

## **Evaluation des commentaires du demandeur et des réponses aux questions posées dans le rapport 60 par la Commission de Remboursement des Médicaments**

Le demandeur a plusieurs remarques sur le rapport d'évaluation jour 60. Il s'agit, pour l'essentiel, des points suivants :

1° Le rapport mentionne que les études européennes 101497 et 130939 sont toutes les deux négatives d'un point de vue clinique. Le demandeur n'est pas d'accord sur ce point. Il mentionne « En ce qui concerne la pertinence clinique d'une différence par rapport au placebo de 2.5 points pour le Wellbutrin ( $p = 0,006$ ) et de 3,6 points pour la venlafaxine ( $p < 0,001$ ) dans l'étude 101497, il faut préciser que cette apparence de faible différence est à remettre dans le contexte d'une forte amélioration globale de l'état dépressif dans les 3 groupes (une diminution de 16 à 17 points pour une valeur de base de 30) et ajouter que ce critère ne produit jamais de différence spectaculaire comme en témoigne le groupe venlafaxine contrôle. De fait, le critère clinique de rémission est, bien que présenté comme élément d'évaluation secondaire, celui qui permet généralement de juger de l'efficacité d'un traitement actif par rapport au bras placebo. »

Le demandeur rappelle les résultats positifs du bupropion XL qui ont été observés dans l'étude 101497 en termes de répondeurs et de diminution de la sévérité sur base de l'échelle d'évaluation CGI (Clinical Global Impression). Il souligne également les bénéfices significatifs en ce qui concerne le critère de type health outcome dans cette même étude.

Enfin, si l'on envisage à la fois l'efficacité et les effets indésirables, les impacts du bupropion et de la venlafaxine sont comparables.

### **Commentaire de l'expert interne :**

**La remarque du demandeur concernant la pertinence clinique des résultats de l'étude 101497 est correcte. Les résultats d'efficacité sur le critère d'évaluation primaire étaient significatifs d'un point de vue statistique et clinique dans l'étude 101497 : ils ne l'étaient pas dans l'étude 130939. Il sera tenu compte de cet élément dans le chapitre relatif à la valeur thérapeutique de Wellbutrin XR. Les autres commentaires concernent des critères d'évaluation secondaires.**

2° Le demandeur a également formulé un commentaire sur la phrase suivante extraite du rapport d'évaluation : « Enfin, il y a lieu de noter l'impossibilité de déterminer la posologie optimale du bupropion XR sur base des éléments disponibles dans les études européennes ». La position de la firme sur ce point est reprise dans sa réponse à l'une des questions posées par la Commission – Voir plus loin.

3° « Wellbutrin XR n'est pas indiqué dans l'anxiété. Ceci est un inconvénient par rapport à certains autres antidépresseurs qui ont cette indication ». Le demandeur estime qu'il s'agit plutôt d'un avantage en terme d'utilisation et d'évaluation économique de son emploi.

4° « Contrairement à certaines alternatives, Wellbutrin XR n'est pas disponible en grands conditionnements, moins chers pour l'INAMI et dont l'utilisation devrait se limiter à un renouvellement de prescription lors d'un même traitement. » Cette observation est également valable pour la plupart des antidépresseurs non génériques tels qu'Efexor Exel, Cymbalta,... ; quant au Spiralexa, il sera disponible en grand conditionnement (56 comprimés) à partir du 1/9/2007, soit près de 4 ans et demi après le remboursement de 28 comprimés.

5° Impact budgétaire : le demandeur confirme que 30% des patients recevront une dose de 300 mg/jour. Cette estimation est basée sur les résultats des études cliniques ainsi que sur la dose journalière moyenne de Wellbutrin XR aux USA qui est de 252 mg, alors que des doses jusqu'à 450 mg/jour sont autorisées, ce qui n'est pas le cas en Europe. Le demandeur évalue la dose journalière moyenne qui sera utilisée en Belgique à 195 mg. Il souhaite également faire remarquer que les doses enregistrées pour la venlafaxine vont jusqu'à 375 mg/jour en cas de dépression sévère, alors qu'elles étaient limitées à 150 mg/jour dans le bras comparateur des études européennes ; cette possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 375 mg/jour en augmente considérablement les coûts.

Le rapport mentionne que « le traitement de l'anxiété est une des indications d'Efexor Exel, ce qui n'est pas le cas pour Wellbutrin XR. Ceci représente une restriction importante vu que les troubles anxieux sont fréquemment associés à la dépression. » Le demandeur précise que le traitement de l'anxiété est aussi une indication des SSRIs et que dès lors le remplacement des SSRIs par Wellbutrin XR n'est pas certain non plus pour les mêmes motifs.

Enfin, le prix proposé pour Wellbutrin est moins élevé par rapport à la venlafaxine (-10%).

Pour conclure, le demandeur estime que l'impact budgétaire qu'il a calculé est le reflet de ce qui pourrait se passer en pratique.

#### Résumé des réponses du demandeur aux questions posées par la Commission :

1° Il persiste des incertitudes quant au dosage optimal du Bupropion XR.

Quel était le pourcentage de patients traités à la dose de 150 mg et de 300 mg/jour à la 8<sup>ème</sup> semaine dans les deux études européennes ? *27% dans l'étude 101497 et 39 % dans l'étude 130939.*

Existe-t-il une relation entre la dose et l'efficacité de Wellbutrin XR ? *Les études n'ont pas mis en évidence de relation entre la dose et l'efficacité de Wellbutrin XR.*

Entre la dose et la fréquence/nature des effets secondaires ? *Il n'y a pas de relation entre la dose et les effets indésirables.*

Quelle est la position de la firme concernant le dosage optimal de Wellbutrin XR ?

*Une dose optimale n'a pas été établie dans les essais cliniques. La dose recommandée est de 150 mg/jour ; en cas de nécessité la dose peut être portée à 300 mg par jour qui est la dose maximale journalière.*

2° Il y a-t-il un risque de voir se développer une hypertension artérielle pulmonaire après administration prolongée de Wellbutrin ? *Après vérification des PSURs, un nombre extrêmement limité de cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été mentionnés au cours de la surveillance post marketing du bupropion (toutes indications confondues : dépression avec le Wellbutrin et cessation tabagique avec le Zyban). Aucune relation de cause à effet n'a été établie en ce qui concerne le risque d'apparition d'hypertension artérielle pulmonaire lors de l'utilisation prolongée de Wellbutrin XR. Par ailleurs, le bupropion a montré un profil de sécurité cardio-vasculaire favorable tant dans les essais cliniques que dans le suivi post-marketing.*

3° Wellbutrin XR a été comparé à la venlafaxine XR dans des études d'une durée de 8 semaines. Les résultats de l'étude 130939 montrent que le bénéfice apporté par la venlafaxine XR est significativement plus grand. L'effet de Wellbutrin a-t-il été comparé à long terme avec la venlafaxine XR ou avec d'autres antidépresseurs? *La réponse apportée par le demandeur est négative.*