

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 08 juin 2016

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. CHAMPIX – Examen, inscription

██████████ pour la HAS.- CHAMPIX est un médicament à base de varénicline, qui est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Pour CHAMPIX, je m'excuse, mais Monsieur Guillot doit partir. Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Reprenez ██████████ Ce sont les règles de la Commission que de faire sortir tous ceux qui ont un lien d'intérêt.

██████████ pour la HAS.- Madame Vinao, tabacologue, qui vous parlera après ma brève présentation de ce produit, de CHAMPIX, à base de varénicline, indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte.

Le laboratoire sollicite le remboursement en ville de cette spécialité dans deux populations : les malades atteints de bronchopneumopathie obstructive et les patients atteints de maladie cardiovasculaire. Des populations restreintes.

Il faut savoir que ce médicament est agréé aux collectivités depuis presque 10 ans où il est commercialisé. C'est la première fois que nous voyons un médicament dans le sevrage tabagique qui demande un remboursement en ville. Les patchs nicotiniques, tous les traitements de substitution nicotiniques sont uniquement agréés aux collectivités et ne font toujours qu'une demande aux collectivités. C'est la première fois que nous voyons un laboratoire qui demande le remboursement en ville, dans des populations restreintes certes, mais remboursement en ville.

Je vous l'ai dit, ce produit est commercialisé depuis près de 10 ans et demande le remboursement en ville dans ces deux populations de malades atteints de BPCO et de maladie cardiovasculaire. Pour cela, le laboratoire a fourni essentiellement deux études, une étude chez les malades atteints de BPCO, une étude randomisée, double aveugle, chez à peu près 500 patients où le traitement était de 12 semaines et le suivi de 40 semaines. Les malades étaient atteints de BPCO légère à modérée. Sur le critère de jugement principal, le taux d'abstinence continue entre neuf et 12 semaines, qui est le critère principal que l'on verra dans les autres études ultérieurement, la varénicline s'est montrée supérieure significativement au placebo, avec des résultats de taux d'abstinence pour la varénicline de 42 % *versus* 9 % pour le placebo.

Dans les critères secondaires au bout d'un an, on s'aperçoit que ce taux d'abstinence entre neuf et 52 semaines a baissé dans les deux groupes, dans le groupe varénicline d'à peu près 19 % et dans le groupe placebo de 6 %.

Dans cette étude chez les malades atteints de BPCO, on peut noter qu'il y a peu de critères qui ont évalué l'évolution de la maladie. Sur le VEMS à 12 semaines, on aperçoit une différence qui

est faible, mais peu pertinente cliniquement. À un an, il n'y a plus de différence significative entre la varénicline et le placebo.

Pour la seconde étude chez les malades atteints de maladie cardiovasculaire, les malades fumeurs, on a toujours une étude randomisée, en double aveugle, chez environ 700 patients, des malades qui ont des maladies cardiovasculaires multiples et variées. Toujours avec le taux d'abstinence continu en tant que critère de jugement principal, nous avons des valeurs à peu près similaires en taux d'abstinence qui sont avec la varénicline de 47 % *versus* 14 % dans le groupe placebo, soit une différence significative. Toujours à un an, on a une baisse de taux d'abstinence entre 9 et 52 semaines : avec la varénicline, cela baisse d'environ 20 % *et* 10 % pour le groupe placebo.

On peut noter que dans cette étude de courte durée, nous n'avons pas de paramètres cardiovasculaires évaluant l'évolution cardiovasculaire.

Ce sont les deux études principales pour lesquelles le laboratoire demande le remboursement : BPCO et maladie cardiovasculaire.

Il faut noter une autre étude importante, l'étude EAGLES, une étude de tolérance demandée par la FDA et l'Agence européenne pour évaluer les effets psychiatriques dans des populations avec ou sans antécédents psychiatriques. Il y a quelques années, nous avions l'idée qu'il y avait un risque psychiatrique, des tendances suicidaires et des dépressions avec ce produit.

Nous avons une étude avec deux objectifs principaux, tolérance et efficacité. Le nombre de sujets nécessaires a été calculé pour avoir une précision sur les résultats attendus, surtout sur les effets indésirables.

Nous avons une étude à large échelle avec 8 000 patients, quatre groupes d'environ 2 000 patients : un groupe varénicline, un groupe traitement nicotinique de substitution, un groupe placebo et un groupe butyrophone qui est le ZYBAN. Cette étude a évalué toujours le taux d'abstinence continu entre neuf et 12 semaines. Pour cette première étude où l'on avait une étude randomisée en double aveugle, les résultats ont montré une supériorité de la varénicline *versus* placebo, avec des résultats à 33 %, mais aussi *versus* TNS à 23 %.

Il y a quelques remarques méthodologiques que Monsieur Nony a bien voulu noter avec moi, sur le nombre de sujets nécessaires, la multiplicité des tests qui ont été effectués entre les quatre groupes. On peut noter également une durée de traitement et de suivi qui est courte : 12 semaines de traitement et 12 semaines de suivi. Pour évaluer même les effets indésirables au long cours, c'est un peu léger. Pour évaluer aussi les effets graves, mais qui peuvent être rares, comme les suicides, c'est peut-être aussi une cohorte, même si elle est importante, un peu faible.

C'était une étude qui était spécifiquement demandée par la FDA et par l'Agence européenne.

Enfin, en termes de tolérance, en dehors de cette étude EAGLES, il faut noter qu'il y a de nombreuses études qui ont évalué la tolérance à la fois psychiatrique, mais aussi

cardiovasculaire. Les méta-analyses ne font pas apparaître de façon claire de troubles psychiatriques graves ni d'effets indésirables cardiovasculaires.

