 (26%)
Antiretroviral treatment	114 (93%)	117 (94%)	231 (94%)
Efavirenz-containing treatment	17 (14%)	20 (16%)	37 (15%)
HIV-1 RNA, log ₁₀ copies per mL†‡	1.8 (0.9)	1.7 (0.7)	1.8 (0.8)
HIV-1 RNA <50 copies per mL‡	97 (80%)	90 (73%)	187 (76%)
CD4 count, cells per µL	657 (269)	662 (276)	659 (272)
Years of smoking at group assignment‡	27 (9)	25 (9)	26 (9)
Smoking, cigarettes per day	19 (7)	21 (9)	20 (8)
History of at least one smoking cessation attempt§	101 (84%)	100 (81%)	201 (82%)
Fagerström test score for nicotine dependence¶	5.2 (2)	5.5 (2)	5.4 (2)
Q-MAT score	15 (4)	15 (3)	15 (4)
High blood pressure	33 (28%)	17 (14%)	50 (21%)
Diabetes declared by investigator	4 (3%)	5 (4%)	9 (4%)
Hospital anxiety and depression scale score	9 (5)	9 (5)	9 (5)

Data are mean (SD) or n (%). Screening visit (4 weeks before baseline) was used when data from baseline visit were not recorded. Q-MAT=smoking cessation motivation questionnaire. *Other transmission categories were drug users (six in the varenicline group vs eight in the placebo group), homosexual or bisexual and drug users (four vs one), transfusion or blood-derived products (two vs two), and unknown (three vs six). †If the viral load measure was undetectable, the viral load threshold value was imputed (usually 20 copies per mL, min-max: [20-60]). ‡Missing data for one patient in varenicline group and one in placebo group. §Three missing data in the varenicline group. ¶13 missing data in the varenicline group and five in the placebo group. ||Three missing data in the varenicline group and four in the placebo group.

Resultados.3



Resultados.4

- **Análisis ITTm**

- abstinencia continua entre la semana 9 y la semana 48 → 18 (18%, 95% IC 10-25) de 102 pacientes en el grupo de Vareniclina versus 8 (7%, IC 2-12) de 111 en el grupo placebo ($p = 0.0201$). OR 2,7 (IC 95% 1.1-6.5; $p = 0.029$).
- abstinencia continua entre la semana 9 y la semana 12, 35 (34%, IC 95% 25-44) de 102 participantes en grupo Vareniclina y 14 (13%, 6-19) de 111 participantes en el grupo placebo. OR de 3,6 (IC 95% 1.8-7.3; $p = 0.0003$).
- 170 participantes no mantuvieron abstinencia en semana 24 → 63 pacientes segunda fase de Vareniclina (21 del grupo de Vareniclina y 42 del grupo placebo). Dos (10%, IC del 95% 1-30) de estos pacientes que fueron asignados inicialmente a recibir Vareniclina versus siete (17%, IC del 95% 7-31) que fueron asignados a placebo, mantuvieron abstinencia entre la semana 34 y la semana 48.
- En el grupo inicial de Vareniclina 22 (27%; IC 95% 18-38) permanecieron sin fumar entre la semana 34 y la semana 48.

Resultados.4

Grupo	Vareniclina	Placebo
CD4 células/μL		
- Basal	657	662
- Semana 48	612	685
CV VIH plasma < 50 cop/ml semana 48	57 [88%] de 65	67 [91%] de 74
Peso mediana Kg		
- Basal	68	70
- Semana 48	73	73

