



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

24 juin 2009

**CHAMPIX 0,5 mg et 1 mg, comprimés pelliculés**  
**B/11 comprimés à 0,5 mg (CIP : 377180-9)**  
**B/14 comprimés à 1 mg en étui (CIP : 377180-9)**

**CHAMPIX 0,5 mg, comprimés pelliculés**  
**B/28 en étui (CIP : 377182-1)**  
**B/56 en flacon (CIP : 377184-4)**  
**B/56 en étui (CIP : 377183-8)**

**CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés**  
**B/28 en étui (CIP : 377185-0)**  
**B/56 en flacon (CIP : 377190-4)**  
**B/56 en étui (CIP : 377186-7)**

**Laboratoires PFIZER**

Varénicline

Liste I

Date de l'AMM : 26 septembre 2006

Spécialités agréées aux collectivités

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu à la demande de la Direction Générale de la Santé

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Varénicline

### 1.2. Indication

« CHAMPIX est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. »

### 1.3. Posologie

« Les traitements du sevrage tabagique ont plus de probabilité de succès chez les patients motivés pour arrêter de fumer et qui bénéficient de conseils additionnels et d'un suivi.

CHAMPIX s'administre par voie orale. La dose recommandée est de 1 mg de varénicline deux fois par jour après une semaine d'augmentation posologique comme suit :

Jours 1-3 0,5 mg 1 fois par jour

Jours 4-7 0,5 mg 2 fois par jour

Jours 8-fin du traitement 1 mg 2 fois par jour

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de CHAMPIX doit débuter 1 à 2 semaines avant cette date.

La dose pourra être réduite à 0,5 mg 2 fois par jour de façon temporaire ou permanente chez les patients qui ne peuvent tolérer les effets indésirables de CHAMPIX.

Les comprimés de CHAMPIX doivent être avalés entiers avec de l'eau. Ils peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Les patients doivent être traités durant 12 semaines.

Pour les patients qui ont réussi à arrêter de fumer à la fin des 12 semaines, une cure supplémentaire de traitement de 12 semaines par CHAMPIX à 1 mg 2 fois par jour peut être envisagée.

Pour les patients qui ne parviennent pas à arrêter de fumer au cours du traitement initial ou qui rechutent après le traitement, aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité d'une cure supplémentaire de traitement de 12 semaines.

Dans le traitement du sevrage tabagique, le risque de reprise du tabagisme est élevé dans la période suivant immédiatement la fin du traitement. Pour les patients à haut risque de rechute, un arrêt progressif peut être envisagé.

#### Insuffisant rénal :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal léger (clairance de la créatinine estimée > 50 ml/min et ≤ 80 ml/min) à modéré (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 ml/min et ≤ 50 ml/min).

Chez les insuffisants rénaux modérés présentant des événements indésirables qui ne sont pas supportables, la posologie peut être réduite à 1 mg 1 fois par jour.

Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min), la dose recommandée de CHAMPIX est de 1 mg 1 fois par jour. L'administration doit débuter par 0,5 mg 1 fois par jour durant les 3 premiers jours, puis être augmentée à 1 mg 1 fois par jour. En raison de l'expérience clinique limitée de CHAMPIX chez les patients en stade d'insuffisance rénale terminale, le traitement n'est pas recommandé chez cette population de patients.

#### Insuffisant hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique.

#### Administration chez le sujet âgé :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Comme le patient âgé a plus de risque de présenter une fonction rénale diminuée, les prescripteurs devront tenir compte de l'état de la fonction rénale du patient âgé.