En termes de tolérance, en 2012, on peut noter que la Commission nationale de pharmacovigilance a modifié le suivi, a allégé le suivi de pharmacovigilance, et qu'il y a environ huit jours, le PRAC de l'Agence européenne a arrêté la surveillance renforcée de cette spécialité, notamment sur la base des résultats de l'étude EAGLES.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Madame, c'est à vous.

M^{me} le D^r VINAO.- Merci. Je vais souligner quelques points et apporter mon expérience en tant que tabacologue.

C'est vrai que nous n'avons à notre disposition que trois médicaments d'aide au sevrage, ce qui est très limité pour l'ampleur de la tâche qu'est le sevrage tabagique. En effet, les substituts nicotiniques ne bénéficient que d'un forfait.

Nous notons dans nos consultations une première chose, le coût du traitement peut être un frein pour certains patients, les plus fragiles, les chômeurs, les populations qui ont des difficultés financières autres et puis les jeunes. Cela peut être un frein. Ce coût d'un traitement peut être un frein.

Nous savons également, quand nous recevons nos patients en consultation, quand ils ont une maladie liée au tabac, évidemment ils ont des traitements à côté de leur pathologie, des facteurs de risque de leur pathologie, qui sont eux, remboursés par la Sécurité sociale. Il y a une incompréhension quand les médecins qui les suivent soulignent l'importance de l'arrêt du tabac, ils arrivent en disant « pourquoi ce n'est pas pris en charge ? Est-ce que ça ne marche pas ? Est-ce que c'est dangereux ? » Il y a plein de questions autour de cela. C'est vrai que cela nous pose problème au cours des consultations.

C'était le premier point. Je pense que ce n'est pas un très bon signal de l'importance que l'on accorde à l'arrêt du tabac, le fait que ce ne soit pas pris en charge ou pas de la même façon que les autres traitements.

Nous avons que nous devons inciter évidemment les patients à arrêter de fumer et plus ils font de tentatives, plus ils ont de chances d'y arriver. La prise en charge par des médicaments d'aide à l'arrêt du tabac est très importante, parce que l'on sait que les sevrages, quand il y a des médicaments, sont facilités. Nous le voyons dans les pourcentages d'arrêt. Évidemment, il y a beaucoup moins de symptômes de sevrage. Les sevrages sont beaucoup plus confortables et mieux vécus, ils ont plus de chance d'aboutir.

Même s'il y a des rechutes, parce que la dépendance, quelle qu'elle soit, nous pouvons considérer que c'est une affection chronique et qu'il y a des rechutes souvent, si un sevrage a été bien vécu ou pas trop mal vécu, le nouvel arrêt peut intervenir plus précocement et être facilité.

Nous utilisons les traitements de substitution nicotinique en première intention, mais cela ne correspond pas à tous les patients. Il peut y avoir des problèmes d'allergie au patch, de mauvaise tolérance, de nausées, de palpitations. Avec les substituts nicotiniques oraux aussi. Cela peut être assez mal toléré par les patients du fait d'un goût trop fort, de palpitations, de maux de tête, de nausées. Il y a des patients qui doivent les arrêter, parfois par un manque d'efficacité ressenti, par convenance personnelle, par mauvaise expérience, parce que les patchs se décollent et ce n'est pas facile quand on fait du sport, quand il fait chaud, quand on va à la piscine, etc., donc on doit souvent prescrire la varénicline.

La première chose, quand on parle de CHAMPIX, que les patients nous disent, c'est « mon dieu, mais c'est dangereux ». Ils ont entendu parler souvent de mauvais échos dans la presse. Ils restent beaucoup sur cette mauvaise tolérance, cette dangerosité qui les freine. Si un traitement de substitution nicotinique n'a pas marché, beaucoup de patients se disent qu'il n'y a rien d'autre. Ils refusent le CHAMPIX. On est là pour leur expliquer, mais souvent, ils peuvent se détourner du sevrage tabagique de ce fait-là.

Mon expérience en tant que tabacologue de prescription de la varénicline, puisqu'évidemment j'en prescris, le retour que l'on en a est plutôt positif. Finalement, les effets indésirables rapportés sont assez faibles. Il y a assez peu d'arrêts, parce que nous pouvons modifier si besoin. Les plus fréquents sont les nausées, les vertiges, les maux de tête, les insomnies ou les rêves anormaux. Nous pouvons faire pas mal de choses pour que la tolérance soit améliorée. On peut soit diminuer les doses de traitement éventuellement, du matin et du soir, avancer la dose du soir s'il y a des cauchemars ou des insomnies. Ça se passe bien. S'il y a des nausées, le fait de les donner au milieu d'un repas, cela se passe mieux. Les maux de tête passent souvent avec le temps, avec des médicaments comme le paracétamol. Finalement, c'est assez bien toléré.

Mon expérience et celle de mes autres confrères tabacologues, c'est plutôt quelque chose de bien toléré. Les études tendent à aller dans le sens de notre expérience clinique à nous.

Il y a eu des problèmes de tolérance sur des choses plus graves qui étaient les troubles psychiatriques ou les problèmes cardiovasculaires. On sait que de toute façon, l'arrêt du tabac est un facteur de risque au cours de sevrage, d'anxiété et de baisse de moral, de tendance dépressive, même s'il n'y a pas de traitement. Il est vrai que nous sommes assez vigilants, quelle que soit la méthode d'arrêt du tabac vis-à-vis de ces symptômes-là. Les études sont plutôt rassurantes sur le fait qu'il n'y ait pas *a priori* plus de risques avec le CHAMPIX qu'avec les autres traitements ou à l'arrêt du tabac seul.

Voilà ce que je voulais un petit peu vous dire.

