

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
9 novembre 2016***Dates d'examen par la Commission : 8 et 22 juin 2016.**L'avis adopté par la Commission le 6 juillet 2016 a fait l'objet d'une audition le 5 octobre 2016 et d'un nouvel examen le 19 octobre 2016.**L'avis ci-après a été adopté le 9 novembre 2016.***varénicline****CHAMPIX 0,5 mg - 1 mg, comprimé pelliculé**

B/11 comprimés à 0,5 mg et 14 comprimés à 1 mg (CIP : 34009 273 320 9 8)

CHAMPIX 0,5 mg, comprimé pelliculé

B/56 comprimés (CIP : 34009 377 184 4 8)

CHAMPIX 1 mg, comprimé pelliculé

B/28 comprimés (CIP : 34009 273 316 1 9)

CHAMPIX 1 mg, comprimé pelliculé

B/56 comprimés (CIP : 34009 273 317 8 7)

Laboratoire PFIZER

Code ATC (2016)	N07BA03 (Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« CHAMPIX est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. »

SMR	Important chez les sujets ayant une forte dépendance au tabac (score au test de Fagerström ≥ 7)
ISP	Il est attendu un impact de CHAMPIX sur la santé publique
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité dans la population générale ainsi que chez des sujets atteints de BPCO et chez des sujets atteints de maladies cardio-vasculaires ; - de la faible quantité d'effet de la varénicline sur le sevrage tabagique à court et long terme, dans une population générale ou chez des sujets ayant une affection particulière ; - des données de tolérance n'ayant pas mis en évidence d'augmentation du risque des événements neuropsychiatriques de la varénicline par rapport au placebo ; - de la place en seconde intention dans la stratégie de prise en charge réservée aux sujets fortement dépendants ; <p>la Commission considère que CHAMPIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie du sevrage tabagique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>CHAMPIX est un moyen supplémentaire du sevrage tabagique qui peut être utilisé en seconde intention, après échec des stratégies comprenant des substituts nicotiniques.</p> <p>Cette spécialité est à réserver aux sujets ayant une forte dépendance au tabac (score au test de Fagerström ≥ 7).</p>
Recommandations de la Commission	<p>La Commission souhaite que le remboursement des substituts nicotiniques soit mis en cohérence avec sa recommandation d'inscription de CHAMPIX sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	26 septembre 2006 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	N N07 N07B N07BA N07BA03	Système nerveux Autres médicaments du système nerveux Médicaments utilisés dans les phénomènes de dépendance Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine varénicline

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux de CHAMPIX (varénicline) dans le sevrage tabagique des populations souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de maladies cardio-vasculaires.

Pour rappel, CHAMPIX a été inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la population générale. Dans son avis du 28 mars 2007, la Commission avait estimé que son service médical rendu (SMR) était important. Son amélioration du service médical rendu n'a pas été évaluée. Il est agréé aux collectivités depuis le 29 juin 2007. Le service médical rendu important a été confirmé lors de la réévaluation de CHAMPIX en 2009 (Avis du 24 juin 2009).

Il est actuellement disponible à l'hôpital et il est commercialisé en tant que spécialité non remboursable en ville.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

« 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 une fois par jour
Jours 4 – 7 :	0,5 mg deux fois par jour
Jour 8 – fin du traitement :	1 mg deux fois par jour

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de CHAMPIX doit habituellement débiter 1 à 2 semaines avant cette date (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

Les patients doivent être traités par CHAMPIX 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 deux fois par jour peut être envisagée (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients motivés et qui n'ont pas réussi à arrêter de fumer lors de leur précédent traitement par CHAMPIX ou qui ont rechuté après le traitement peuvent tirer avantage d'une nouvelle tentative de sevrage avec CHAMPIX (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

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 du RCP).

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 effets indésirables qui ne sont pas supportables, la posologie peut être réduite à 1 mg une 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 une fois par jour. L'administration doit débuter par 0,5 mg une fois par jour durant les 3 premiers jours, puis être augmentée à 1 mg une 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 (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisant hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Administration chez le sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2 du RCP). Comme le patient âgé a plus de risques de présenter une fonction rénale diminuée, les prescripteurs devront tenir compte de l'état de la fonction rénale du patient âgé.

Populations pédiatriques

La sécurité et l'efficacité de CHAMPIX chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La lutte contre le tabagisme est une des priorités de santé publique : la HAS a publié des recommandations de bonne pratique sur « l'arrêt de la consommation de tabac » en 2013 (mises à jour en 2014).

Première cause de mortalité évitable en France, le tabagisme actif est considéré comme responsable de 78 000 décès prématurés. Après le cancer, les maladies cardio-vasculaires et respiratoires sont les principales causes de mortalité attribuable au tabac.

Le tabagisme est le plus important facteur de risque de BPCO et accélère la progression de cette maladie. Il est également un des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires telles que les coronaropathies, artériopathies oblitérantes des membres inférieurs et accidents vasculaires cérébraux. Une aide efficace pour l'obtention du sevrage tabagique est donc importante pour ces populations.

Les bénéfices de l'arrêt de la consommation de tabac sont importants en termes de mortalité comme de morbidité pour l'ensemble des maladies liées au tabac, et particulièrement pour les maladies cardio-vasculaires et la BPCO.

Les médicaments disponibles pour soutenir le sevrage tabagique sont les traitements nicotiques de substitution (TNS), le bupropion et la varénicline. Le soutien psychologique associé à un traitement médicamenteux ne permet pas toujours une abstinence au long cours. Le besoin thérapeutique est important et il est partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Médicaments	Classe pharmaco thérapeutique	Indication	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Traitements nicotiques de substitution* : NICOPASS (Pierre Fabre Médicament) NICOPATCH (Pierre Fabre Médicament) NICORETTE (Johnson & Johnson) NICOTINELL (GlaxoSmithKline Santé Grand Public) NIQUITIN (Omega)	Agoniste des récepteurs nicotiques	Dépendance tabagique afin de soulager les symptômes du sevrage nicotinique chez les sujets désireux d'arrêter leur consommation de tabac.	Important	Pas d'ASMR entre les différents produits	Non remboursable en ville Agréé aux collectivités
ZYBAN LP (bupropion), comprimé (GlaxoSmithKline)	Inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline	Aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients présentant une dépendance à la nicotine	Non disponible	Non disponible	Non remboursable en ville Non agréé aux collectivités

*Ces produits se présentent sous forme de gommes à mâcher, systèmes transdermiques, pastilles sublinguales ou à sucer, inhalateur ou de spray buccal.

Prise en charge par un forfait de l'Assurance Maladie :

L'ensemble de ces spécialités est disponible en officine, elles ne sont pas remboursables aux assurés sociaux. Les traitements nicotiques de substitution bénéficient d'un forfait. Cette procédure n'est pas liée aux avis de la Commission de la Transparence.

L'Assurance Maladie prend en charge, sur prescription médicale établie par un médecin ou une sage-femme, les traitements par traitements nicotiques de substitution (patch, gomme, pastille, inhalateur...) à hauteur de 150 euros par année civile et par bénéficiaire. Lors de sa commercialisation en 2007, CHAMPIX a été inscrit sur la liste des traitements de sevrage tabagique pris en charge par l'Assurance Maladie. Puis il a été retiré de ce forfait en 2011.

06.2 Autres technologies de santé

Il s'agit de soutien psychologique en face à face ou en groupe et des thérapies cognitivo-comportementales (TCC).

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non	Périmètres (indications) et conditions particulières
Allemagne	Non	
Autriche	Non	
Belgique	Oui	Après un co-paiement pendant les 15 premiers jours pour évaluer les effets indésirables du traitement Fumeur dont c'est le premier remboursement, de plus de 18 ans, motivé et ayant accepté une thérapie comportementale de soutien. Le deuxième traitement par Champix est remboursé si le premier n'a pas été suffisant.
Danemark	Oui	Remboursement à 100% jusqu'à 3 mois
Espagne	Non	
Finlande	Oui	Sous 4 conditions : être âgé de plus de 18 ans motivé à arrêter le tabac diagnostiqué comme étant dépendant à la nicotine avoir échoué à une précédente tentative d'arrêt
Grèce	Oui (partiel)	
Irlande	Oui	
Islande	Oui	
Italie	Non	
Norvège	Non	
Pays-Bas	Oui	Intégré dans un programme d'accompagnement
Portugal	Non	
Royaume-Uni	Oui	Population générale Intégré dans un programme d'accompagnement dont la mesure première est comportementale
Suède	Oui	Uniquement en 2 ^{ème} intention après les TNS et en combinaison avec des consultations de motivation
Suisse	Oui	Population générale addictive avec une maladie due au tabagisme (BPCO, maladies cardio-vasculaires ou cancers) Addiction à la nicotine Maladie due au tabagisme ou dépendance (Score Fagerström ≥ 6) 1 cure remboursée / 18 mois Fumeur motivé et suivi de plus de 18 ans
Australie	Oui	
Canada	Oui	Remboursement dans toutes les provinces sauf 2
Corée	Oui	
Japon	Oui	
Nouvelle-Zélande	Oui	
USA	Oui (en fonction des états et des mutuelles)	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	28 mars 2007 (inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités)
Indication	Sevrage tabagique chez l'adulte
SMR	Important
ASMR	Non évalué
Date de l'avis (motif de la demande)	24 juin 2009 (Réévaluation du service médical important à la demande de la DGS)
Indication	Sevrage tabagique chez l'adulte
SMR	Important

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

A l'appui de sa demande d'inscription de CHAMPIX dans les populations ayant une BPCO ou des maladies cardio-vasculaires, le laboratoire a fourni une étude ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la varénicline dans chacune de ces populations.

9.1.1 Fumeurs ayant une BPCO

9.1.1.1 Méthodologie

Étude A3051054 ¹	
Type de l'étude	Étude multicentrique de phase 3, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo.
Date et durée de l'étude	Du 2 mai 2006 au 30 avril 2009
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la varénicline versus placebo chez des fumeurs atteints de BPCO de sévérité légère à modérée, pendant 12 semaines de traitement, avec un suivi de 40 semaines.

¹ Tashkin DP et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest 2011;139(3):591-9.

METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Homme et femmes âgés de ≥ 35 ans, fumeurs, avec un diagnostic clinique de BPCO de sévérité légère à modérée et motivés pour arrêter de fumer ; - Fumeur ayant fumé au moins 10 cigarettes par jour l'année précédente et pendant le mois précédant l'inclusion dans l'étude, sans période d'abstinence de plus de 3 mois en cumulé pendant l'année passée ; - Diagnostic clinique de BPCO confirmé par un rapport VEMS/CVF post bronchodilatateur $< 70\%$ et un VEMS $\geq 50\%$ de la valeur normale prévue (stades GOLD I et II), dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'étude. <p><u>Principaux critères de non inclusion</u></p> <p>Maladie cardio-vasculaire ou cérébrovasculaire non stabilisée, hypertension non contrôlée, maladie gastro-intestinale, hépatique ou endocrinienne, détérioration rénale sévère ou cancer ;</p> <p>Diagnostic de dépression ou traité par antidépresseurs dans les 12 derniers mois précédant l'inclusion dans l'étude ;</p> <p>Antécédents de psychose, troubles paniques ou de troubles bipolaires ;</p> <p>Abus/dépendance de drogues (autre que la nicotine) ou d'alcool au cours des 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude ou dépistage positif à la drogue ;</p> <p>Utilisation de corticoïde systémique ou hospitalisation en raison d'une exacerbation de la BPCO pendant les 4 semaines au cours des 4 semaines précédant l'inclusion dans l'étude ;</p> <p>Prise de traitement de sevrage tabagique (varénicline, bupropion, substituts nicotiniques, clonidine ou nortriptyline) au cours des 3 derniers mois.</p>
Cadre et lieu de l'étude	Sujets randomisés dans 27 centres : 17 centres aux Etats-Unis, 4 centres en France, 3 centres en Italie et 3 centres en Espagne.
Produits	<p><u>Varénicline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> . 0,5 mg 1x/jour pendant 3 jours (Jour 1 à 3) . 0,5 mg 2x/jour pendant 4 jours (Jour 4 à 7) . 0,5 mg x2 le matin et 1 mg le soir (Jour 8) . 1 mg 2x/jour pour une durée totale de 12 semaines (Semaine 2 à 12) <p><u>Placebo</u></p> <p>Même schéma posologique</p>
Critère de jugement principal	<p>Taux d'abstinence continu (TAC) sur 4 semaines, des semaines 9 à 12, confirmé par des mesures de CO expiré ≤ 10 ppm.</p> <p>Le TAC est défini comme le pourcentage de sujets qui restent abstinents pendant la période définie.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Taux d'abstinence continu des semaines 9 à 24 ;</p> <p>Taux d'abstinence continu des semaines 9 à 52 ;</p> <p>Taux d'abstinence à long terme à la semaine 52 ;</p> <p>Taux d'abstinence à long terme défini par la proportion de sujets qui n'ont pas fumé plus de 6 jours en cumulé sur la période définie ;</p> <p>VEMS post bronchodilatateur aux semaines 12, 24 et 52, par rapport à l'inclusion.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Un effectif de 500 sujets randomisés dans chacun des 2 groupes devait conférer une puissance d'au moins 90% pour la détection d'une différence d'un TAC des semaines 9 à 12 (critère principal) entre les groupes varénicline et placebo, avec un TAC de 18% pour le placebo et de 38% pour la varénicline.</p> <p>Cet effectif devait également conférer une puissance d'au moins 81% pour la détection d'une différence de TAC des semaines 9 à 52, avec un TAC de 9% pour le placebo et de 18% pour la varénicline.</p>
Méthode de randomisation	<p>Les sujets ont été randomisés en 1 :1 dans l'un des 2 groupes de traitement.</p> <p>Une procédure centralisée de randomisation par bloc a été utilisée, avec le centre d'investigation comme variable de stratification.</p>