#### Populations pédiatriques :

CHAMPIX ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent au-dessous de 18 ans en raison d'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### **2.1. Classement ATC (2008)**

N : Système nerveux  
N07 : Autres médicaments du système nerveux  
N07B : Médicaments utilisés dans les phénomènes de dépendance  
N07BA : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine  
N07BA03 : Varénicline

### **2.2. Médicaments à même visée thérapeutique**

- Les traitements nicotiques de substitution (TNS) se présentent sous différentes formes : gommes à mâcher, systèmes transdermiques, pastilles sublinguales ou à sucer, inhalateur, spray buccal. Ils sont agréés aux collectivités.
- Zyban LP® comprimé, bupropion (n'est pas agréé aux collectivités).

L'ensemble de ces spécialités est disponible en officine, elles ne sont pas remboursables aux assurés sociaux.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Depuis le dernier examen de CHAMPIX par la Commission de la Transparence (28 mars 2007), de nouvelles données sont disponibles :

- une étude évaluant la varénicline versus substitut nicotinique ;
- une méta-analyse Cochrane réalisée avec l'ensemble des produits utilisés dans le sevrage tabagique ;
- des données de tolérance.

#### 3.1. Efficacité

##### **Etude versus substitut nicotinique<sup>1</sup>**

Il s'agit d'une étude randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité de la varénicline à celle de patchs nicotiniques.

##### Traitements

Les sujets ont reçu un traitement par varénicline pendant 12 semaines ou par patchs nicotiniques pendant 10 semaines. Après ces périodes, les sujets n'ont reçu aucun traitement jusqu'à la 52<sup>ème</sup> semaine.

L'ensemble des sujets a bénéficié d'un soutien individuel pour le sevrage tabagique au cours de cette étude.

- Varénicline  
0,5 mg par jour de J1 à J3,  
puis 0,5 mg deux fois par jour de J4 à J7,  
puis 1 mg deux fois par jour pendant 11 semaines.
- Patchs nicotiniques  
patchs dosés à 21 mg/24h pendant 6 semaines,  
puis patchs dosés à 14 mg/24h pendant 2 semaines,  
puis patchs dosés à 7 mg/24h pendant 2 semaines.

##### Critères d'inclusion et caractéristiques des sujets

Cette étude a inclus des sujets de 18 à 75 ans qui fumaient au moins 15 cigarettes par jour et qui étaient motivés pour un arrêt du tabac.

Les sujets ne devaient pas avoir arrêté de fumer pendant une période de plus de 3 mois dans l'année précédant l'inclusion.

N'ont pas été inclus les sujets ayant une hypertension artérielle (PAS>150 mm Hg ou PAD>95 mm Hg) et ceux avec une « dépression ou des troubles psychologiques ».

##### Critères de jugement

Le critère principal était le taux d'abstinence continue du tabac pendant les 4 dernières semaines de traitement (TAC) confirmé par la mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré, soit pour la varénicline de la semaine 9 à la semaine 12 soit pour les patchs nicotiniques de la semaine 8 à la semaine 11.

Les taux d'abstinence continue à partir des 4 dernières semaines de traitement jusqu'aux semaines 24 et 52, confirmés par la mesure du CO expiré, étaient des critères secondaires.

##### Résultats

L'âge moyen des sujets inclus était d'environ 43 ans avec un nombre d'année de tabagisme d'environ 25 ans. Les sujets fumaient environ 23 cigarettes par jour au cours du dernier mois avant l'inclusion.

L'analyse des résultats a été effectuée chez les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

<sup>1</sup> Aubin et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. Thorax 2008 ;0 :1-8.

Les résultats sur le critère principal sont présentés dans le tableau suivant.

