



CHAMPIX : depuis mai dernier, une copie à revoir

Dr Dominique TRIVIAUX

17 octobre 2017



CENTRE HOSPITALIER
Saint Joseph • Saint Luc



Remboursement du CHAMPIX (27/04/17)



27 avril 2017

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 36 sur 172

CHAMPIX est indiqué dans le sevrage tabagique, en seconde intention, après échec des stratégies comprenant des substituts nicotiques chez les adultes ayant une forte dépendance au tabac (score au test de Fagerström supérieur ou égal à 7)

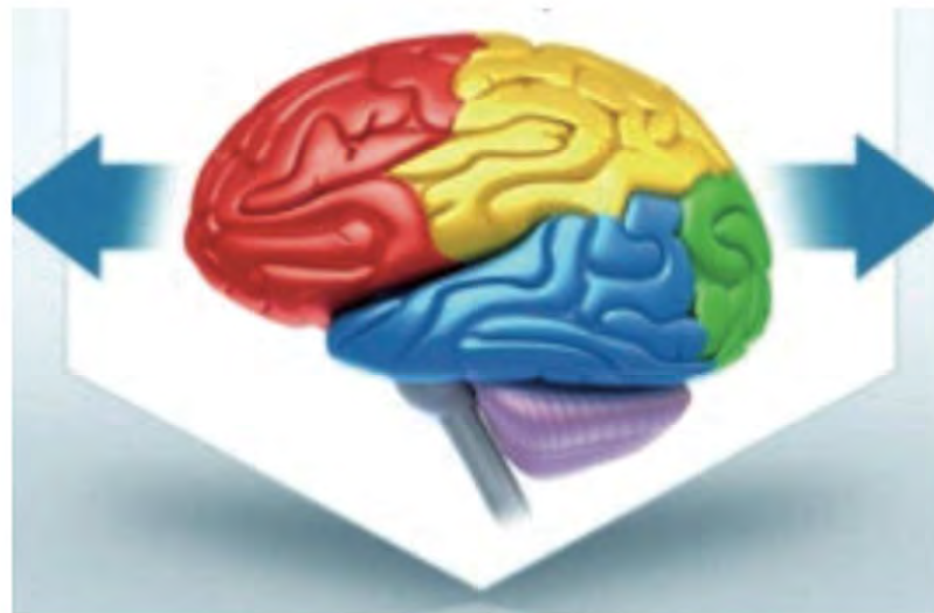
Mécanisme d'action du CHAMPIX



Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques $\alpha 4\beta 2$

Effet agoniste partiel

Soulage les symptômes du besoin impérieux et de manque



Effet antagoniste en présence de nicotine

Réduit les effets de récompense et de renforcement du tabagisme

Efficacité du CHAMPIX



OR IC 95%	Placebo	TSN en monothérapie			TSN combinaison	Bupropion
		Patchs	Gommes	Autres		
TNS	1,84 IC95%: 1,71-1,99					
Bupropion	1.82 IC 95% : 1.60 -2.06	0.99 IC 95% : 0.86 to 1.13				
Varénicline	2.88 IC 95% 2.40 -3.47	1.57 IC 95% : 1.29 -1.91			1.06 IC 95% : 0.75 -1.48	1.59 IC 95% : 1.29 -1.96
		1.51 IC 95% : 1.22 -1.87	1.72 IC 95% : 1.38-2.13	1.42 IC 95% 1.12 -1.79		

Retour sur une saga...



2008 - MHRA - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

**Drug Safety
Update**

[Return to contents](#)

Volume 2, Issue 4 November 2008 from MHRA and CHM

Page 2

Varenicline: adverse psychiatric reactions, including depression

Keywords: varenicline, Champix, smoking cessation, depression, suicide, suicidal

Psychiatric disorders are the most commonly reported suspected adverse reactions for varenicline in the UK. Depression and suicide-related events have been reported in patients using varenicline who are trying to stop smoking. Patients who are taking varenicline who develop suicidal thoughts or who develop agitation, depressed mood, or changes in behaviour that are of concern for the doctor, patient, family, or caregiver should stop their treatment and contact their doctor immediately

Retour sur une saga...



