



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

28 mars 2007

**CHAMPIX 0,5 mg et 1 mg, comprimés pelliculés**

**Boîte de 11 comprimés pelliculés à 0,5 mg + 14 comprimés pelliculés à 1 mg en étui**  
**CIP : 377180-9**

**CHAMPIX 0,5 mg, comprimés pelliculés**

**Boîte de 28 comprimés pelliculés en étui, CIP : 377182-1**

**Boîte de 56 comprimés pelliculés en flacon, CIP : 377184-4**

**Boîte de 56 comprimés pelliculés en étui, CIP : 377183-8**

**CHAMPIX 1 mg, comprimés pelliculés**

**Boîte de 28 comprimés pelliculés en étui, CIP : 377185-0**

**Boîte de 56 comprimés pelliculés en flacon, CIP : 377190-4**

**Boîte de 56 comprimés pelliculés en étui, CIP : 377186-7**

**Laboratoires PFIZER**

Varénicline

Liste I

Date de l'AMM : 26 septembre 2006

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Varénicline

### 1.2. Originalité

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. Il s'agit d'un nouveau traitement du sevrage tabagique.

### 1.3. Indication

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

### 1.4. Posologie

Les probabilités de succès des traitements du sevrage tabagique sont plus élevées chez les patients motivés pour arrêter de fumer qui bénéficient de conseils additionnels et d'un suivi.

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 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 (voir rubrique 4.4).

### 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 et ≤ 50 ml/min).

Cependant, chez les insuffisants rénaux modérés présentant des événements indésirables non 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), 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, ce 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.

### 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 de sécurité et d'efficacité.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### **2.1. Classement ATC (2006)**

N : Système nerveux

07 : Autres médicaments du système nerveux

B : Médicaments utilisés dans les phénomènes de dépendance

A : Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine

03 : Varénicline

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

- Les traitements nicotiques de substitution 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<sup>®</sup>, comprimé n'est pas agréé aux collectivités.

L'ensemble de ces spécialités est disponible en officine, non remboursables aux assurés sociaux.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études de phase III ont évalué l'efficacité et la tolérance de la varénicline :

- deux études dans le sevrage tabagique ;
- une étude dans le maintien de l'abstinence ;
- une étude pour évaluer la tolérance du produit.

Les trois études ayant évalué l'efficacité de la varénicline ont été randomisées, en groupes parallèles, contrôlées versus bupropion et placebo (études dans le sevrage tabagique) ou uniquement versus placebo (étude de maintien de l'abstinence).

#### 1. Etudes dans le sevrage tabagique

##### Objectif

L'objectif des deux études, de même plan expérimental, a été de montrer la supériorité de la varénicline sur le bupropion et sur le placebo pour le sevrage tabagique.

Ces études ont été réalisées en double aveugle.

##### Traitements

Les sujets ont reçu un traitement (varénicline, bupropion ou placebo) pendant 12 semaines. Ensuite les sujets n'ont reçu aucun traitement pendant 40 semaines.

De plus, l'ensemble des sujets a bénéficié d'un soutien individuel au cours de ces études.

Au cours de la première semaine, une titration a été effectuée:

- 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 jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine.
- bupropion  
150 mg par jour de J1 à J3  
puis 150 mg deux fois par jour jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine.

A noter que la posologie du bupropion (Zyban) recommandée par l'AMM est de 150mg par jour pendant les 6 premiers jours, puis 150 mg deux fois par jour. La durée recommandée du traitement est de 7 à 9 semaines.

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

Ces deux études ont inclus des sujets de 18 à 75 ans qui fumaient au moins 10 cigarettes par jour et qui étaient motivés par un arrêt du tabac.

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

Ont été exclus de ces études les sujets ayant une des affections suivantes : diabète de type 2, hypertension artérielle non contrôlée, BPCO sévère, psychose, troubles bipolaires, ceux ayant reçu un traitement antidépresseur au cours des 12 derniers mois, les sujets âgés de 75 ans ou plus et les femmes enceintes.

