

**Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N06A, antidepressiva, samt visse lægemidler i ATC-gruppe N03A, N05A og N05B**

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 2. juli 2010 -9. februar 2011 modtaget bidrag fra følgende:

- AstraZeneca A/S
- Dansk Medicinsk Selskab
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Dansk Thoraxkirurgisk Selskab
- De9, SIND, DepressionsForeningen og ODA
- De9, ODA, SIND, OCDforeningen, Angstforeningen og DepressionsForeningen
- Eli Lilly Danmark A/S (2 bidrag)
- Lundbeck Pharma A/S
- Paranova Danmark A/S
- Pfizer Danmark (har ønsket visse undtagelser fra offentliggørelse)
- Servier Danmark A/S

Lægemiddelstyrelsen  
Den 5. maj 2011

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Att Karen Kolenda

28. januar 2011

Our Reference

Your Reference

**Vedr.: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst  
Notifikation rev. N06A m.fl.**

Med henvisning til Lægemiddelstyrelsens brev dateret 10. januar 2011, hvori der gøres opmærksom på, at også præparater, som ikke hører til i gruppen N06A, vil blive revurderet, konstaterer vi, at quetiapin (N05AH04) indgår på listen af produkter, der skal revurderes i forhold til ovenstående gruppe.

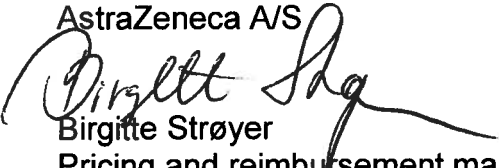
Quetiapin er godkendt som supplerende behandling af depressive episoder hos patienter med unipolar depression (major depression), der har suboptimalt respons på monoterapi med antidepressiva, men anvendes primært til skizofreni og bipolar lidelse.

Det forventede forbrug af quetiapin i forhold til total gruppen af lægemidler mod depression og angst vil være meget begrænset, da quetiapin først for nylig har fået godkendt den supplerende indikation. Quetiapin har i januar fået bevilget tilskud til den supplerende behandling, og indikationen bliver først markedsført til ovenstående indikation i denne måned. Der er derfor begrænset erfaring med produktet på markedet.

På baggrund af ovenstående mener AstraZeneca ikke, at det er nødvendigt at inddrage quetiapin i ovenstående revurdering.

Venlig hilsen

AstraZeneca A/S

  
Birgitte Strøyer  
Pricing and reimbursement manager

(4)

**NIKOLAI LAURSEN - 9102**

---

**Fra:** Marie P. Krabbe [mpk@DADL.DK]  
**Sendt:** 9. juli 2010 15:56  
**Til:** NIKOLAI LAURSEN - 9102  
**Emne:** Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N, Nervesystemet  
**Opfølgningsflag:** Opfølgning  
**Flagstatus:** Afmærket

Kære Nikolai Laursen

Dansk Medicinsk Selskab påtænker ikke at afgive selvstændigt høringssvar, men henviser til svar fra vores medlemsselskaber, som vi har opfordret til at kommentere direkte, såfremt det er relevant.

Venlig hilsen  
*Marie Pinholt Krabbe*  
Chefkonsulent

**Dansk Medicinsk Selskab**  
Kristiniagade 12  
2100 København Ø  
Tlf. 35 44 84 06 / 23 71 33 40



København d. 17/1 2011

Til Medicintilskudsnet

## Vedr. revision af tilskudsregler til ATC-gruppe NO6A, antidepressiva

Dansk Psykiatrisk Selskab vil gerne påpege en række forhold, som forhåbentlig vil blive taget i betragtning under den kommende revision af tilskudsreglerne for ATC-gruppe N06A, antidepressiva.

Revisionen af tilskudsreglerne vil få betydning for en meget stor gruppe mennesker. Det anslås, at livstidsrisikoen for depression er 17-18 %, varigheden af sygdommen er generelt mellem 3 og 12 mdr., og 10-30 % af patienterne risikerer at udvikle en kronisk depression (1). World Health Organisation anslår, at depression i 2020 vil være den næststørste kilde til menneskelig lidelse på verdensplan. Udover at medføre funktionstab og forringet livskvalitet for den enkelte, er depression en væsentlig årsag til langvarig sygemelding samt tildeling af førtidspension og har derfor store samfundsmæssige konsekvenser.

I erkendelse af, at depression er en væsentlig sundhedsfaglig og samfundsmæssig problemstilling udarbejdede Sundhedsstyrelsen i 2007 et referenceprogram for behandling af depression (1) med det formål at sammenfatte den forhåndenværende evidens til kliniske anbefalinger. Dansk Psykiatrisk Selskab håber, at MTN i forbindelse med revision af tilskudsreglerne vil gøre brug af den omfattende viden som referenceprogrammet sammenfatter.

Til depression af moderat til svær grad anbefales medikamentel antidepressiv behandling, gerne i kombination med samtalerterapi (1). Som beskrevet i materiale fra Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) udleveret forud for MTN-møde nr. 342 d. 21/9 2010 er der generelt begrænset forskel i effekt mellem de enkelte antidepressiva, hvilket antages at være bevæggrunden for MTNs planlagte ændring af tilskudsreglerne.

Hvis man accepterer præmissen om, at de enkelte antidepressiva stort set er ligeværdige, er det selvfølgelig fristende for MTN at indskrænke tilskuddet til kun at gælde de billigste præparater. Den kliniske virkelighed taler dog imod dette ræsonnement.