2009 - FDA - US Food and Drug Administration.



Information for Healthcare Professionals: Varenicline (marketed as Chantix) and Bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics)

FDA ALERT [7/1/2009]:

FDA has required the manufacturers of the smoking cessation aids varenicline (Chantix) and bupropion (Zyban and generics) to add new *Boxed Warnings* and develop patient Medication Guides highlighting **the risk of serious neuropsychiatric symptoms** in patients using these products. These symptoms include changes in behavior, hostility, agitation, depressed mood, suicidal thoughts and behavior, and attempted suicide. The same changes to the prescribing information and Medication Guide for patients will also be required for bupropion products (Wellbutrin and generics) that are indicated for the treatment of depression and seasonal affective disorder.

Retour sur une saga...



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAS Avis de la commission de Transparence 24 juin 2009



2009 – France

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

Conclusion

- *« 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 ».*
- *Maintien d'un SMR important*

Retour sur une saga...



Le Champix, médicament de sevrage tabagique, accusé de provoquer des états suicidaires

Plus de 1 200 plaintes ont été déposées aux Etats-Unis contre les effets secondaires du Champix, commercialisé en France sous le nom de Champix. La revue médicale "Prescrire" constatait dès 2008 que les notifications d'effets indésirables s'accumulaient sur le médicament.

Tabac : le Champix ne sera plus remboursé par la Sécu

Ce médicament, prescrit pour le sevrage tabagique et commercialisé en France depuis 2007, est suspecté de provoquer des troubles de l'humeur et des idées suicidaires.

Le Monde.fr avec AFP | 31.05.2011 à 16h32 • Mis à jour le 31.05.2011 à 17h47



Que dit la littérature ?



Neuropsychiatriques

Non: 13/15

- **Oui**
 - Moore TJ et al.*** Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. Plos one. 2011;6(11):e27016.
 - Moore TJ et al.*** Prescription drugs associated with reports of violence towards others. Plos one. 2010;5(12):e15337.
- **Non**
 - Tonstad et al.** Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. Drug Saf. 2010 Apr 1;33(4):289-301.
 - Gunnell et al.** Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. BMJ. 2009;339:b3805.
 - Garza 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 Feb 2;69(11):1075-82.
 - Williams 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 May;73(5):654-60
 - Meyer et al.** Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. Addiction. 2013 Jan;108(1):203-10.
 - Pasternak et al.** Use of varenicline versus bupropion and risk of psychiatric adverse events. Addiction. 2013 ;108(7):1336-43.
 - Gibbons & Mann** Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. Am J Psychiatry. 2013 Dec 1;170(12):1460-7
 - Anthenelli 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
 - Cinciripini 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;70:522-33.
 - Thomas et al.** Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study BMJ 2013;347:f5704
 - Evins et al.** Treatment With Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial . JAMA. 2014;311(2):145-154
 - Molero et al.** Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. BMJ 2015;351:h2388
 - Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OC, West R, Sheikh A.** Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2015 Sep 4. pii: S2213-2600(15)00320-3.

Cardiovasculaires

Non: 5/6

- **Oui**
 - Singh et al.*** Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2011 Jul 4;183(12):1359-66.
- **Non**
 - Prochaska & Hilton** Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344:e2856.
 - Svanström et al.** Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. BMJ. 2012 Nov 8;345:e7176. doi: 10.1136/bmj.e7176
 - Mills et al.** Cardiovascular Events Associated With Smoking Cessation Pharmacotherapies: A Network Meta-Analysis. Circulation. 2014; 129(1):28-41, January 7
 - Sterling et al.** Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2016 Feb 22;5(2). pii: e002849. doi: 10.1161/JAHA.115.002849.
 - Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OC, West R, Sheikh A.** Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2015 Sep 4. pii: S2213-2600(15)00320-3.