Les critères de non-inclusion des sujets étaient notamment fondés sur les contre-indications du bupropion. Ils ont conduit à recruter une population différant de la population éligible pour un traitement par varénicline.

Les données sur le tabagisme des sujets inclus et leur répartition par groupe sont présentées dans le tableau suivant :

	Etude 1028			Etude1036		
	Varénicline N=352	Bupropion N=329	Placebo N=344	Varénicline N=344	Bupropion N=342	Placebo N=341
Effectif						
Nombre d'années de tabagisme Moyenne (SD)	24,3 (11,5)	24,1 (11,5)	24,7 (12,1)	27,1 (11,5)	25,4 (12,0)	24,4 (12,0)
Nombre de cigarettes fumées par jour au cours du dernier mois Moyenne (SD)	21,1 (9,5)	21,0 (8,5)	21,5 (9,5)	22,5 (9,5)	21,8 (8,7)	21,5 (8,7)

Ces études ont inclus plus d'hommes que de femmes (56% versus 44%).  
L'âge moyen des sujets inclus était d'environ 42 ans.

#### Critères de jugement

Le critère principal était le taux d'arrêt continu pendant 4 semaines (TAC-4S), de la semaine 9 à la semaine 12, confirmé par la mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré.

L'un des critères secondaires était le taux d'abstinence continue à la semaine 52 (TAC 9-52). Le pourcentage d'abstinence continue a été défini comme la proportion de sujets n'ayant pas fumé (pas même une bouffée) entre la semaine 9 et la semaine 52, et avec une mesure du CO expiré < 10 ppm.

## Résultats

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

Les résultats ont été comparés entre les deux groupes dans la population en ITT, c'est-à-dire chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Comparaison des taux d'arrêt continu pendant 4 semaines de la semaine 9 à la semaine 12, confirmé par la mesure du CO expiré

	Etude 1028			Etude 1036		
Bras de l'étude Effectif	Varénicline N = 349	Bupropion N = 329	Placebo N = 344	Varénicline N = 343	Bupropion N = 340	Placebo N = 340
Taux d'arrêt continu entre S9 et S12	<b>44,4 %</b> (155/349)	<b>29,5 %</b> (97/239)	<b>17,7 %</b> (61/344)	<b>44 %</b> (151/343)	<b>30 %</b> (102/340)	<b>17,7 %</b> (60/340)
OR (IC 95 %,p)						
Vs placebo	3,91 (2,74-5,59) <0,0001	2,00(1,38-2,89) 0,0002		3,85 (2,69-5,50) <0,0001	2,03 (1,41-2,94) 0,0001	
Vs bupropion	1,96 (1,42-2,72) <0,0001			1,89 (1,37-2,61) <0,0001		
RR (IC 95%,p)						
Vs placebo	2,50 (1,94-3,24) <0,0001	1,66 (1,25-2,21) 0,0003		2,49 (1,93-3,23) <0,0001	1,70 (1,28-2,25) 0,0002	
Vs bupropion	1,51 (1,23-1,85) 0,0001			1,47 (1,20-1,80) 0,0001		

OR : odds ratio

RR : risque relatif

IC : intervalle de confiance

Dans les 2 études, après 12 semaines de traitement, la varénicline est supérieure au placebo et au bupropion sur le critère principal (taux d'arrêt continu pendant 4 semaines de la semaine 9 à la semaine 12).

