

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
9 februari 2007

Uw kenmerk

Datum  
25 april 2007

Ons kenmerk  
PAK/27023053

Behandeld door  
dr. M.H.J. Eijgelshoven

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 54

Onderwerp  
GVS beoordeling bupropion (Wellbutrin XR®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 9 februari 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren van bupropion (Wellbutrin XR®) met gereguleerde afgifte. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 07/16 bupropion XR (Wellbutrin XR®) bij depressie dat als bijlage is toegevoegd.

Bupropion (Wellbutrin XR®) met gereguleerde afgifte is geregistreerd voor de behandeling van depressieve episodes. Naast deze extended-release (XR) vorm is ook de sustained-release (SR) vorm van bupropion vanaf 1999 in Nederland als Zyban® geregistreerd. Deze vorm van bupropion heeft als indicatie "hulpmiddel voor het stoppen met roken". Zyban® is niet opgenomen in het Geneesmiddelvergoedingssysteem (GVS). De huidige aanvraag voor opname in het GVS betreft het product Wellbutrin XR® en heeft alleen betrekking op de behandeling van depressie.

Naar het oordeel van de CFH is bupropion (Wellbutrin XR®) onderling vervangbaar met niet-tricyclische antidepressiva en kan daarmee worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep 2N06ABAO met een standaarddosis van 300 mg.

Echter op grond van artikel 2.8 tweede lid onder d van het Besluit zorgverzekering omvat farmaceutische zorg geen geneesmiddelen die gelijkwaardig of nagenoeg gelijkwaardig zijn aan enig niet aangewezen geneesmiddel. Aangezien Wellbutrin XR® gelijkwaardig is aan het niet aangewezen Zyban® kan het CVZ niet anders concluderen dan dat Wellbutrin XR® niet kan worden aangewezen. Bij de vormgeving van de zorgverzekeringswetgeving heeft het CVZ gewezen op mogelijke consequenties van de wijziging van artikel 2.8.

Los van bovengenoemde conclusie wijst het CVZ erop dat er mogelijk nog andere, beleidsmatige, aspecten zijn die relevant kunnen zijn bij de besluitvorming over opname van dit geneesmiddel in het verzekerde pakket. Deze zijn echter niet door het CVZ verkend vanwege de genoemde wettelijke uitsluiting.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/16**

### **bupropion XR (Wellbutrin XR®) bij depressie**

Op 25 april 2007 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

27003726

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

|   |        |   |
|---|--------|---|
| 1 | 1.     | Inleiding                                       |
| 1 | 2.     | Nieuwe toedieningsvorm                          |
| 1 | 2.a.   | bupropion (Wellbutrin XR®)                      |
| 1 | 2.a.1. | Voorstel fabrikant                              |
| 1 | 2.a.2. | Beoordeling opname in het GVS                   |
| 1 | 2.a.3. | Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid |
| 2 | 2.a.4. | Conclusie onderlinge vervangbaarheid            |
| 3 | 2.a.5. | Standaarddosering                               |
| 3 | 2.a.6. | Conclusie plaats in het GVS                     |
| 3 | 2.a.7. | Literatuur                                      |

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 9 februari 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Wellbutrin XR®

# 1. Inleiding

In de brief van 9 februari 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Wellbutrin XR®.

## 2. Nieuwe toedieningsvorm

### 2.a. bupropion (Wellbutrin XR®)

#### Samenstelling

Tablet met gereguleerde afgifte 150 mg, 300 mg.

#### Geregistreeerde indicatie

De behandeling van depressieve episoden.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

Plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

#### 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor vergelijking komen de niet-tricyclische antidepressiva (waaronder de SSRI's zoals paroxetine en andere de niet-tricyclische antidepressiva zoals mirtazapine, duloxetine, venlafaxine en trazodon) in aanmerking. De niet-tricyclische middelen zijn opgenomen op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp in cluster 2N06ABAO. Verder kan worden vergeleken met tricyclische antidepressiva. Bupropion heeft de ATC-code N07BA02; dit is de code voor de groep van de middelen voor nicotine afhankelijkheid, waarin de nicotinekauwgum is opgenomen. In Nederland is bupropion SR (Zyban®) op de markt als hulpmiddel bij stoppen met roken, maar dit preparaat is niet in het GVS opgenomen; zie CFH-rapport 00/10 over amfebutamon (Zyban®). Middelen bij de behandeling van nicotineverslaving zijn sinds 1994 uitgesloten van vergoeding.

#### 2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### Gelijksoortig indicatiegebied

Sommige niet-tricyclische antidepressiva, zoals de SSRI's, en tricyclische antidepressiva, zoals clomipramine, zijn geregistreerd voor meerdere indicaties dan alleen depressie. Het betreft onder meer paniekstoornis, sociale angststoornis en obsessief compulsieve stoornis. De hoofdindicatie is echter depressie. Binnen de antidepressiva is er geen verschil in het hoofdindicatiegebied.

Conclusie: het indicatiegebied van bupropion XR is binnen het hoofdindicatiegebied depressie gelijksoortig aan dat van andere niet-tricyclische antidepressiva en tricyclische

antidepressiva.

**Gelijke toedieningsweg**

Bupropion is net als de niet-tricyclische antidepressiva en de tricyclische antidepressiva alleen in een orale toedieningsweg beschikbaar

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg ten opzichte van die van de andere antidepressiva.

**Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Bupropion is net als de niet-tricyclische antidepressiva en de tricyclische antidepressiva alleen bestemd voor personen ouder dan 18 jaar.

Conclusie: bupropion XR is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als de andere antidepressiva.

**Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van bupropion XR bij depressie, dat als bijlage is toegevoegd.

De optimale dosering is niet vastgesteld. Net als van de andere antidepressiva kwam in het met bupropion XR uitgevoerde onderzoek bij meer dan de helft de onderzoeken geen statistisch significant verschil tussen bupropion XR en placebo naar voren. Van de in Nederland geregistreerde dosering tot 300 mg per dag lijkt de werkzaamheid geringer dan van venlafaxine XR in lage dosering. Uit de gepubliceerde studies met de IR- en SR-vormen van bupropion XR kwamen geen consistente, statistisch significante verschillen in werkzaamheid ten opzichte van de andere antidepressiva naar voren; in deze onderzoeken werd meestal vergeleken met SSRI's. Voldoende goed opgezet onderzoek waarin in de geregistreerde dosering is vergeleken met een tricyclisch antidepressivum ontbreekt. De werkzaamheid van bupropion XR bij ouderen is niet eenduidig aangetoond.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in verdraagbaarheid en veiligheid met de niet-tricyclische antidepressiva naar voren gekomen. Wel komt bupropion XR uit de onderzoeken naar voren als een middel met een iets ander bijwerkingenprofiel dan de SSRI's. Zo waren er in diverse onderzoeken statistisch significante verschillen in het optreden van seksuele functiestoornissen ten gunste van bupropion XR. In het rapport 'GVS-indeling antidepressiva' wordt aangegeven dat de groep van de niet-tricyclische antidepressiva een niet homogene groep is met duidelijke accentverschillen in de aard en de frequentie van de bijwerkingen. Deze accentverschillen kunnen bepalend zijn voor de individuele keuze van het antidepressivum. De verschillen tussen bupropion XR en de niet-tricyclische antidepressiva zijn echter niet dusdanig van aard dat kan worden gesproken van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

Conclusie: er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen bupropion XR en de niet-tricyclische antidepressiva.

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden

geconcludeerd dat bupropion XR (Wellbutrin XR®) onderling vervangbaar is met de andere niet-tricyclische antidepressiva, zoals de SSRI's, in cluster 2N06ABAO.