**Publications
(journaux à comité de
lecture)
sur effets indésirables
de la varénicline**

Publication totalement indépendante

Financement inconnu ou partiellement connu

Financement entier ou partiel par le fabricant

Etude EAGLES



THE LANCET

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

Robert M Anthenelli, Neal L Benowitz, Robert West, Lisa St Aubin, Thomas McRae, David Lawrence, John Ascher, Cristina Russ, Alok Krishen, A Eden Evins

[Volume 387, No. 10037](#), p2507–2520, 18 June 2016

Etude EAGLES

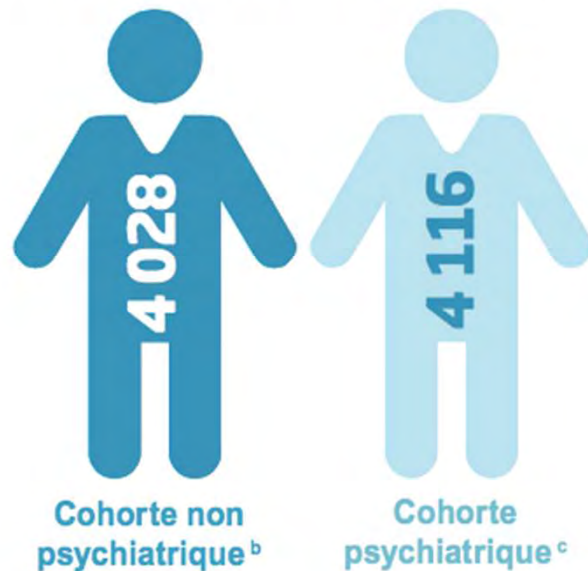
Design



Etude randomisée, en double aveugle, active et contrôlée, comparant la **sécurité neuropsychiatrique** et l'efficacité de **3 médicaments** pour le sevrage tabagique chez des fumeurs **avec ou sans troubles psychiatriques**

8 144

Fumeurs âgés de 18 à 75 ans ^a



Patients présentant un antécédent psychiatrique, selon le DSM IV--TR : un épisode dépressif majeur, un trouble bipolaire, des troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, état de stress post traumatique, trouble obsessionnel compulsif, phobie sociale, trouble anxieux généralisé), des troubles psychotiques (schizophrénie, trouble schizoaffectif), un trouble borderline de la personnalité

(a) Patients fumant 10 cigarettes par jour ou plus dans l'année précédente avec une concentration de monoxyde de carbone > 10 ppm³
(b) Patients n'ayant pas d'antécédent psychiatrique (troubles axes I et II selon le DSM IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)³
(c) Patients présentant selon le DSM IV-TR un trouble de l'humeur incluant un épisode dépressif majeur, un trouble bipolaire, des troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, état de stress post traumatique, trouble obsessionnel compulsif, phobie sociale, trouble anxieux généralisé), des troubles psychotiques (schizophrénie, trouble schizoaffectif), un trouble borderline de la personnalité³

Etude EAGLES

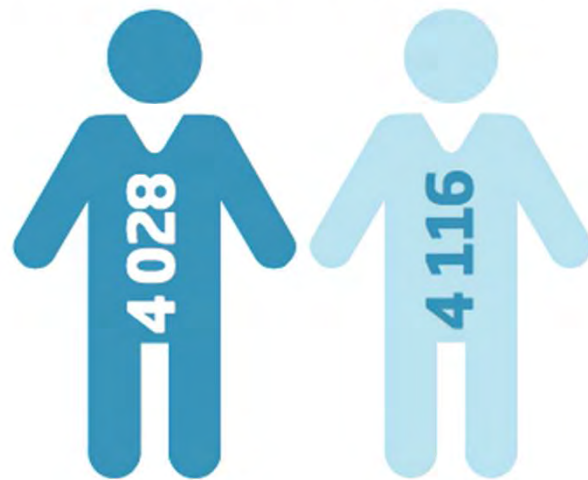
Design



Etude randomisée, en double aveugle, active et contrôlée, comparant la **sécurité neuropsychiatrique** et l'efficacité de **3 médicaments** pour le sevrage tabagique chez des fumeurs **avec ou sans troubles psychiatriques**