Les résultats sur le taux d'abstinence continue entre la 9<sup>ème</sup> et la 52<sup>ème</sup> semaine (critère secondaire) sont présentés ci-dessous :

	Etude 1028			Etude 1036		
Bras de l'étude	Varénicline N = 349	Bupropion N = 329	Placebo N = 344	Varénicline N = 343	Bupropion N = 340	Placebo N = 340
Taux d'abstinence continue entre S9 et S52	<b>22,1 %</b> (77/349)	<b>16,4 %</b> (54/329)	<b>8,4 %</b> (29/344)	<b>23 %</b> (79/343)	<b>15 %</b> (51/340)	<b>10,3 %</b> (35/340)
OR (IC 95 %,p)						
Vs placebo	3,13 (1,97-4,97) <0,0001	2,16 (1,33-3,51) 0,0014		2,66 (1,72-4,11) <0,0001	1,54 (0,97-2,45) 0,0634	
Vs bupropion	1,45 (0,98-2,14) <0,0640			1,72 (1,16-2,55) <0,0062		
RR (IC 95%,p)						
Vs placebo	2,62 (1,75-3,91) <0,0001	1,94 (1,27-2,98) 0,0016		2,24 (1,55-3,23) <0,0001	1,46 (0,97-2,18) 0,065	
Vs bupropion	1,34 (0,98-1,84) 0,063	8,0(3,1-12,9) 0,0016		1,54 (1,12-2,11) 0,008		

OR : odds ratio  
RR : risque relatif  
IC : intervalle de confiance

➤ Comparaison par rapport au placebo :

Dans les deux études, le taux d'abstinence continue entre la 9<sup>ème</sup> semaine et la 52<sup>ème</sup> semaine est significativement supérieur avec la varénicline qu'avec le placebo.

➤ Comparaison par rapport au bupropion:

Dans l'étude 1028, le taux d'abstinence continue entre la 9<sup>ème</sup> semaine et la 52<sup>ème</sup> semaine est significativement supérieur avec la varénicline qu'avec le bupropion.

Dans l'étude 1036 le taux d'abstinence continue entre la 9<sup>ème</sup> semaine et la 52<sup>ème</sup> semaine n'est pas significativement différent entre la varénicline et le bupropion.

## 2. Etude du maintien de l'abstinence

### Objectif

La littérature et les études cliniques sur la varénicline font apparaître que les rechutes ont lieu le plus souvent dans les premières semaines suivant l'arrêt du traitement. L'étude 1035 a évalué si une durée supplémentaire de 12 semaines de traitement par varénicline augmentait le taux d'abstinence continue chez des sujets qui avaient arrêté de fumer à la 12<sup>ème</sup> semaine.

## Méthodologie

Cette étude ayant évalué l'efficacité de la varénicline sur le maintien de l'abstinence a été randomisée, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo.

Lors de la première phase de traitement de 12 semaines par varénicline, l'étude a été réalisée en ouvert. Puis les sujets ayant arrêté de fumer ont été randomisés et ont reçu, en double aveugle, de la varénicline ou un placebo.

Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des deux études présentées ci-dessus.

## Traitements

- Première phase ouverte de traitement par varénicline à la posologie de 1 mg deux fois par jour (1928 patients inclus) pendant 12 semaines  
A la fin de la première phase, les sujets qui avaient arrêté de fumer étaient éligibles pour la seconde phase.
- Deuxième phase en double aveugle pendant 12 semaines uniquement chez les sujets ayant arrêté de fumer lors de la 1<sup>ère</sup> phase:  
Varénicline (1 mg deux fois par jour) : n = 603 sujets randomisés (602 ont pris au moins une prise)  
Placebo : n= 607 randomisés (604 ont pris au moins une prise).
- Troisième phase : suivi des sujets, sans traitement (soit pendant 28 semaines), jusqu'à la 52<sup>ème</sup> semaine  
Varénicline : n= 494 ont terminé l'étude  
Placebo : n= 463 ont terminé l'étude

## Critères de jugement

Le critère principal était le taux d'abstinence continue de la semaine 13 à la semaine 24, confirmé par la mesure de monoxyde de carbone (CO) expiré.

L'un des critères secondaires était le taux d'abstinence continue à la semaine 52 .