Je pense que les deux populations pour lesquelles le CHAMPIX demande le remboursement, le BPCO et les maladies cardiovasculaires bénéficieraient d'un grand bénéfice à l'arrêt du tabac. Le fait de pouvoir avoir une prise en charge de la varénicline inciterait nos patients à rentrer dans cette démarche d'arrêt qui est si importante pour eux.

Dans une étude, on disait qu'il n'y avait pas d'effet sur le VEMS. Il faut savoir que l'arrêt du tabac arrête la maladie BPCO, parfois on a une amélioration du VEMS. De toute façon, la qualité de vie des patients est largement améliorée en termes de symptômes. Il y a moins de dyspnées, de crises. C'est amélioré nettement en termes d'exacerbation, de sifflement. Même si cela ne se voit pas sur le VEMS, c'est quelque chose d'important pour nos patients.

Inciter à une démarche d'arrêt avec une prise en charge par la Sécurité sociale me semble en effet quelque chose de très bénéfique pour nos patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous allons vous poser des questions. Qui souhaite intervenir et commencer ?

M. Le P^r DUFOUR.- Dans votre stratégie actuelle, vous démarrez par les patchs ?

M^{me} le D^r VINAO.- On a tendance à démarrer par les patchs, sauf si le patient demande directement la varénicline, ce qui peut arriver aussi. Mais on a tendance à démarrer par les patchs et les substituts par voie orale. Les deux associés ont une meilleure efficacité.

M. Le P^r DUFOUR.- Et la prise en charge n'est pas faite pour cela ?

M^{me} le D^r VINAO.- Il y a un forfait de 50 € par an et par personne pour les substituts nicotiniques. Sauf sur quelques populations où cela monte à 150 €, comme les femmes enceintes, les patients jeunes entre 20 et 30 ans, les patients atteints d'un cancer, les CMU complémentaires.

M. Le P^r DUFOUR.- Le coût réel, c'est quoi pour un patient ?

M^{me} le D^r VINAO.- On est parti sur plusieurs mois de traitement, entre trois et six mois de traitement minimum. Parfois, cela peut être neuf mois, voire plus. On est limité avec 50 €. Une boîte de patch pour les bonnes pharmacies, c'est 35 €. Pour les autres, cela peut monter jusqu'à 60. On voit bien qu'en gros, il y a à peine un mois de traitement.

M. Le P^r DUFOUR.- Le problème est qu'il y aurait une prise en charge pour la deuxième ligne et pas la première ligne.

M^{me} le D^r VINAO.- Oui, mais déjà, pour une deuxième ligne, cela me semblerait intéressant. J'ajoute juste que pour les patients, le fait qu'il y ait différentes prises en charge pour différents médicaments d'aide à l'arrêt du tabac, c'est aussi un problème. Pourquoi la varénicline n'aurait-elle pas une prise en charge ? Elle est sortie en plus du forfait en 2011. C'est un mauvais signal pour les patients par rapport à ce médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- Les tabacologues se conformeront-ils à la prescription qui est de prescrire uniquement dans le cadre de la BPCO et des maladies cardiovasculaires ?

M^{me} le D^r VINAO.- On les prescrit évidemment pour tout autre type de patient.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, mais là, nous sommes une commission officielle.

M^{me} le D^r VINAQ.- Ce sera pour ces patients-là qui sont les plus fragiles et qui auront un bénéfice évident à l'arrêt du tabac. C'est essentiel que ce soit pris en charge.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quelle est la dépense moyenne mensuelle d'un malade qui fume pour acheter ses cigarettes ?

M^{me} le D^r VINAQ.- On est bien d'accord que l'on insiste là-dessus dans nos consultations pour essayer de faire passer quelque chose. On sait bien que quand on est dépendant à quelque chose, on ne compte pas. Évidemment, nous sommes là pour souligner le fait qu'ils auront... *A priori*, ils gagneront entre 150 et 200 € si c'est un paquet par jour. Par mois, cela a un coût important.

Souvent, quand on débute un traitement, il y a le double coût, parce que l'on n'arrête pas tout de suite, du tabagisme encore présent et du coût du traitement. Par la suite, cela a tendance à diminuer.

En termes d'incitation, c'est un problème. Le concept qu'il n'y ait rien de pris en charge, c'est problématique.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est déjà 50 €.

M^{me} le D^r VINAQ.- Juste pour le substitut nicotinique. Uniquement. En effet, c'est déjà quelque chose.

M. le D^r NGUYEN DUC LONG.- Sur cette population, les deux populations sont souvent dans un programme de réadaptation. Comment voyez-vous cette prescription au sein des programmes de réadaptation dont l'arrêt du tabac fait partie ?

M^{me} le D^r VINAQ.- Dans les programmes de réadaptation, la prescription peut être faite. Ensuite, il y a l'après, parce que le temps de réadaptation est assez court. Ensuite, que font les patients ? Ils poursuivent leur traitement.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Le problème est que la prescription n'est que de 12 semaines.

M^{me} le D^r VINAQ.- Nous pouvons prolonger encore de 12 semaines. Cela peut être prolongé... 12 ou 24 semaines. Cela peut aller jusqu'à six mois de traitement.

M^{me} le P^r BRAGUER.- J'ai une autre question sur les critères de jugement dans la grande étude plutôt de tolérance, entre l'abstinence continue et la prévalence ponctuelle où c'est la déclaration d'abstinence sur sept jours. Là, ce n'est pas significatif.

[REDACTED] pour la HAS.- Le taux d'abstinence.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Le taux d'abstinence continue est significatif et le taux d'abstinence ponctuelle, où pendant une semaine ils ne vont pas fumer, n'est pas significatif.

[REDACTED] pour la HAS.- Le taux d'abstinence, quand il est entre neuf et 12 semaines ou neuf et 24, c'est vérifié avec des mesures de CO.