Comparaison des taux d'abstinence continu pendant les 4 dernières semaines de traitement, confirmé par la mesure du CO expiré

| Traitements         | TAC             | Odds ratio (IC 95%) | p         |
|---------------------|-----------------|---------------------|-----------|
| Varénicline (n=376) | 210/376 (55,9%) | 1,70 (1,26-2,28)    | p < 0,001 |
| TNS (n=370)         | 160/370 (43,2%) |                     |           |

Dans les 4 dernières semaines de traitement de cette étude, le taux d'abstinence continue a été significativement plus élevé dans le groupe varénicline que dans le groupe TNS. Cependant cette différence entre les groupes de traitements n'est plus observée à 6 mois ni à un an. :

Comparaison des taux d'abstinence continu à 6 mois, confirmé par la mesure du CO expiré

| Traitements         | TAC   | Odds ratio (IC 95%) | p  |
|---------------------|-------|---------------------|----|
| Varénicline (n=376) | 32,4% | 1,29 (0,94-1,77)    | NS |
| TNS (n=370)         | 27,3% |                     |    |

NS : non significatif

Comparaison des taux d'abstinence continu à 1 an, confirmé par la mesure du CO expiré

| Traitements         | TAC   | Odds ratio (IC 95%) | p  |
|---------------------|-------|---------------------|----|
| Varénicline (n=376) | 26,1% | 1,4 (0,99-1,99)     | NS |
| TNS (n=370)         | 20,3% |                     |    |

NS : non significatif

Il existe des limites à l'interprétation des résultats de cette étude et la transposabilité des résultats à la pratique courante:

- limite méthodologique : étude ouverte, utilisation non optimale du comparateur (méta-analyse<sup>2</sup> Cochrane a montré qu'un traitement par TNS d'une durée supérieure à 8 semaines n'était pas pertinent)
- patients inclus : pas de jeunes fumeurs, sans trouble psychiatrique, ni d'affections cardiovasculaires, ni de bronchopneumopathie obstructive.

### Conclusion

A la fin des 4 dernières semaines de traitement, la varénicline a été plus efficace que les patchs nicotiniques en termes d'abstinence continue (OR 1,7, p<0,001). Cependant, cette étude a été réalisée en ouvert et dans une population de sujets peu extrapolable à la population générale de fumeurs. De plus à 6 mois et à 1 an, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le taux d'abstinence entre la varénicline et les patchs nicotiniques.

En conséquence, cette étude ne permet pas de conclure à une plus grande efficacité de la varénicline sur le sevrage tabagique que les patchs nicotiniques.

### Méta-analyse Cochrane<sup>2</sup>

Une méta-analyse Cochrane a été réalisée dans l'objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments utilisés pour le sevrage tabagique. Huit études randomisées contrôlées ayant évalué la varénicline, les TNS et le bupropion (Zyban) ont été incluses : 7 études ont été réalisées en double aveugle versus placebo et une a été réalisée en ouvert versus TNS<sup>1</sup>. Ces études ont inclus plus de 7 000 sujets dont environ 5 000 traités par la varénicline.

Les auteurs concluent que risque relatif (RR) d'abstinence continue à 6 mois ou plus de la varénicline versus placebo a été 2,33 (IC 95%: 1,92 – 2,80). A 6 mois les résultats colligés font état d'un taux d'abstinence continue de 347/1363 dans le groupe varénicline et de 137/1219 dans le groupe placebo.

<sup>2</sup> Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004 ;(3)

Le risque relatif d'abstinence continue à 1 an de la varénicline versus bupropion (3 études) a été de 1,52 (IC 95%: 1,22 – 1,88).

Le risque relatif d'abstinence continue à 1 an de la varénicline versus TNS a été de 1,31 (IC 95%: 1,01 – 1,71).

### 3.2. Tolérance

#### Données issues des études cliniques (Cf. RCP)

Le sevrage tabagique avec ou sans traitement est associé à divers symptômes, tels qu'insomnie, irritabilité, anxiété, humeur dépressive. Les données des études n'ont pas permis de différencier les événements indésirables associés au traitement et les événements pouvant être associés au sevrage tabagique.

Les études ont inclus environ 4 000 sujets traités par varénicline pendant 1 an au maximum. L'exposition moyenne a été de 84 jours.

Chez les sujets traités par la dose recommandée par l'AMM, l'événement indésirable le plus fréquent a été la survenue de nausées (28,6%). Elles sont apparues généralement en début de traitement et ont été d'intensité légère à modérée.