**Dansk Psykiatrisk Selskab**

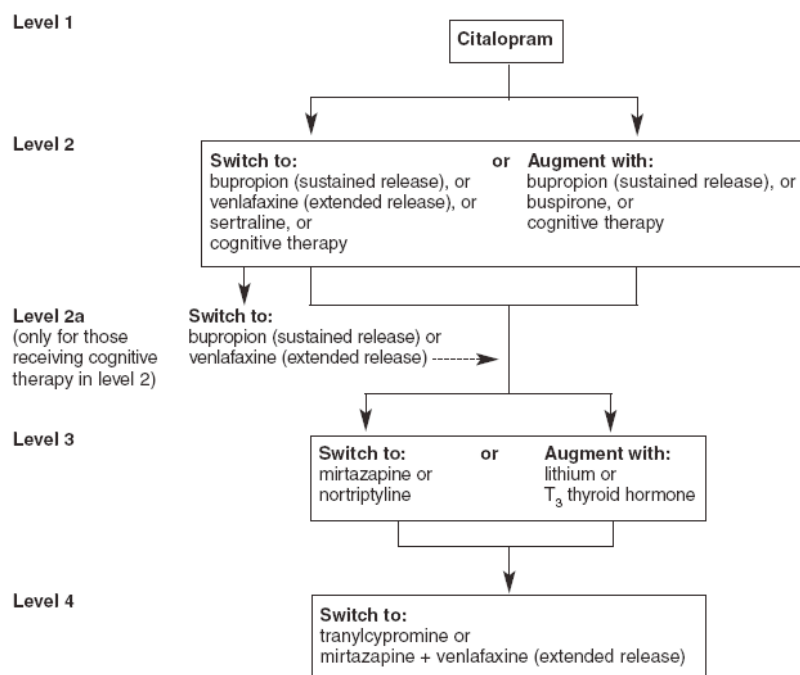
**[www.dpsnet.dk](http://www.dpsnet.dk)**

Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø  
Tlf. 3545 6212

Formand: Anders Fink-Jensen, e-mail: [a.fink-jensen@dadlnet.dk](mailto:a.fink-jensen@dadlnet.dk) -  
Sekretær Susie Brøndum: [Susie.Broendum@regionh.dk](mailto:Susie.Broendum@regionh.dk)



Dette illustreres f.eks. af det amerikanske STAR\*D studie (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), hvor der indgik 2876 patienter med moderat-svær depression. Dette studie har i alt 4 behandlingstrin:



Alle patienter startede i citalopram-behandling. Virkede denne behandling ikke efter aggressiv dosis-stigning (reguleret efter bivirkninger) og 6 ugers behandling, valgte læge og patient i samråd enten et andet antidepressivum (fra forskellige farmakologiske klasser), eller der lagdes et antidepressivum til behandlingen med citalopram (augmentering) (trin 2). Ved manglende remission i trin 2 fortsattes til trin 3 og siden trin 4, hvor flere antidepressiva kom i spil.

Den overordnede konklusion på dette studie er, at ca. 30 % opnåede remission på citalopram, skift til andet præparat eller augmentering (trin 2) gav remission hos yderligere ca. 25% (ingen forskel mellem præparater der skiftes til eller mellem skift og augmentering). På hhv. trin 3 og trin 4 opnåede yderligere ca 10% og 5% remission:

**Dansk Psykiatrisk Selskab**

**www.dpsnet.dk**

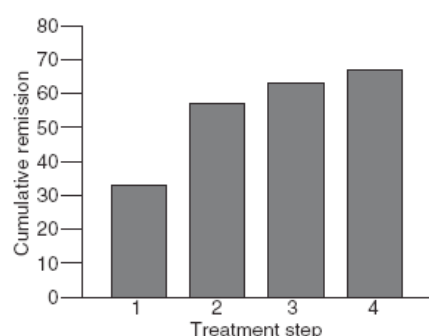
Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø  
Tlf. 3545 6212

Formand: Anders Fink-Jensen, e-mail: [a.fink-jensen@dadlnet.dk](mailto:a.fink-jensen@dadlnet.dk) -

Sekretær Susie Brøndum: [Susie.Broendum@regionh.dk](mailto:Susie.Broendum@regionh.dk)



Cumulative remission rate by STAR\*D treatment level



De store meta-analyser, der sammenligner effekten af antidepressiva har naturligvis en vigtig funktion, men modsat disse afspejler STAR\*D den kliniske virkelighed for de alment praktiserende læger og praktiserende speciallæger i psykiatri, der behandler depression.

Det er en vanskelig og ofte langvarig proces, hvor mange faktorer spiller ind. Desværre kan man, pga. individuelle forskelle i effekt og bivirkninger, ikke på forhånd identificere de patienter, der vil respondere på et specifikt antidepressivum. Det synes derfor oplagt, at lægerne bør kunne ”vælge frit” mellem markedets forskellige antidepressiva, idet der ofte kræves flere forsøg at finde det rigtige præparat til den enkelte patient. Hvis disse, helt nødvendige, skift i antidepressiv behandling (1) skal ledsages af øget udgift til medicin for patienten samt tidskrævende ansøgning om tilskud for lægen, er der stor risiko for, at den optimale behandling forsinkes. Dette vil øge risikoen for kronisk sygdom og kan, i yderste konsekvens, føre til at patienten begår selvmord.

Mange mennesker med depression behandles i primærsektoren. Det er Dansk Psykiatrisk Selskabs opfattelse, at en eventuel stramning af tilskudsreglerne for antidepressiv medicin vil kunne få uønskede konsekvenser i form af forsinket og dermed dårligere depressions-behandling i primær- sektoren, øget pres på de psykiatriske sygehuse og, i yderste konsekvens, flere selvmord blandt patienter med depression.

**Dansk Psykiatrisk Selskab**  
**www.dpsnet.dk**

Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø  
Tlf. 3545 6212

Formand: Anders Fink-Jensen, e-mail: [a.fink-jensen@dadlnet.dk](mailto:a.fink-jensen@dadlnet.dk) -  
Sekretær Susie Brøndum: [Susie.Broendum@regionh.dk](mailto:Susie.Broendum@regionh.dk)



# Dansk Psykiatrisk Selskab

Det er muligt, at de eventuelle begrænsninger i tilskud til antidepressiv medicin kan sænke medicinudgifterne umiddelbart, men de efterfølgende omkostninger i forbindelse med sygefravær, indlæggelser på psykiatriske afdelinger, og eventuel pensionering, vil formentlig langt overstige denne besparelse. De menneskelige omkostninger vil være omfattende, men vanskelige at prissætte

Mvh

Bestyrelsen & Udvalg for neuropsykiatri

Dansk Psykiatrisk Selskab

(1) Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. Sundhedsstyrelsen 2007.