8 144

Fumeurs âgés de 18 à 75 ans ^a



Cohorte non psychiatrique ^b

Cohorte psychiatrique ^c

4 groupes de traitement

Varénicline
1 mg x2/j

Bupropion
150 mg x2/j

Patch à la nicotine
21 mg/j

Placebo

« Triple placebo » : les 3 traitements actifs sont donnés en aveugle

Durée de l'étude

12 semaines de traitement

+ 12 semaines de suivi sans traitement

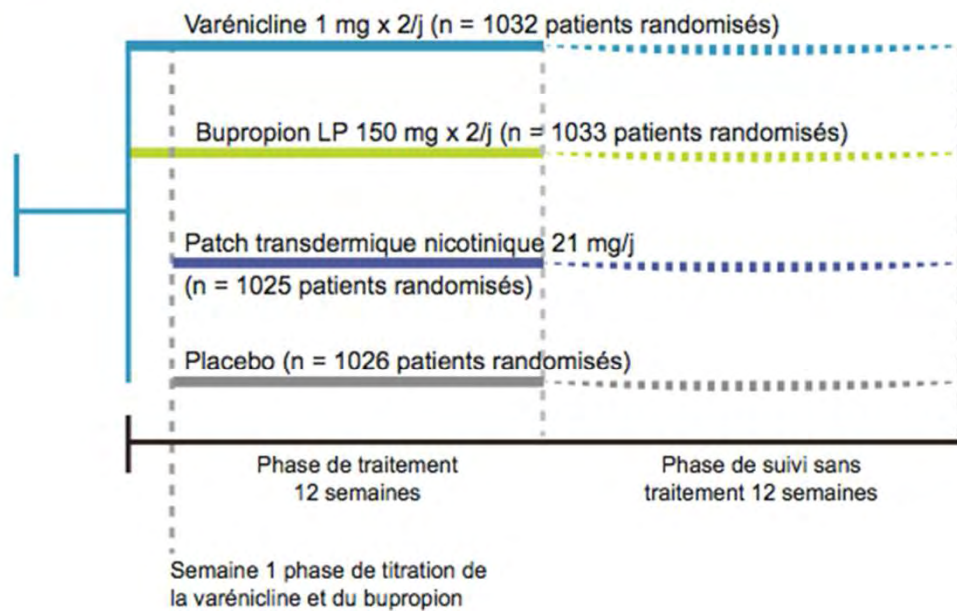
(a) Patients fumant 10 cigarettes par jour ou plus dans l'année précédente avec une concentration de monoxyde de carbone > 10 ppm³
(b) Patients n'ayant pas d'antécédent psychiatrique (troubles axes I et II selon le DSM IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)³
(c) Patients présentant selon le DSM IV-TR un trouble de l'humeur incluant un épisode dépressif majeur, un trouble bipolaire, des troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, état de stress post traumatique, trouble obsessionnel compulsif, phobie sociale, trouble anxieux généralisé), des troubles psychotiques (schizophrénie, trouble schizoaffectif), un trouble borderline de la personnalité³