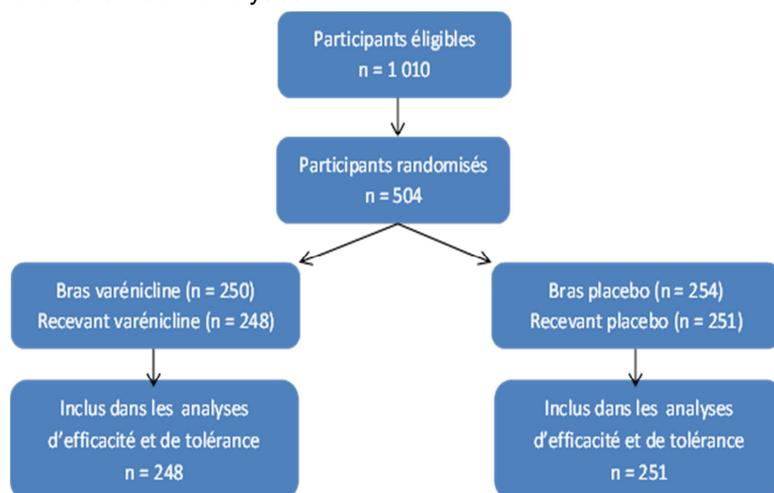
9.1.1.2 Résultats

Nombre de sujets analysés

Parmi les 1 010 fumeurs éligibles, 504 ont été randomisés dans le groupe varénicline (n=250) ou placebo (n=254). Deux sujets du groupe varénicline et 3 du groupe placebo n'ont pas reçu le

médicament à l'étude. Au total, 499 fumeurs (n=248 pour le groupe varénicline et n=251 pour le groupe placebo) ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de tolérance.

Figure 1 : Nombre de fumeurs analysés



Un total de 207 (83,5%) sujets du groupe varénicline et 193 (76,9%) sujets du groupe placebo a terminé la phase de traitement. Dans chaque groupe, 11 sujets ont arrêté prématurément leur traitement avant la fin de l'étude pour des raisons liées au traitement.

Le pourcentage de sujets ayant terminé l'étude à la semaine 52 a été de 71,0% dans le groupe varénicline et 62,5% dans le groupe placebo. Au total, 4 sujets dans le groupe varénicline et 10 sujets dans le groupe placebo ont arrêté prématurément l'étude pour des raisons liées au traitement (principalement pour événements indésirables ou manque d'efficacité).

Caractéristiques des sujets

L'âge moyen des fumeurs était de 57 ans et la majorité étaient des hommes (62%).

Les sujets étaient fumeurs depuis environ 40 ans (24-25 cigarettes par jour) et avaient un score au test de la dépendance à la nicotine de Fagerström (FTND) de 5,9 à 6,2, indiquant une dépendance nicotinique modérée à élevée. Une proportion similaire de fumeurs dans les 2 groupes (80 à 83%) avaient fait au moins une tentative sérieuse d'arrêt dans le passé.

Le rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur moyen était de 61,1% à 62,9%, et le VEMS post bronchodilatateur moyen était de 69,1% à 70,8% de la valeur prévue.

Globalement, les caractéristiques des fumeurs à l'inclusion ont été comparables dans les 2 groupes (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et antécédent de tabagisme

Caractéristiques	Varénicline N=248	Placebo N=251
Age (ans), moyenne ± écart-type	57,2 ± 9,1	57,1 ± 9,0
Sexe masculin, n (%)	155 (62,5)	156 (62,2)
Ancienneté du tabagisme (années)	40,4	40,6
Cigarettes / j (mois précédent)	25,3	23,6
Sujet n'ayant pas fait de tentatives sérieuses d'arrêt n, (%)	43 (17,3)	51 (20,3)
Score du test de dépendance à la nicotine (FTND), moyenne (± écart-type) ^{a,b}	6,2 ± 2,2	5,9 ± 2,1
VEMS post bronchodilatateur, % de la valeur prévue ^c (± écart-type)	70,8 ± 17,0	69,1 ± 16,9
VEMS/CVF post bronchodilatateur, % (± écart-type)	62,9 ± 8,1	61,1 ± 8,4

^a Varénicline N=248 et placebo N=250

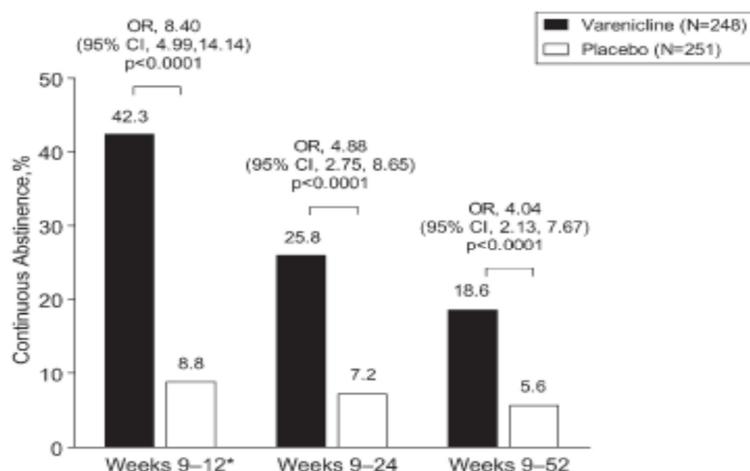
^b FTND Fagerström Test for Nicotine Dependence - Extrêmes 0-10. La dépendance est d'autant plus forte que le score est élevé

^c Varénicline N=237 et placebo N=246

Critère de jugement principal

Le TAC sur 4 semaines, des semaines 9 à 12, confirmé par des mesures de CO expiré ≤ 10 ppm, a été significativement plus élevé dans le groupe varénicline (42,3%) que dans le groupe placebo (8,8%) (OR = 8,40 ; IC95% [4,99-14,14] ; $p < 0,0001$, cf Figure 2).

Figure 2 : Taux d'abstinence continue (critère de jugement principal) des semaines 9 à 24 et 9 à 52



Critères de jugement secondaires

Les TAC des semaines 9 à 24 et des semaines 9 à 52 ont été significativement plus élevés dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo (Cf. Tableau 2).

Le taux d'abstinence (TA) à long terme à la semaine 52 a également été significativement plus élevé dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo.

Tableau 2 : Résultats sur critères secondaires concernant l'abstinence tabagique

Critères de jugement secondaires	Varénicline N =248 n (%)	Placebo N = 251 n (%)	OR [IC95%] versus placebo	p versus placebo
TAC semaines 9 à 24	64 (25,8)	18 (7,2)	4,88 [2,75-8,65]	<0,0001
TAC semaines 9 à 52	46 (18,6)	14 (5,6)	4,04 [2,13-7,67]	<0,0001
TA long terme semaine 52	53 (21,4)	17 (6,8)	3,92 [2,18-7,07]	<0,0001

Le VEMS post bronchodilatateur (en % de la valeur prévue) a faiblement augmenté entre l'inclusion et la semaine 12 pour les 2 groupes de traitements ($p=0,003$). Cette variable a été stable à la semaine 24 et elle a baissé dans les 2 groupes à la semaine 52. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 traitements aux semaines 24 et 52 (CF. Tableau 3).

Tableau 3 : Mesure du VEMS post bronchodilatateur par rapport à l'inclusion aux semaines 12, 24 et 52

	Cas observés	
	Varénicline N=201 (S12) N=167 (S24) N=165 (S52)	Placebo N=183 (S12) N=147 (S24) N=150 (S52)
S12 Moyenne \pm écart-type p versus placebo	2,8 \pm 10,1	0,6 \pm 7,4
S24 Moyenne \pm écart-type p versus placebo	0,1 \pm 7,5	-0,2 \pm 9,6
S52 Moyenne \pm écart-type p versus placebo	-1,0 \pm 8,7	-0,8 \pm 9,2

9.1.1.3 Conclusion

Cette étude a évalué l'efficacité de la varénicline (n=248) versus placebo (n=251) chez des sujets atteints de BPCO légère à modérée. Le taux d'abstinence continue des semaines 9 à 12 (critère de jugement principal) a été significativement plus élevé dans le groupe varénicline (42,3%) que dans le groupe placebo (8,8%), $p < 0,0001$.

Ce taux d'abstinence continue a aussi été plus élevé entre les semaines 9 à 24 et des semaines 9 à 52 dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo.

Cependant, dans cette population particulière, la différence sur le VEMS post bronchodilatateur à la semaine 12 entre varénicline et placebo a été faible et de pertinence clinique limitée. Cette différence n'a plus été observée à la semaine 24, ni à la semaine 52.

9.1.2 Fumeurs atteints de maladies cardio-vasculaires

9.1.2.1 Méthodologie

Étude A3051049 ²	
Type de l'étude	Étude multicentrique de phase 3, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo.
Date et durée de l'étude	Du 20 février 2006 au 18 août 2008
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la varénicline versus placebo chez des fumeurs souffrant de maladie cardio-vasculaire, pendant 12 semaines de traitement et un suivi de 40 semaines.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	Homme et femmes âgés de 35 à 75 ans, fumeurs, et motivés pour arrêter de fumer ; Sujet ayant fumé au moins 10 cigarettes par jour l'année précédente et pendant le mois précédent l'inclusion dans l'étude ; Maladie cardio-vasculaire actuelle stable > 2 mois avant la visite d'inclusion : . Maladie coronarienne : angor, infarctus du myocarde, revascularisation coronaire . Maladie vasculaire périphérique, revascularisation périphérique . Maladie cérébrovasculaire : AVC sans handicap neurologique significatif, ischémie cérébrale transitoire.
Principaux critères de non inclusion	Fumeurs qui ont fait une tentative d'arrêt sérieuse dans les 3 mois précédents sans succès ; Fumeurs traités ou ayant été traités pour dépression au cours des 12 derniers mois ; Psychose, troubles paniques ou troubles bipolaires, ou ayant des antécédents de ces maladies ; BPCO modéré à sévère et fumeurs ayant été hospitalisés pour cause de BPCO ; Insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV ; Maladie cardio-vasculaire instable ou événement cardio-vasculaire dans les 2 mois précédents ; Hypertension non contrôlée ou pression artérielle systolique > 160 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 95 mm Hg ; Maladie vasculaire périphérique ayant entraîné une amputation ; Prise de traitement de sevrage tabagique (bupropion, substituts nicotiques, clonidine ou nortriptyline) au cours du mois précédent.
Cadre et lieu de l'étude	Sujets randomisés dans 15 pays (39 centres) : Etats-Unis, Pays-Bas, Brésil, Australie, Canada, Danemark, Argentine, Royaume-Uni, République Tchèque, Grèce, Allemagne, Taiwan, Mexique, Corée du Sud et France

² Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL et Al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2010;121(2):221-9.

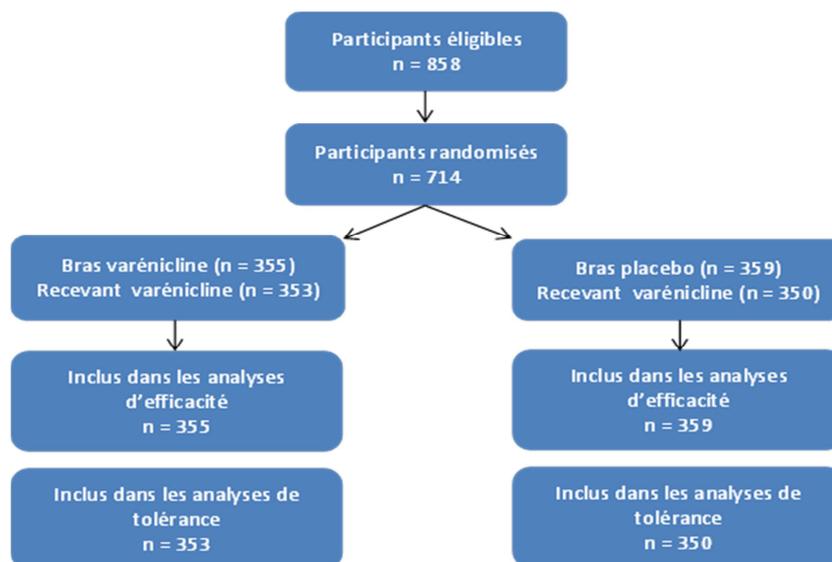
Produits étudiés	<u>Varénicline</u> 0,5 mg 1x/jour pendant 3 jours (Jour 1 à 3) 0,5mg 2x/jour pendant 4 jours (Jour 4 à 7) 0,5mg x2 le matin et 1 mg le soir (J 8) 1 mg 2x/jour pour une durée totale de 12 semaines (Semaine 2 à 12) <u>Placebo</u> Même schéma posologique
Critère de jugement principal	Taux d'abstinence continu (TAC) sur 4 semaines, des semaines 9 à 12, confirmé par des mesures de CO expiré \leq 10 ppm.
Parmi les critères de jugement secondaires	taux d'abstinence continu des semaines 9 à 24. taux d'abstinence continu des semaines 9 à 52, taux d'abstinence à long terme à la semaine 52. Le taux d'abstinence à long terme est défini par la proportion de sujets qui n'ont pas fumé plus de 6 jours en cumulé sur la période définie.
Taille de l'échantillon	Un effectif de 700 fumeurs randomisés répartis dans le groupe varénicline ou placebo devait conférer une puissance d'au moins 99% pour la détection d'une différence d'un TAC des semaines 9 à 12 (critère principal) entre les groupes varénicline et placebo, avec un TAC de 18% pour le placebo et de 40% pour la varénicline. Cet effectif devait également permettre une puissance d'au moins 84% pour la détection d'une différence de TAC des semaines 9 à 52, avec un TAC de 10% pour le placebo et de 18% pour la varénicline.
Méthode de randomisation	Les sujets ont été randomisés avec un ratio 1 :1 dans l'un des 2 groupes de traitement. Une procédure centralisée de randomisation par bloc a été utilisée, avec le centre d'investigation comme variable de stratification.