(2) Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR\*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. Psychiatr Serv. 2009. 60(11):1439-45.

**Dansk Psykiatrisk Selskab**

**[www.dpsnet.dk](http://www.dpsnet.dk)**

Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø  
Tlf. 3545 6212

Formand: Anders Fink-Jensen, e-mail: [a.fink-jensen@dadlnet.dk](mailto:a.fink-jensen@dadlnet.dk) -  
Sekretær Susie Brøndum: [Susie.Broendum@regionh.dk](mailto:Susie.Broendum@regionh.dk)

3

**NIKOLAI LAURSEN - 9102**

---

**Fra:** Marie P. Krabbe [mpk@DADL.DK]  
**Sendt:** 2. juli 2010 14:26  
**Til:** NIKOLAI LAURSEN - 9102  
**Emne:** Høring: Revurdering af tilskudsstatus for læge midler i ATC-gruppe N, Nervesystemet  
**Opfølgningsflag:** Opfølgning  
**Flagstatus:** Afmærket

Kære Nikolai Laursen  
Dansk Medicinsk Selskab har modtaget nedenstående kommentar fra Dansk Thoraxkirurgisk Selskab.

Venlig hilsen  
*Marie Pinholt Krabbe*  
Chefkonsulent

**Dansk Medicinsk Selskab**  
Kristiniagade 12  
2100 København Ø  
Tlf. 35 44 84 06 / 23 71 33 40

---

**Fra:** Susanne Nørgaard Madsen / Region Nordjylland [mailto:snm@rn.dk]  
**Sendt:** 24. juni 2010 20:40  
**Til:** Marie P. Krabbe  
**Emne:** VS: Svar: VS: Høring: Revurdering af tilskudsstatus for læge midler i ATC-gruppe N, Nervesystemet

Hej Marie P. Krabbe.

Jeg takker for din henvendelse til vores selskab. Emnet hører ikke til vores kerneområde, men berører os dog perifert.

-En del af vore hjertepatienter lider af postoperativ depression. Det er derfor ønskeligt, at der er tilskud til antidepressiva, der kan gives sammen med alm. hjertemedicin (Betablokkere, Calciumantagonister, Magnyl, Marevan, ACE-hæmmere og kolesterol-sænkende- og vanddrivende medicin. Til de klassiske patienter er antidepressiva hyppigt anvendt i rehab. og palliation af cancerpatienter. Postthoracotomisyndrom-behandling involverer også tricykliske antidepressiva og (til den tid) Gabapentin (NO)

-I forbindelse med bedøvelse er det ønskværdigt, at ptt. ikke er i Lithium- eller MAO hæmmerbehandling. Der bør derfor fortsat være tilskudsmulighed til andre medikamenter.

Mange hilsner  
Susanne Nørgaard Madsen  
Formand for DTS, Afdelingslæge  
Hjertelungekirurgisk afdeling, Aalborg Sugehus Syd  
[snm@rn.dk](mailto:snm@rn.dk)

---

Til videnskabelige selskaber

Lægemiddelstyrelsen har ved tidligere lejligheder informeret en række videnskabelige selskaber om, at man ville påbegynde revurdering af lægemidlers tilskudsstatus, som det er besluttet af Folketinget, og at de første ATC-

15-07-2010



### **Vedr. Medicintilskudsnevnets revurdering af tilskud til antidepressiva**

Ved en fejl blev de relevante patientforeninger ikke orienteret før Medicintilskudsnevnet påbegyndte revurdering af tilskud til antidepressiva. I forbindelse med at revurderingen blev omtalt i pressen, modtog Landsforeningen SIND, Angstforeningen og DepressionsForeningen en orientering fra Lægemiddelstyrelsen.

Vi har grund til at antage, at der arbejdes med planer om fjernelse af tilskud til visse – de dyreste – antidepressiva.

Det almindelige forløb for en medicinsk depressions- eller angstbehandling finder sted hos den praktiserende læge. Denne ordinerer som regel et SSRI præparat. Hvis det ikke har den ønskede effekt skiftes til et andet SSRI præparat. Først når dette er prøvet uden tilfredsstillende forbedring af patientens tilstand, skiftes der til et SNRI præparat. Hvis dette evt. giver for mange bivirkninger, foretages yderligere skift indenfor SNRI, osv. Behandlingen påbegyndes med andre ord med de billige præparater.

Det er imidlertid helt individuelt, hvad der virker på den enkelte, og derfor må nogle patienter prøve flere forskellige præparater, før den ønskede virkning indtræder. En velbehandlet patient, der har kunnet genoptage arbejde eller studier, vil kunne løbe ind i complianceproblemer, hvis tilskudsreglerne ændres. Enten fordi det billigere præparat er afprøvet uden held, eller fordi vedkommende ikke har råd til den medicin, der virker. Eller ikke har råd til selv at lægge ud indtil en ansøgning om enkelttilskud imødekommes.

Konsekvenserne af ophør af tilskud til de dyrere præparater er omfattende, også samfundsøkonomisk. Tilbagefald kan føre til selvmord, mindst 60% af alle selvmord begås af deprimerede mennesker. Tilbagefald vil medføre flere sygemeldinger og studieophør. Hver episode forringer chancerne for igen at kunne fungere normalt på arbejdsmarkedet eller uddannelsesinstitutionerne med risiko for endnu flere førtidspensioneringer.