Les autres événements indésirables les plus fréquents (>10%) ont été des insomnies, des rêves anormaux, des céphalées. Ce sont ces symptômes qui ont principalement motivé les arrêts de traitement pour effet indésirable. Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 11,4% dans le groupe varénicline et de 9,7% dans le groupe placebo.

#### Les ajouts et modifications de l'AMM suivantes concernant la tolérance de Champix ont été réalisés en 2007 et 2008 :

- ajout dans la rubrique « effets indésirables » : des cas d'infarctus ont été observés chez des patients traités par la varénicline (26/04/07).
- mise à jour de la notice afin d'informer les patients de l'aggravation possible de maladie psychiatrique (28/02/08) : « la sécurité et l'efficacité de Champix n'ont pas été établies chez les patients présentant une maladie psychiatrique sévère, telle que schizophrénie, des troubles bipolaires et une dépression majeure. La prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique et les patients doivent être informés en conséquence ».
- suite à l'examen du PSUR, ajout dans la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : « une humeur dépressive peut être un symptôme de manque en nicotine. Des dépressions, rarement associées à des idées suicidaires et à des tentatives de suicide, ont été rapportées. [...] Les médecins doivent avoir connaissance de la survenue possible de symptômes dépressifs notables [...] » (28/02/08).
- une analyse des cas de suicides a été réalisée par le CHMP. Celle-ci a conduit à une modification de la rubrique « effets indésirables » dans laquelle il a été ajouté que tous les patients traités par la varénicline ayant présenté une dépression ou des idées suicidaires n'avaient pas d'antécédents suicidaires et qu'ils n'avaient pas tous arrêté de fumer.  
La demande d'arrêter le traitement et de contacter son médecin en cas d'apparition d'agitation, humeur dépressive, modification du comportement ou pensées suicidaires a été ajoutée au RCP et à la notice (8/08/08).
- ajout dans la rubrique « effets indésirables » : « des cas d'hypersensibilité telles que œdème de Quincke et œdème de la face ont été rapportés » (25/11/08).

Le plan de gestion de risque (PGR) a été mis à jour en décembre 2008. Il prévoit en particulier, en supplément du PGR initial, une revue du rapport bénéfice/risque sur les événements indésirables en rapport avec le suicide et un recueil de données épidémiologiques sur les suicides.

## Evénements en rapport avec le suicide : idées suicidaires, actes suicidaires et suicides

- *Commission nationale de pharmacovigilance (juillet 2008)*

En juillet 2008, la commission nationale de pharmacovigilance a estimé qu'après 14 mois de commercialisation de Champix en France, le suivi national de pharmacovigilance montrait que les résultats étaient « conformes au profil de sécurité d'emploi attendu et ne relevaient pas la survenue d'effets indésirables inattendus majeurs. [...] Douze décès ont été rapportés (dont 7 suicides). Néanmoins, aucun lien n'a pu être établi avec la prise de Champix. Compte tenu du contexte d'utilisation, il est difficile d'attribuer la survenue des effets cardiovasculaires et des effets neuropsychiatriques à Champix ou à la consommation de tabac ou au sevrage tabagique. Concernant les troubles psychiatriques graves, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence de facteur de risque de comportement suicidaire. »

- *Rapport de pharmacovigilance (2008):*

Le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (5<sup>ème</sup> PSUR) couvre la période de mai 2008 à novembre 2008. Sur un total de 12 143 événements indésirables rapportés dans le monde depuis mai 2006, 2 160 sujets ont eu un événement indésirable en rapport avec le suicide et ceci a été médicalement confirmé pour 1 160 patients, soit environ 10% de l'ensemble des événements indésirables. Les cas dits « non médicalement confirmés » sont ceux qui ne sont pas rapportés par un professionnel de santé.