9.1.2.2 Résultats

Nombre de sujets analysés

Parmi les 858 fumeurs éligibles, 714 fumeurs ont été randomisés dans l'un des groupes de traitement, parmi lesquels 11 sujets n'ont pas reçu le traitement. Au total, 703 fumeurs ont reçu au moins une dose de traitement, 353 fumeurs dans le groupe varénicline et 350 fumeurs dans le groupe placebo.

Figure 3 : Nombre de fumeurs analysés



Un total de 293 (83,0%) sujets du groupe varénicline et 286 (81,7%) du groupe placebo ont terminé la phase de traitement. Au total, 17 % des sujets (n=60) dans le groupe varénicline et 18,3% (n=60) dans le groupe placebo ont arrêté prématurément leur traitement avant la fin de l'étude. Les principaux motifs de ces arrêts de traitement ont été les événements indésirables

(8,2% dans le groupe varénicline et 4,3% dans le groupe placebo) et le manque d'efficacité du traitement (0,3 % dans le groupe varénicline versus et 0,9% dans le groupe placebo).

Le pourcentage de sujets ayant terminé l'étude à la semaine 52 a été de 85,6 % dans le groupe varénicline et 82,6 % dans le groupe placebo.

Caractéristiques des sujets à l'inclusion

L'âge moyen des fumeurs était de 56 ans dans le groupe placebo et de 57 ans dans le groupe varénicline. La majorité des fumeurs étaient des hommes (respectivement 75,4% et 82,0% dans les groupe varénicline et placebo).

Les sujets étaient fumeurs depuis environ 40 ans (22-23 cigarettes par jour) et avaient un score au test de la dépendance à la nicotine de Fagerström (FTND) de 5,6 à 5,7, indiquant une dépendance nicotinique modérée à élevée. Une proportion similaire de fumeurs dans les 2 groupes (86%) avaient fait au moins une tentative sérieuse d'arrêt dans le passé.

Globalement, les caractéristiques des fumeurs à l'inclusion ont été comparables dans les 2 groupes (Cf. Tableau 4).

Tableau 4: Caractéristiques démographiques et antécédents de tabagisme

Caractéristiques	Varénicline N=353	Placebo N=350
Age (ans), moyenne (\pm écart-type)	57,0 \pm 8,6	56,0 \pm 8,4
Sexe masculin, n (%)	266 (75,4)	287 (82,0)
Ancienneté du tabagisme (années)	40,0	39,1
Cigarettes / j (mois précédent)	22,2	22,9
Score du test de dépendance à la nicotine (FNTD), moyenne (\pm écart-type)	5,6 \pm 2,1	5,7 \pm 2,0

Les antécédents médicaux cardio-vasculaires les plus fréquents ont été l'hypertension, l'infarctus du myocarde et l'angor (Cf Tableau 5).

Tableau 5 : Antécédents à l'inclusion

Classification système-organe MedDRA	Varénicline N=353 Nombre (%)	Placebo N=350 Nombre (%)
Troubles cardiaques	220 (62,3)	228 (65,1)
Angor	114 (32,3)	97 (27,7)
Insuffisance cardiaque congestive	3 (0,8)	5 (1,4)
Infarctus du myocarde	155 (43,9)	171(48,9)
Troubles du système nerveux	38 (10,8)	47 (13,4)
AVC	16 (4,5)	24 (6,9)
Accident ischémique transitoire	20 (5,7)	21 (6,0)
Troubles vasculaires	25 (7,1)	26 (7,4)
Anévrisme aortique	0	1 (0,3)
Hypertension	14 (4,0)	12 (3,4)
Troubles vasculaires périphériques	9 (2,5)	13 (3,7)

Critère de jugement principal

Le TAC sur 4 semaines, des semaines 9 à 12, confirmé par des mesures de CO expiré \leq 10 ppm a été significativement plus élevé dans le groupe varénicline (47,3%) que dans le groupe placebo (14,3%) (OR = 6,05 ; IC95% [4,13-8,86] ; $p < 0,0001$).

Critères secondaires de jugement

Les TAC des semaines 9 à 24 et des semaines 9 à 52 ont été plus élevés dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo :

- TAC semaines 9 à 24 : 28,3% versus 9,7% (OR = 3,86 ; IC95% [2,51-5,93] ; $p < 0,0001$).
- TAC semaines 9 à 52 : 19,8% versus 7,4% (OR = 3,19 ; IC95% [1,97-5,18] ; $p < 0,0001$).

Le taux d'abstinence à long terme à la semaine 52 a également été significativement plus élevé dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo : 22,6% versus 9,7%, (OR = 2,82 ; IC95% [1,82-4,38] ; p<0,0001)

9.1.2.3 Conclusion

Cette étude a évalué l'efficacité de la varénicline (n=353) versus placebo (n=350) chez des sujets avec diverses affections cardio-vasculaires. Le taux d'abstinence continue des semaines 9 à 12 (critère de jugement principal) a été significativement plus élevé dans le groupe varénicline (47,3%) que dans le groupe placebo (14,3%), p<0,0001.

Ce taux d'abstinence continue a aussi été plus élevé entre les semaines 9 à 24 et des semaines 9 à 52 dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo.

Dans cette population à risque, l'objectif de l'étude n'a pas été d'évaluer les conséquences cardio-vasculaires de l'abstinence tabagique et il n'y a donc pas eu de critères ayant évalué l'efficacité de la varénicline sur des paramètres cardio-vasculaires.

Les sujets inclus devaient avoir une affection cardio-vasculaire stable ; les résultats ne peuvent donc pas être généralisés aux sujets ayant récemment subi un événement cardio-vasculaire (AVC, infarctus par exemple).

9.1.3 Fumeurs avec et sans antécédents de troubles psychiatriques

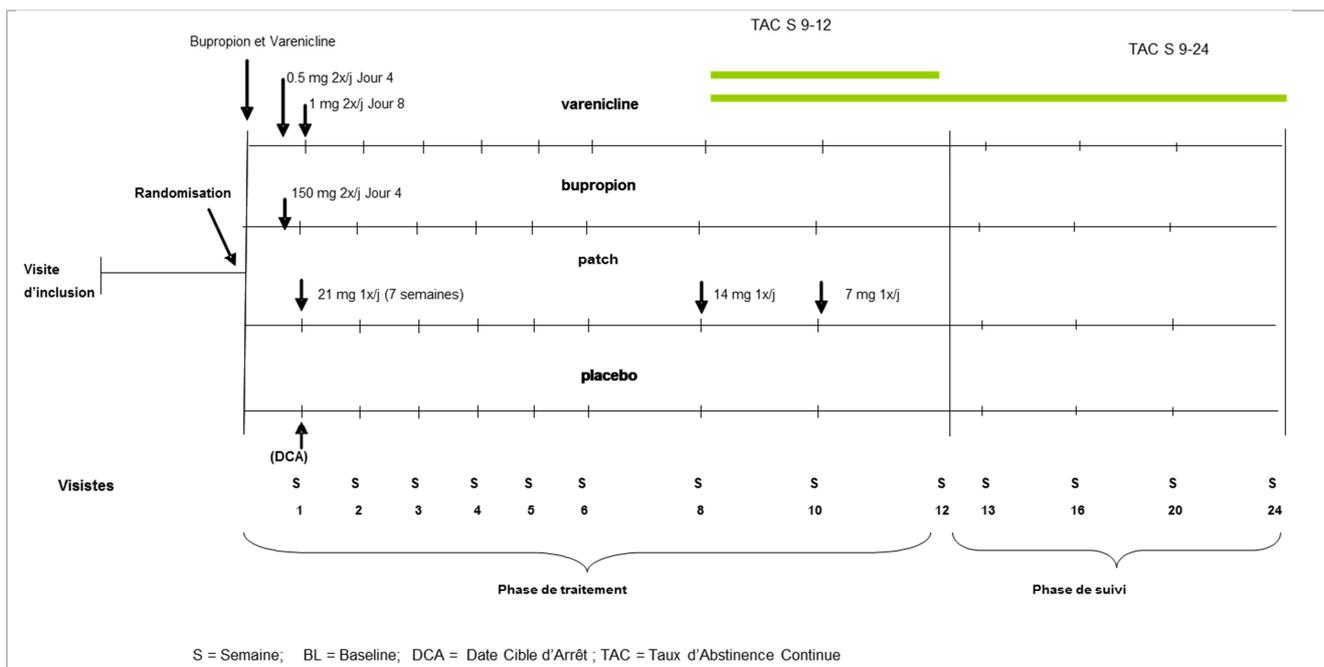
L'étude EAGLES- A3051123³ de phase IV a évalué la tolérance et l'efficacité de la varénicline et du bupropion versus TNS et placebo dans le sevrage tabagique de fumeurs avec et sans antécédents de troubles psychiatriques. Cette étude post-autorisation a été demandée par la FDA et l'EMA pour évaluer les événements indésirables psychiatriques dans des populations avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques. Elle n'a donc pas évalué spécifiquement la tolérance et l'efficacité de la varénicline dans une des populations pour lesquelles le laboratoire sollicite le remboursement aux assurés sociaux. Les principaux résultats sont donc présentés à titre informatif.

Les sujets ont été randomisés dans 2 cohortes de traitement, avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques. Dans chaque cohorte, les sujets randomisés recevaient, en double aveugle, de la varénicline, du placebo, du bupropion ou un patch transdermique de nicotine.

9.1.3.1 Méthodologie

Type de l'étude	Étude multicentrique de phase 4, randomisée en double aveugle, contrôlée versus TNS et placebo
Date et durée de l'étude	Du 30 novembre 2011 au 13 janvier 2015
Objectifs de l'étude	L'objectif de cette étude a été d'étudier la tolérance et l'efficacité de la varénicline et du bupropion versus placebo et TNS dans 2 cohortes de fumeurs avec antécédent de troubles psychiatriques (dénommée ci-dessous cohorte psychiatrique) et sans antécédent de troubles psychiatriques (dénommée ci-dessous cohorte non psychiatrique), pendant 12 semaines de traitement.
METHODE	
Schéma de l'étude	Étude de 24 semaines, 12 semaines de traitement puis 12 semaines de suivi. Les sujets, avec ou sans antécédent de troubles psychiatriques, ont été randomisés dans chacun des 4 bras de traitement (varénicline, bupropion, TNS et placebo). Au total, plus de 2 000 sujets devaient être randomisés dans chaque bras de traitement, soit environ 8 000 fumeurs.