ODAs (fællesorganisationen for OCD, depression og angst), De9, og Landsforeningen SINDs opfordring til Medicintilskudsnevnet er derfor, at der ikke træffes afgørelser, der kan forhindre den behandlende alment praktiserende læge eller speciallæge i nøje at følge anbefalingerne i Sundhedsstyrelsens referenceprogrammer for unipolar depression og for angst (2007).

Evt. fjernelse af tilskud til de dyrere antidepressiva vil kunne give en lille umiddelbar besparelse, men forøge de indirekte udgifter betragteligt. Det er i forvejen ikke udgifter til behandling, der tynger samfundsøkonomien, men de indirekte udgifter.

Hvis nævnet alligevel beslutter at fjerne tilskud, vil det forringe en stor gruppe af disse patienters liv afgørende, og dermed også deres pårørendes tilværelse.

Hanne Tranberg, formand for De9

Knud Kristensen, formand for Landsforeningen Sind

Karen Margrete Nielsen, formand for DepressionsForeningen

Christian Nyholm, formand for fællesorganisationen ODA

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

9. feb. 20

### **Revurdering af tilskud til antidepressiva og visse andre medikintyper til behandling af unipolar depression og forskellige angstlidelser.**

Som repræsentanter for de berørte patienter og deres pårørende hilser vi det velkomment, at vi nu er blevet ligestillet med de faglige selskaber og lægemiddelindustrien hvad angår information, mulighed for at indsende synspunkter, mens revurderingen finder sted, samt høringsret. Vi er også glade for, at Sundhedsministeren under det nylige åbne samråd i Sundhedsudvalget bl.a. gav udtryk for, at der også vil blive lyttet til høringsvarene og om nødvendigt på den baggrund justeret på nævnets afgørelse.

At revurderingen nu også omfatter antidepressiva til angstbehandling og andre medicingrupper, der anvendes i både depressions- og angstbehandling, er logisk nok. Men de bekymringer, vi gav udtryk for før denne udvidelse, er desværre ikke blevet mindre.

Ingen ved på forhånd hvilket præparat, der virker bedst på den enkelte depressionspatient eller angstpatient. Hvad den sidst nævnte gruppe angår, afhænger det af hvilken type angst, der er tale om. Ved ocd, f.eks., vil lægen sandsynligvis begynde med sertralin. Da der er stor comorbiditet mellem angst og depression kan det yderligere komplicere valg af medikamentel behandling. I praksis begynder lægen med et billigt SSRI præparat, og går ved manglende respons så over til et andet SSRI præparat med et andet virksomt stof. Der er store variationer indenfor SSRI gruppen alene. Men fælles for dem er, at de som regel er ret billige, og derfor er tilgængelige også for patienter på SU eller kontanthjælp, og giver færre bivirkninger. SSRI vil derfor næsten altid være første valg.

Hvis der fortsat ikke er bedring efter forsøg med to SSRI præparater med forskelligt virksomt stof, er det almindeligt at forsøge med et SNRI præparat, typisk venlafaxin. Hvis det heller ikke virker, eller bivirkningerne er for store, er duloxetin en mulighed, som kan vise sig at være det rigtige for den enkelte patient.

Det har vist sig, at nogle af de nyere atypiske antipsykotiske præparater som seroquel f.eks. ofte medvirker til en endelig stabilisering sammen med et antidepressivt præparat. Et andet præparat lyricea, der nu også revurderes, har vist sig at gavne mange stress og angstpatienter.

Der er i forvejen store compliance problemer, som der kan være mange årsager til. Men hvis læge og patient af økonomiske grunde bliver tvunget til at vælge efter pris, måske endda til noget, der er prøvet uden det ønskede resultat, vil mange patienter opgive behandlingen.

Depression og angst er invaliderende sygdomme som statistisk set reducerer livstidslængden betragteligt. Min. 60% af alle, der begår selvmord er depressive på tidspunktet. En af årsagerne til et støt faldende selvmordstal i Danmark menes at være adgangen til ny god antidepressiv medicin. (Kilde: Center for selvmordsforebyggelse, Århus Universitets Hospital, Risskov).

Det er livsvigtigt, at også depressions- og angstpatienter har adgang til den bedst mulige behandling i overensstemmelse med de aktuelle guidelines, Sundhedsstyrelsens referenceprogrammer, 2007, og de kliniske vejledninger for almen praksis, 2010.

Vi mener bestemt ikke, der skal bruges unødvendige tilskudskroner, alle er skatteydere. Vi forstår også godt, at regionerne gerne vil spare anslået i alt 300 mio. i medicintilskud, heraf udgør tilskud til antidepressiva en hel del. Men vi må advare om, at en sådan besparelse kan gå hen og blive kostbar i form af flere lægekonsultationer, flere indlæggelser, flere på varig overførselsindkomst, og uundgåeligt, flere selvmord. Af hvidbogen om omkostningerne ved mentale helbredsproblemer, 2010, fremgår det, at det ikke er behandlingsudgifterne af de i alt 55mia., der tynger samfundet. Lige adgang til hurtig og relevant behandling i overensstemmelse med guidelines, kan spare samfundet mia. af kroner. At forringe tilskud til medicin, der anvendes til behandling af angstlidelser og unipolar depression vil med sikkerhed blive dyrt for samfundet.

Venlige hilsener

Hanne Tranberg, formand for De9

Christian Nyholm, formand for ODA

Knud Kristensen, formand for SIND

Bettina Broni, formand for OCDforeningen

Mia Attle, formand for Angstforeningen

Karen Margrete Nielsen, formand for DepressionsForeningen

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Mr

25. 10. 2010

LMS, J. Hoff

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
DK-2800 Lyngby  
Tlf. (+45) 4526 6000  
Fax (+45) 4526 6001  
CVR-nr. 51 61 98 11

Att: Sektionsleder Karen Kolenda

Dato: 22. oktober 2010

### Vedr.: Revurdering af tilskud tilskud af NO6A terapiområder

På Lægemiddelstyrelsens Medicintilskudsnavns møde den 21. september 2010, havde Nævnet en indledende drøftelse af tilskudsstatus for antidepressiva (NO6A). Det er i denne sammenhæng, og som indehaveren af markedsføringstilladelsen af et sådant lægemiddel, at Eli Lilly Danmark (Lilly) ønsker at bidrage til Nævnets drøftelser.