### **Revue cumulative des événements\* en rapport avec le suicide depuis mai 2006**

|                            | Idées suicidaires | Actes suicidaires | Suicides |
|----------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Médicament confirmés       | 919               | 248               | 76       |
| Non médicalement confirmés | 842               | 175               | 44       |

\*ces données sont exprimés en nombre d'événements et non en nombre de sujets. Un même patient peut être comptabilisé plusieurs fois.

Dans la population des 2 160 sujets ayant eu ces événements indésirables, le rapport permet de distinguer le type de « troubles psychiatriques préexistants et/ou des troubles psychosociaux ».

### **Revue cumulative des patients avec des troubles psychiatriques préexistants et/ou troubles psychosociaux depuis mai 2006** (sous-population de patients ayant eu des événements indésirables en rapport avec le suicide)

|                            | Dépression | Anxiété | Troubles bipolaires | Troubles mentaux |
|----------------------------|------------|---------|---------------------|------------------|
| Médicalement confirmés     | 282        | 83      | 49                  | 46               |
| Non médicalement confirmés | 209        | 71      | 61                  | 42               |

- *Analyse du CHMP (2008-2009)*

En 2008, le CHMP a souhaité qu'une analyse du rapport bénéfice/risque soit effectuée, avec une attention particulière sur les comportements suicidaires. Une analyse *post hoc* des études versus placebo des troubles dépressifs chez des patients ayant des antécédents psychiatriques a été réalisée.

Les résultats sont les suivants :

Risque relatif d'effets indésirables en relation avec un état dépressif (varénicline versus placebo) de tous les sujets et des sujets avec des antécédents dépressifs. Etudes versus placebo.

|  | Nombre de sujets analysés et nombre de sujets avec un effet indésirable lié à un état dépressif |     |         |    | Risque relatif (Cochrane-Mantel-Haenszel) | Odds ratio (méthode Peto) |
|--|---|-----|---------|----|---|---------------------------|
|  | Varénicline   |     | Placebo |    |   |                           |
|  | N   | n   | N       | n  |   |                           |
| Sujets avec des antécédents dépressifs | 145   | 13  | 103     | 12 | 0,74<br>(0,34 – 1,60)                     | 0,71<br>(0,30 – 1,70)     |
| Tous sujets                            | 3091  | 106 | 2005    | 51 | 1,12<br>(0,81 – 1,56)                     | 1,13<br>(0,80 – 1,60)     |

N : nombre total de sujets analysés

n : nombre de sujets avec un effet indésirable lié à un état dépressif

Source : CHMP FUM016.1/Champix

Ces résultats n'ont pas mis en évidence de différence entre les sujets avec des antécédents de troubles dépressifs et l'ensemble des sujets.

Dans l'ensemble des études cliniques de phase II et III, un total de 7 cas d'idées suicidaires ou de tentatives de suicides ont été rapportés :

- 3/ 5 424 dans le groupe varénicline ;
- 2/2 005 dans le groupe placebo ;
- 2/795 dans le groupe bupropion.

En janvier 2009, le CHMP a considéré que les informations relatives au risque suicidaire ne nécessitaient pas d'être renforcées dans le RCP pour mettre en garde les professionnels de santé sur le risque de dépression ou de comportement suicidaire. Cependant, le CHMP a notamment souhaité que la faisabilité d'une étude pharmacoépidémiologique sur la relation entre varénicline et les comportements suicidaires ou dépressifs soit analysée.

#### **Conclusion**

Les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence une supériorité de la varénicline par rapport aux patchs nicotiques sur le sevrage tabagique, à long terme dans la population générale susceptible d'être traitée.

La surveillance étroite de Champix a fait état d'événements indésirables graves liés au risque suicidaire ; ce risque a conduit à des modifications substantielles de l'AMM. L'analyse récente des données par le CHMP n'a pas conduit à renforcer les informations liées à la tolérance de la varénicline.