#### *2.a.5. Standaarddos*

Bupropion heeft de ATC-code N07BA02; dit is de code voor de groep van de middelen voor nicotine afhankelijkheid, waaronder de nicotinekauwgum. De voor bupropion vastgestelde DDD is 300 mg. Deze DDD valt binnen de in de registertekst genoemde doseringsrange van bupropion XR bij depressie van 150-300 mg. Er zijn geen aanwijzingen overlegd dat WHO op afzienbare tijd voor bupropion XR bij depressie een aparte DDD zal vaststellen. De standaarddos voor bupropion kan worden vastgesteld op 300 mg.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat bupropion XR (Wellbutrin XR®) als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met de niet-tricyclische antidepressiva en kan worden geplaatst in groep 2N06ABAO op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 300 mg worden gehanteerd.

#### *2.a.7. Literatuur*

CFH-rapport 00/10. Amfebutamon (Zyban®), op 25 mei 2000 uitgebracht aan de minister van VWS. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).

CFH-rapport 00/11. GVS-herindeling antidepressiva, op 10 juli 2000 uitgebracht aan de minister van VWS. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).

### **3. Conclusie**

Bupropion XR is onderling vervangbaar met niet-tricyclische antidepressiva. Wellbutrin XR® kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep 2N06ABAO V met een standaarddos van 300 mg.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De plv. Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

J.P. Verduijn, farmaceutisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport bupropion XR (Wellbutrin XR®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel bupropion (Wellbutrin XR®) met gereguleerde afgifte bij depressie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met andere antidepressiva. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Bupropion 'extended release' (XR) is alleen in kortdurend onderzoek onderzocht bij niet-opgenomen patiënten met matig tot ernstige depressie (MADRS gemiddeld 30; HAMD 17 gemiddeld 26-27). De optimale dosering is niet vastgesteld. Net als van de andere antidepressiva kwam in het met bupropion XR (=) uitgevoerde onderzoek bij meer dan de helft de onderzoeken geen statistisch significant verschil tussen bupropion en placebo naar voren. Van de in Nederland geregistreerde dosering tot 300 mg per dag lijkt de werkzaamheid geringer dan van venlafaxine XR in lage dosering. Uit de gepubliceerde studies met de 'immediate release' (=IR)- en 'sustained release' (=SR)-vormen van bupropion in doses tot 300 mg per dag kwamen geen consistente, statistisch significante verschillen in werkzaamheid ten opzichte van andere antidepressiva naar voren; in deze onderzoeken is bupropion meestal vergeleken met SSRI's. Voldoende goed opgezet onderzoek waarin bupropion in de geregistreerde dosering is vergeleken met een tricyclisch antidepressivum ontbreekt.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in verdraagbaarheid en veiligheid met de SSRI's naar voren gekomen. Binnen de niet-tricyclische antidepressiva, is er voor de middelen onderling een verschillend bijwerkingenprofiel. Bij bupropion is er vergeleken met de SSRI's een iets hogere incidentie van hoofdpijn en een lage incidentie van seksuele bijwerkingen. Vergeleken met de tricyclische antidepressiva zijn er minder anticholinerge, antihistaminerge en cardiovasculaire effecten, en minder gewichttoename.

Vergeleken met andere antidepressiva heeft bupropion XR geen specifieke voordelen in toepasbaarheid. Het heeft als nadeel dat het niet is onderzocht bij angststoornissen, dat werkzaamheid bij ouderen (> 65 jaar) niet is vastgesteld, en dat het meer contra-indicaties heeft dan de SSRI's. Het behoort tot de duurste antidepressiva; het is tweemaal zo duur als paroxetine, het nu meest voorgeschreven antidepressivum.

#### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van depressie heeft bupropion wat betreft werkzaamheid en bijwerkingen geen aangetoonde voordelen boven andere antidepressiva. Bij bupropion is er vergeleken met de SSRI's een iets hogere incidentie van hoofdpijn en een lagere incidentie van seksuele bijwerkingen. Het middel is niet onderzocht bij angststoornissen, de werkzaamheid bij ouderen is niet vastgesteld en het heeft meer contra-indicaties dan de SSRI's. In onderzoeken bij therapie-resistente patiënten zijn evenmin voordelen van bupropion in hoge dosering ten opzichte van andere antidepressiva naar voren gekomen.

De werkzaamheid van bupropion in de geregistreerde dosering is niet overtuigend.

### 2. Inleiding

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Geneesmiddel</b>             | Bupropion XR (Wellbutrin XR)  |
| <b>Samenstelling</b>            | Tablet met gereguleerde afgifte 150 mg, 300 mg  |
| <b>Geregistreerde indicatie</b> | Behandeling van depressieve episoden.   |
| <b>Dosering</b>                 | Startdosering is 150 mg eenmaal. De optimale dosering is niet vastgesteld. Indien na vier weken geen verbetering is waargenomen verhogen naar 300 mg eenmaal per dag. |
| <b>Werkingsmechanisme</b>       | Het precieze werkingsmechanisme bij depressie is onbekend.  |



|                       |  |
|-----------------------|--|
|                       | Bupropion remt de heropname van norepinefrine en dopamine.   |
| <b>Bijzonderheden</b> | Bupropion is al vanaf 1999 in Nederland als Zyban geregistreerd als hulpmiddel voor stoppen met roken. |

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Depressieve stoornissen zijn chronische invaliderende stoornissen en worden via diverse classificatiesystemen ingedeeld. De bekendste zijn de DSM IV en de ICD 10. De DSM IV maakt onderscheid tussen de depressieve episode of stoornis (major depression), de dysthyme stoornis en de depressieve stoornis niet anderszins omschreven. De diagnose depressieve episode of stoornis wordt gesteld bij vijf van de negen DSM-IV-symptomen voor depressie, waaronder ten minste depressieve stemming en verlies van interesse, gedurende twee weken<sup>1</sup>. In kortdurende placebogecontroleerde onderzoeken varieert de respons op antidepressiva tussen 40–65% en op placebo 25–55%. In deze onderzoeken gaat het meestal om ambulante patiënten met een matig depressieve stoornis. Herhaling van de behandeling met een ander antidepressivum geeft weer 40–65% resultaat. Zonder behandeling treedt bij ongeveer 80% van de depressies spontaan herstel op binnen één jaar. Globaal gezien is er geen verschil in werkzaamheid tussen de groepen antidepressiva of de individuele stoffen naar voren gekomen. Bij een ernstige depressie, (die soms gedefinieerd wordt als een depressie met melancholische (= vitale) kenmerken, soms als een depressie met een HAMD-score > 25 of > 30, soms als een depressie met psychotische kenmerken en soms als depressie bij opgenomen patiënten) zijn tricyclische antidepressiva (clomipramine, imipramine) werkzaamere gebleken dan de niet-tricyclische antidepressiva (SSRI's, moclobemide en mirtazapine). Ongeveer 60% van de patiënten die reageren op een antidepressivum en daarna een placebo krijgen, blijven in remissie gedurende de volgende twee jaar. Uit onderzoeken die in de meeste gevallen niet langer dan een jaar duurden (sommige duurden 3 jaar) blijkt dat voortzetting van een behandeling met antidepressiva, in de dosering waarop herstel is opgetreden, het risico van een terugkeer van depressie met de helft tot tweederde vermindert (een afname van 41 naar 18%). Dit effect is aangetoond in onderzoeken met tricyclische antidepressiva (amitriptyline, imipramine en nortriptyline) en SSRI's (citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine). Het lijkt onafhankelijk te zijn van de hoogte van het risico op terugkeer van de depressie en de duur van de (onderhoud)behandeling. In de meeste onderzoeken is echter geen onderscheid gemaakt tussen voortgezette behandeling en onderhoudsbehandeling. Het individuele voordeel van onderhoudsbehandeling is afhankelijk van het absolute risico; dit absolute risico blijkt in onderzoek gedurende het eerste jaar tweemaal zo groot als gedurende de twee volgende behandeljaren. Verder neemt de recidiefkans toe naarmate de patiënt vaker een depressieve episode heeft gehad, bij familiale belasting en bij een ernstige depressie.

Bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een geneesmiddel op basis van de ernst van de depressie, co-morbiditeit, de bijwerkingen, ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de tricyclische antidepressiva. Met uitzondering van lithium en mianserine kunnen alle antidepressiva worden beschouwd als standaardmiddelen.

Bij toepassing van antidepressiva is het aan te bevelen zich tot een klein aantal te beperken teneinde daarmee ervaring op te doen. Binnen de tricyclische antidepressiva behoren amitriptyline, imipramine en nortriptyline tot de goedkoopste middelen waarmee veel ervaring is opgedaan. Binnen de SRI's is niet aan een bepaalde vertegenwoordiger de voorkeur gegeven.

De werking wordt pas merkbaar na twee tot zes weken. Wanneer een behandeling goed aanslaat, wordt deze na herstel in een adequate dosering minimaal zes maanden voortgezet om terugval (< 4 maanden) of een recidief (> 4 maanden) te voorkomen<sup>2</sup>.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Voor zijn plaats bij de behandeling van *depressie* kan bupropion XR worden vergeleken met tricyclische antidepressiva of andere antidepressiva. Bij depressie kunnen alle antidepressiva, met uitzondering van lithium en mianserine, worden beschouwd als standaardmiddelen.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB-tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, en Cochrane op 12 januari 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: bupropion AND depression met als inperking met humans en RCT. De fabrikant is gevraagd het dossier met deze resultaten aan te vullen. Een literatuuronderzoek met de zoektermen bupropion AND depression en als specificatie meta-analyses leverde de volgende aanvullingen voor het dossier op: Myers, Baldwin, 2005<sup>3</sup> DS. Antidepressants and their effect on sleep. Hum Psychopharmacol 2005, 20: 533-9.

-Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. Ann Intern Med 2005; 143: 415-26.

- Gartlehner G, Hansen RA, Carey TS et al. Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20: 59-69.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van bupropion XR is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit**

Werkzaamheid: de symptomatische verbetering is gemeten op scoringsschalen voor depressie. Geaccepteerde schalen, die als primair eindpunt worden gebruikt om symptomatische verbetering te bepalen zijn de Hamilton Depression Rating Scale: HAMD, bij voorkeur de versie met 17 vragen ('items') en de Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). De maximale score van de HAMD-17 schaal is 52 punten. Bij een score van <7 wordt de depressie beschouwd als genormaliseerd (remissie)<sup>4</sup>. Tweederde van de HAMD-17-score wordt bepaald door psychologische en gedragssymptomen en slechts een derde van de score door somatische klachten. Ofschoon de HAMD bij patiënten met depressie in engere zin in verschillende populaties is gevalideerd, is deze validiteit niet altijd even hoog. Het meest gebruikte criterium voor werkzaamheid in kortdurend onderzoek is tenminste 50% vermindering van de HAMD-basisscore na tenminste zes weken behandeling (=respons). Deze 50% (symptoom)reductie wordt door de EMEA beschouwd als een klinisch relevante maat<sup>5</sup>. Ook een verschil in score tussen beide behandelarmen van 3 en 4 punten in gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde van respectievelijk de HAMD-score en de MADRS-score wordt wel als klinisch relevant beschouwd.

De effectiviteit kan worden gedefinieerd als een blijvende remissie gedurende tenminste één jaar in de dagelijkse praktijk gemeten. Remissie wordt wel gedefinieerd als een HAMD 0-7 of een MADRS < 12.

De optimale dosering van bupropion XR is niet vastgesteld. In de Europese registratie is gekozen voor een lagere dosering bupropion XR dan momenteel in de VS wordt aanbevolen. In de VS is de onderhoudsdosering voor depressie vastgesteld op 300 mg en mag na vier weken bij onvoldoende effect tot maximaal 450 mg mag worden gedoseerd. Deze doseringsverschillen zien we ook terug in de studies: in de drie Europese studies met de XR-vorm kon tot 300 mg worden gedoseerd. En in de vier Amerikaanse studies met de XR-vorm was de maximale dosering 450 mg. Volgens de fabrikant is de registratie van bupropion XR in Nederland in eerste instantie gebaseerd op de drie in Europa uitgevoerde onderzoeken met de XR-vorm. Ook heeft de fabrikant de met de IR-vorm van bupropion uitgevoerde studies (3 dd) en die met de SR-vorm (2 dd) overgelegd. De drie in Europa uitgevoerde onderzoeken met de XR-vorm zijn niet gepubliceerd. In de V.S. is de XR-vorm (wordt daar XL genoemd) in 2003 geregistreerd op basis van bio-equivalentie-onderzoek met de IR- en de SR-vorm.

De meeste van de met de XR-vorm uitgevoerde studies zijn niet gepubliceerd; alleen over drie van de vier Amerikaanse studies met hoge dosering tot 450 mg is gepubliceerd. In tabel 1 zijn de resultaten weergegeven volgens Intention To Treat (ITT) en de Last Observation Carried Forward (LOCF)-methode. Omdat bij de beoordeling de NPAR nog niet beschikbaar was, is voor de niet gepubliceerde studies afgegaan op samenvattingen van de studierapporten en een vertrouwelijk rapport van de fabrikant, de zogenaamde 'module 2.5 Clinical Overview' dat ook door het CBG voor de beoordeling van bupropion XR is gebruikt. Van sommige studies zijn de reeds beschikbare manuscripten overgelegd, die nog aan tijdschriften moeten worden aangeboden. Uit de beschikbare bronnen wordt meestal niet duidelijk op welke gemiddelde dagdosering bupropion en venlafaxine de patiënten uitkwamen en evenmin het percentage dat de behandeling staakte. De onderzoeken van de SR- en IR-vorm zijn in deze beoordeling alleen meegenomen, indien het betrekking heeft op gepubliceerd, gecontroleerd onderzoek met de in Nederland geregistreerde dosering en er een ander antidepressivum als actieve arm is meegenomen. Van de niet-gepubliceerde onderzoeken met de SR- en IR-vormen is geen kennis genomen.

*A. Dubbelblind gecontroleerd, onderzoek met bupropion-XR; zie tabel 1.*

Bupropion XR is alleen in kortdurende studies onderzocht. Bij een eerste blik op tabel 1 valt het hoge aantal studies met bupropion XR op waarin er op de primaire uitkomstparameter geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo werd aangetoond. Dit was het geval bij vier van de zes placebogecontroleerde studies. Dit moet echter worden afgezet tegen de achtergrond dat in een analyse van de klinische database van de FDA van alle geregistreerde antidepressiva tussen 1985-1999 bij meer dan de helft de onderzoeken met antidepressiva geen statistisch significant verschil tussen het antidepressivum en placebo naar voren kwam<sup>6</sup>. De auteurs van deze analyse menen dat het ontbreken van een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo niet hoeft te betekenen dat het antidepressivum geen werking heeft, maar dat het ook aan de werkzaamheid van de placebo kan worden toegeschreven. In studies met een hoge placeborespons blijkt de kans op een statistisch significant verschil door een antidepressivum veel lager te zijn dan in studies met een lage placeborespons. Factoren die de respons op placebo negatief beïnvloeden en daarmee in deze analyse de kans op een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo met een factor twee vergroten, zijn: een meer ernstige depressie met een HAMD-score > 23 en een flexibel doseringsregime<sup>78</sup>. In de studies met bupropion XR wordt aan deze beide voorwaarden voor een hoge kans op een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo voldaan.