Lilly anerkender og støtter behovet for en ansvarlig og fornuftig ordination af tilgængelige lægemidler. Både kliniske og økonomiske konsekvenser af en given ordination skal nøje overvejes. Desuden mener vi, at det er bydende nødvendigt, at det bredest mulige sortiment af behandlingsmuligheder er tilgængeligt for den danske befolkning, idet patienter reagerer meget forskelligt på forskellige terapeutiske interventioner. Med til denne tilgang hører naturligvis et ansvar for at evaluere første, anden og efterfølgende linjer af behandling i forhold til deres effektivitet, bivirkninger og pris. Denne evaluering er afgørende for at kunne tage stilling til, om udskrivningsmønstret inden for et given område er passende.

Lilly markedsfører det antidepressive middel Cymbalta (duloxetine), som har følgende indikationer: moderat til svær depression (MDD), generaliseret angst (GAD) og perifere diabetiske neuropatiske smerter (DPNP). Cymbalta's (duloxetine) DPNP indikation er ikke relevant for nærværende revurdering, da der ikke gives generelt tilskud til denne indikation.

Formålet med dette brev og de vedlagte bilag er at beskrive, hvordan Cymbalta (duloxetine) har indtaget en systematisk, ansvarlig og passende position i danske lægers ordinationsmønster, og dermed i den danske medicintilskudsordning. Som det vil blive beskrevet nærmere i bilagene til dette brev, er danske lægers ordination af Cymbalta (duloxetine) meget ansvarlig og sætter patienternes tarv i centrum. Cymbalta (duloxetine) anvendes således allerede i dag i et rationelt omfang. Derfor mener vi, at Cymbalta (duloxetine) fortsat opfylder betingelserne for generelt tilskud som fastsat i Bekendtgørelse nr. 180 af 17. marts 2005 om medicintilskud.

Desuden vil vi fremhæve de risici for patientens velfærd, som vi mener, vil være forbundet med at ændre tilskudsstatus på området for antidepressiver og specifikt at begrænse brugen af de tilgængelige antidepressiva.

antidepressiv medicin i Danmark i 2008-2009, selv om antallet af personer, der bliver ordineret antidepressiva var stigende over samme periode.

Generelt anerkender danske læger fordelene ved den ovenfor beskrevne mekanisme og de respekterer behovet for at udskrive billigere medicin som første valg inden nyere innovative lægemidler eventuelt anvendes til patienter, fordi de enten ikke eller kun i utilstrækkelig grad responderer på første linje behandlingen.

Ser man mere specifikt på udskrivningsmønsteret for Cymbalta (duloxetin) anvender praktiserende læger og psykiatere hovedsageligt Cymbalta (duloxetin) til patienter, der ikke opnår tilstrækkelig god effekt på en forudgående generisk behandling og til patienter med moderat til svær depression og / eller tilbagevendende depressive episoder. Dette bekræftes af real-life data fra markedsundersøgelser, som vi beskriver i detaljer i bilag 1. Denne klart rationelle tilgang til ordination kombineret med den følelsesmæssige kompleksitet, som kendetegner depressionsområdet understreger, at yderligere restriktioner for ordinerende læger eller patienters valg er uberettigede.

I forlængelse af ovenstående er det desuden inden for psykiatriområdet - og i særdeleshed inden for depressionsområdet - almindeligt anerkendt, at der er et stort behov for alternative behandlingsmuligheder for patienter på grund af de særlige karakteristika ved depression, at lægemiddeludgifterne til depressionsbehandling udgør en meget lille del af omkostningerne forbundet med sygdommen, og at ubehandlede patienter vil være en betydelig omkostning for samfundet.

Det skelsættende store National Institute of Health-finansierede STAR \* D-studie har fastslået, at det i dag ikke er muligt ud fra kliniske, demografiske eller genetiske egenskaber at forudsige, hvordan den enkelte patient vil reagere på et bestemt stof. Da en stor andel af patienter, der lider af depression ikke reagerer på behandling med et bestemt stof, vil der for mange patienter være behov for at prøve flere forskellige lægemidler, før de finder et passende behandlingsalternativ.

Også i en svensk revurdering af antidepressiva, som blev gennemført i 2008 af den svenske Tandvårds and Läkemedelsförmåndsverket (TLV) understreges behovet for alternative behandlingsmuligheder for depression netop på grund af den heterogenitet, som kendetegner denne sygdom. (Se yderligere herom i bilag 3).

Patienter, der lider af depression, er ofte kendetegnet ved manglende ressourcer, både mentalt og økonomisk. Som nævnt i såvel STAR \* D-studiet og i Sundhedsstyrelsens referenceprogram, skal *remission* være mål for behandlingen for depression - en opfattelse, der entydigt understøttes af follow-up resultater til STAR \* D studiet. (Se yderligere herom i bilag 5).

I den igangværende revurdering af antidepressiva, skal Lægemiddelstyrelsen ifølge retningslinjerne for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus se på, om lægemidlets pris står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi i forhold til anden behandling".

Indledningsvis vil vi dog gerne bemærke, at vi – efter at have gennemgået de dokumenter, der er blevet stillet til rådighed for Medicintilskudsnet – finder, at Sundhedsstyrelsens *Referenceprogram for unipolar depression hos voksne* skal tilføjes til det materiale, der indgår i Nævnets sagsbehandling.