M^{me} le P^r BRAGUER.- La question ce serait, sur un traitement qui n'est quand même pas très long, une efficacité qui est peut-être au début un soutien relativement fort et ensuite l'effet qui s'estompe. L'efficacité...

[REDACTED] pour la HAS.- L'effet s'estompe de toute façon, nous le voyons dans les études que je vous ai citées, comme dans les études pivots qui ont donné l'AMM. On s'aperçoit qu'il y a une efficacité importante à 12 semaines. Ensuite, on s'aperçoit qu'au bout de six mois ou un an, l'efficacité baisse. Quel que soit le mode d'arrêt du tabac, que ce soit la varénicline ou les TNS... Le mode d'arrêt donne une efficacité qui peut être différente selon les produits, mais à un an, si le fumeur s'est arrêté avec la varénicline ou du TNS, s'il reprend, peu importe quel était son mode d'arrêt.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'aurais voulu avoir votre avis sur l'étude EAGLES qui est la seule étude où il y a des comparateurs *versus* les TNS. Dans le protocole d'application de ces TNS ou de l'administration, selon la forme, le passage de 21 à 14 et de 14 à 7. De 21 à 14, cela me paraît logique, cela se fait sur quatre semaines. Mais je trouve que le passage de 14 à 7 est très rapide. En deux semaines, est-ce justifié ?

M^{me} le D^r VINAIO.- En règle générale, nous avons tendance à diminuer plus progressivement et faire quatre semaines, sachant que nous adaptons aux patients. Dans les études, c'est beaucoup plus... Nous, nous adaptons aux symptômes de nos patients. Nous sommes beaucoup plus souples sur les prescriptions, mais nous avons tendance à faire une décroissance plus lente.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quelle est votre durée moyenne de prescription ?

M^{me} le D^r VINAIO.- Comme je le disais, c'est entre trois et six mois, voire neuf mois. Nous sommes aux alentours... entre trois et six mois globalement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Une prise en charge limitée dans le temps, cela vous paraîtrait raisonnable ?

M^{me} le D^r VINAIO.- Oui. De toute façon, nous ne pouvons pas dépasser six mois avec la varénicline. Nous dépassons rarement ou pas cette durée. Une prescription limitée, ce serait déjà quelque chose, ce serait déjà une incitation à entrer dans le sevrage.

M. Le P^r MERCIER.- Vous avez dit que plus il y avait de tentatives, plus cela augmentait les chances. J'aurais dit l'inverse.

M^{me} le D^r VINAIO.- On a tendance à penser l'inverse, mais les études ont prouvé que ce n'était pas le cas. Plus il y a de tentatives, plus on a de chances d'y arriver. C'est statistique.

M. Le P^r MERCIER.- Quelle est votre expérience des jeunes adolescents qui fument et qui voudraient – faut-il encore qu'il y ait la volonté derrière – arrêter de fumer ? Vous voyez des jeunes ?

M^{me} le D^r VINAQ.- Nous voyons plutôt de jeunes adultes autour de 25 ans, qui fument depuis 10 ans. Des adolescents, spontanément, nous en voyons très peu. Ils sont souvent amenés par les parents.

M. Le P^r MERCIER.- Il y avait une seule publication sur les enfants de 14 et 15 ans, publiée dans le *Clinical Therapeutic* 2009, disant que les paramètres pharmacocinétiques étaient les mêmes. Ce sont 36-37 patients, cela ne va pas donner...

M^{me} le D^r VINAQ.- Chez les jeunes, nous sommes peu efficaces. Pourtant, sur le mode d'entrée dans le tabagisme, ce sont les campagnes pour éviter que les jeunes y entrent. Mais il est dommage que, finalement, il n'y ait pas de motivation. Tout se joue dans les premières années, la dépendance physique se joue dans les premières années. Si l'on arrête tôt, nous avons moins de chance d'être dépendants physiquement parlant, de manière importante. Sauf que l'on ne les voit pas ou peu.

M. Le P^r DUFOUR.- Vous avez des données d'observance avec ce traitement ?

M^{me} le D^r VINAQ.- Je n'ai pas de données chiffrées à vous donner. Mais en consultation, l'observance est plutôt bonne. Il y a peu d'effets indésirables. Il est vécu comme facilitant vraiment le sevrage. L'observance est plutôt bonne en consultation.

M. LE PRÉSIDENT.- S'il n'y a pas d'autres questions, Madame, on vous remercie beaucoup d'être venue. Nous allons délibérer.

(Départ de l'experte, Madame Vinaq.)

Nous reprenons le débat et la discussion générale. Nous avons eu une approche plus philosophique de la prise en charge du tabagisme et pas tellement fondée sur la preuve ou même sur le médicament. Qui souhaite intervenir ?

M. Le D^r BINARD.- Je suis un peu gêné. Nous allons rembourser une deuxième ligne, alors que les traitements de première intention ne sont pas remboursés et bénéficient d'un forfait. La population, c'est BPCO légère à modérée. Tout le monde va être classé BPCO léger et tout le monde aura accès. On pourrait plus imaginer que dans la BPCO sévère, on accepte.

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire positionne dans cette indication pour forcer un peu la main de la Commission. Ils se positionnent dans une population qui a un besoin. Mais l'indication thérapeutique, telle qu'elle est marquée dans le document préparatoire : « CHAMPIX est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte » sans précision.

Il faut bien savoir où nous partons. Nous partons sur une prescription généralisée. Le problème de la deuxième ligne ne joue pas puisque la deuxième ligne est un forfait. Le jour où CHAMPIX

sera remboursé, cela remplacera les patchs à la nicotine. Mieux vaut se préparer à cela. À la limite, peut-être que nous avons intérêt à dire que si l'on prend la décision de lui donner un SMR, on donne le SMR dans la population de l'indication et pas dans la population des bronchopathes, on donne une première ligne thérapeutique et pas une deuxième ligne thérapeutique. À l'inverse, on le limite dans le temps. Ça peut être cela l'approche.