³ Anthenelli RM, Benowitz NL, West R et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)



<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<p>Homme et femmes âgés de 18-75 ans, fumeurs, motivés pour arrêter de fumer. Fumeur ayant fumé au moins 10 cigarettes par jour l'année précédente et pendant le mois précédant l'inclusion dans l'étude, avec un taux de CO expiré >10 ppm. Les sujets ont été sélectionnés sur la base d'une évaluation clinique, confirmée par un entretien diagnostique structuré pour les troubles psychiques « SCID » (Structured Clinical Review for DSM Disorders) selon les axes I (troubles majeurs cliniques) et II (troubles de la personnalité et retard mental) du DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).</p> <p>Critères d'inclusion supplémentaires pour la cohorte non psychiatrique : Les sujets sans troubles psychiatriques confirmés par le SCID I et II.</p>
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<p>Troubles psychotiques : schizophrénie, troubles schizo-affectifs Troubles affectifs : épisode dépressif majeur, bipolaire (les sujets atteints de ce trouble ont été exclus dans les pays de l'UE sujets à l'étude [Bulgarie, Danemark, Finlande, Allemagne, Slovaquie et Espagne] en raison de l'AMM du bupropion). Troubles anxieux : troubles panique avec ou sans agoraphobie, trouble de stress post-traumatique, trouble obsessionnel-compulsif, phobie sociale Troubles de la personnalité. Tous les patients diagnostiqués selon les axes I et II du DSM IV devaient être cliniquement stables.</p>
<p>Cadre et lieu de l'étude</p>	<p>Sujets randomisés dans 150 centres : Amérique du Nord (75 centres au Canada et aux Etats-Unis), Europe (37 centres en Bulgarie, Danemark, Finlande, Allemagne, Slovaquie, Espagne), Amérique latine (17 centres en Argentine, Brésil, Chili, Mexico), Océanie (3 centres), Russie (9 centres), Afrique du Sud (9 centres).</p>

Produits étudiés	Étude triple placebo (placebo varenicline, placebo bupropion et placebo TNS)						
	Groupe de traitement	Jour 1-3*	Jour 4-7	Sem 1*-8	Sem 8-10	Sem 10-12	
	Varenicline (V)	0,5mg V 1x/j 1 PI B 1x/j	0,5mg V 2x/j 1 PI B 2x/j			1mg V 2x/j 1 PI B 2x/j 1PI TNS 1x/j	
	Bupropion (B)	150mg B 1x/j 1 PI V 1x/j	150mg B 2x/j 1 PI V 2x/j			150mg B 2x/j 1 PI V 2x/j 1 PI TNS 1x/j	
	Patch TNS	1 PI V 1x/j 1 PI B 1x/j	1 PI V 2x/j 1 PI B 2x/j	21mg TNS 1x/j 1 PI V 2x/j 1 PI B 2x/j	14mg TNS 1x/j 1 PI V 2x/j 1 PI B 2x/j	7mg TNS 1x/j 1 PI V 2x/j 1 PI B 2x/j	
Placebo (PI)	1 PI V 1x/j 1 PI B 1x/j	1 PI V 2x/j 1 PI B 2x/j			1 PI V 2x/j 1 PI B 2x/j 1 PI TNS 1x/j		
<i>*Jour 1 de la semaine 1.: 0,5mg V 2x/j (ou placebo) le matin et 1mg V 2x/j (ou placebo) le soir</i>							
Critère de jugement principal d'efficacité	Taux d'abstinence continu (TAC) sur 4 semaines des semaines 9 à 12, déclaration du sujet confirmée par la mesure du CO expiré.						
Parmi les critères secondaires d'efficacité	TAC des semaines 9 à 24 semaines, confirmé par la mesure du CO expiré. Prévalence ponctuelle : déclaration du sujet de l'abstinence sur 7 jours aux semaines 12 et 24						
Taille de l'échantillon	Pour les analyses d'efficacité visant à démontrer la supériorité de la varenicline et du bupropion sur le placebo et sous l'hypothèse d'un TAC sous placebo de 10%, 1 000 sujets par groupe de traitement et par cohorte devaient permettre de détecter au seuil de signification de 5% un odds ratio de 2,0 avec une puissance d'au moins 80%.						
Méthode de randomisation	Les sujets ont été inclus soit dans la cohorte psychiatrique soit dans la cohorte non psychiatrique puis randomisés dans l'un des 4 groupes de traitement (varenicline, bupropion, placebo et TNS) avec un ratio 1 : 1 : 1 : 1.						
Méthode d'analyse des résultats	Le modèle statistique utilisé pour les analyses d'efficacité est un modèle de régression logistique (chez tous les sujets randomisés, FAS « Full Analysis Set »), contrôlant les effets dus au traitement, aux cohortes et aux régions. Les Odd Ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés pour les comparaisons entre les traitements.						

9.1.3.2 Résultats

Nombre de sujets analysés (Figure 4 et Tableau 6)

Au total, 8 144 sujets ont été randomisés et 8 058 sujets ont reçu le traitement à l'étude (au moins une dose du traitement à l'étude) :

- 2 016 dans le groupe varenicline
- 2 006 dans le groupe bupropion
- 2 022 dans le groupe TNS
- 2 014 dans le groupe placebo,

avec 3 984 sujets dans la cohorte non psychiatrique et 4 074 dans la cohorte psychiatrique.

Un total de 6 168 (76,5%) sujets, parmi les 8 058 traités, ont complété la phase de traitement :

- 3 145 (78,9%) parmi les 3 984 dans la cohorte non psychiatrique
- 3 023 (74,2%) parmi les 4 074 dans la cohorte psychiatrique.

Parmi les 8 058 sujets traités, 6 293 (78,1%) sujets ont complété l'étude :

- 3 124 (78,4%) parmi les 3 984 dans la cohorte non psychiatrique
- 3 169 (77,8%) parmi les 4 074 dans la cohorte psychiatrique.

Figure 4: Nombre de sujets analysés

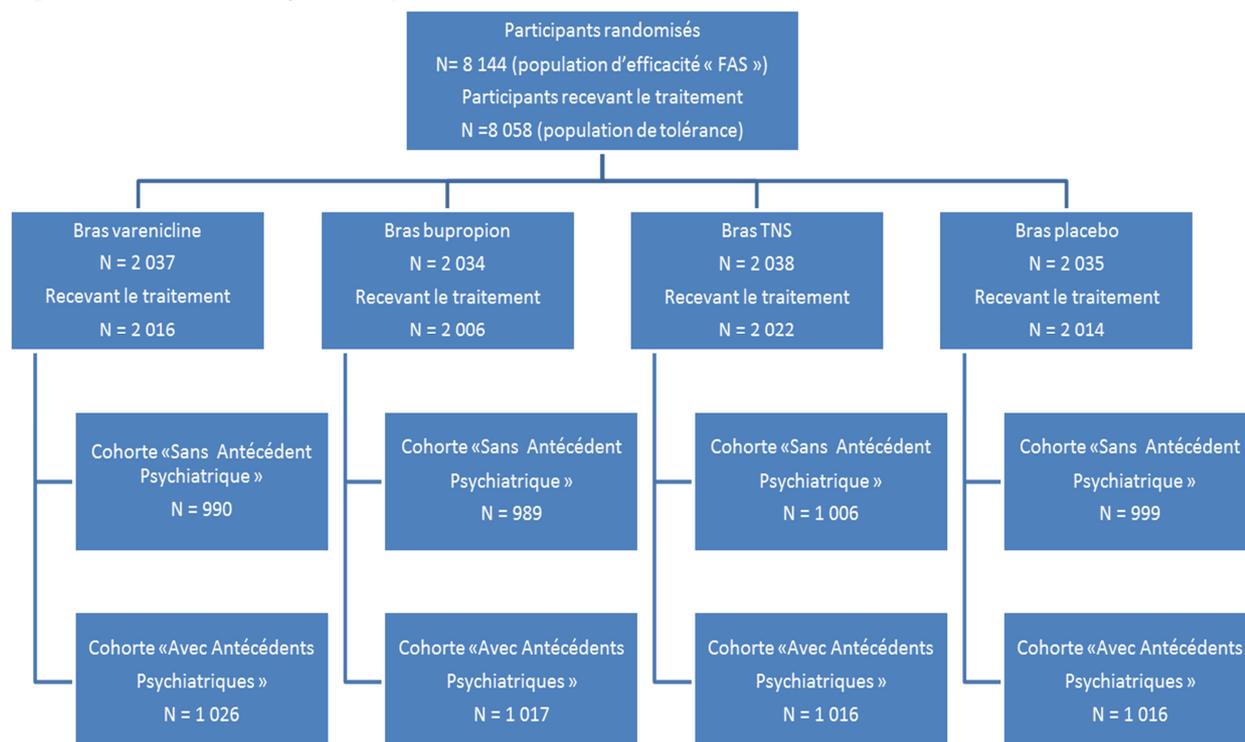


Tableau 6: Distribution des sujets randomisés par groupe de traitement (population générale)

Nombre (%) de sujets	Varénicline	Bupropion	TNS	Placebo
Fumeurs randomisés (Population FAS) N=8 144	2 037	2 034	2 038	2 035
Fumeurs traités (Population de tolérance) N=8 058	2 016	2 006	2 022	2 014
Traitement complété N=6 168	1 565 (77,6)	1 537 (76,6)	1 538 (76,1)	1 528 (75,9)
Arrêt du traitement	451 (22,4)	469 (23,4)	484 (23,9)	486 (24,1)
Étude complétée N= 6 293	1 598 (79,3)	1 586 (79,1)	1 557 (77,0)	1 552 (77,1)
Arrêt de l'étude	418 (20,7)	420 (20,9)	465 (23,0)	462 (22,9)
. Pendant la phase de traitement	293 (70,1)	281 (66,9)	303 (65,2)	335 (75,5)
. Pendant la phase de suivi	125 (29,9)	139 (33,1)	162 (34,8)	127 (27,5)

Caractéristiques des sujets à l'inclusion

Dans chaque cohorte, les caractéristiques des fumeurs des 4 groupes de sujets à l'inclusion étaient comparables en termes de démographie, statut de fumeur, niveau de dépendance à la nicotine (Test de Fagerström), score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, échelle d'anxiété et de dépression).

Critère de jugement principal d'efficacité

Que ce soit dans la population globale ou dans chacune des cohortes, le taux d'abstinence continu sur 4 semaines, des semaines 9 à 12, a été significativement plus élevé dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo (OR global = 3,61 ; IC95% [3,07-4,24] ; p<0,0001) et que dans le groupe TNS (OR global =1,68 ; IC95% [1,46-1,93] ; p<0,001) (Tableau 7).

Les résultats ont été similaires pour le bupropion versus placebo : le TAC des semaines 9 à 12 a été significativement plus élevé dans celui dans le groupe bupropion que celui dans le groupe placebo (OR global = 2,07 ; IC95% [1,75-2,45] ; p<0,0001).

En revanche, il n'y a pas eu de différence significative entre le bupropion et les TNS (OR=0,96; IC95% [0,83-1,11]).

Tableau 7 : Taux d'abstinence continu semaines 9-12 - Comparaison varénicline versus placebo et versus TNS – Population FAS

TAC 9-12	Varénicline	Bupropion	TNS	Placebo	OR [IC95%]	
					Varénicline versus placebo	Varénicline versus TNS
Globale	33,5%	22,6%	23,4%	12,5%	3,61* [3,07-4,24]	1,68** [1,46-1,93]
Cohorte sans ATCD psy	38,0%	26,1%	26,4%	13,7%	4,00* [3,20-5,00]	1,74** [1,43-2,10]
Cohorte avec ATCD psy	29,2%	19,3%	20,4%	11,4%	3,24* [2,56-4,11]	1,62** [1,32-1,99]

ATCD : antécédents, *p < 0,0001, ** p< 0,001

Critères de jugement secondaires

Dans la population globale ou dans chacune des cohortes, le TAC des semaines 9 à 24 a été significativement plus élevé dans le groupe varénicline dans le groupe placebo (OR global = 2,74 ; IC95% [2,28-3,30] ; p<0,0001) et versus le groupe TNS (OR global =1,52 ; IC95% [1,29-1,78] ; p<0,001) (Tableau 8).

De même, la prévalence ponctuelle de l'abstinence sur 7 jours aux semaines 12 et 24 a été significativement plus élevée dans le groupe varénicline versus placebo et versus TNS. Les résultats ont été similaires pour le bupropion versus placebo concernant le TAC des semaines 9 à 52 et la prévalence ponctuelle de l'abstinence sur 7 jours aux semaines 12 et 24. Il n'y a pas eu de différence significative observée entre le bupropion et TNS sur ces 2 critères.

Tableau 8 : Taux d'abstinence continu semaines 9-24 et prévalence ponctuelle de l'abstinence sur 7 jours aux semaines 12 et 24 - Comparaison varenicline vs placebo et TNS – Population FAS

Populations	Varenicline	Bupropion	TNS	Placebo	OR [IC95%]	
					Varenicline vs placebo	Varenicline vs TNS
Taux d'abstinence continu semaines 9-24						
Global	21,8%	16,2%	15,7%	9,4%	2,74* [2,28-3,30]	1,52 [1,29-1,78]
Cohorte non psy	25,5%	18,8 %	18,5%	10,5%	2,99* [2,33-3,83]	1,52 [1,23-1,89]
Cohorte psy	18,3%	13,7%	13,0%	8,3%	2,50* [1,90-3,29]	1,51 [1,19-1,93]
Prévalence ponctuelle de l'abstinence aux semaines 12 et 24						
Semaine 12						
Global	47,8%	32,4%	33,3%	19,7%	3,74 [3,20-4,37]	1,84 [1,59-2,11]
Cohorte non psy	52,5%	35,2%	36,3%	20,8%	4,23 [3,40-5,25]	1,94 [1,60-2,37]
Cohorte psy	42,9%	29,5%	30,2%	18,4%	3,34 [2,66-4,19]	1,74 [1,42-2,13]
Semaine 24						
Global	37,7%	29,5%	30,5%	20,5%	2,35 [2,00-2,76]	1,38 [1,19-1,60]
Cohorte non psy	41,8%	32,0%	34,8%	21,6%	2,60 [2,09-3,25]	1,35 [1,09-1,65]
Cohorte psy	33,4%	26,6%	26,2%	19,0%	2,13 [1,69-2,70]	1,41 [1,14-1,76]

*p < 0,0001 analyse par régression logistique

9.1.3.3 Conclusion

Cette étude randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de la varénicline et du bupropion par rapport au placebo et au TNS dans le sevrage tabagique chez des fumeurs avec et sans antécédents de troubles psychiatriques divers. Dans la population globale, le taux d'abstinence continue des semaines 9 à 12 a été significativement plus élevé dans le groupe varénicline (33,5%) que dans le groupe placebo (12,5%), $p < 0,0001$, et que dans le groupe TNS (23,4%), $p < 0,0001$.