Som det fremgår af Lægemiddelstyrelsens *Retningslinjer for vurdering og sammenligning lægemidler under revurdering af tilskudsstatus*, skal der i vurdering af behandlingsmæssig værdi "Hvis der foreligger dokumentation og rekommandationer udarbejdet af de centrale sundhedsmyndigheder, offentlige institutioner eller videnskabelige selskaber, tages udgangspunkt i disse."

Ved en sammenligning af Sundhedsstyrelsens referenceprogram og de guidelines, der er stillet til rådighed for Nævnet (Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) *Nationale Rekommandationsliste* og Danske Selskab for Almen Medicins *Klinisk vejledning for almen praksis*, for hhv. Unipolar depression og Angsttilstande) fremgår, at de ikke er i fuld overensstemmelse med hinanden (se bilag 2). Særligt bemærkes, at de moderne dual-action antidepressiva (SNRI'er) kun anbefales med forbehold af IRF, mens både referenceprogrammet og de kliniske vejledninger for almen praksis anbefaler brug af SNRI'er til behandling af moderat og svær depression.

Med henvisning til disse ganske betydelige forskelle mellem ovennævnte guidelines er det således afgørende, at Sundhedsstyrelsens referenceprogram tilføjes til det materiale, der er tilgået Medicintilskudsnet, og at referenceprogrammet tages med i betragtning af Medicintilskudsnet, når de vurderer den terapeutiske værdi af de relevante lægemidler. Kun derved sikres, at Lægemiddelstyrelsens beslutning om tilskudsstatus for antidepressiva baseres på et objektivt og afbalanceret grundlag.

Ser man på udviklingen i danske medicinpriser og tilskudsstatus for lægemidler over tid, er det tydeligt, at systemet har vist sig at være yderst effektivt til at realisere besparelser som følge af patentudløb. I denne sammenhæng er det relevant kort at kommentere de grundlæggende betingelser for markedsføring af originalprodukter og generiske lægemidler i Danmark.

Generiske konkurrenter kommer hurtigt ind på det danske lægemiddelmarked og prisfald forekommer umiddelbart, - ofte i et omfang så salget af originale lægemiddel falder til mindre end 10 pct. af deres oprindelige niveau inden for et par uger og de samlede udgifter til det samlede molekyle (branded + alle generiske konkurrenter) kan falde med mere end 80 pct. inden for en tilsvarende periode. De besparelser, som følge af denne mekanisme, sikrer det såkaldte "headroom for innovation" i et progressivt sundhedssystem som det danske. Her betyder indførelsen af generisk konkurrence, at det bliver muligt at reinvestere i nyere, mere innovative lægemidler, hvorved det sikres, at befolkningen fortsat får adgang til de lægemidler, den har brug for og derved kan høste fordelene ved de konstante fremskridt i sundhedssektoren.

Et relevant eksempel herpå er patentudløbene på henholdsvis Cipramil og Efexor, som samlet set har resulteret i besparelser på næsten 139 mio. kr. eller 33 pct. af de samlede udgifter på

Lilly er bekendt med og anerkender, at patentet på en anden SNRI, venlafaxin, for nylig er udløbet, og nu er tilgængeligt til en lavere pris end Cymbalta (duloxetin). Det er derfor nærliggende at antage, at Lægemedelstyrelsen vil overveje at undersøge, om venlafaxin kan anses for et relevant behandlingsalternativ til Cymbalta (duloxetin).

I bilag 3 påpeges, at Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin ikke er indbyrdes udskiftelige i klinisk praksis, og at de hver især kan medføre betydelige fordele for individuelle patienter. Patienter, der har vist sig at reagere godt på Cymbalta (duloxetin) opnår ikke nødvendigvis samme virkning eller nogen virkning overhovedet med venlafaxin. Det er derfor ikke muligt at drage den konklusion, at de to lægemidler har samme virkning, eller at de er relevante behandlingsalternativer. Læger og deres patienter skal have adgang til begge antidepressiva for at kunne skræddersy behandlingen til den enkelte patient.

I betragtning af depressionssygdoms individuelle karakter og patienternes specifikke behandlingsrespons, er det nødvendigt at stille en bred vifte af behandlingsmuligheder til rådighed indenfor dette behandlingsområde uden administrative eller andre barrierer. Klinisk erfaring, evidens og behandlingsomkostningerne vil afgøre, i hvilken rækkefølge de forskellige lægemidler anvendes. Medmindre denne model kan dokumenteres at være dysfunktionel, ser vi ingen grund til at ændre den eksisterende tilskudsstatus, givet de betydelige risici for patientbehandlingen, der vil være forbundet hermed.

Af ovennævnte grunde og i betragtning af den senere tids markante besparelser, som allerede er realiseret inden for dette terapeutiske område, anbefaler Lilly, at tilskudsstatus for Cymbalta (duloxetin) forbliver uændret. Som det fremgår af dette dokument, inkl. bilag, anvendes Cymbalta (duloxetin) allerede i dag restriktivt. Risikoen ved at begrænse en nødvendig behandlingsmulighed for patienter, der lider af så ødelæggende en sygdom som depression, kan ikke være proportional med de begrænsede besparelser, der vil være forbundet hermed.

I de vedhæftede bilag findes en mere detaljeret beskrivelse af de vigtigste aspekter, som vi gerne vil henlede Lægemedelstyrelsen og Medicintilskudsnevnets opmærksomhed på i forbindelse med den igangværende revurdering af lægemidler inden for ATC-gruppe N06A. Endelig vil vi sætte pris på at få mulighed for at mødes med Medicintilskudsrådet og drøfte dette spørgsmål på et tidspunkt, der måtte passer Rådet.