Etude EAGLES

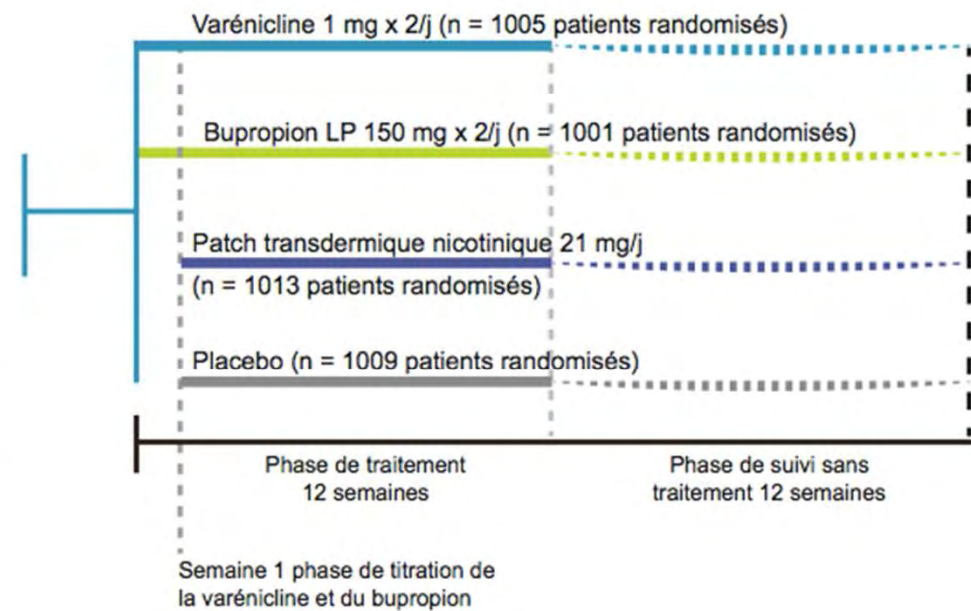
Design



COHORTE PSYCHIATRIQUE (4116 patients randomisés)



COHORTE NON PSYCHIATRIQUE (4028 patients randomisés)





Critère principal de sécurité :

- Survenue des événements indésirables neuropsychiatriques (NPS) combinés suivants : épisodes sévères d'anxiété, de dépression, de sensation anormale ou d'hostilité et/ou épisodes sévères ou modérés d'agitation, d'agressivité, de délire, d'hallucinations, d'intention d'homicide, de manie, de panique, de paranoïa, de psychose, idées ou comportements suicidaires ou suicide *versus* placebo



Critère principal de sécurité :

- Survenue des événements indésirables neuropsychiatriques (NPS) combinés suivants : épisodes sévères d'anxiété, de dépression, de sensation anormale ou d'hostilité et/ou épisodes sévères ou modérés d'agitation, d'agressivité, de délire, d'hallucinations, d'intention d'homicide, de manie, de panique, de paranoïa, de psychose, idées ou comportements suicidaires ou suicide *versus* placebo

Critère principal d'efficacité :

- Taux d'abstinence continue sur 4 semaines au cours des semaines 9 à 12 évalué par la mesure d'un taux de monoxyde de carbone expiré ≤ 10 ppm de la varénicline et du bupropion comparés au placebo (comparaisons entre groupes de traitements actifs et comparaison entre patch à la nicotine et placebo réalisés en analyse secondaire)



Critères secondaires de sécurité :

- Survenue individuellement de chacun des 16 composants du critère principal de sécurité
- Sous-ensemble des événements indésirables du critère composite principal d'intensité sévère
- Scores d'évaluation à différentes échelles : échelle HADS d'anxiété et de dépression (Hospital Anxiety and Depression Scale), échelle de Columbia-Suicide-Severity Rating Scale (C-SSRS) des idées et/ou comportements suicidaires
- Survenue de n'importe quel événement indésirable



Critères secondaires de sécurité :

- Survenue individuellement de chacun des 16 composants du critère principal de sécurité
- Sous-ensemble des événements indésirables du critère composite principal d'intensité sévère
- Scores d'évaluation à différentes échelles : échelle HADS d'anxiété et de dépression (Hospital Anxiety and Depression Scale), échelle de Columbia-Suicide-Severity Rating Scale (C-SSRS) des idées et/ou comportements suicidaires
- Survenue de n'importe quel événement indésirable

Critères secondaires d'efficacité :

- Taux d'abstinence continue confirmée par la mesure du monoxyde de carbone expiré ≤ 10 ppm au cours des semaines 9 à 24
- Prévalence ponctuelle de l'abstinence sur sept jours lors de chaque visite d'évaluation

Etude EAGLES *Résultats critères primaires sécurité*



ENSEMBLE DES 2 COHORTES	Varénicline	Bupropion	Patch à la nicotine	Placebo
Événements indésirables NPS combinés	4,0 % (n/N = 80/2016)	4,5 % (n/N = 90/2006)	3,9 % (n/N = 78/2022)	3,7 % (n/N = 74/2014)