M. Le D^r BINARD.- Dans les recommandations actuelles de la HAS sur le sevrage tabagique, il est bien précisé que c'est une deuxième ligne. Il est difficile pour la Commission de dire que, finalement, nous sommes d'accord pour mettre le CHAMPIX en première ligne.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, tu as raison. Mais ce que nous pouvons dire – et nous pouvons aussi faire des recommandations – c'est que la deuxième ligne thérapeutique est uniquement, parce qu'il y a un forfait donné en première ligne par la Sécurité sociale, voire par les mutuelles. C'est tout. C'est uniquement « j'ai d'abord mes 50 € gratuits, puis j'ai ça ».

M^{me} KELLEY.- Actuellement, le ministère cherche à améliorer la prise en charge de l'arrêt du tabagisme. Du coup, une réflexion est menée en ce moment sur les moyens de rembourser l'ensemble des produits visant à lutter contre le tabagisme. Effectivement, il conviendrait que l'ensemble des produits soit remboursé de la même façon. Nous en sommes encore à la phase de réflexion. D'ici les prochaines semaines, nous serons en mesure de proposer de nouvelles choses.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pour ça que je pense que la première ligne ou la deuxième ligne thérapeutique n'a pas beaucoup d'intérêt. C'est uniquement utilitaire. C'est pratique, on exploite d'abord le filon du forfait qui est donné et ensuite on tombe sur le médicament remboursé.

[REDACTED] pour la HAS.- Un petit commentaire pour le forfait. CHAMPIX, en même temps que les autres, avait eu le forfait. Ce n'est pas le forfait qui a fait que ce soit un médicament premier ou deuxième ligne. Au départ, CHAMPIX était en deuxième ligne, parce qu'il y avait ce risque... on imaginait un risque, on pensait qu'il y avait ce risque psychiatrique. C'est pour cela qu'il avait été placé en deuxième ligne par la HAS.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui, aujourd'hui, n'a pas de raison d'être.

[REDACTED] pour la HAS.- Qui maintenant est partiellement levé, en tout cas, grâce au résultat des études.

M. Le D^r ROSENHEIM.- Pour une fois, je vais être politiquement incorrect. Cela me gênerait un peu qu'au titre de la solidarité nationale, on prenne en charge ce produit pour des gens qui dépensent par jour en moyenne 6,5 € pour s'acheter un paquet de cigarettes et qui ne pourraient pas payer [REDACTED] pour ce produit.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pareil pour le SUBUTEX.

M. le D^r ROSENHEIM.- Le SUBUTEX, ce n'est pas tout à fait la même chose, parce que la toxicomanie aux opiacés génère des problèmes sociaux. On peut très bien imaginer qu'au titre de la solidarité nationale, on puisse le prendre en charge pour éviter que la petite grand-mère se fasse attaquer par un toxicomane lorsqu'elle rentre le soir.

M. Le P^r VIENS.- Avec ce même raisonnement, on ne soigne plus les cancers du poumon pour les fumeurs.

M. le D^r ROSENHEIM.- Non, ce n'est pas tout à fait la même chose. Là, c'est simplement une histoire d'argent. D'un côté, on dépense 6,5 € pour le tabac et de l'autre côté, on ne peut pas payer ■■■ pour un médicament.

■■■ pour la HAS.- Je vous rappelle que nous sommes sur la base du SMR.

M. le D^r ROSENHEIM.- J'avais une question à poser. Je pense que ce médicament rend un service médical, mais je ne souhaiterais pas qu'il soit remboursé. Comment puis-je voter ?

■■■ pour la HAS.- Aujourd'hui, je vous rappelle qu'il y a un SMR important sur la base des études d'il y a 10 ans.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'allons pas bouleverser le SMR et le dissocier du remboursement. Le SMR, c'est fait pour ça.

M. le D^r ROSENHEIM.- Nous devons nous prononcer pour le SMR dans cette indication qui est les BPCO mineures.

M. LE PRÉSIDENT.- Honnêtement, je trouve que l'approche logique, c'est le traitement limité dans le temps. On donne l'équivalent d'un forfait remboursé.

M. Le D^r BIRGE.- Je voudrais revenir sur le risque suicidaire qui, pendant des années, a été mis en avant. Maintenant, il semble un peu moins solidement documenté, mais il n'a pas été pour autant totalement abandonné. Je vois dans votre texte : « Les membres du comité de pharmacovigilance ont exprimé des avis partagés sur la pertinence de l'arrêt du suivi ». Ce n'est pas si évident.

■■■ pour la HAS.- C'était en 2012.

M. Le D^r BIRGE.- Et depuis ?

■■■ pour la HAS.- Le PRAC, notamment avec les données de pharmacovigilance et les résultats de l'étude EAGLES, a levé la vigilance renforcée. C'était il y a dix jours.

M. LE PRÉSIDENT.- L'ANSM a-t-elle une remarque à faire sur le risque suicidaire du CHAMPIX ?

M. Le D^r MAISON.- Rien de plus. Effectivement, un signal a été discuté pendant longtemps. Il a fallu statuer dessus. L'étude était plutôt rassurante, donc la surveillance renforcée a été levée.

Cela n'empêche pas une surveillance quand même et qu'éventuellement, le signal soit rouvert un jour. Au jour d'aujourd'hui, il est fermé.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ceci dit, le risque suicidaire du tabac à moyen long terme est quand même majeur.

M^{me} le D^r DEGOS.- Par le cancer du poumon.