In de drie Europese onderzoeken waren patiënten opgenomen met een HAMD 17-score van tenminste 18: het merendeel was matig tot ernstig depressief (de MADRS gemiddeld 30; HAMD 17 gemiddeld 26-27). Uitgesloten waren onder meer therapieresistente depressieve patiënten, anorexia, boulimie, convulsies, hersenletsel, bipolaire stoornis, psychotische stoornissen en angststoornissen, een vaak voorkomende comorbiditeit bij depressie. De primaire uitkomstmaat in de studies was het gemiddelde verschil in MADRS ten opzichte van de uitgangswaarde. De 'power' van deze studie was gericht op een klinisch relevant verschil tussen bupropion en placebo en tussen venlafaxine XR en placebo van 3,5 punten op de MADRS. Venlafaxine kon in deze studies worden gedoseerd tot 150 mg. Dit valt binnen de geregistreerde, aanbevolen dosering van 75-325 mg. In de studies **Eur 101497** en **Eur 130939** waren patiënten van 18-65 jaar ingesloten; in studie **Eur 130940** waren alleen ouderen ingesloten.

In studie **101497** waren beide actieve behandelarmen op het primaire eindpunt statistisch significant beter dan placebo. Het gemiddeld verschil in MADRS ten opzichte van placebo was voor bupropion XR echter niet klinisch relevant, namelijk -2,5, en voor venlafaxine XR wel, namelijk -3,6. Tussen bupropion XR en venlafaxine XR was er geen sprake van een statistisch significant verschil.

In studie **130939** was venlafaxine XR op het primaire eindpunt wel statistisch significant beter dan placebo en bupropion XR niet. Het gemiddeld verschil in MADRS score ten opzichte van placebo was voor bupropion XR -1,5 en voor venlafaxine XR -3,8. Tussen bupropion XR en venlafaxine XR was er bovendien een statistisch significant verschil van 2,3 punten (0,3, 4,3) op de MADRS.

In studie **Eur 130940**, waarin alleen ouderen vanaf 65 jaar waren ingesloten was er op het primaire eindpunt, het verschil in MADRS gemeten volgens de LOCF-methode, geen statistisch significant verschil tussen de actieve arm met bupropion XR en de placeboarm. In de 'observed cases' (OC), de 'per protocol' (PP) en posthoc analyses werden de verschillen ten opzichte van placebo echter wel statistisch significant. In dit onderzoek volgden de ouderen hetzelfde doseringsschema als volwassenen. In de registertekst van bupropion XR<sup>9</sup> wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid bij ouderen niet eenduidig is aangetoond.

| Tabel 1: Vergelijkende placebogecontroleerde studies met bupropion XR bij depressie |   |     |                             |                    |                    |
|---|---|-----|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| Studie  | Geneesmiddelen (mg/dag)                                   | n   | Resultaat (ITT, LOCF)       |                    |                    |
|   |   |     | Verandering in MADRS-totaal | Respons* (%)       | Remissie* (%)      |
| Eur 101497, Hewett 2007a <sup>10</sup> ; 18-65 jaar; 8 weken                        | bupropion XR 150-300<br>venlafaxine XR 75-150<br>placebo  | 187 | -16,0 <i>p</i> =0,006       | 57 <i>p</i> <0,05  | 47 <i>p</i> <0,05  |
|   |   | 185 | -17,1 <i>p</i> <0,006       | 65 <i>p</i> <0,05  | 51 <i>p</i> <0,05  |
|   |   | 197 | -13,5                       | 46                 | 32                 |
| Eur 130939; 18-65 jaar; 8 weken   | bupropion XR 150-300<br>venlafaxine 75-150<br>placebo     | 202 | -14,7 ns                    | 57 ns              | 45 ns              |
|   |   | 193 | -17,0 <i>p</i> <0,001       | 66 <i>p</i> <0,05  | 56 <i>p</i> <0,05  |
|   |   | 186 | -13,2                       | 49                 | 38                 |
| Eur 130940, Hewett 2007b <sup>11</sup> ; > 65 jaar; 10 weken                        | bupropion XR 150-300<br>placebo                           | 210 | -13,6 (ns)                  | 53 <i>p</i> <0,05  | 38 ns              |
|   |   | 204 | -12,4                       | 43                 | 33                 |
|   |   |     | Resultaat (ITT, LOCF)       |                    |                    |
|   |   |     | Verandering in HAMD-17      | Respons* (%)       | Remissie* (%)      |
| Clayton AH <sup>12</sup> ; VS 130926; =18 jaar; 8 weken                             | bupropion XR 300-(450)<br>escitalopram 10-(20)<br>placebo | 129 | -13,1 (ns)                  | 63 (ns)            | 46 (ns)            |
|   |   | 133 | -12,9 (ns)                  | 62 <i>p</i> =0,053 | 42 (ns)            |
|   |   | 126 | -11,9                       | 51                 | 38                 |
| Clayton AH <sup>13</sup> ; VS 130927; =18 jaar; 8 weken                             | bupropion XR 300-(450)<br>escitalopram 10-(20)<br>placebo | 134 | -13,2 ns                    | 61 ns              | 40 <i>p</i> =0,042 |
|   |   | 133 | -14,2 <i>p</i> =0,015       | 68 <i>p</i> =0,007 | 49 <i>p</i> =0,002 |
|   |   | 130 | -12,1                       | 53                 | 31                 |
| VS studie 100368; =18 jaar; 12 weken  | bupropion XR 150-450<br>venlafaxine XR 75-225             | 115 | -12,2 ns                    | 54 <i>p</i> <0,05  | 37 <i>p</i> <0,05  |
|   |   | 121 | -11,2                       | 48                 | 28                 |
| Thase, 2006 <sup>14</sup> ; =18 jaar; 12 weken                                      | bupropion XR 150-450<br>venlafaxine XR 75-225             | 160 | ns                          | ns                 | 37 <i>p</i> <0,05  |
|   |   | 164 |                             |                    | 28                 |
|   |   |     | Op IDS-SR-30:               |                    | IDS-SR-30=15       |
| Jefferson JW, 2006 <sup>15</sup> ; VS studie 130931; =18 jaar; 8 weken              | bupropion XR 300-450<br>placebo                           | 133 | -21,3 <i>p</i> =0,018       | 53 ns              | 41 <i>p</i> =0,01  |
|   |   | 137 | -17,6                       | 45                 | 27                 |

- *p* in tabel is vs placebo, behalve bij studie 100368; ns=niet significant
- \* respons=tenminste 50% afname in HAMD-17/MADRS/ IDS-SR-30 remissie= HAMD-17=7; MADRS= 11

In de Amerikaanse studies waren de in- en exclusiecriteria vergelijkbaar met die in de Europese studies. De studie van Thase en VS studie 100368 betreffen hetzelfde onderzoek (bevestigd door fabrikant). De geïncludeerde patiënten hadden een HAMD 17-score van tenminste 19 (en tenminste 17 in studie 100368 en die van Thase, 2006). In alle vier Amerikaanse studies kon hoger (tot 450 mg per dag) worden gedoseerd. Het primaire eindpunt in de studies 130926, 130927, 100368 en Thase, 2006 was de invloed op het seksueel functioneren. Een extra voorwaarde in deze studies was daarom dat de patiënten seksueel actief waren; dit was gedefinieerd op tenminste eenmaal per twee weken een orgasme. Mede wellicht daarom waren de patiënten in deze studies minder depressief dan in de Europese studies. Het merendeel van de patiënten in deze drie studies was matig depressief; HAMD-17 was gemiddeld 23-25. In de studies 130926, 130927 (Clayton AH, 2006) was escitalopram 10-20 mg een actieve controlearm, hetgeen overeenkomt met de in Nederland geregistreerde dosering. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in deze twee studies was de gemiddelde verandering in de HAMD-17 score. In de ongepubliceerde, met venlafaxine XR gecontroleerde studie 100368 en in Thase, 2006 was het een secundaire uitkomstmaat. De dosering van venlafaxine (75-225 mg) viel binnen de in Nederland geregistreerde doseringsrange van 75-375 mg. In studie 100368 en Thase, 2006 was er geen placebo-arm. Gemeten op de gemiddelde verandering in HAMD-17 was er tussen bupropion en venlafaxine geen statistisch significant verschil in werkzaamheid. Wel scoorde bupropion in dit hoge doseringsregime op het percentage met remissie statistisch significant beter dan venlafaxine. De gemiddelde dagdosering in deze studie was voor bupropion XL 300 mg en voor venlafaxine XR 150 mg.