Ces différences sont également observées dans les populations avec ou sans antécédents psychiatriques.

Une différence a également été observée en faveur de la varénicline par rapport au placebo, au bupropion et au TNS dans les 2 cohortes sur le TAC 9-24.

Deux types d'objectifs ont été concomitamment proposés, pour évaluer la tolérance et l'efficacité. La démarche hypothético-déductive est donc devenue imprécise. Toutefois, le calcul du nombre de sujets nécessaires est fondé prioritairement sur la précision attendue des résultats en termes d'incidence événements indésirables.

Par ailleurs, il n'y a pas de prise en compte de la multiplicité des analyses statistiques de cet essai qui comportait 4 bras de traitement (varénicline, bupropion, TNS et placebo), deux cohortes de patients, de multiples critères de jugement analysés à différents temps de suivi et ce tant pour la tolérance que pour l'efficacité.

Au total, l'imprécision de la démarche hypothético-déductive et la non prise en compte de la multiplicité pour l'analyse statistique diminuent la validité interne de l'étude et incitent à considérer le niveau de preuve des résultats de cet essai sur l'efficacité comparative des différents traitements testés comme faible. Ses résultats devront être mis en perspective avec les résultats d'autres essais pour s'assurer d'une validité externe suffisante.

Par ailleurs, on peut noter que :

- Lors de l'inclusion, les sujets de la cohorte avec antécédents psychiatriques étaient stables sous traitement ou n'étaient plus en épisode dépressif. Les résultats ne peuvent donc pas être transposables aux sujets non traités ou avec des affections psychiatriques instables.
- La durée de l'étude est de 24 semaines (12 semaines de traitement et 12 semaines de suivi) avec de fréquentes visites, ce qui ne reflète pas la réalité de la pratique clinique habituelle.
- L'étude n'a pas été réalisée pour mettre en évidence des différences entre les groupes d'événements rares tels que les suicides.
- Les sujets inclus fumaient en moyenne au moins 10 cigarettes par jour et avaient une dépendance modérée à la nicotine, ce qui ne permet pas une transposabilité aux sujets fumant plus faiblement.

9.1.4 Données d'efficacité dans la population générale

Le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse en réseau de la Cochrane⁴ qui confirme l'efficacité des TNS, de la varénicline et du bupropion par rapport au placebo dans la population générale de fumeurs. Elle n'a pas conclu à une différence entre bupropion et TNS. La varénicline a montré sa supériorité versus l'utilisation d'une seule forme de TNS mais non par rapport à une combinaison de plusieurs formes de TNS.

Ces résultats ont été obtenus à partir d'études qui ont été réalisées dans la population générale de fumeurs. Ils ne permettent pas d'évaluer l'intérêt de la varénicline dans les populations faisant l'objet de la demande.

⁴ Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, Issue 5. Art.No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.

De plus, il est rappelé les conclusions de la Commission lors de l'évaluation de CHAMPIX dans le cadre de la demande d'inscription aux collectivités dans son avis du 28 mars 2007:

« 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 9ème et la 12ème 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 9ème à la 52ème 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 13ème et 24ème 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 13ème semaine et la 52ème semaine a été mis en évidence en faveur de la varénicline (44,0 %) par rapport au placebo (37,1 %). »

Et dans son avis du 24 juin 2009:

« Les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence une supériorité de la varénicline par rapport aux patches 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. »

09.2 Tolérance

9.2.1 Fumeurs ayant une BPCO

Dans l'étude A3051054, les sujets qui ont reçu au moins 1 dose de traitement à l'étude ont été inclus dans l'analyse de la tolérance (n=248 pour le groupe varénicline et n=251 pour le groupe placebo).

Tableau 9 : Résumé des événements indésirables (EI)

Nombre (%)	Varénicline N=248	Placebo N=251
EI		
Tout EI	183 (73,8)	164 (65,3)
Considérés comme liés au traitement	135 (54,4)	82 (32,7)
EI graves (EIG)		
Tout EIG	7 (2,8)	11 (4,4)
Considérés comme liés au traitement	0	0

L'EI le plus fréquemment rapporté dans le groupe varénicline a été les nausées : 67 sujets (27,0%) versus 20 (8,0%) dans le groupe placebo. L'EI le plus fréquemment reporté dans le groupe placebo a été des infections des voies respiratoires supérieures : 21 sujets (8,4%) versus 24 (9,7%) dans le groupe varénicline.

Sept sujets (2,8%) dans le groupe varénicline et 11 (4,4%) dans le groupe placebo ont rapportés des EI graves pendant la période de traitement, aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

EI considérés liés au traitement

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des sujets) ont été :

- o Les nausées : 66 sujets (27,0%) dans le groupe varénicline et 17 sujets (6,8%) dans le groupe placebo
- o Les rêves anormaux : 23 sujets (9,3%) dans le groupe varénicline et 6 sujets (2,4%) dans le groupe placebo
- o Les insomnies : 21 sujets (8,5%) dans le groupe varénicline et 8 sujets (3,2%) dans le groupe placebo.

Au total, 11 sujets (4,4%) dans le groupe varénicline et 8 sujets (3,2%) dans le groupe placebo ont arrêté le traitement à l'étude pour cause d'EI considérés comme liés au traitement.

Événements indésirables : Troubles psychiatriques

Dans le Système (SOC) « Troubles psychiatriques », l'EI le plus fréquent a été les rêves anormaux : 27 sujets, soit 10,9%, dans le groupe varénicline versus 7 sujets, soit 2,8%, dans le groupe placebo. Ensuite, l'EI le plus fréquent a été l'insomnie : 24 sujets (9,7%) dans le groupe varénicline versus 15 sujets (6,0%) dans le groupe placebo. Les autres EI $\geq 2\%$ de sujets dans les 2 groupes ont été l'anxiété, la dépression et les cauchemars. Les idées suicidaires ont été reportées chez 1 sujet dans le groupe placebo et n'ont pas été rapportées dans le groupe varénicline.

La majorité des EI a été de sévérité faible à modérée.

9.2.2 Fumeurs atteints de maladies cardio-vasculaires

Dans l'étude A3051049, les sujets qui ont reçu au moins 1 dose de traitement à l'étude ont été inclus dans l'analyse de la tolérance (n= 353 pour le groupe varénicline et n= 350 pour le groupe placebo).

Tableau 10 : Résumé des événements indésirables (EI)

Nombre (%)	Varénicline N=353	Placebo N=350
EI		
Tout EI	288 (81,6)	227 (64,9)
Liés au traitement	228 (64,6)	153 (43,7)
EI graves		
Tout EIG	23 (6,5)	21 (6,0)
Liés au traitement	4 (1,1)	4 (1,1)

L'EI le plus fréquemment rapporté dans le groupe varénicline a été les nausées : 104 sujets (29,5%) versus 30 sujets (8,6%) dans le groupe placebo.

EI considérés liés au traitement

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les nausées : 98 sujets (27,8%) dans le groupe varénicline et 26 sujets (7,4%) dans le groupe placebo. Les autres EI considérés comme liés au traitement rapportés par au moins 5% des sujets dans le groupe varénicline ont été : vomissements, constipation, insomnies, rêves anormaux, maux de tête et fatigue.

Peu de sujets ont arrêté l'étude pour cause d'EI : 8 dans le groupe varénicline et 5 dans le groupe placebo. Les arrêts ont considérés comme liés au traitement sauf pour 2 sujets : 1 dans chaque groupe de traitement.

Événements indésirables : Troubles psychiatriques

Dans le Système (SOC) « Troubles psychiatriques », les EI les plus fréquents ont été les troubles du sommeil incluant :

- o l'insomnie : 42 sujets (11,9%) pour le groupe varénicline et 23 sujets (6,6%) dans le groupe placebo,

- les rêves anormaux : 28 sujets (7,9%) dans le groupe varénicline et 6 sujets (1,7%) dans le groupe placebo,
- les troubles du sommeil : 12 sujets (3,4%) dans le groupe varénicline et 5 sujets (1,4%) dans le groupe placebo.

Il n'y a pas eu d'EI « idées suicidaires » dans les 2 groupes de traitement.

Événements indésirables : troubles cardio-vasculaires

Les EI cardio-vasculaires les plus fréquents ont été :

- l'angor : 13 sujets (3,7%) pour le groupe varénicline et 7 sujets (2,0%) dans le groupe placebo,
- l'hypertension : 5 sujets (1,4%) dans le groupe varénicline et 9 sujets (2,6%) dans le groupe placebo,
- les palpitations : 2 sujets (0,6%) dans le groupe varénicline et 4 sujets (1,1%) dans le groupe placebo.

Les autres effets cardio-vasculaires ont été observés chez 2 sujets au plus par groupe.

EI graves

Au total, 7 sujets sont décédés pendant l'étude : 2 (0,6%) dans le groupe varénicline et 5 (1,4%) dans le groupe placebo. Ces décès ont été considérés comme non liés au traitement.

Quatre sujets (1,1%) dans le groupe varénicline et 3 (0,9%) dans le groupe placebo ont rapportés des EI graves liés au traitement. Au total, 4 EI graves (chez 3 sujets) ont conduits à un arrêt définitif du traitement : infarctus du myocarde (groupe varénicline), AVC (groupe varénicline), fibrillation atriale et insuffisance cardiaque congestive (groupe placebo).

9.2.3 Étude EAGLES

Dans le protocole de l'étude EAGLES, il a été défini, a priori, un critère principal de jugement de tolérance et un critère principal de jugement d'efficacité.

Le critère de jugement principal de tolérance a été un critère composite, qui était positif pour un sujet en cas de survenue d'au moins 1 événement indésirable d'intensité sévère d'anxiété, de dépression, de sensation anormale, ou hostilité et/ou la survenue d'au moins 1 événement indésirable modéré à sévère d'agitation, d'agression, de délires, d'hallucinations, d'idées d'homicide, de manie, de panique, de paranoïa, de psychose, d'idées suicidaires, de comportement suicidaire, ou de suicide. Ce critère composite est noté « EI neuropsychiatrique ».

Les critères secondaires de tolérance ont été :

Survenue d'un des composants du critère composite de tolérance

Survenue d'au moins 1 des composants du critère composite considéré sévère,

Réponses aux questionnaires suivants :

- HADS (Hospital Anxiety and depression Scale)
- C-SSRS (Columbia Suicide Severity rating Scale)
- CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement).

Les données de tolérance ont été analysées par cohorte et non de façon globale.

Critère principal de tolérance : EI neuropsychiatriques

Le tableau 11 présente les pourcentages de survenue des EI neuropsychiatriques dans les 2 cohortes. Dans la cohorte non psychiatrique, les EI neuropsychiatriques ont été moins fréquents dans le groupe varénicline (1,3%) que dans les groupes placebo (2,4%), TNS (2,5%) et bupropion (2,2%). En revanche dans la cohorte psychiatrique, ces EI ont été plus fréquents dans les groupes bupropion (6,7%) et varénicline (6,5%) que dans les groupes placebo (4,9%) et TNS (5,2%).

Dans les 4 groupes, les pourcentages d'EI neuropsychiatriques ont été plus élevés chez les sujets de la cohorte psychiatrique versus la cohorte non psychiatrique.

Le composant « Agitation » (d'intensité modérée à sévère) a été l'EI neuropsychiatrique le plus fréquent dans chaque cohorte et pour les 4 groupes de traitement, avec respectivement dans la cohorte sans et avec antécédents psychiatriques :

- 1,0% (10/990) et 2,4% (25/1026) pour le groupe varénicline
- 1,1% (11/989) et 2,9% (29/1017) pour le groupe bupropion

- 1,9% (19/1006) et 2,1% (21/1016) pour le groupe TNS
- 1,1% (11/999) et 2,2% (22/1015) pour le groupe placebo.

Les pourcentages de survenue des EI neuropsychiatriques d'intensité sévère seulement ont été respectivement, dans la cohorte sans et avec antécédents psychiatriques :

- 0,1% (1/990) et 1,4% (14/1026) pour le groupe varénicline
- 0,4% (4/989) et 1,4% (14/1017) pour le groupe bupropion
- 0,3% (3/1006) et 1,4% (14/1016) pour le groupe TNS
- 0,5% (5/999) et 1,3% (13/1015) pour le groupe placebo.