M. le D^r ROSENHEIM.- Entre autres.

M. Le D^r NONY.- Pour compléter les résultats de l'étude EAGLES sur le problème du risque suicidaire, l'interprétation n'est pas très simple dans la mesure où les patients qui étaient à risque imminent de suicide n'ont pas été inclus. Le suicide a été un événement relativement rare. Il est difficile d'écarter tout surrisque de suicide. Le suivi a été également à 24 semaines.

Il ne faut pas considérer que c'est un fait avéré. C'est rassurant, mais le doute peut persister.

M^{me} le D^r DAUBECH-TOURNIER.- Pour compléter sur ce risque psychiatrique, au départ, il y avait un signal de pharmacovigilance. Il y a eu plusieurs méta-analyses d'essais cliniques négatifs. *A priori*, nous pensons que c'était lié à un biais de notoriété. Ce n'est pas le premier médicament de sevrage tabagique qui entraîne des effets psychiatriques. Quand il est arrivé sur le marché, on l'attendait sur ce plan-là, il y a eu une surnotification liée au biais de notoriété. Il y a plusieurs méta-analyses, y compris des méta-analyses d'essais cliniques tout à fait rassurants.

M. Le P^r DUFOUR.- Nous avons deux produits avec des systèmes de prise en charge qui sont différents. Nous risquons d'avoir la bascule – ce que tu as dit – vers l'un ou vers l'autre. On n'a pas de données en termes de sevrage pour savoir s'il vaut mieux commencer par l'un ou par l'autre. On n'a aucune donnée là-dessus. On n'a aucune donnée comparative non plus. Je ne sais pas s'il ne faudrait pas revoir l'ensemble des produits.

M. LE PRÉSIDENT.- Les autres n'ont pas de dossier déposé. C'est ça le problème. Nous n'avons que celui-ci.

Les autorités de santé, DGS, DGOS, DSS, vous pouvez repréciser votre position ? Qu'est-ce que vous allez faire ? Que l'on ne parte pas dans un avis qui soit contredit dans huit jours par une autre décision. On en a l'habitude.

M. BAILLIEU.- Il y a une volonté de la ministre de faire rembourser par la Sécurité sociale et une volonté du payeur, de la CNAMTS, puisqu'une étude médicoéconomique a montré que c'était efficient de rembourser les substituts nicotiniques. Sur cette base-là, il y a une volonté de la ministre de pouvoir rembourser les substituts nicotiniques.

M. LE PRÉSIDENT.- Y compris la cigarette électronique.

M. BALLU.- Pour l'instant, il n'y en a pas qui sont en médicament. Le souci est que cela ne peut pas se faire contre l'avis des laboratoires qui les commercialisent. Là, nous sommes en train de les recevoir pour l'instant. Ils n'ont pas l'air très enthousiastes, les laboratoires pour l'instant. Il faudra penser à d'autres solutions possibles si les laboratoires ne veulent pas.

M. Le P^r PONSONNAILLE.- Il ne faut pas s'égarer. Il faut savoir si la quantité d'effets de ce produit justifie un SMR ou pas de SMR. La quantité d'effets me paraît relativement modeste. À 12 semaines, nous avons un résultat. À 24 et surtout à 52 semaines, nous n'avons plus que 20 % de patients qui sont sevrés en moyenne. Avec le bupropion, un peu moins. Avec les patchs, un peu moins. Mais c'est quand même une quantité d'effets modérée.

M. LE PRÉSIDENT.- Je proposerais de le prendre, de lui donner plutôt un SMR modéré, parce que nous ne sommes quand même pas dans des choses exceptionnelles, de limiter la prescription dans le temps à 12 semaines renouvelables une fois, de mettre une étude post-inscription pour la détection du mésusage. Même si la demande du laboratoire se situe dans la bronchopathie chronique, il est évident, après avoir entendu l'experte, que ce sera immédiatement foulé au pied. Comme la ministre va de toute manière l'autoriser chez tout le monde, de façon universelle, comme l'hépatite C, je pense que nous n'avons pas intérêt à nous casser la tête et à chercher à dire que nous allons le donner au tabagisme de BPCO de grade I, II, III ou IV. Ce n'est pas vraiment le sujet.

Je ne sais pas si ça vous paraît raisonnable.

M. le D^r NGUYEN DUC LONG.- Je suis revenu vers les deux études. Il y a un critère important, c'est la motivation. Ils ont fait le test de Fagerström. Les moyennes sont quand même une dépendance assez modérée. Si l'on revient vers l'interprétation de ces tests, entre cinq et six, la première recommandation ce sont les substituts nicotiniques. C'est à sept, lorsqu'il y a une dépendance forte, qu'il y a une ouverture vers les traitements.

Je ne sais pas très bien. Soit on impose un test de Fagerström avant toute prescription...

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons garder une deuxième ligne thérapeutique après les substituts nicotiniques, sans préciser que la deuxième ligne avait été motivée par un risque toxique, un risque d'effet secondaire suicidaire. Ce n'est pas tout à fait la même position, c'est-à-dire laisser les substituts nicotiniques en première ligne. De toute manière, actuellement, ils sont dans le cadre d'un forfait.

De toute manière, tout le monde aura les substituts nicotiniques en première ligne, c'est sûr. Ils prendront leurs 50 € et ensuite, ils iront chercher le CHAMPIX.

On essaie de voter comme ça ?

Alors, on précise...

Je mettrais un SMR dans l'indication et pas l'indication revendiquée. L'indication de l'AMM, c'est-à-dire qui ne précise pas. Sevrage tabagique. Je crois vraiment que nous allons nous casser

la tête pour rien. C'est-à-dire le fumeur qui veut arrêter. Nous faisons une stratégie où nous le mettons en deuxième ligne après un essai de patch nicotinique. Et nous limitons la prescription dans le temps à 12 semaines renouvelables une fois.