Zowel in studie 130926 als 130927 (Clayton AH, 2006) verschilde bupropion niet statistisch significant van placebo, gemeten op de gemiddelde verandering in HAMD-17, terwijl escitalopram in één van de twee studies wel statistisch significant verschilde van placebo. Tussen bupropion en

escitalopram waren er in geen van beide studies statistisch significante verschillen in werkzaamheid. Tussen de beide actieve armen waren er geen opvallende verschillen in het percentage dat de behandeling staakte: in studie 130926 27% in bupropionarm, 27% in de escitalopramgroep en 20% op placebo; voor studie 130927 waren deze percentages 23%, 24% en 8%.

In studie **130931 (Jefferson, 2006)** werd de 30 items Inventory van depressive symptomatology-Self report (IDS-SR-30) als primaire uitkomstmaat gebruikt. Dit is een gevalideerde depressieschaal die de symptomen van de DSM-IV voor depressie volgt. Voor inclusie in deze studie was een score van tenminste 25 op de IDRS-SR nodig. Op het primaire eindpunt was er een statistisch significant verschil in het voordeel van bupropion ten opzichte van placebo. Remissie was gedefinieerd als IDS-SR-30 = 15 en respons als een vermindering van tenminste 50% ten opzichte van de uitgangswaarde.

**B. Vergelijkende, gepubliceerde dubbelblind gecontroleerde onderzoeken met bupropion-SR en-IR met de in Nederland geregistreerde dosering; zie tabel 2.**

De meestal oudere onderzoeken van de SR- en IR-vorm spelen in de beoordeling van de werkzaamheid ten opzichte van de andere antidepressiva een rol, indien het betrekking heeft op gecontroleerd onderzoek met de in Nederland geregistreerde dosering en er een ander antidepressivum als actieve arm is meegenomen; zie tabel 2.

| Tabel 2: Actief vergelijkende, dubbelblind gecontroleerde studies met bupropion SR en IR tot 300 mg per dag |  |            |                        |                                       |               |
|---|--|------------|------------------------|---------------------------------------|---------------|
| Studie  | Geneesmiddelen (mg/dag)  | n          | Resultaat (ITT, LOCF)  |                                       |               |
|   |  |            | Verandering in HAMD-17 | Respons* (%)                          | Remissie* (%) |
| Branconnier, 1983, 1983 <sup>16</sup> ; = 55 jaar; 35 dagen   | bupropion IR 150<br>bupropion IR 150-450<br>imipramine 25-150<br>placebo | 18         | <i>p</i> =0,01         |                                       |               |
|   |  | 18         | <i>p</i> =0,01         |                                       |               |
|   |  | 18         | <i>p</i> =0,01         |                                       |               |
|   |  | 9          |                        |                                       |               |
| Kavoussi, 1997 <sup>17</sup> , studie 209; 18-65 jaar; 16 weken   | bupropion SR 100-300<br>sertraline 50-200                                | 119<br>122 | ns                     |                                       |               |
| Weihls, 2000 <sup>18</sup> ; =60 jaar; 6weken   | bupropion SR 100-300<br>paroxetine 10-40                                 | 47<br>49   | -59% ns<br>-63%        | 71 ns<br>77                           |               |
| Kennedy, 2006 <sup>19SH; Can</sup> ; 18 jaar; 8 weken   | bupropion SR 150-300<br><br>paroxetine 20-(40)                           | Man 37     | -13,3 (ns)             | 65 (ns)                               | 43 (ns)       |
|   |  | Vrouw 28   | -11,1 (ns)             | 62 (ns)                               | 32 (ns)       |
|   |  | Man 32     | -11,7                  | 60                                    | 38            |
|   |  | Vrouw 34   | -11,2                  | 53                                    | 35            |
| <b>Voortgezette behandeling bupropion SR</b>  |  |            |                        | <b>Geschat risico op terugval (%)</b> |               |
| Weihls, 2002 <sup>20</sup> , studie AK1A4004, 44 weken  | Bupropion SR 2 x 150<br>placebo  | 210        |                        | 37 <i>p</i> =0,003                    |               |
|   |  | 213        |                        | 52                                    |               |

- *p* in tabel is vs placebo; ns=niet significant verschillend ten opzichte van vergelijkende behandeling
- \* respons=tenminste 50% afname in HAMD-17/MADRS/ IDS-SR-30 remissie= HAMD-17=7; MADRS= 11

**B1: Vergelijkende onderzoeken ten opzichte van SSRI's en andere niet-TCA's:**

In het onderzoek van **Kavoussi, 1997** was er geen statistisch significant verschil in verandering van de HAMD, CGI-S en CGI-I-scores tussen bupropion SR 100-300 mg en sertraline 50-200 mg.

In het onderzoek van **Weihls, 2000** was er geen statistisch significant verschil in verandering van de HAMD, tussen bupropion SR 100-300 mg en paroxetine 10-40 mg.

In het Canadese onderzoek van **Kennedy, 2006** bij patiënten met een gemiddelde HAMD-17 uitgangswaarde van 22,1 kwam geen statistisch significant verschil in werkzaamheid tussen bupropion SR 100-300 mg en paroxetine 10-40 mg naar voren.

In andere vergelijkende studies met een actieve behandelarm kon hoger worden gedoseerd dan in Nederland is geregistreerd; in de meeste van deze studies wordt wel de gemiddelde dosering die tijdens de studie is gebruikt weergegeven, maar niet de gemiddelde einddosering waarop de patiënten uitkwamen. In de studies van Croft, 1999<sup>21</sup>, Coleman, 2001<sup>22</sup>, Coleman, 1999<sup>23</sup>, kon bupropion SR tot 400 mg per dag worden gedoseerd. In de studies van Weisler, 1994<sup>24</sup>, Feighner, 1991<sup>25</sup> kon bupropion IR tot 450 mg per dag worden gedoseerd. Een aantal van deze onderzoeken waarin bupropion was vergeleken met een SSRI (Croft, 1999; Coleman, 2001; Coleman, 1999;

Feighner, 1986) zijn samen met onder meer de studies van Kavoussi, 1997 en Weihs, 2000 gepoold in een analyse van zeven onderzoeken. Hierin kwam er gemeten op remissie geen statistisch significant verschil naar voren tussen bupropion en de SSRI's op de HAMD-17 (Thase ME et al, 2005)<sup>26</sup>.

#### *B2: Vergelijkende onderzoeken ten opzichte van TCA's:*

Voldoende goed opgezet onderzoek waarin in de geregistreerde dosering is vergeleken met een TCA ontbreekt. In de studie van **Branconnier, 1983** was er geen statistisch significant verschil tussen imipramine en bupropion, beide werden driemaal daags gedoseerd. Deze kleine studie is het enige gecontroleerd onderzoek waarin de werkzaamheid van de in Nederland geregistreerde dosering bupropion is vergeleken met een TCA (imipramine); zie tabel 2.

In de andere vergelijkende studies ten opzichte van een TCA, kon bupropion hoger gedoseerd worden: In de studies van Chouinard, 1983<sup>27</sup>, Mendels, 1983<sup>28</sup>, Remick, 1982<sup>29</sup>, Feighner, 1986<sup>30</sup>, kon bupropion IR tot 450 mg per dag worden gedoseerd. In de studie van Davidson, 1993<sup>31</sup> kon tot 750 mg worden gedoseerd, evenals in een langerdurende studie van 6 maanden van Othmer, 1983<sup>32</sup>. In geen van deze onderzoeken kwam een significant verschil in werkzaamheid met een TCA naar voren.