## **4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Réévaluation du service médical rendu**

#### Mortalité

Les conséquences directes du tabac restent la première cause de mortalité évitable en France : 66 000 décès lui sont attribués chaque année<sup>3</sup>. Un fumeur régulier sur deux meurt des méfaits du tabac et la moitié des décès prématurés intervient avant 69 ans. Le tabagisme passif est responsable de 3 000 à 5 000 morts par an.

Le tabagisme est responsable de mortalité prématurée : la moitié des décès dus au tabac survient dans la population âgée de 35 à 69 ans, conduisant à une réduction de l'espérance de vie de 20 à 25 ans par rapport à celle d'un non-fumeur.<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°21/22, 31 mai 2005 ; 94-108

<sup>4</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n°22-23, 20 03, 27 mai 2003 ; 97-108



### Co-morbidités

Le tabagisme est responsable de 25% de l'ensemble des cancers, principalement des cancers broncho-pulmonaires et ORL<sup>5</sup>. Le tabac est impliqué dans près de 90% des cancers du poumon<sup>6</sup>.

Le tabagisme est un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires telles que coronaropathies, artériopathies oblitérantes des membres inférieurs et accidents vasculaires cérébraux. Chez l'homme, plus d'un décès sur 7 dû à une maladie cardio-vasculaire est attribuable au tabagisme<sup>2</sup>.

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est la principale complication respiratoire du tabagisme. Le tabac est impliqué dans plus de 90% des décès par BPCO<sup>4</sup>. Le tabagisme conduit également à doubler le risque d'infections telles que pneumonies à pneumocoques, légionelloses et tuberculoses pulmonaires<sup>7</sup>.

### Bénéfices de l'arrêt du tabac

L'arrêt du tabac réduit globalement la mortalité, et particulièrement celle liée aux maladies cardio-vasculaires et au cancer du poumon. Ainsi, le taux de mortalité par cancer du poumon toutes tranches d'âge confondues est estimé à 15,9 pour 1 000 chez les fumeurs contre 2,0 à 7,5 pour 1 000 chez les ex-fumeurs<sup>8</sup>.

Une revue systématique incluant 20 études de cohorte (n= 12 603) publiées entre 1996 et 2003 a mis en évidence une réduction de 36% du risque relatif de décès chez des patients présentant une coronaropathie ayant arrêté de fumer par rapport à ceux ayant continué leur tabagisme (RR 0,64 – IC95% [0,58-0,71])<sup>9</sup>.

Si l'arrêt du tabac permet de réduire la mortalité, il entraîne également une diminution des risques de survenue ou d'aggravation des pathologies associées au tabagisme.

### Dépendance

Le tabagisme entraîne une double dépendance :

- une dépendance psychologique et comportementale
- une dépendance pharmacologique liée à la nicotine inhalée.

L'arrêt brutal du tabac (par exemple en cas d'hospitalisation en urgence) provoque généralement un syndrome de sevrage. Ce syndrome comprend des troubles de l'humeur avec humeur instable, insomnie, troubles de la concentration, sentiment de frustration et anxiété. Le syndrome de sevrage débute en quelques heures et est plus intense dans les 24/48 heures qui suivent l'arrêt. La plupart des symptômes durent environ 4 semaines. Ce syndrome est en grande partie dû au manque de nicotine.

### Efficacité / effets indésirables

CHAMPIX a fait la preuve de son efficacité dans l'aide au sevrage tabagique. Son efficacité est supérieure à celle du placebo. Compte tenu des effets indésirables liés à la prise de varénicline, en particulier ceux en relation avec le suicide et l'état dépressif, le rapport efficacité/effets indésirables de CHAMPIX est moyen.

CHAMPIX est un moyen supplémentaire permettant un sevrage tabagique. Les alternatives sont constituées par les traitements de substitution nicotinique et le bupropion.