## Résultats

Les résultats ont été comparés entre les 2 groupes dans la population en ITT, c'est-à-dire chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Les résultats sur ces deux critères sont présentés dans le tableau suivant :

	Varénicline N=602	Placebo N=604	Odds ratio (IC95%)	p
<b>Critère principal :</b> Taux d'abstinence continue entre S13 et S24	<b>70,6 %</b> (425/602)	<b>49,8 %</b> (301/604)	2,47 (1,95-3,15)	<0,0001
<b>Critère secondaire:</b> Taux d'abstinence continue entre S13 et S52	<b>44,0 %</b> (288/602)	<b>37,1 %</b> (224/604)	1,35 (1,07-1,70)	0,0126

Dans la population ITT, le taux d'abstinence continue entre la semaine 13 et la semaine 24 et celui entre la semaine 13 et 54 ont été significativement plus élevés chez les sujets traités par varénicline que chez les patients sous placebo.



Pour des patients qui avaient arrêté de fumer après une première cure de varénicline, cette étude montre le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par varénicline pour maintenir l'abstinence.

### 3. Tolérance

Le sevrage tabagique avec ou sans traitement est associé à divers symptômes, tels qu'insomnie, irritabilité, anxiété, humeur dépressive. Dans les études, il n'était pas prévu de différencier les événements indésirables associés au traitement et les événements pouvant être associés au sevrage tabagique.

#### Etude de tolérance

Une étude, en double aveugle, versus placebo a été réalisée pour évaluer la tolérance de la varénicline.

Les sujets ont reçu le traitement pendant 52 semaines.

Les événements indésirables ont été analysés chez 251 sujets dans le groupe varénicline et 125 dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été similaires, en nature, à ceux observés dans les autres études cliniques avec un traitement par la varénicline de plus courte durée mais leur fréquence est plus élevée. Les nausées ont été observées chez 40,2% des sujets sous varénicline et les insomnies chez 19,1%.

#### Effets indésirables

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 étaient d'intensité légère à modérée.

Après les nausées, les 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.

#### Effets indésirables graves

Les cas d'effets indésirables graves et de décès observés sous traitement ou dans les 30 jours suivant la dernière prise au cours des études cliniques sont présentés dans le tableau suivant :

	Varénicline (N = 3940)	Bupropion (N = 795)	Placebo (N = 1209)
Décès	3	1	1
Effets indésirables graves (EIG)	86	15	19
EIG liés au traitement	16	8	1

Aucun décès n'a été jugé comme lié au traitement.

## Plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance de routine, comprend un programme de surveillance post-AMM renforcée comprenant la mise en place de plusieurs études d'efficacité/sécurité dans les populations suivantes, non étudiées initialement :

- sujets de moins de 18 ans, patients présentant une pathologie cardiovasculaire, une BPCO ou une psychose,
- une étude de cohorte chez la femme enceinte, réalisée à partir des données issues des registres danois et suédois.

En complément, l'Afssaps a mis en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance.

## **4. Conclusion**

Deux études ont montré une efficacité de la varénicline supérieure à celle du bupropion et à celle du placebo dans le sevrage tabagique à court terme (12 semaines).

Les taux d'arrêt continu entre la 9<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine après 12 semaines de traitement restent supérieurs avec la varénicline (44,4 %) qu'avec le bupropion (29,5 %) ou le placebo (17,7 %).

Dans les deux études, le taux d'abstinence continue de la 9<sup>ème</sup> à la 52<sup>ème</sup> semaine a été supérieur avec la varénicline (22,1 % et 23 %) qu'avec le placebo (8,4 % et 10,3 %). Une seule des deux études a montré une différence significative en faveur de la varénicline par rapport au bupropion (15 % et 16,4 %).

Une étude, versus placebo, a montré le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par varénicline pour le maintien du sevrage tabagique.

Après 24 semaines (24 semaines sous varénicline ou 12 semaines sous varénicline suivies de 12 semaines sous placebo), le taux d'abstinence continue entre la 13<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> semaine a été de 70,6 % sous varénicline et de 49,8 % sous placebo.