Tableau 11 : EI neuropsychiatriques (critère de jugement principal composite) et composants du critère composite

	Varénicline	Bupropion	TNS	Placebo
Cohorte sans ATCD psychiatrique n/N (%)	13/990 (1,3%)	22/989 (2,2%)	25/1006 (2,5%)	24/999 (2,4%)
Anxiété*, n	0	1	0	3
Dépression*, n	1	0	0	0
Sensations anormales*, n	0	0	0	0
Hostilité*, n	0	1	1	0
Agitation**, n(S)	10	11	19 (2)	11
Agression**, n(S)	3 (1)	3 (1)	2	3
Délires**, n(S)	0	0	1	0
Hallucinations**, n(S)	1	0	0	2
Manies**, n(S)	0	1	2	3 (1)
Panique**, n(S)	0	4 (1)	1 (1)	0
Paranoïa**, n(S)	0	1	0	0
Psychose**, n(S)	0	0	1	0
Idées d'homicide**, n(S)	0	0	1	0
Comportements suicidaires**, n(S)	0	1 (1)	1	3 (1)
Idées suicidaires**, n(S)	0	1	2	3 (1)
Suicide**, n(S)	0	0	0	1 (1)
Cohorte psychiatrique n/N (%)	67/1026 (6,5%)	68/1017 (6,7%)	53/1016 (5,2%)	50/1015 (4,9%)
Anxiété*, n	5	4	6	2
Dépression*, n	6	4	7	6
Sensations anormales*, n	0	1	0	0
Hostilité*, n	0	0	0	0
Agitation**, n(S)	25 (1)	29 (1)	21 (4)	22 (2)
Agression**, n(S)	14 (1)	9 (1)	7	8 (1)
Délires**, n(S)	1	1	1	0
Hallucinations**, n(S)	5	4 (1)	2	2
Manie**, n(S)	7 (2)	9 (1)	3	6
Panique**, n(S)	7	16 (1)	13	7 (1)
Paranoïa**, n(S)	1	0	0	2
Psychose**, n(S)	4	2 (1)	3 (1)	1
Idées d'homicide**, n(S)	0	0	0	0
Comportement suicidaire**, n(S)	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)
Idées suicidaires**, n(S)	5 (1)	2	3 (1)	2
Suicide**, n(S)	0	0	0	0

ATCD : antécédents, * Intensité sévère seulement, ** Intensité modérée à sévère (S = nombre de sévère)

Événements indésirables

Pour les 4 traitements à l'étude, 5 729 (71,1%) des 8 058 sujets évaluables ont rapportés des événements indésirables, 2 771 (69,6%) dans la cohorte non psychiatrique et 2 958 (72,6%) dans la cohorte psychiatrique.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 72 sujets (1,8%) de la cohorte sans antécédent psychiatrique et 101 sujets (2,5%) de la cohorte avec antécédent psychiatrique.

Tableau 12 : Résumé des EI

Nombre (%)	Varénicline	Bupropion	TNS	Placebo
Population évaluable (N)				
Cohorte sans ATCD Psy	990	989	1 006	999
Cohorte avec ATCD Psy	1 026	1 017	1 016	1 015
EI, N (%)				
Cohorte non Psy	720 (72,7)	704 (71,2)	698 (69,4)	649 (65,0)
Cohorte Psy	783 (76,3)	742 (73,0)	737 (72,5)	696 (68,6)
EI graves, N (%)				
Cohorte non Psy	16 (1,6)	19 (1,9)	21 (2,1)	16 (1,6)
Cohorte Psy	23 (2,2)	29 (2,9)	24 (2,4)	25 (2,5)
Arrêts dus aux EI, N (%)				
Cohorte non Psy	57 (5,8)	75 (7,6)	74 (7,4)	29 (2,9)
Cohorte Psy	109 (10,6)	101 (9,9)	88 (8,7)	93 (9,2)

ATCD : antécédents,

EI considérés comme liés au traitement

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été :
pour la cohorte sans antécédents psychiatrique

- groupe varénicline : nausées (22,7%), insomnie (8,9%), rêves anormaux (8,2%)
- groupe bupropion : insomnie (12,1%), nausées (7,3%), bouche sèche (6,6%)
- groupe TNS : rêves anormaux (10,8%), nausées (8,3%), insomnie (8,2%), maux de tête (8,2%)
- groupe placebo : insomnie (5,8%), maux de tête (5,7%), nausée (5,1%).

pour la cohorte avec antécédents psychiatrique

- groupe varénicline : nausées (24,4%), rêves anormaux (11,3%), maux de tête (9,5%)
- groupe bupropion : insomnie (10,5%), nausées (9,4%), rêves anormaux (8,1%)
- groupe TNS : rêves anormaux (13,4%), nausées (8,9%), insomnie (8,0%)
- groupe placebo : maux de tête (7,3%), nausées (6,2%), insomnie (5,6%).

Ces EI considérés comme liés au traitement sont des symptômes connus de sevrage à la nicotine. Pour chaque traitement, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, les insomnies, les rêves anormaux et les maux de tête, conformément au RCP.

Conclusion

Cette étude a évalué la tolérance neuropsychiatrique de la varénicline, du bupropion et du TNS et du placebo dans le sevrage tabagique de fumeurs avec et sans antécédents de troubles psychiatriques. Dans les 4 groupes, les pourcentages d'EI neuropsychiatriques (critère composite) ont été significativement plus élevés chez les sujets de la cohorte psychiatrique par rapport à la cohorte non psychiatrique.

Dans la cohorte non psychiatrique, les EI neuropsychiatriques ont été observés chez 1,3% des sujets (groupe varénicline) à 2,5% (groupe TNS). Dans la cohorte psychiatrique, les EI neuropsychiatrique ont été observés chez 4,9% des sujets dans le groupe placebo et 6,5% du groupe varénicline.

Nausée, maux de tête et insomnie ont été les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquents. Ils sont aussi des symptômes connus du sevrage à la nicotine.

9.2.4 Autres études de tolérance

Le laboratoire a fourni les résultats d'études cliniques, de méta-analyses et de cohortes ayant des données sur la tolérance psychiatrique et cardio-vasculaire de la varénicline, publiées entre 2010 et 2015 (cf. Annexe 1 [Études publiées dans des revues à comité de lecture - EI neuropsychiatriques et cardio-vasculaires de la varénicline] et Annexe 2 [Résumé des résultats des études de cohorte et méta-analyses - tolérance neuropsychiatrique et cardio-vasculaire]).

Concernant les événements neuropsychiatriques, 15 études (méta-analyses, essais cliniques et études de cohorte) ont été publiées.

Les 3 méta-analyses, Tonstad⁵ (10 études), Gibbons⁶ (17 études) et Thomas⁷ (39 études), n'ont pas mis en évidence d'augmentation des troubles psychiatriques (comportement/idées suicidaires, dépression) avec la varénicline versus placebo.

Dans les 5 études cliniques^{8,9,10,11,12}, la survenue des EI neuropsychiatriques a été similaire dans le groupe varénicline comparé au placebo : il n'y a pas eu de différence significative en termes de survenue de comportement / idées suicidaires, dépression, anxiété et irritabilité.

Parmi les 7 études de cohortes, 6 ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque d'EI neuropsychiatriques versus TNS (4 études, Gunnell¹³, Meyer¹⁴, Thomas¹⁵ et Kotz¹⁶), versus bupropion (1 étude, Pasternak¹⁷), versus placebo (1 étude, Molero¹⁸).

L'étude de Moore¹⁹ a mis en évidence un risque significativement plus élevé de dépression et de comportements suicidaires/auto-agressifs, associé à l'utilisation de la varénicline, par rapport au placebo et aux TNS.

Concernant les événements cardio-vasculaires, parmi les 6 études présentées :

4 études ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation des EI et EI graves cardio-vasculaires associée à l'utilisation de la varénicline versus placebo (3 études, Prochaska²⁰, Ware²¹ et Mills²²) ou versus bupropion (1 étude, Svanstrom²³). L'étude Kotz, évaluant les risques neuropsychiatriques et cardio-vasculaires simultanément, a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation significative du risque cardio-vasculaires versus TNS.

⁵ Tonstad S et al. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010;33(4):289-301.

⁶ Gibbons RD and Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psy* 2013;170(12):1460-7.

⁷ Thomas KH et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015 ;350:1109.

⁸ Williams JM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73(5):654-60.

⁹ Anthenelli RM et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159(6):390-400.

¹⁰ Garza D et al. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. *Biol Psychiatry* 2011 ;69(11):1075-82.

¹¹ Evins AE et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ;311(2):145-54.

¹² Cinciripini PM et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry* 2013;70(5):522-33.

¹³ Gunnell D et al. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009;339:3805.

¹⁴ Meyer TE et al. Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. *Addiction* 2013 ;108(1):203-10.

¹⁵ Thomas KH et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:1109.

¹⁶ Kotz D et al. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(10):761-8

¹⁷ Pasternak B, Svanstrom H and Hviid A. Use of varenicline versus bupropion and risk of psychiatric adverse events. *Addiction* 2013;108(7):1336-43.

¹⁸ Molero Y et al. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:2388.

¹⁹ Moore TJ et al., Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One* 2011;6(11):27016.

²⁰ Prochaska JJ and Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:2856.

²¹ Ware JH et al. Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. *Am J Ther* 2013;20(3):235-46.

²² Mills EJ et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129(1):28-41.

²³ Svanstrom H, Pasternak B and Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;345:7176.

L'étude Jennings²⁴ a montré que l'efficacité de la varénicline associée à un programme de prévention cardio-vasculaire chez des fumeurs avec une maladie vasculaire ou à haut risque cardio-vasculaire par rapport au seul programme de prévention.

La méta-analyse Singh²⁵ a montré une augmentation significative des EI cardio-vasculaires avec la varénicline versus placebo.

Conclusion :

Globalement, ces résultats ne font pas apparaître de façon claire une augmentation des troubles psychiatriques graves (dépression, comportement suicidaire), ni d'événements indésirables cardio-vasculaires associée à l'utilisation de la varénicline par rapport au placebo, au bupropion ou au TNS (cf. Annexe 2 : résultats des études de cohorte et méta-analyses - tolérance neuropsychiatrique et cardio-vasculaire).

9.2.5 Suivi de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Depuis 2009, le suivi national de pharmacovigilance de CHAMPIX prévoit une surveillance particulière sur les effets psychiatriques graves et les cas de décès.

L'ensemble des cas graves notifiés au laboratoire a été transmis au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière. Chaque cas grave a été requalifié en grave ou non grave selon les critères de gravité utilisés par le réseau national de pharmacovigilance et imputé par le CRPV. Cette analyse a inclus également l'ensemble des cas notifiés aux CRPV. Les doublons ont été autant que possible identifiés. Durant la période de suivi (du 12 février 2007 au 31 mai 2012), 442 cas graves (dont 25 décès) ont été notifiés au laboratoire Pfizer et au réseau des CRPV.

La synthèse de la Commission nationale de pharmacovigilance (19 septembre 2012) est la suivante :

« Synthèse des cas graves psychiatriques et des cas de décès :

	Total
Nombre d'observations graves, dont :	442
Décès	25
Hospitalisation ou prolongation	204
Mise en jeu du pronostic vital	72
Autres situations médicales graves	146
dont idées suicidaires	111
dont fausse-couche	5
Incapacité	2
Troubles psychiatriques graves, dont :	254
Dépressions graves	24
Tentatives de suicide	60
Idées suicidaires	116
Suicides	14
Troubles bipolaires, accès maniaques, exacerbation d'une maladie bipolaire, état mixte	9
Agressivité, tentative ou idées	11
Autres troubles psychiatriques	30

²⁴ Jennings C et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. Eur Heart J 2014;35(21):1411-20.

²⁵ Singh S et al. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011;183(12):1359-66.

Les cas de décès font suite à quatorze suicides, trois infarctus du myocarde, deux arrêts cardiaques, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire, une suspicion d'ischémie mésentérique, une myocardite et deux cas de mort subite ou de cause inconnue.

Les effets indésirables psychiatriques (254) représentent 57 % de l'ensemble des cas graves. Lorsque l'âge est connu, il s'agit de patients âgés de 18 à 76 ans.

Dans 75 % des cas de troubles psychiatriques graves, il s'agit de manifestations suicidaires (idées suicidaires, tentatives de suicide ou suicides). L'analyse de ces cas ne révèle aucun antécédent psychiatrique pour 29 % (73) des patients ; cependant, les antécédents psychiatriques sont inconnus pour 39 % des cas. Les délais de survenue de ces troubles sont variables et se répartissent tout au long du traitement (du 1^e jour au 5^{ème} mois de traitement), voire même après l'arrêt du traitement (22). Lorsque l'information est connue, 47 % des patients avaient totalement arrêté ou fortement diminué leur consommation de tabac au moment de la survenue des effets indésirables psychiatriques. Il est difficile, à partir de ces données, de conclure sur le profil de sécurité de la varénicline pour ce qui concerne les manifestations suicidaires en l'absence de comparateur pertinent et du fait d'un biais de notoriété certain.

Ces données ne permettent par ailleurs pas de mettre en évidence de facteur de risque de comportement suicidaire. [...]

Après 5 ans de commercialisation de CHAMPIX, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés restent les effets psychiatriques. Aucun nouveau signal n'est apparu.

Bien qu'il ait été reconnu en Comité Technique de Pharmacovigilance que les limites de la notification spontanée ont probablement été atteintes, les membres du Comité ont exprimé des avis partagés sur la pertinence de l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance. [...]