M. Le P^r PONSONNAILLE.- Les études, c'est 12 semaines.

M. Le D^r BIRGE.- Je ne sais pas comment cet avis-là serait reçu. Les patches ne sont quasiment pas remboursés, parce que 50 €, c'est dérisoire. Le CHAMPIX, lui, va être pris en charge. Ça me paraît curieux. J'aurais du mal à voter un « truc » comme ça.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons ne pas recommander les patches en première ligne. On ne nous demande pas de faire la stratégie thérapeutique. Là, nous avons un médicament, c'est le seul et nous l'enregistrons.

M^{me} le D^r GARNIER.- Nous sommes dans un cas de figure particulier. Ce n'est pas vraiment un échec de traitement, puisqu'un échec va suggérer une possibilité que la deuxième fois, ce soit davantage suivi et qu'il y ait davantage de réussite au bout de la deuxième, voire troisième ou quatrième. La deuxième ligne après échec, nous ne sommes pas dans un cas de figure habituel.

M. LE PRÉSIDENT.- Gérard, tu disais tout à l'heure qu'il fallait commencer par les patches.

M. le D^r NGUYEN DUC LONG.- Il faut faire le test de dépendance. Si nous sommes entre cinq et six, on démarre par les substituts. C'est ce qui est recommandé. À sept, dépendance forte, on peut envisager le traitement. Si nous regardons les études, ce n'est pas cela. La moyenne, c'est entre cinq et six, même sur les populations à haut risque. Il y a quelque chose.

M. LE PRÉSIDENT.- Si c'est une recommandation admise par tous les tabacologues, je n'y vois pas d'inconvénient. Après un test de dépendance. Ce qui n'est pas une deuxième ligne thérapeutique, c'est un test de dépendance. Ce n'est pas pareil.

Nous faisons ça. Nous le prenons. SMR important ou modéré. ASMR V.

Qui souhaite voter pour un SMR ?

[REDACTED] pour la HAS.- Excusez-moi, il avait SMR important. Sur la base de quelles données nous allons dire qu'il a un SMR modéré éventuellement ? Il faut y penser.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous le mettons en ville. Pas collectivité.

[REDACTED] pour la HAS.- Il avait eu un SMR important lors de son évaluation. Nous avons les mêmes critères pour l'évaluer en ville comme à l'hôpital, pour tous les produits. Le SMR important, nous l'avons évalué avec l'idée de ce risque cardiovasculaire et psychiatrique. Aujourd'hui, nous avons des données, disons, plutôt rassurantes.

M. Le D^r BINARD.- Pourquoi ne pas le rembourser ?

██████████, pour la HAS.- Il est à l'hôpital. À l'hôpital, ils sont tous pris en charge, les TNS et CHAMPIX. Ils sont tous agréés aux collectivités. Lors de leur demande, ils ont tous un SMR important.

M. le P^r VARIN.- Attention, l'agrément aux collectivités, cela ne veut pas dire qu'il soit pris en charge. L'agrément aux collectivités, cela veut dire que les hôpitaux sont en droit de l'acheter. Le niveau de SMR a peu d'importance à l'hôpital. À partir du moment où il n'a pas un SMR insuffisant, nous pouvons l'acheter, il est agréé aux collectivités.

██████████, pour la HAS.- Ce sont les critères qui donnent lieu au SMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Si nous pensons qu'intrinsèquement, c'est un SMR modéré ou faible, nous le mettons modéré ou faible. Nous allons reconvoquer, nous allons reprendre l'agrément collectivité pour l'aligner sur ce que nous faisons aujourd'hui. C'est tout et nous le mettons à une autre semaine de discussion ici. Nous changeons le SMR de ce qui est agréé aux collectivités. Tout le monde sera content ou pas content. De toute manière, après, il est vraisemblable que la décision ministérielle sera de le rembourser à 100 %.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Excusez-moi, je viens induire un peu de confusion. C'est vrai que les études sont dans les populations BPCO et en prévention secondaire. Élargir à toute l'indication peut être gênant.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est l'indication sevrage tabagique chez l'adulte.

██████████, pour la HAS.- Le laboratoire ne demande que les deux populations.

M. LE PRÉSIDENT.- On sait très bien que c'est un leurre. Ça s'appelle le pied dans la porte. C'est pour nous bernier. Nous avons interrogé notre expert. Elle a l'intention de le prescrire demain matin à tout le monde. C'est évident. Je ne vois pas pourquoi on va se casser la tête et que l'on n'élargirait pas la population.

M. Le D^r BINARD.- Nous avons le droit de refuser de statuer en attendant que les autorités compétentes donnent le planning du remboursement ?

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Je n'ai pas parfaitement entendu le début.

M. Le D^r BINARD.- Peut-on surseoir à une décision le temps que les autorités ministérielles donnent le chemin tracé pour le sevrage tabagique ?

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- C'est-à-dire que normalement, les autorités doivent décider sur la base de notre éclairage.

(Rires)

J'ose espérer que c'est toujours le cas.

M. Le P^r JIAN.- Je pense qu'il y a un malaise, parce qu'il ne s'agit pas strictement de médicaments. Nous voyons bien. Nous mettons le doigt dans un engrenage dont on ne voit plus les limites. Pour l'obésité, on pourrait nous demander de rembourser les spécialités qui sont vendues pour faire maigrir. On est en fait dans une problématique de santé publique qui relève effectivement des autorités, qui peuvent déclencher des campagnes et les prendre en charge.