---

<sup>5</sup> Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'arrêt du tabac, Recommandations de bonne pratique, Afssaps, mai 2003

<sup>6</sup> Le Faou A-L, Scemama O, Epidémiologie du tabac, Rev Mal Resp 2005 ; 22 :8S27-8S32

<sup>7</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n°21-22, 20 06, 30 mai 2006 ; 141-152

<sup>8</sup> Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I, Mortality in relation to smoking: 50's years observations on male British doctors. BMJ 2004; 328 (7455):1519

<sup>9</sup> Crichtley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003;290(1):86-97

### Intérêt de santé publique

Les conséquences directes du tabac est la première cause de mortalité évitable en France. Il constitue un facteur de risque de cancers (principalement de cancers bronchiques, des voies aéro-digestives supérieures, de la vessie et du pancréas), de pathologies cardiovasculaires (coronaropathies, artériopathie oblitérante des membres inférieures et accidents vasculaires cérébraux principalement), et est responsable de complications respiratoires (broncho-pneumopathies chroniques obstructives). Le fardeau représenté par les conséquences du tabagisme sur la santé, en termes de mortalité comme de morbidité, est donc majeur.

Le fardeau correspondant au tabagisme dans la population, plus restreinte, relevant de l'indication thérapeutique de Champix (fumeurs adultes motivés par l'arrêt du tabac) est important.

La lutte contre le tabac est une priorité de santé publique et favoriser l'aide au sevrage tabagique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Recommandations pour le Plan Cancer 2009-2013, Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008-2011).

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques actuelles, un impact faible sur la réduction de la dépendance tabagique peut être attendu pour la spécialité Champix.

L'impact en termes de morbi-mortalité n'est, quant à lui, pas évaluable compte tenu de l'absence de données sur la poursuite du sevrage tabagique à long terme (données limitées à 52 semaines).

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique n'est pas assurée de par le soutien tabagique individuel dont bénéficiaient les patients inclus et du fait de la sélection de la population incluse dans les essais (exclusion des fumeurs de moins de 18 et de plus de 75 ans, des fumeurs atteints d'affections cardiovasculaires, de troubles psychiatriques et de broncho-pneumopathies chroniques obstructives).

La spécialité Champix devrait être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié en favorisant l'aide au sevrage tabagique.

Enfin, il n'est pas attendu de réduction du recours au système de santé par la spécialité Champix.

En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour Champix. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu de CHAMPIX est important.

#### **4.2. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>10</sup>**

Le but d'un traitement de sevrage tabagique est l'abstinence totale à long terme.

La prise en charge du fumeur motivé à l'arrêt du tabac repose sur une évaluation clinique initiale permettant de déterminer le degré de dépendance à la nicotine (par le test de Fagerström), de repérer des troubles anxio-dépressifs et de dépister une co-dépendance (alcool, cannabis...). Un suivi prolongé des patients tabagiques sevrés s'impose toujours. En cas de rechute, un soutien psychologique prolongé associé à une thérapie comportementale et cognitive est recommandé.

Des stratégies spécifiques d'aide au sevrage tabagique doivent, par ailleurs, être envisagées dans les populations suivantes :

- femmes enceintes et allaitantes ;
- patients présentant des troubles psychiatriques associés ;
- adolescents.

---

<sup>10</sup> Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'arrêt du tabac, Recommandations de bonne pratique, Afssaps, mai 2003

### Les substituts nicotiniques :

Quelle que soit leur forme galénique, leur posologie doit être ajustée au score de Fagerström et à l'existence de signes de surdosage (diarrhées, palpitations, insomnies) ou de sous-dosage (apparition d'un syndrome de sevrage marqué).

Le bénéfice à un an avec un traitement par substituts nicotiniques est près du double de celui observé avec un placebo. A un an, 18% des fumeurs ayant été traités par des substituts nicotiniques sont abstinents contre 10% dans le groupe placebo<sup>11</sup>.