#### *B 3. Langdurig onderzoek*

In een tot één jaar durend onderzoek (Weihs L et al, 2002) werden na een acht weken durende open fase 423 responders op bupropion gerandomiseerd tussen placebo en een vervolgbehandeling met 150 mg bupropion SR tweemaal per dag. De patiënten in deze studie hadden een HAMD-21 uitgangsscore van tenminste 18. In de 44 weken durende dubbelblinde vervolgfase werd als primair eindpunt de tijd tot terugkeer van de depressie bepaald. De terugval werd gedefinieerd als het punt waarop de onderzoeker de patiënt uit de studie haalde om voor depressie te behandelen. De tijd tot een terugval en het uit de overlevingscurve geschatte percentage terugval was lager in de bupropion-arm vergeleken met placebo. Een kritiekpunt op het eindpunt is dat er op dat punt in deze studie een grote variatie bleek in HAMD-21score, namelijk van 11-30 (gem. 21).

#### Conclusie:

Bupropion XR is alleen kortdurend onderzocht bij niet-opgenomen patiënten met matig tot ernstige depressie (MADRS gemiddeld 30; HAMD 17 gemiddeld 26-27). De optimale dosering is niet vastgesteld. Net als van de andere antidepressiva kwam in het met bupropion XR uitgevoerde onderzoek bij meer dan de helft de onderzoeken geen statistisch significant verschil tussen bupropion en placebo naar voren. Van de in Nederland geregistreerde dosering tot 300 mg per dag lijkt de werkzaamheid geringer dan van venlafaxine XR in lage dosering; in één van de twee direct vergelijkende studies was het verschil in werkzaamheid statistisch significant. In onderzoek waarin bupropion XR hoger kon worden gedoseerd dan de in Nederland geregistreerde dosering kwam het als tenminste even werkzaam als venlafaxine XR naar voren. Met deze hogere dosering was er verder in twee studies geen statistisch significant verschil in werkzaamheid vergeleken met escitalopram. Uit de gepubliceerde studies met de IR- en SR-vormen van bupropion tot 300 mg per dag kwamen geen consistente, statistisch significante verschillen in werkzaamheid ten opzichte van andere antidepressiva naar voren; in deze onderzoeken werd meestal vergeleken met SSRI's. Voldoende goed opgezet onderzoek waarin in de geregistreerde dosering is vergeleken met een TCA ontbreekt. De werkzaamheid van bupropion bij ouderen is niet eenduidig aangetoond.

#### **4.b. Bijwerkingen**

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, droge mond, misselijkheid, slapeloosheid, obstipatie en duizeligheid.

#### *Veiligheid:*

Net als met andere antidepressiva zijn tijdens behandeling met of kort na het staken van bupropion meldingen gedaan van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag.

In 2002/2003 heeft de EMEA een referral<sup>33</sup> gedaan naar bupropion vanwege de melding van ernstige bijwerkingen, zoals depressie, suïcidale gedachten, convulsies<sup>34 35</sup>, ongewenste cardiovasculaire effecten en angio-oedeem. Bupropion was toen in Europa alleen geregistreerd als hulpmiddel bij het stoppen met roken. De conclusie van de EMEA was dat uit de postmarketing gegevens er geen grote onverwachte risico's naar voren kwamen. Als grootste risico voor

bupropion noemt men convulsies en overgevoelighedsreacties. Het grote aantal gemelde bijwerkingen viel binnen de verwachtingen als men dit afzette tegen het grote aantal gebruikers, namelijk destijds al 31,5 miljoen voor alle indicaties, waarvan 9,2 miljoen voor stoppen met roken. De EMEA zag daarom geen aanleiding om het gebruik te beperken tot de tweede lijn of een specifieke groep patiënten.

In de op 07/03/2006 geactualiseerde productinformatie in de V.S. is opgenomen dat afhankelijk van de dosis convulsies kunnen optreden. De incidentie bij de XR-vorm is 0,1% bij doseringen tot 300 mg per dag en 0,4% bij een dosering van 400 mg per dag<sup>36</sup>.

#### Vergelijking met tricyclische antidepressiva

Het bijwerkingenprofiel van bupropion verschilt van dat van de tricyclische antidepressiva door minder anticholinerge (**Branconnier, 1983**), antihistaminerge en cardiovasculaire effecten<sup>37 38</sup>, en minder gewichtstoename (**Choinard, 1983**).

#### Vergelijking met SSRI's

Uit de gepoolde analyse van zeven vergelijkende studies met een SSRI (Thase, 2005) bleek de verdraagbaarheid van bupropion vergelijkbaar met die van een SSRI: het percentage dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was voor beide armen 7%. Zes van de studies uit deze analyse waren gepubliceerd en zijn in een andere gepoolde analyse (Gartlehner, 2004)<sup>39</sup> opgenomen. In deze zes studies (Croft, 1999; Coleman, 2001; Coleman, 1999; Feighner, 1986; Kavoussi, 1997 en Weihs, 2000) bleek de verdraagbaarheid van bupropion eveneens vergelijkbaar met die van een SSRI: het percentage dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was voor beide groepen 7%; in de 'loss to follow up' was er geen significant verschil. In de studie van Thase, 2006 staakten meer patiënten het gebruik van venlafaxine XR vergeleken met bupropion XR (11% resp. 6%) en was de 'loss to follow up' respectievelijk 20% en 14%; het is echter onduidelijk of dit om statistisch significante verschillen gaat. Uit een evaluatie<sup>40</sup> van 46 direct vergelijkende studies van niet-tricyclische antidepressiva, waaronder de bovengenoemde zes studies met bupropion, komt voor de middelen onderling een verschillend bijwerkingenprofiel naar voren. Bupropion kenmerkt zich in deze analyse door een iets hogere incidentie van hoofdpijn (27%; 18-36) dan SSRI's en mirtazapine en de laagste incidentie van seksuele bijwerkingen (die voor paroxetine, sertraline en mirtazapine ligt hoger dan van andere antidepressiva). In deze analyse bevindt zich de incidentie van misselijkheid voor bupropion in de middenmoot van die van de SSRI's 15% (9-21), en die van slapeloosheid 16% (13-19) in de bovenrange.

Het primaire eindpunt in de Amerikaanse studies **130926, 130927 (Clayton, 2006), 100368 en Thase, 2006** met bupropion XR en in die van Croft, 1999, Coleman, 2001, Coleman, 1999 met bupropion SR was de invloed op het seksueel functioneren. In al deze studies bleek bupropion -in een hogere doseringsregime dan in Nederland geregistreerd- significant minder orgasmedisfunctie en/of seksuele disfunctie gemeten op de vragenlijst "Changes in sexual functioning Questionnaire (CSFQ)" te veroorzaken dan de SSRI (resp. escitalopram, venlafaxine, sertraline, fluoxetine, sertraline) waarmee werd vergeleken. Een groot Amerikaans observationeel onderzoek<sup>41</sup> naar de aanwezigheid van seksuele disfunctie onder gebruikers van antidepressiva bevestigt dat gebruik van bupropion IR en SR gepaard gaat met het laagste risico op seksuele disfunctie (25%) gemeten op de CSFQ, terwijl dit bij gebruikers van SSRI's en mirtazapine bij 36-43% werd gemeten. In een Canadees onderzoek (**Kennedy, 2006**) kwam de negatieve invloed van een SSRI op de seksuele functie alleen naar voren bij mannen en niet bij vrouwen; op dit punt was er alleen bij mannen een significant verschil in het voordeel van bupropion. Alleen bij vrouwen werd een relatie tussen verbetering van de depressie en verbetering van de seksuele functie gezien. In de Europese studie **130939** werd echter noch van bupropion en evenmin van venlafaxine XR een significant verschil in verandering op CSFQ of in orgasme ten opzichte van placebo gemeten. De CSFQ nam met 4,2 punten toe in de bupropionarm, en in de venlafaxine groep met 3,6 punten vergeleken met 3,9 punten in de placebogroep. In de Europese studies **101437 en 130939** waren bij bupropion de meest frequente bijwerkingen droge mond en hoofdpijn en bij venlafaxine misselijkheid en droge mond.