A 1 an, une différence significative du taux d'abstinence continue entre la 13<sup>ème</sup> semaine et la 52<sup>ème</sup> semaine a été mise en évidence en faveur de la varénicline (44,0 %) par rapport au placebo (37,1 %).

Tableau résumé des taux d'abstinence continue:

<b>A 3 mois</b>	Taux d'abstinence continue	Varénicline	Bupropion	placebo
Etudes de sevrage	Entre <b>S9</b> et <b>S12</b>	44%	30%	18%
Etude de maintien	Entre <b>S13</b> et <b>S24</b>	71%	-	50%

<b>A 1 an</b>	Taux d'abstinence continue	Varénicline	Bupropion	placebo
Etudes de sevrage	Entre <b>S9</b> et <b>S52</b>	22% - 23 %	15% - 16%*	8% - 10%
Etude de maintien	Entre <b>S13</b> et <b>S52</b>	44%	-	37%

\* Différence varénicline versus bupropion non significative pour une des 2 études.

Les autres différences varénicline versus bupropion et varénicline versus placebo sont statistiquement significatives.

Les nausées constituent l'événement indésirable le plus fréquent (près d'un tiers des sujets). Sont également observés fréquemment (>10%) des insomnies, des rêves anormaux, des céphalées.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### Mortalité

Le tabagisme reste la première cause de mortalité évitable en France : 66 000 personnes meurent chaque année des conséquences du tabac<sup>1</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>2</sup>

#### Co-morbidités

Le tabagisme est responsable de 25% de l'ensemble des cancers, principalement des cancers broncho-pulmonaires et ORL<sup>3</sup>. Le tabac est impliqué dans près de 90% des cancers du poumon<sup>4</sup>.

Le tabagisme est un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires telles que coronaropathies, artériopathies oblitérantes des membres inférieurs et accidents vasculaires cérébraux.

<sup>1</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°21/22, 31 mai 2005 ; 94-108

<sup>2</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n°22-23, 20 03, 27 mai 2003 ; 97-108

<sup>3</sup> Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'arrêt du tabac, Recommandations de bonne pratique, Afssaps, mai 2003

<sup>4</sup> Le Faou A-L, Scemama O, Epidémiologie du tabac, Rev Mal Resp 2005 ; 22 :8S27-8S32

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>5</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>6</sup>.

Les données de la littérature ont mis en évidence une réduction du risque de décès par infarctus du myocarde après arrêt du tabac. 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>7</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.

En cas d'hospitalisation, notamment en urgence, l'arrêt brutal de l'administration de tabac, donc de nicotine, peut se traduire par un véritable syndrome de privation.

L'arrêt du tabac provoque généralement un syndrome de sevrage. Il est observé chez les sujets fumant régulièrement qui diminuent brutalement leur consommation. 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 et du bupropion à 12 semaines. Cette efficacité dans le maintien du sevrage tabagique est maintenue à 52 semaines par rapport au placebo. A un an, les résultats de sevrage tabagique de la varénicline par rapport à ceux du bupropion sont discordants.

---

<sup>5</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n°21-22, 20 06, 30 mai 2006 ; 141-152

<sup>6</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>7</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

CHAMPIX est un moyen supplémentaire permettant un sevrage tabagique. Les alternatives sont constituées par les traitements de substitution nicotinique et le bupropion. Aucune comparaison avec les traitements de substitution nicotinique n'est à ce jour disponible.

Le service médical rendu de CHAMPIX est important.

#### **4.2. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>8</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.

#### 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>9</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 (Zyban LP)

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

---

<sup>8</sup> Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'arrêt du tabac, Recommandations de bonne pratique, Afssaps, mai 2003

<sup>9</sup> Silagy et al, Cochrane Tobacco Addiction Group. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1,2001.

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.

#### 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.

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.

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

#### **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>10</sup>. (Le nombre de fumeurs mineurs, exclus de la population justiciable d'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.

#### **4.4. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologies de l'AMM.

---

<sup>10</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°21/22, 31 mai 2005 ; 94-108