Resultados.4

	Varenicline group (n=102)	Placebo group (n=111)	Total (n=213)
Clinical adverse events			
Patients with clinical adverse events	76 (75%)	85 (77%)	161 (76%)
Patients with drug-related clinical adverse events	49 (48%)	43 (39%)	92 (43%)
Patients with grade 3 or 4 clinical adverse events*	23 (23%)	22 (20%)	45 (21%)
Patients with grade 3 or 4 drug-related clinical adverse events	7 (7%)	7 (6%)	14 (7%)
Number of grade 3 or 4 drug-related events	8	7	15
Sleeping disorders†‡	2	2	4
Depression†	1	1	2
Behavioural disorders†§	2	1	3
Drowsiness†	1	0	1
Headache†	1	0	1
Digestive disorders	0	2	2
Asthenia	1	0	1
Tinnitus	0	1	1
Patients with serious clinical adverse events	12 (12%)	12 (11%)	24 (11%)
Patients with psychiatric disorders (any grade)	38 (37%)	42 (38%)	80 (38%)
Patients with drug-related psychiatric disorders (any grade)	24 (24%)	27 (24%)	51 (24%)
Patients with cardiovascular disorders	6 (6%)	8 (7%)	14 (7%)
Number of cardiovascular disorders	8 (8%)	10 (9%)	18 (8%)

Resultados.5

	Varenicline group (n=102)	Placebo group (n=111)	Total (n=213)
Laboratory adverse events			
Patients with laboratory adverse events	78 (77%)	84 (76%)	162 (76%)
Patients with grade 3 or 4 laboratory adverse events	3 (3%)	9 (8%)	12 (6%)
Number of grade 3 or 4 events (none drug-related)	3	9	12
Hyperbilirubinaemia	0	2	2
Increased alanine aminotransferase	1	1	2
Increased γ -glutamyltransferase	0	2	2
Leucopenia	1	0	1
Thrombocytopenia	0	1	1
Hepatic cytolysis	1	0	1
Hyperglycaemia	0	1	1
Hypertriglyceridaemia	0	1	1
Hypophosphataemia	0	1	1
Patients with serious laboratory adverse events	0	1 (1%)	1 (1%)

Discusión

- Este ensayo demostró que Vareniclina junto a consejo individualizado es un tratamiento eficaz para dejar de fumar en personas infectadas por el VIH, alcanzado abstinencia continuada tanto a corto y largo.
- Cui C et al, en 36 personas que viven con el VIH en un estudio abierto de Vareniclina y asesoramiento alcanzó tasas de abstinencia continua de 9 a 12 semanas de 42%. Describen efectos adversos leves frecuentes (nauseas 36%, sueños anormales 31%, insomnio y labilidad afectiva en 19%).
- Este estudio con mayor tamaño de muestra y seguimiento más largo, la incidencia de eventos adversos fue más baja.

Discusión

- Aunque los datos de farmacocinética de este ensayo no están disponibles, la estabilidad de los marcadores inmunovirológicos y la situación clínica del VIH, viene a confirmar la ausencia de interacciones clínicamente relevantes entre fármacos antirretrovirales y Vareniclina.
- En este estudio la proporción de abstinencia continua a las 48 semanas se sitúa en el rango del 19-44% que se ha registrado en ensayos similares en la población general.
- Una revisión Cochrane reciente no mostró evidencia de intervenciones efectivas en personas que viven con VIH.

Limitaciones y Fortalezas

- **Limitaciones:**

- Dificultades de reclutación.
- Población incluida: seguridad.

- **Fortalezas:**

- Aleatorizado y doble ciego.
- Tamaño muestral.
- Análisis por ITT modificado.
- Análisis a largo plazo del objetivo primario fue auto-informado y verificado analíticamente.

Conclusiones

- La intervención combinada de Vareniclina junto a apoyo-asesoramiento individualizado es una estrategia eficaz para ayudar a dejar de fumar a las personas infectadas por el VIH fumadoras alcanzando una proporción moderada de abstinencia a corto y largo plazo, es segura sin eventos adversos clínicos ni analíticos graves y sin interacciones clínicamente significativas con los fármacos antirretrovirales.
- Fumar es el factor de riesgo modificable más común en todo el mundo en relación a enfermedades cardiovasculares y neoplasias. En población VIH fumadora debería ofrecerse sistemáticamente intervenciones para dejar de fumar.