Ils sont généralement bien tolérés. La prise de nicotine ne possède pas de risque significatif d'induction d'accidents cardiovasculaires.

Il peut être utile d'associer deux substituts nicotiniques chez les patients très fortement dépendants ou sous-dosés par un seul type de substitut.

Plusieurs études ont montré une bonne tolérance et parfois une efficacité majorée de l'association de deux substituts nicotiniques afin d'obtenir une posologie optimale.

Cette stratégie peut être recommandée chez les patients très fortement dépendants ou sous-dosés par un seul type de substitut (grade B).

La durée d'administration recommandée des substituts nicotiniques lors de la phase initiale de sevrage tabagique est de 6 semaines au minimum, jusqu'à 6 mois au maximum.

### Le bupropion

Il doit être utilisé dans le respect de ses contre-indications et après recherche systématique chez tous les patients de facteurs de risque de convulsions. Le bupropion abaisse le seuil épiléptogène, les patients sous bupropion présentent un risque de convulsion (estimé à 0,1%). Ces crises sont principalement généralisées de type tonico-cloniques. L'insomnie est l'effet indésirable le plus fréquent.

La durée habituelle de traitement par le bupropion est de 7 à 9 semaines.

L'association de bupropion et de substituts nicotiniques n'a pas démontré d'efficacité supérieure à celle de chacun des traitements utilisés seuls.

### La varénicline

L'efficacité de la varénicline dans l'aide au sevrage tabagique a été démontrée dans trois essais cliniques chez des fumeurs de 10 cigarettes ou plus par jour, versus placebo.

Ce produit représente un moyen thérapeutique supplémentaire de prise en charge du sevrage tabagique.

Des recommandations américaines<sup>12</sup> et britanniques<sup>13</sup> récentes (2008) préconisent l'emploi des TNS, du bupropion ou de la varénicline. Un soutien psychologique est recommandé en association au traitement médicamenteux, quel qu'il soit.

Compte tenu de la tolérance des TNS et des effets indésirables de la varénicline, notamment sur le plan psychiatrique, la prescription de CHAMPIX est à réaliser après échec aux TNS.

### Thérapies comportementales et cognitives

Elles peuvent être proposées sous la forme de consultations individuelles ou de groupe.

Elles sont des techniques recommandées dans l'aide à l'arrêt du tabac (grade A). Il s'agit de moyens permettant l'arrêt du tabac et la prévention des rechutes.

Le processus engagé par ces techniques est long et nécessite plusieurs consultations approfondies.

---

<sup>11</sup> Silagy et al, Cochrane Tobacco Addiction Group. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1, 2001.

<sup>12</sup> U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Clinical practice guideline treating tobacco use and dependence: 2008 update

<sup>13</sup> <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11925>. Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities

### **4.3. Population cible**

CHAMPIX s'adresse aux fumeurs adultes et motivés pour l'arrêt du tabac et en fonction de leur degré de dépendance.

En France, le nombre de fumeurs de 15 ans et plus est estimé à 14 millions parmi lesquels 12,6 millions de fumeurs réguliers<sup>14</sup>. Le nombre de fumeurs mineurs, exclus de la population éligibles à un traitement par ce produit n'est pas connu.

Les adultes de 26 à 75 ans qui fument régulièrement en moyenne 15 cigarettes par jour, avec des signes de dépendance, représentent environ 6,3 millions de personnes (source : Inpes).

Il est difficile de connaître le nombre de fumeurs adultes, dépendants et motivés pour l'arrêt du tabac, d'autant que les fumeurs font souvent plusieurs essais avant de parvenir à s'arrêter.

Par conséquent le nombre de ces fumeurs qui pourraient bénéficier de cette spécialité en milieu hospitalier ne peut être précisé.

On estime cependant que chaque année 750 000 personnes arrêtent de fumer pendant au moins un an.

---

<sup>14</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°21/22, 31 mai 2005 ; 94-108