Sur la base des résultats de ce suivi national après 5 ans de commercialisation, les membres de la commission prennent acte :

- D'un profil de sécurité d'emploi conforme à celui attendu ;
- De l'absence d'identification de nouvel effet indésirable inattendu ou grave ;
- Des difficultés à distinguer la responsabilité de CHAMPIX de celle liée à la consommation de tabac ou au sevrage tabagique, notamment dans la survenue des effets neuropsychiatriques ;
- De la nécessité d'interpréter avec précaution l'analyse « observé/attendu » pour les cas de suicides et de tentatives de suicide ;
- De la proposition du rapporteur d'arrêter le suivi national sous sa forme actuelle étant donné les limites de la notification spontanée dans la détermination du rôle de la varénicline dans la survenue des effets indésirables psychiatriques.

Néanmoins, des opinions divergentes se sont exprimées d'une part sur la possibilité de réaliser des études pharmaco-épidémiologiques adaptées, et d'autre part quant à la pertinence de l'arrêt de ce suivi malgré le maintien de la pharmacovigilance de routine nationale et européenne et du PGR européen.

En conclusion, au vu des résultats des votes, le suivi national de pharmacovigilance de CHAMPIX est modifié.

Tant que les rapports actualisés de pharmacovigilance (PSUR) demeureront en périodicité annuelle, en complément de la pharmacovigilance européenne habituelle (incluant les PSUR, une veille bibliographique, la détection automatisée des signaux...), le CRPV en charge du suivi continuera à recevoir et analyser les documents circulant dans le cadre de celle-ci. Dans le cas où la soumission des PSUR deviendrait triennale, un bilan annuel des données françaises de pharmacovigilance devra être déposé par le laboratoire au CRPV (incluant également les données d'exposition ainsi qu'une veille bibliographique). »

Par ailleurs, l'EMA a levé la vigilance renforcée de CHAMPIX fin mai 2016 (suppression du triangle noir du RCP et de la notice)

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2015), CHAMPIX a fait l'objet d'environ 81 000 prescriptions. Les prescriptions sont principalement réalisées par des généralistes (96% des prescriptions). Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des résultats.

09.4 Résumé & discussion

Efficacité

➤ Chez des sujets atteints de BPCO ou de maladies cardio-vasculaires

Le laboratoire a fourni 2 études réalisées dans les populations pour lesquels le remboursement de CHAMPIX est sollicité : chez des sujets atteints de BPCO légère à modérée et chez des sujets avec diverses maladies cardio-vasculaires (insuffisance coronaire, maladie vasculaire périphérique, maladie cérébrovasculaire).

Une étude a évalué l'efficacité de la varénicline versus placebo chez des sujets atteints de BPCO légère à modérée. Les taux d'abstinence continue des semaines 9 à 12 (critère de jugement principal), entre les semaines 9 à 24 et entre les semaines 9 et 52, ont été significativement plus élevés dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo (Cf. Tableau 13).

Dans cette population, la différence sur le VEMS post-bronchodilatateur à la semaine 12 entre varénicline et placebo a été faible et de pertinence clinique limitée. Cette différence n'a plus été observée à la semaine 24, ni à la semaine 52.

Une étude a évalué l'efficacité de la varénicline versus placebo chez des sujets avec diverses affections cardio-vasculaires. Comme dans l'étude précédente, les taux d'abstinence continue des semaines 9 à 12 (critère de jugement principal), entre les semaines 9 à 24 et entre les semaines 9 et 52, ont été significativement plus élevés dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo (Cf. Tableau 13). Cependant, dans cette population particulière, il n'y a pas eu de critères ayant évalué l'efficacité sur des paramètres cardio-vasculaires.

Tableau 13 : Taux d'abstinence continue à 3 mois, 6 mois et 1 an dans les populations BPCO et avec diverses affections CV

		Varénicline%	Placebo %	OR [IC95%]
BPCO	3 mois	42,3	8,8	8,4 [4,99-14,14]
	6 mois	25,8	7,2	4,9 [2,75-8,65]
	1 an	18,6	5,6	4,0 [2,13-7,67]
CV	3 mois	47,3	14,3	6,1 [4,13-8,86]
	6 mois	28,3	9,7	3,9 [2,51-5,93]
	1 an	19,8	7,4	3,2 [1,97-5,18]

p<0,0001 pour chaque comparaison

➤ Dans la population générale

L'étude EAGLES a évalué la tolérance et l'efficacité de la varénicline et du bupropion versus TNS et placebo dans le sevrage tabagique chez des fumeurs avec et sans antécédents de troubles psychiatriques. Cette étude post-autorisation a été demandée par la FDA et l'EMA pour évaluer les événements indésirables psychiatriques dans des populations avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques mais des données d'efficacité sont disponibles et montrent que dans l'ensemble de la population de l'étude, le taux d'abstinence continue des semaines 9 à 12 a été significativement plus élevé dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo et que dans les groupes TNS et bupropion.

Ces résultats sont concordants avec ceux d'une méta-analyse Cochrane de 2013 qui montrent la supériorité de la varénicline par rapport à une seule forme de TNS. Cependant l'étude EAGLES est fondée prioritairement sur la précision attendue des résultats en termes d'incidence événements indésirables (demande de l'EMA et de la FDA). Ceci confirme l'efficacité de la varénicline qui a été démontrée versus placebo (Cf. avis de la Commission du 28 mars 2007 et 24 juin 2009).

Tableau 14 : Taux d'abstinence continu semaines 9-12 et 9-24- Comparaison varénicline versus placebo et versus TNS

Populations	Varenicline	Bupropion	TNS	Placebo	OR [IC95%]	
					Varenicline vs placebo	Varenicline vs TNS
Taux d'abstinence continu semaines 9-24						
Global	21,8%	16,2%	15,7%	9,4%	2,74* [2,28-3,30]	1,52 [1,29-1,78]
Cohorte non psy	25,5%	18, %	18,5%	10,5%	2,99* [2,33-3,83]	1,52 [1,23-1,89]
Cohorte psy	18,3%	13,7%	13,0%	8,3%	2,50* [1,90-3,29]	1,51 [1,19-1,93]
Prévalence ponctuelle de l'abstinence aux semaines 12 et 24						
Semaine 12						
Global	47,8%	32,4%	33,3%	19,7%	3,74 [3,20-4,37]	1,84 [1,59-2,11]
Cohorte non psy	52,5%	35,2%	36,3%	20,8%	4,23 [3,40-5,25]	1,94 [1,60-2,37]
Cohorte psy	42,9%	29,5%	30,2%	18,4%	3,34 [2,66-4,19]	1,74 [1,42-2,13]
Semaine 24						
Global	37,7%	29,5%	30,5%	20,5%	2,35 [2,00-2,76]	1,38 [1,19-1,60]
Cohorte non psy	41,8%	32,0%	34,8%	21,6%	2,60 [2,09-3,25]	1,35 [1,09-1,65]
Cohorte psy	33,4%	26,6%	26,2%	19,0%	2,13 [1,69-2,70]	1,41 [1,14-1,76]

* $p < 0,0001$ analyse par régression logistique

Tolérance

➤ Chez des sujets atteints de BPCO ou de maladies cardio-vasculaires

Dans les études ayant évalué la varénicline dans la BPCO et les maladies cardio-vasculaires, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées, des insomnies, des rêves anormaux et des maux de tête, conformément au RCP.

Dans ces 2 populations les EI graves ont été aussi fréquents dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo: BPCO (2,8% (N=7) versus 4,4% (N=11) ou atteintes CV (6,5% (N=23) versus 6,0% (N=21)). Ceci est confirmé dans la méta-analyse Cochrane dans laquelle les pourcentages d'effets indésirables graves sont similaires dans le groupe varénicline (2,1%) et le groupe placebo (2%).

➤ Dans la population générale

L'étude EAGLES a étudié la tolérance de la varénicline versus placebo, TNS et bupropion dans 2 cohortes de fumeurs, avec et sans antécédent de troubles psychiatriques. Dans la cohorte sans antécédents psychiatriques, il a été observé moins d'EI neuropsychiatriques avec la varénicline (1,3%) que dans les groupes TNS (2,5%), bupropion (2,2%) et placebo (2,4%). Dans la cohorte avec antécédents psychiatriques, ces EI neuropsychiatriques ont été un peu plus fréquents dans le groupe varénicline (6,5%) que dans les groupes TNS (5,2%), bupropion (6,7%) ou placebo (4,9%).

Par ailleurs, les données de la littérature et le suivi national de pharmacovigilance par la Commission Nationale de Pharmacovigilance n'objectivent pas d'augmentation des troubles psychiatriques graves (dépression, comportement suicidaire), d'événements indésirables cardio-vasculaires, associés à l'utilisation de la varénicline par rapport au placebo, au bupropion ou aux TNS.

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

de cette spécialité 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).

En l'absence de donnée, la réduction du recours au système de santé du fait de la spécialité CHAMPIX n'est pas connue.

09.5 Programme d'études

Une étude prospective de tolérance cardio-vasculaire (étude CATS) est en cours. Il s'agit d'une extension de l'étude A3051123.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations de la HAS « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours »²⁶ ont été mises à jour en octobre 2014.

► Dépistage individuel

L'objectif principal de l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac est d'obtenir l'abstinence totale de l'usage du tabac et le maintien de l'abstinence à long terme.

Le dépistage individuel de la consommation de tabac et le conseil d'arrêt doivent être systématique.

Tous les professionnels de santé en contact avec la population devraient s'impliquer dans l'aide à l'arrêt du tabac.

Il est recommandé que tous les patients soient questionnés sur leur consommation de tabac de façon systématique et que leur statut de consommation soit renseigné de façon régulière.

Chez les fumeurs, il est recommandé de dépister d'éventuelles maladies associées à la consommation de tabac (BPCO, insuffisance respiratoire, insuffisance coronarienne, maladie vasculaire).

► Prise en charge dans la population générale

Les recommandations concernent les usagers de tabac en demande d'aide thérapeutique. Il est recommandé que l'aide à l'arrêt du tabac s'effectue dans le cadre de consultations dédiées, spécifiquement consacrées à cette prise en charge, quel que soit le professionnel.

La prise en charge comporte :

- un accompagnement par un professionnel de santé : soutien psychologique, conseil, thérapies cognitivo-comportementales (TCC),
- et un traitement médicamenteux si nécessaire

Les TNS sont le traitement médicament de première intention.

La varénicline et le bupropion sont recommandés en seconde intention.

Les traitements médicamenteux sont recommandés pour soulager les symptômes de sevrage, réduire l'envie de fumer et prévenir les rechutes.

L'entretien analysant la motivation, le soutien téléphonique et l'auto-soutien y compris internet, sont des traitements recommandés en première intention.

Les patients avec une BPCO ou une maladie cardio-vasculaire : patients exposés à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle) et patients

²⁶ HAS, Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours » ont été mises à jour en octobre 2014. Les recommandations de bonne pratique, 2014.

présentant des antécédents de maladie cardio-vasculaire, nécessitent un conseil et une prise en charge renforcés dès le diagnostic de la condition/maladie.

► **Prise en charge du sevrage tabagique dans le cadre d'une BPCO²⁷**

L'arrêt du tabac est l'objectif prioritaire quel que soit le stade de la maladie des patients atteints de BPCO et doit être mis en place sans délai. Les patients ayant une BPCO nécessitent un conseil et une prise en charge renforcée dès le diagnostic. Ces patients ont le plus souvent une dépendance tabagique qui doit être prise en charge systématiquement, quel que soit le degré de motivation du patient. Les médicaments recommandés dans le traitement systématique de l'arrêt du tabac sont les substituts nicotiques en première intention et la varénicline en seconde intention, associée à une thérapie cognitivo-comportementale.

Selon la Société de Pneumologie de Langue Française²⁸, l'arrêt du tabagisme, principale mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire, est un objectif prioritaire, quel que soit le stade de la maladie.

► **Prise en charge du sevrage tabagique dans le cadre d'une maladie cardio-vasculaire**

Selon les recommandations de la HAS concernant les accidents vasculaires²⁹, l'objectif de prévention secondaire est d'éviter la survenue de complications, de récurrence et de décès précoces. Elle associe des modifications du mode de vie, des mesures hygiéno-diététique et des traitements médicamenteux. Le sevrage tabagique représente à ce titre une intervention à toutes les étapes de prise en charge du risque cardio-vasculaire.

Le tabagisme est un facteur de risque important et indépendant de maladie cardiovasculaire et tous les tabagismes, y compris l'exposition au tabagisme environnemental, doit être évité chez tous les patients atteints de maladie cardio-vasculaire³⁰.

► **Place du médicament**

CHAMPIX est un moyen supplémentaire du sevrage tabagique qui peut être utilisé en seconde intention, après échec des stratégies comprenant des substituts nicotiques.

Cette spécialité est à réserver aux sujets ayant une forte dépendance au tabac (score au test de Fagerström ≥ 7). Elle peut être utilisée chez les sujets atteints de BPCO ou de maladies cardio-vasculaires, mais aussi dans la population générale où elle a montré son efficacité.