Venlig hilsen

Eli Lilly Danmark A/S

Hans Lynggaard Jørgensen

*Pricing, Reimbursement and Access Leader*

Patrik Larsson

*Pharma Operations Director*



**Bilag:**

1. Cymbalta (duloxetin) bruges ansvarligt i Danmark til MDD patienter og ofte til patienter, hvor andre antidepressiver ikke har nogen virkning
2. Grundlaget for Lægemiddelstyrelsens beslutning om tilskudsstatus for antidepressiva bør være afbalanceret og afspejle de foreliggende officielle anbefalinger for god klinisk praksis
3. Cymbalta (duloxetin) har sin egen unikke profil, herunder virkemåde, og udgør et værdifuldt og vigtigt bidrag til behandlingskataloget i forbindelse med behandling af alvorlig depression (MDD) i Danmark.

Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin kan ikke erstatte hinanden og kan i klinisk praksis ikke betragtes om relevante behandlingsalternativer

4. Hensyntagen til individuelle patientbehov og incitament, der ansporer fremtidig innovation
5. Det danske tilskudssystem skal sikre, at der er det bredest mulige udvalg af alternative behandlingsmuligheder til rådighed for danske patienter, og at der er lige adgang til behandling af høj kvalitet

**Referencer:**

*Referenceprogram for unipolar depression hos voksne*, Sundhedsstyrelsen, 2007

*Retningslinjer for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus*, Lægemiddelstyrelsen, 2006

*ATC-gruppe NO6A – Antidepressiva og midler mod generaliseret angst*. Den Nationale Rekommandationsliste, IRF, 2010

*Unipolar depression. Klinisk vejledning for almen praksis*, Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2010

*Angsttilstande. Klinisk vejledning for almen praksis*, Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2010

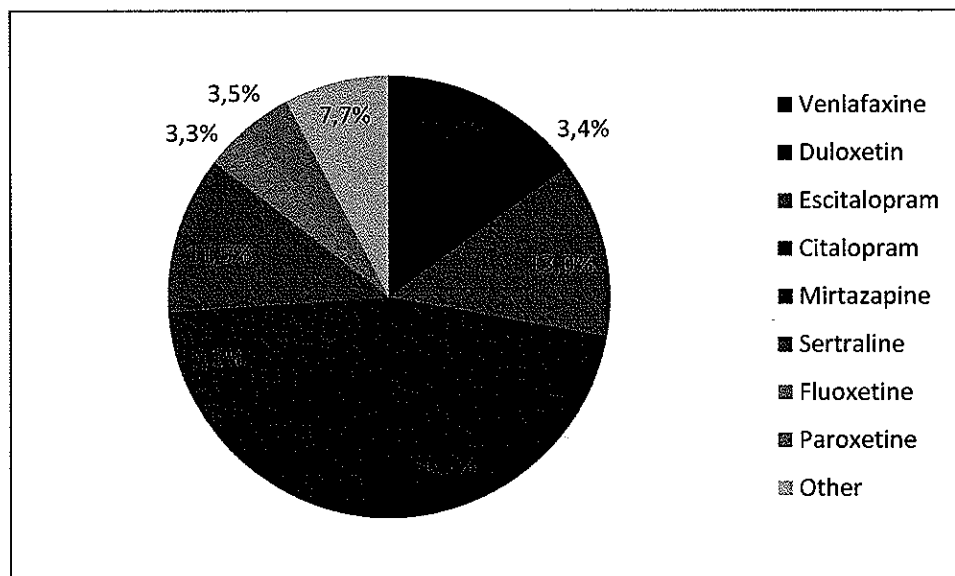
*Genomgangen av läkemedel mot depression*, TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, december 2008

Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M, STAR\*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163:28-40.

## Cymbalta (duloxetin) bruges ansvarligt i Danmark til MDD-patienter og ofte til patienter, hvor andre antidepressiver ikke har nogen virkning

Cymbalta blev lanceret i Danmark i 2005 på et veletableret marked for antidepressiver (AD). De generiske SSRI'er var og er stadig det foretrukne valg til de fleste patienter med en alvorlig depression. SSRI'er, herunder det brandede Cipralex (escitalopram), udgør 68 pct. af AD-markedet målt i DDD (DLI 2010). Lige fra begyndelsen er Cymbalta (duloxetin) blevet brugt af læger som en behandlingsmulighed til patienter, som ikke reagerer på en SSRI (ifølge skøn er det 50-60 pct. af alle patienter), eller hvis symptomprofil kræver en anden type behandling.

SNRI'er har en samlet DDD-markedsandel på 15 pct. Venlafaxin har 11,5 pct., og Cymbalta (duloxetin) har 3,5 pct. (DLI 2010).



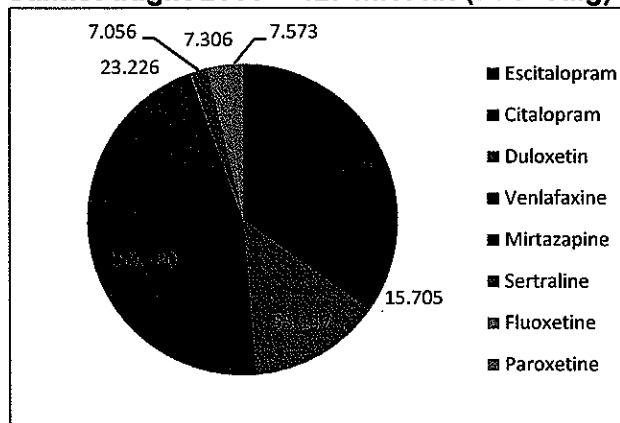
Figur: N06A DDD-markedsandele 2010

Der har i de senere år været øget fokus på omkostningsbesparelser blandt danske læger. De praktiserende læger, der arbejder i Danmark, er i dag meget opmærksomme på prisen på lægemidlerne, og udskriver ikke lægemidler, der er dyrere end nødvendigt. DLI-data (se nedenfor) bekræfter, at der prøves flere behandlinger (herunder generisk venlafaxin) på de fleste patienter, før der ordineres Cymbalta (duloxetin). Specialisterne ordinerer mere Cymbalta (duloxetin) end de praktiserende læger, men de patienter, der henvises til en psykiater er helt overvejende patienter, som de praktiserende læger har fundet det vanskeligt at behandle, dvs. de har allerede prøvet flere forskellige behandlinger.