Je ne suis pas sûr que... et l'on voit bien les difficultés que l'on a. Se prononcer sur ce type de stratégie qui sont des stratégies de campagne de santé publique relevant du ministère, qui doit financer, peut-être par forcément sur la Sécurité sociale.

Peut-être que l'on peut sur cet argument, en attendant que l'on nous réponde, demander des éclaircissements. Après je ne vois pas pourquoi on ne pourrait pas rembourser telle spécialité qui, par exemple, aiderait les obèses à maigrir. Vous voyez, les petites boîtes. Je pense que l'on rentre dans un sujet très particulier qui, de mon point de vue, relève de campagnes de santé publique et non pas de nos décisions.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison. Aujourd'hui, nous avons un médicament soumis avec enregistrement, il faut voter en notre âme et conscience sur la qualité intrinsèque du médicament.

La ministre... regardez pour un sujet beaucoup plus important qui était les antiviraux à action directe, la ministre a pris une décision assez différente de celle de la CT. Nous avons bien dormi le soir, mais... moi, un peu moins bien d'ailleurs, ça m'a un peu énervé ! Mais ce n'est pas le sujet.

(Rires)

Nous avons le CHAMPIX, nous allons voter sur le CHAMPIX. La politique de santé, ce n'est pas nous qui la faisons. C'est tout.

Je vais vous faire voter demain, d'abord pour vous demander si vous souhaitez que nous ayons toute l'indication ou au contraire si vous souhaitez la limiter à la demande du laboratoire qui est maladie cardiovasculaire et BPCO.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Je reviens encore une fois sur la tolérance. Depuis 2012, il n'y a plus de signal, mais il est très peu utilisé. Chez nous, il n'est même pas référencé, il n'est donné nulle part ni quoi que ce soit. Est-ce que l'on ne craint pas, une fois que nous allons ouvrir les vannes, qu'il va être prescrit par les généralistes chez des gens qui ne vont pas être suivis, que ce signal de suicide ou de trouble psychiatrique important réapparaisse ?

M. LE PRÉSIDENT.- De toute manière, on est obligé de mettre une étude post-inscription, parce qu'il y a deux points : le mésusage et les effets secondaires. Le mésusage, c'est surtout si nous le prescrivons dans la population restreinte.

M. Le D^r BINARD.- Que se passe-t-il en cas de majorité d'abstentions ?

(Rires)

M. LE PRÉSIDENT.- La voix du Président compte quadruple !

(Rires)

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Cela l'emporte à la majorité. Ensuite, c'est la solidité de votre vote qui pourra être discutée, mais ce n'est pas interdit.

M. Le P^r JIAN.- On ne peut pas voter sur un refus de se prononcer, en estimant que cela ne relève pas de nos compétences à l'heure actuelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes des experts de l'évaluation. Nous évaluons ce qui nous est soumis. On ne fait pas l'évaluation de la politique de santé publique du pays.

M. le D^r ROSENHEIM.- Nous nous prononçons dans le cadre de la solidarité nationale. C'est au titre de la solidarité nationale que nous votons.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vais vous faire voter quand même.

Un premier vote. Souhaitez-vous que nous votions dans l'indication, c'est-à-dire dans l'indication large sevrage du tabagisme chez l'adulte. Ou souhaitez-vous voter dans le sevrage tabagique des patients souffrant de BPCO ou de maladie cardiovasculaire ?

M. Le D^r BIRGE.- Et ensuite expliciter cette partie du vote. Je pense que si le CHAMPIX était un produit efficace, bien toléré, mieux que les patchs, il devrait être remboursé à tout le monde. Il n'y a pas de raison d'attendre que les gens soient très malades et qu'ils arrêtent de fumer. De ce poids de vue là, je voterai pour. Ensuite, sous réserve.

M. LE PRÉSIDENT.- Souhaitez-vous réfléchir 15 jours ? Et on le met au vote la prochaine fois.

M^{me} le D^r DEGOS.- La ministre aura réfléchi ?

M. BALLU.- Ce sont des informations au jour le jour. La ministre a la volonté que les substituts nicotiniques soient votés. Mais nous ne pouvons pas le faire contre l'avis du laboratoire. La règle est qu'il dépose le dossier. Nous les recevons et la tendance n'est pas très enthousiaste.

Peut-être que dans 15 jours, nous aurons une synthèse de tout cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons faire des scénarios dans l'avis et nous allons vous les soumettre dans deux semaines. Nous voterons dans deux semaines. Nous finissons la discussion là-dessus.

M. Le D^r ALBIN.- Dans les scénarios, pour essayer d'avoir un peu d'harmonie, le SMR important était dans l'indication sevrage tabagique. Ensuite, les autres, j'ai l'impression que c'est sevrage tabagique ?

██████████ pour la HAS.- C'est la même chose, à quelques mots près. Cela reste le sevrage tabagique. C'est tout le temps prescrit, uniquement chez l'adulte.

M. Le D^r ALBIN.- Ce n'est pas un argument pour dire qu'il faut que l'on se prononce pour un sevrage tabagique.

M. LE PRÉSIDENT.- On le mettra dans les scénarios. Pour le fait du SMR actuellement important aux collectivités, je pense que ce n'est pas un problème. Quelle que soit la décision que l'on prendra, nous rappellerons le produit pour les collectivités et nous alignerons les avis. Nous ferons voter. C'est autre chose.

Dans deux semaines, nous discuterons. Je ne pensais pas que nous allions autant parler du CHAMPIX. C'est un sujet très important. Effectivement, nous sommes au confluent de plusieurs éléments, à la fois de santé publique, de population à cibler, de facteurs de risque. On va peut-être faire un peu de littérature. Vous pouvez regarder sur cette affaire-là. Il y a peut-être des signaux que nous ne connaissons pas et qui sont signalés ailleurs.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