Le patient doit fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de CHAMPIX doit habituellement débiter 1 à 2 semaines avant cette date. Les patients doivent être traités par CHAMPIX 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 peut être envisagée.

²⁷ HAS, Bronchopneumopathie chronique obstructive. Guide du parcours de soins, 2014.

²⁸ SPLF, Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge de la BPCO. Revue des Maladies Respiratoires. 2010(27):522-548.

²⁹ HAS, Accident vasculaire cérébral. Guide - Affection de longue durée, 2007.

³⁰ HAS, Maladie coronarienne stable. Guide du parcours de soins, 2015.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Les conséquences directes de la consommation régulière de tabac restent la première cause de mortalité évitable en France : 78 000 décès lui sont attribués chaque année³¹. Le tabagisme passif est aussi responsable de 3 000 à 5 000 morts par an. Le tabagisme est responsable de 25% de l'ensemble des cancers et est un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires. La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est la principale complication respiratoire du tabagisme. Le tabagisme conduit également à doubler le risque d'infections telles que pneumonies à pneumocoques, légionelloses et tuberculoses pulmonaires³².

► Ces spécialités, de par leur action sur l'arrêt de la consommation régulière de tabac, sont à visée préventives de cette morbi-mortalité.

► CHAMPIX a fait la preuve de son efficacité dans l'aide au sevrage tabagique dans la population générale et en particulier dans les populations atteintes de maladies cardio-vasculaires ou de BPCO. Le taux d'abstinence à long terme (1 an) est néanmoins peu élevée. En termes de tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées, les insomnies, les rêves anormaux et les maux de tête. Concernant les effets indésirables graves neuropsychiatriques et cardio-vasculaires, l'ensemble des données n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de ces événements avec la varénicline. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Les traitements de substitution nicotinique sont les médicaments de première intention du sevrage tabagique. CHAMPIX est un moyen supplémentaire de seconde intention du sevrage tabagique. Il doit être réservé aux sujets ayant une forte dépendance tabagique (score au test de Fagerström ≥ 7).

► Intérêt de santé publique

La consommation régulière de tabac est la première cause de mortalité et de morbidité par cancer, maladies cardiovasculaires, BPCO, infections bronchopulmonaires, évitables en France chez les fumeurs eux-mêmes et les fumeurs passifs.

Le nombre de sujets dépendants de cette consommation et ayant une maladie cardiovasculaire ou une BPCO est supérieure au million de personnes.

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques actuelles, un impact sur la réduction de la dépendance tabagique peut être attendu pour la spécialité CHAMPIX. L'impact de cette spécialité 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). De même, en l'absence de donnée, la réduction du recours au système de santé du fait de la spécialité CHAMPIX n'est pas connue.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il est attendu un impact de CHAMPIX sur la santé publique.

³¹ Ribassin-Majed L, Hill C. Trends in tobacco-attitude mortality in France. Eur J Public Health 2015;25(5):824-8

³² Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n°21-22, 2006,30 mai 2006:141-152

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHAMPIX est important dans le sevrage tabagique des sujets ayant une forte dépendance au tabac (score au test de Fagerström ≥ 7), que ces sujets soient atteints de BPCO ou de maladies cardiovasculaires mais également s'ils n'ont pas d'affection particulière.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le sevrage tabagique de la population générale de fumeurs.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité dans la population générale ainsi que chez des sujets atteints de BPCO et chez des sujets atteints de maladies cardio-vasculaires ;
- de la faible quantité d'effet de la varénicline sur le sevrage tabagique à court et long terme, dans une population générale ou chez des sujets ayant une affection particulière ;
- des données de tolérance n'ayant pas mis en évidence d'augmentation du risque des événements neuropsychiatriques de la varénicline par rapport au placebo ;
- de la place en seconde intention dans la stratégie de prise en charge réservée aux sujets fortement dépendants ;

la Commission considère que CHAMPIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie du sevrage tabagique.

011.3 Population cible³³

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 réguliers de 15 ans et plus est estimé à environ 13,3 millions. Le nombre de fumeurs mineurs, exclus de la population éligibles à un traitement par ce produit n'est pas connu.

Parmi les fumeurs réguliers âgés de 15 ans et plus, 17,7 % des fumeurs réguliers ont des signes de dépendance physiologique forte à la nicotine, soit environ 2,35 millions de personnes.

L'envie d'arrêter de fumer concerne 57,6% des fumeurs réguliers âgés de 15 à 75 ans.

En considérant que l'envie d'arrêter de fumer est similaire chez les sujets fortement dépendant, cela représente 1,35 millions de fumeurs.

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

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

³³ Guignard R., Beck F., Richard J-B., Peretti-Watel P. Le tabagisme en France : analyse de l'enquête Baromètre santé 2010. Saint-Denis, Inpes, coll. Baromètres santé.

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Recommandation particulière :

La Commission souhaite que le remboursement des substituts nicotiques soit mis en cohérence avec sa recommandation d'inscription de CHAMPIX sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

ANNEXE 1

Études publiées dans des revues à comité de lecture - EI neuropsychiatriques et cardio-vasculaires de la varénicline (2010-2015)

Référence de l'étude	Type d'étude	Financement
Événements neuropsychiatriques graves		
Augmentation des troubles psychiatriques avec la varénicline		
Moore - Plos one. 2011	Étude de cohorte	Non connu
Pas d'augmentation des troubles psychiatriques avec la varénicline		
Gunnell - BMJ. 2009	Étude de cohorte	Publication indépendante
Tonstad - Drug Saf. 2010	Méta-analyse	Pfizer
Garza - Biol Psychiatry. 2011	Étude clinique	Pfizer (Étude A3051115)
Williams - J Clin Psychiatry. 2012	Étude clinique	Pfizer (Étude A3051072)
Meyer - Addiction. 2013	Étude de cohorte	Publication indépendante
Pasternak - Addiction. 2013	Étude de cohorte	Publication indépendante
Gibbons - Am J Psychiatry. 2013	Méta-analyse	Publication indépendante
Anthenelli - Ann Intern Med. 2013 [16]	Étude clinique	Pfizer (Étude A3051122)
Cinciripini - JAMA Psychiatry 2013	Étude clinique	Publication indépendante
Evins - JAMA. 2014	Étude clinique	Publication indépendante
Thomas - BMJ 2015	Étude de cohorte	Publication indépendante
Molero - BMJ 2015	Étude de cohorte	Publication indépendante
Diminution des troubles psychiatriques avec la varenicline		
Thomas - BMJ 2013	Méta-analyse	Publication indépendante
Kotz - Lancet Respir Med 2015	Étude de cohorte	Publication indépendante
Événements cardio-vasculaires graves		
Augmentation des événements CV graves avec la varenicline		
Singh - CMAJ. 2011	Méta-analyse	Publication indépendante
Pas d'augmentation des événements CV graves avec la varenicline		
Prochaska - BMJ. 2012	Méta-analyse	Publication indépendante
Svanström - BMJ. 2012	Étude de cohorte	Publication indépendante
Ware - Am J Ther 2013	Méta-analyse	Pfizer
Mills - Circulation. 2014	Méta-analyse	Publication indépendante
Jennings - European Heart Journal 2014	Étude clinique	Publication indépendante*
Diminution des événements CV avec la varenicline		
Kotz - Lancet Respir Med 2015	Étude de cohorte	Publication indépendante

* Pfizer Grant

ANNEXE 2

Résumé des résultats des études de cohorte et méta-analyses - tolérance neuropsychiatrique et cardio-vasculaire

Auteur (année de publication)	Type d'étude Nombre sujets	Traitement	Critères de jugement	Hazard ratio / odds ratio / risque relatif (IC95%)
Tolérance Neuropsychiatrique				
Gunnell 2009	Étude de cohorte N=80 660	Varenicline vs TNS Bupropion vs TNS	Automutilation fatale ou non V vs TNS B vs TNS Pensées suicidaires V vs TNS B vs TNS Dépression V vs TNS B vs TNS	HR = 1,12 [0,67-1,88] HR = 1,17 [0,59-2,32] HR = 1,43 [0,53-3,85] HR = 1,20 [0,28-5,12] HR = 0,88 [0,77-1,00] HR = 0,91 [0,77-1,07]
Tonstad 2010	Méta-analyse de 10 études N=5 096	Varenicline vs Placebo	Troubles psychiatriques (autres que troubles du sommeil)	RR = 1,2 [0,86-1,22]
Moore 2011	Étude de cohorte N=17 290	Varenicline vs TNS et bupropion Bupropion vs TNS	EI neuropsychiatriques V vs TNS B vs TNS V vs B	OR = 8,4 [6,8-10,4] OR = 2,9 [2,3-2,7] OR = 2,9 [2,5-3,4]
Gibbons & Mann 2013	Méta-analyse de 17 études N=8 027	Varenicline vs Placebo	Comportement/idées suicidaires Dépression Agression/ Agitation	OR = 0,57 [0,23-1,38] OR = 1,01 [0,68-1,52] OR = 1,27 [0,85-1,92]
Meyer 2013	Étude de cohorte N=21 628	Varenicline vs TNS	Hospitalisations neuropsychiatriques	HR = 1,14 [0,56-2,34]
Pasternak 2013	Étude de cohorte N=35 870	Varenicline vs Bupropion	EI psychiatriques	HR = 0,85 [0,55-1,30]
Thomas 2013	Étude de cohorte N=119 546	Varenicline vs TNS Bupropion vs TNS	Automutilation fatales ou non V vs TNS B vs TNS Dépression V vs TNS B vs TNS Mortalité toute cause V vs TNS B vs TNS	HR = 0,88 [0,52-1,49] HR = 0,83 [0,30-2,31] HR = 0,75 [0,65-0,87] HR = 0,63 [0,46-0,87] HR = 0,44 [0,30-0,63] HR = 0,39 [0,16-0,95]
Thomas 2015	Méta-analyse de 39 études N=10 761	Varenicline vs Placebo	Dépression Idées suicidaires Suicide et tentative de suicide	OR = 0,96 [0,75-1,22] OR = 0,58 [0,28-1,20] OR = 1,67 [0,33-8,57]
Molero 2015	Étude de cohorte N=69 757	Varenicline vs population suédoise	. Personnes sans trouble psychiatrique Anxiété Troubles de l'humeur Psychoses . Personnes souffrant préalablement d'un trouble psychiatrique Anxiété	HR = 1,41 [0,99-2,00] HR = 1,17 [0,86-1,60] HR = 3,52 [0,81-15,27] HR = 1,23 [1,01-1,51]

Auteur (année de publication)	Type d'étude Nombre sujets	Traitement	Critères de jugement	Hazard ratio / odds ratio / risque relatif (IC95%)
			Troubles de l'humeur Psychoses	HR = 1,31 [1,06-1,63] HR = 0,90 [0,70-1,16]
Kotz 2015	Etude de cohort N=164 766	Varenicline vs TNS Bupropion vs TNS	Cardiopathie ischémique V vs TNS B vs TNS Infarctus cérébral –IM V vs TNS B vs TNS Insuffisance cardiaque V vs TNS B vs TNS Maladie vasculaire périphérique V vs TNS B vs TNS Arythmie V vs TNS B vs TNS Dépression V vs TNS B vs TNS Automutilation V vs TNS B vs TNS	HR = 0,86 [0,76-0,97] HR = 0,59 [0,37-0,93] HR = 0,58 [0,47-0,73] HR = 0,46 [0,24-0,89] HR = 0,64 [0,42-0,98] HR = 0,44 [0,14-1,44] HR = 0,95 [0,73-1,23] HR = 1,62 [0,67-3,92] HR = 0,72 [0,55-0,92] HR = 0,43 [0,21-0,91] HR = 0,65 [0,61-0,68] HR = 0,80 [0,70-0,92] HR = 0,60 [0,48-0,76] HR = 0,90 [0,49-1,68]
Tolérance cardio-vasculaire				
Singh 2011	Meta-analyse de 14 études N=8 216	Varenicline vs Placebo	EIG cardio-vasculaire	OR = 1,72 [1,09-2,71]
Prochaska & Hilton 2012	Meta-analyse de 22 études N=9 232	Varenicline vs Placebo	EIG cardio-vasculaire	RR = 1,40 [0,82-2,39]
Svanström 2010	Etude de cohort N=35 852	Varenicline vs Bupropion	EIG cardio-vasculaire	HR = 0,96 [0,67-1,39]
Ware 2013	Meta-analyse de 15 études N=7 002	Varenicline vs Placebo	EIG cardio-vasculaire (jusqu'à 30 j suivant le traitement)	HR = 1,74 [0,91-3.34]
Mills 2014	Meta-analyse de 63 études N=30 508	Varenicline vs Placebo et TNS Bupropion vs Placebo, Varenicline et TNS TNS vs Placebo	MACE (Major Adverse Cardio- vasculaire Events) TNS vs P B vs P V vs P B vs V B vs TNS V vs TNS	RR = 1.95 (0.92–4.30) RR = 0.45 (0.21–0.85) RR = 1.34 (0.66–2.66) RR = 0.33 (0.16–0.87) RR = 0.23 (0.08–0.63) RR = 0.67 (0.26–1.90)

V : varénicline ; B : bupropion ; P : placebo