#### Conclusie:

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in verdraagbaarheid en veiligheid met de SSRI's naar voren gekomen. Binnen de niet-tricyclische antidepressiva, is er voor de middelen onderling een verschillend bijwerkingenprofiel. Bij bupropion is er vergeleken met de SSRI's een iets hogere incidentie van hoofdpijn en een lage incidentie van seksuele bijwerkingen. Vergeleken met de tricyclische antidepressiva zijn er minder anticholinerge, antihistaminerge en cardiovasculaire effecten, en minder gewichtstoename.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

In de Europese studies met bupropion XR was de Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form (Q-LES-Q- SF) een van de secundaire parameters. Bepaald volgens LOCF nam de Q-LES-Q- SF in de **Eur 130939** studie voor bupropion XR toe met 21,5 punten, voor venlafaxine met 24,0 punten en voor placebo met 18,3 punten. Er was voor bupropion XR geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo en voor venlafaxine XR wel.

Bepaald volgens LOCF was er in de **Eur 130940** studie bij ouderen op de Q-LES-Q- SF geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo. De score nam met bupropion XR met 15,7 punten toe en in de placebogroep met 18,7 punten. In het manuscript van deze studie wordt melding gemaakt van een statistisch significant verschil met een toename in "Life satisfaction" van resp. 1,2 en 0,9 punten.

#### Conclusie:

Het is niet aangetoond dat bupropion XR in de geregistreerde dosering een groter effect heeft op de kwaliteit van leven dan placebo.

#### **4.d. Ervaring**

Bupropion zonder gereguleerde afgifte was vanaf 1989 al in de VS voor depressie geregistreerd. In 1996 is in de VS een vorm met gereguleerde afgifte geregistreerd (de SR-vorm) voor depressie geschikt voor tweemaal daagse dosering. In 2003 is in de VS voor depressie een vorm met gereguleerde afgifte geregistreerd (de XL-vorm) geschikt voor eenmaal daagse dosering<sup>42</sup>. De XL-vorm is identiek aan de nu geregistreerde XR-vorm. In de VS is de aanbevolen dosering hoger, namelijk 300 mg en indien nodig na vier weken verhogen tot maximaal 450 mg. Na 10 jaar kan gesproken worden van ruime ervaring.

#### Conclusie:

Met bupropion in een hogere dosering dan in Nederland geregistreerd bestaat ruime ervaring.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Bupropion is gecontraïndiceerd bij: ernstige levercirrose; manifeste epilepsie of een (voor)geschiedenis van convulsies; tumor van het centraal zenuwstelsel; anorexia nervosa of boulimia in de anamnese; abrupte onthouding van alcohol of benzodiazepinen. Andere antidepressiva hebben minder contra-indicaties: de SSRI's hebben behalve de gebruikelijke overgevoeligheid geen contra-indicaties. hierbij gemaand tot voorzichtigheid. Duloxetine mag niet worden gebruikt bij een ernstige nierfunctiestoornis en bij een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis.

Bij *ouderen* is de werkzaamheid van bupropion niet eenduidig vastgesteld en kan een grotere gevoeligheid van sommigen niet worden uitgesloten.

*Kinderen en jongeren*: Net als andere serotonerge antidepressiva mag bupropion niet onder de 18 jaar worden gebruikt vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens en een verhoogd risico op suïcidaal gedrag.

Bij *zwangere vrouwen* zijn er volgens de 1b-tekst geen aanwijzingen voor meer aangeboren afwijkingen of cardiovasculaire afwijkingen dan bij gebruik van andere antidepressiva.

#### Co-morbiditeit:

In tegenstelling tot veel andere antidepressiva (SSRI's, clomipramine) is bupropion niet onderzocht bij angststoornissen.

#### Conclusie:

Vergeleken met andere antidepressiva heeft bupropion XR geen specifieke voordelen in toepasbaarheid. Het heeft als nadeel dat het niet is onderzocht bij angststoornissen, dat werkzaamheid bij ouderen (> 65 jaar) niet is vastgesteld, en dat het meer contra-indicaties heeft dan de SSRI's.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Bupropion XR kan net als de meeste SSRI's eenmaal per dag worden ingenomen.

#### Conclusie:

Het gebruiksgemak van bupropion XR is vergelijkbaar met de meeste SSRI's.

## **5. Overige overwegingen**



### 5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van bupropion XR 150 mg (excl. BTW) is per 30 stuks € 19,19 en voor 300 mg is dit per 30 stuks € 31,99; dit betekent (voor de DDD van 300 mg per dag) € 31,99 per maand; de aangevraagde vergoedingsprijs (-6,82%) komt daarmee op € 29,81.

Bupropion XR is daarmee even duur als de duurste SSRI's, namelijk venlafaxine (€ 29,81/maand voor de XR; zie tabel 4); en ongeveer tweemaal zo duur als paroxetine, de meest gebruikte SSRI; en ongeveer vier- tot vijfmaal zo duur als generiek fluoxetine, de goedkoopste SSRI.

Tabel 4. **Kostenoverzicht: Antidepressiva**

| Geneesmiddel         | Preparaat                          | Dosering (DDD) | Kosten (€) per maand |
|----------------------|------------------------------------|----------------|----------------------|
| <u>citalopram</u>    | Citalopram tabl. 10/20/40 mg       | 20 mg          | € 14,89              |
| <u>escitalopram</u>  | Lexapro tabl. 10/20 mg             | 10 mg          | € 22,18              |
| <u>fluoxetine</u>    | Fluoxetine tabl. 20 mg             | 20 mg          | € 5,89               |
| <u>mirtazapine</u>   | Mirtazapine tabl. 15/30/45 mg      | 30 mg          | € 11,60              |
| <u>paroxetine</u>    | Paroxetine tabl. 20/30 mg          | 20 mg          | € 14,94              |
| <u>sertraline</u>    | Sertraline tabl. 50/100 mg         | 50 mg          | € 15,18              |
| <u>venlafaxine</u>   | Efexor XR caps. mga 37,5/75/150 mg | 100 mg         | € 29,81              |
| <u>amitriptyline</u> | Amitriptyline tabl. 10/25 mg       | 75 mg          | € 3,64               |
| <u>clomipramine</u>  | Clomipramine tabl. 10/25 mg        | 100 mg         | € 8,83               |
| <u>imipramine</u>    | Imipramine drag./tabl. 10/25 mg    | 100 mg         | € 6,46               |
| <u>nortriptyline</u> | Nortrilen tabl. 10/25/50 mg        | 75 mg          | € 12,37              |
| <u>bupropion XR</u>  | Wellbutrin XR                      | 300 mg         | € 29,81              |

#### Conclusie:

Bupropion XR behoort tot de duurste antidepressiva; het is tweemaal zo duur als paroxetine, het nu meest voorgeschreven antidepressivum.