COHORTE NON PSYCHIATRIQUE	Varénicline	Bupropion	Patch à la nicotine	Placebo
Événements indésirables NPS combinés (%)	1,3 % (n/N = 13/990)	2,2 % (n/N = 22/989)	2,5 % (n/N = 25/1006)	2,4 % (n/N = 24/999)
Différence de risque <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-1,28 (-2,40 ; -0,15) -	-0,08 (-1,37 ; 1,21) NS**	-0,21 (-1,54 ; 1,12) NS**	

COHORTE PSYCHIATRIQUE	Varénicline	Bupropion	Patch à la nicotine	Placebo
Événements indésirables NPS combinés (%)	6,5 % (n/N = 67/1026)	6,7 % (n/N = 68/1017)	5,2 % (n/N = 53/1016)	4,9 % (n/N = 50/1015)
Différence de risque <i>versus</i> placebo (IC 95%)	1,59 (-0,42 ; 3,59) NS**	1,78 (-0,24 ; 3,81) NS**	0,37 (-1,53 ; 2,26) NS**	

Etude EAGLES

Résultats critère primaire sécurité



ENSEMBLE DES 2 COHORTES	Varénicline	Bupropion	Patch à la nicotine	Placebo
Événements indésirables NPS combinés	4,0 % (n/N = 80/2016)	4,5 % (n/N = 90/2006)	3,9 % (n/N = 78/2022)	3,7 % (n/N = 74/2014)

Etude EAGLES

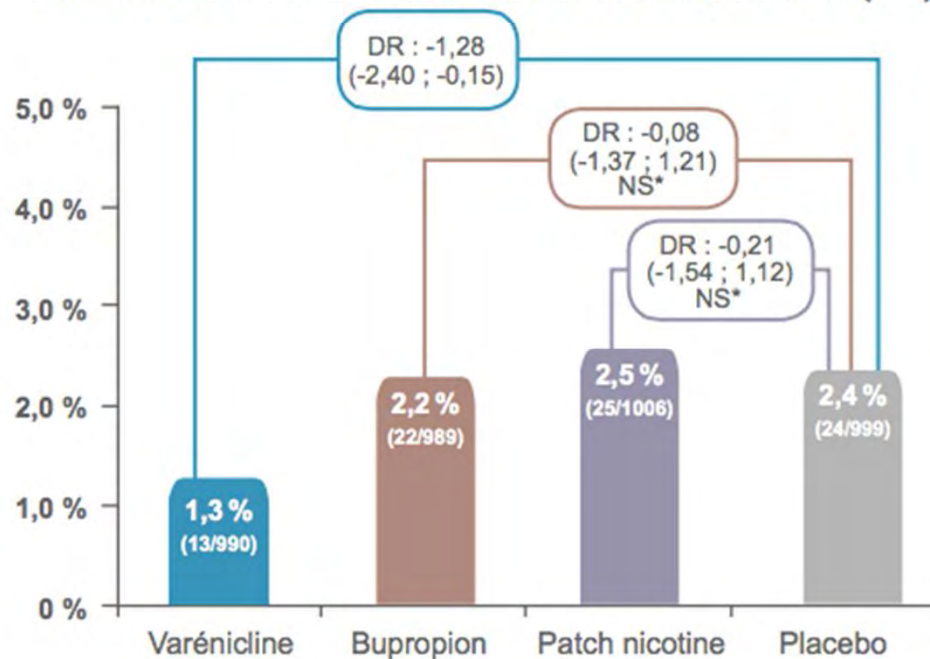
Résultats critère primaire sécurité



ENSEMBLE DES 2 COHORTES	Varénicline	Bupropion	Patch à la nicotine	Placebo
Événements indésirables NPS combinés	4,0 % (n/N = 80/2016)	4,5 % (n/N = 90/2006)	3,9 % (n/N = 78/2022)	3,7 % (n/N = 74/2014)

COHORTE NON PSYCHIATRIQUE (N = 3984)

Nombre d'événements indésirables NPS combinés % (n/N)



DR : Différence des risques (IC 95%)

* NS : Non significatif, # PSN=Produit de substitution nicotinique en patch