### 5.b. Bijzonderheden

Bupropion (de SR-vorm) is al vanaf 1999 in Nederland als Zyban geregistreerd als hulpmiddel voor het stoppen met roken.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van bupropion

### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant ziet een plaats voor bupropion bij patiënten die onvoldoende baat hebben bij SNRI's of SSRI's (mogelijk ook een tricyclisch antidepressivum) of last van bijwerkingen hebben. Het verschil in werkingsmechanisme en bijwerkingenprofiel ten opzichte van de andere antidepressiva (ontbreken van seksuele disfunctie en minder slaperigheid, moeheid) acht de fabrikant de reden om voor bupropion XR bij depressie een eigen plaats te claimen en het nu alsnog op de Nederlandse markt te brengen.

### 6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bupropion XR heeft bij depressie wat betreft werkzaamheid of bijwerkingen geen aangetoonde voordelen boven andere antidepressiva. Ook niet bij therapieresistente patiënten of bij gebruik van hogere doseringen. In onderzoek bij patiënten met onvoldoende reactie op citalopram of die geen citalopram verdragen, was de werkzaamheid van bupropion SR (tot 400 mg) vergelijkbaar met die van een andere SSRI (sertraline tot 200 mg) en venlafaxine (tot 375 mg).<sup>43</sup> Dit wordt bevestigd door een open onderzoek bij 26 fluoxetine-resistente patiënten, waarin bij een derde van de patiënten respons op bupropion SR tot 450 mg werd verkregen<sup>44</sup>. Uit een klein onderzoek bij opgenomen patiënten die niet of onvoldoende reageerden op TCA's zijn er ook aanwijzingen voor werkzaamheid van hoge dosering bupropion (300-750 mg/dag) bij TCA-resistente patiënten; maar in deze studie was geen actieve vergelijkende arm opgenomen<sup>45</sup>.

Bij bupropion is er vergeleken met de SSRI's een iets hogere incidentie van hoofdpijn en een lage incidentie van seksuele bijwerkingen. Vergeleken met de tricyclische antidepressiva zijn er minder anticholinerge, antihistaminerge en cardiovasculaire effecten, en minder gewichtstoename.

## 7. CFH-advies

Bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, co-morbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de tricyclische antidepressiva.

Bupropion XR heeft bij depressie wat betreft werkzaamheid of bijwerkingen geen aangetoonde voordelen boven andere antidepressiva; ook niet bij therapieresistente patiënten. De werkzaamheid van bupropion in de geregistreerde dosering is niet overtuigend. Andere nadelen zijn dat het is niet onderzocht bij angststoornissen, de werkzaamheid bij ouderen is niet vastgesteld en het meer contra-indicaties heeft dan de SSRI's.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 april 2007.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 1F van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## 8. Literatuur

<sup>1</sup> Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV. Lisse: Swets & Zeitlinger 1995.

<sup>2</sup> Loenen, AC van (hoofdred.). Farmacotherapeutisch Kompas 2007. Diemen: CVZ, 2007.

<sup>3</sup> Myers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. Hum Psychopharmacol 2005; 20: 533-9.

<sup>4</sup> Bijl D, Verhoeven WMA. Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing. Geneesmiddelenbull 2002; 36: 51-9.

<sup>5</sup> EMEA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. Londen 25 april 2002. CPMP/EWP/18/97, rev. 1.

<sup>6</sup> Khan A, Detke M, Khan SRF et al. Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. J Nerv Ment Dis 2003; 191: 211-8.

<sup>7</sup> Khan A, Kolts RL, Thase ME et al. Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. Am J Psychiatry 2004; 161: 2045-9.

<sup>8</sup> Khan A, Schwartz K. Study designs and outcomes in antidepressant clinical trials. Essent Psychopharmacol 2005; 4: 221-6.

<sup>9</sup> CBG. Registertekst Wellbutrin XR 150 mg. Den Haag 10 januari 2007.

<sup>10</sup> Hewett K, Chranowski W, Schmitz M et al. Placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and safety of bupropion XR and Venlafaxine XR. Manuscript voor Eur Neuropsychopharmacol.

<sup>11</sup> Hewett K, Chranowski W, Jokine R et al. double-blind, placebo-controlled evaluation of bupropion XR in elderly antidepressant patients. Manuscript voor J Psychopharmacol.

<sup>12</sup> Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. J Clin Psychiatry 2006; 67: 736-46.

<sup>13</sup> Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. J Clin Psychiatry 2006; 67: 736-46.

<sup>14</sup> Thase ME, Clayton AH, Haight BR et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR. J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 482-8.

<sup>15</sup> Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2006; 67: 865-73.

<sup>16</sup> Brannonier, RJ, Cole JO, Ghazvinian S et al. Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. J Clin Psychiatry 1983; 44: 130-3.

<sup>17</sup> Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 1997; 58: 532-7.

<sup>18</sup> Weihs KL, Settle EC, Batey S et al. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. J Clin Psychiatry 2000; 61: 196-202.

<sup>19</sup> Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. Can J Psychiatry 2006; 52: 234-42.

<sup>20</sup> Weihs L, Houser T, Batey S, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR decreases risk for relapse of depression. Biol Psychiatry 2002; 51: 753-61.

<sup>21</sup> Croft H, Settle E, Houser T et al. A placebo controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. Clin Therapeutics 1999; 21: 643-58.

<sup>22</sup> Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. Clin Therapeutics 2001; 23: 1040-58.

<sup>23</sup> Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. Ann Clin Psychiatry 1999; 11: 205-15.

<sup>24</sup> Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG et al. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol 1994; 14: 170-9.

- <sup>25</sup> Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 329-35.
- <sup>26</sup> Thase ME, Haight BR, Richard N, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 974-81.
- <sup>27</sup> Chouinard G. Bupropion and amitriptyline in the treatment of depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 121-9
- <sup>28</sup> Mendels, J Amin MM, Chouinard G et al. A comparative study of bupropion and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 118-20.
- <sup>29</sup> Remick RA, Camps PE, Misri, S et al. A comparison of the safety and efficacy of bupropion HCl and amitriptyline HCl in depressed outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6: 523-7.
- <sup>30</sup> Feighner J, Hendrickson G, Miller L et al. Double-blind comparison of doxepine versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:27-32.
- <sup>31</sup> Davidson J, Miller R, Wyck FJ van et al. A double-blind comparison of bupropion and amitriptyline in depressed inpatients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 115-7.
- <sup>32</sup> Othmer E, Othmer SC, Stern WC et al. Long-term efficacy and safety of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 153-6.
- <sup>33</sup> EMEA: CPMP. Opinion following an article 36 referral Bupropion hydrochloride. London, 28 november 2002. CPMP/27610/02.
- <sup>34</sup> Kwan AI, Meiners AP, van Grootheest AC et al. Risico van convulsies bij gebruik van bupropion als hulpmiddel bij het stoppen met roken. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 277-8.
- <sup>35</sup> Wagena EJ, de Graaf L, Chavannes NH, van Grootheest AC et al. Ongerustheid over de veiligheid van bupropion als middel om te stoppen met roken onterecht. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 1489-92.
- <sup>36</sup> Produktinformatie uit de VS. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/018644s33s34.020358s37s40.021515s14lbl.pdf>.
- <sup>37</sup> Venger TL, Cohn JB, Bustrack J. Comparison of the effects of bupropion and amitriptyline on cardiac conduction in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 174-5.
- <sup>38</sup> Kiev A, Masco HL, Wnger TL et al. The cardiovascular effects of bupropion and nortriptyline in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6:107-15.
- <sup>39</sup> Gartlehner G, Hansen RA, Carey TS et al. Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 59-69.
- <sup>40</sup> Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005; 143: 415-26.
- <sup>41</sup> Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2003; 63: 357-366.
- <sup>42</sup> Fava M, Rush J, Thase ME et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCL: from bupropion to bupropion SR tot bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 106-13.
- <sup>43</sup> Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. STAR D study team. Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine -XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.
- <sup>44</sup> Fava M, Papakostas GI, Petersen T et al. Switching tot bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15: 17-22.
- <sup>45</sup> Stern WC, Harto-Truax N, Bauer N. Efficacy of bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 148-52.