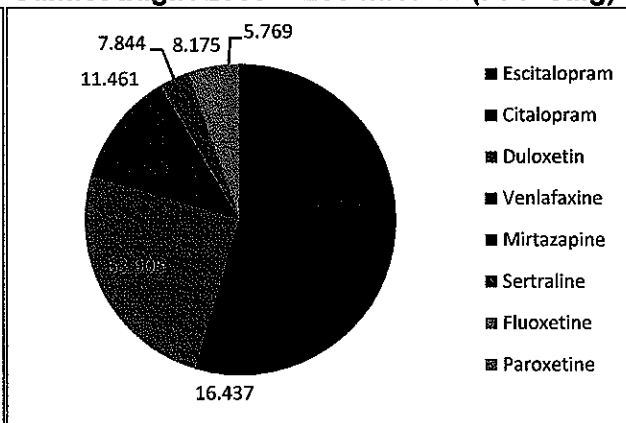
Det er vigtigt at understrege, at siden introduktionen af generisk venlafaxin, beløber besparelserne på venlafaxin alene sig til 140 mio. kr. i perioden fra januar til december 2009.

Til sammenligning udgjorde det samlede salg af Cymbalta (duloxetin) i samme periode mindre end 64 mio. kr.

Samlet udgift 2008 – 427 mio. kr. (PPP-salg)



Samlet udgift 2009 – 288 mio. kr. (PPP-salg)



Figur: Samlet markedsværdi før og efter udløbet af patentet på venlafaxin (DLI 2008-2009)

De 88 pct. budgetbesparelser på 139 mio. kr. i 2009 sammenlignet med samme periode året før fra tabet af patentbeskyttelsen på venlafaxin viser, at den nuværende model fungerer godt for patienter, betalere, leverandører og forskere. I forbindelse med udløbet af patentet for venlafaxin gik den årlige værdi af det samlede N06A-marked ned med 33 pct. fra 427 mio. kr. i 2008 til 288 mio. kr. i 2009.

I en undersøgelse foretaget af IMS Medical Radar i april 2009, hvor der blev indsamlet data fra 160 læger i hele Danmark, viste det sig, at Cymbalta oftest bruges af praktiserende læger og psykiatere til patienter, som ikke reagerer på generisk behandling (generisk SSRI). 93 pct. af patienterne hos praktiserende læger modtager mindst et andet antidepressivt lægemiddel, før behandling med Cymbalta (duloxetin) igangsættes, og hos psykiaterne er procentdelen af patienter, der får mindst et antidepressivt middel før behandling med Cymbalta (duloxetin) 80 pct. De mest almindeligt ordinerede antidepressiver til første behandling er Citalopram og Cipralex. Hovedårsagerne til at skifte til Cymbalta (duloxetin) som anden eller tredje behandling er utilstrækkelig virkning i forbindelse med tidligere behandling og/eller bivirkninger.

I en anden undersøgelse (TNS-Sifo Navigare, oktober 2010), hvor man så på patientjournaler, viser det sig, at 75 pct. af alle de patienter, der har fået ordineret Cymbalta (duloxetin), får det efter at behandling med mindst et tidligere antidepressivt middel ikke har virket, oftest Cipramil, Cipralex og venlafaxin.

Begge undersøgelser viser, at Cymbalta hovedsagelig bruges, når andre lægemidler af forskellige grunde ikke kan bruges, eller når andre lægemidler ikke har virket, hvor sidstnævnte er den mest almindelige årsag.

**Cymbalta (duloxetin) bruges ansvarligt til alvorlig depression (MDD) i Danmark, hvilket bekræftes af registrerede patientdata. Praktiserende læger og psykiatere bruger hovedsageligt Cymbalta (duloxetin) til patienter, som ikke har reageret på tidligere behandlinger, og til patienter med moderat til alvorlig depression og/eller tilbagevendende depressioner.**

**Data viser, at Cymbalta har fundet en systematisk, ansvarlig og passende placering i danske lægers ordinationspraksis og dermed i det danske tilskudssystem.**

**Endvidere respekterer danske læger generelt behovet for at prøve billigere medicin som første behandling, før de går over til nyere lægemidler til patienter, der reagerer dårligt. Den meget rationelle tilgang til ordination kombineret med det følelsesmæssige kompleksitet, som kendetegner depressionsområdet, peger i retning af, at yderligere restriktioner over for læger eller patients valg er uberettigede.**

## **Grundlaget for Lægemedelstyrelsens beslutning om tilskudsstatus for antidepressiva bør være afbalanceret og afspejle de foreliggende officielle anbefalinger for god klinisk praksis**

Den 21. september 2010 var revurderingen af antidepressiva (ATC-kode N06A) på dagsordenen for mødet i Lægemedelstyrelsens Medicintilskudsnavn. Ifølge dagsordenens punkt IV på mødeindkaldelsen (offentliggjort på Lægemedelstyrelsens internetsted) havde nævnet en indledende drøftelse af tilskudsstatus for antidepressiva.

De mødebilag, der blev stillet til rådighed for nævnsmedlemmerne, var følgende dokumenter:

- En grafisk oversigt over produkter under ATC-kode N06A
- Oversigt over pris og forbrug
- Udkast til bilag B – oversigt over lægemidler og godkendte indikationer m.v.
- ATC-gruppe N06A, antidepressiva og lægemidler mod generaliseret angst. Den Nationale Rekommandationsliste, IRF, 2010
- Unipolær depression. Kliniske vejledninger for almen praksis, Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2010
- Angsttilstande. Kliniske vejledninger for almen praksis, Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2010

I november 2007 udgav Sundhedsstyrelsen sit Referenceprogram for unipolær depression hos voksne. Blandt medlemmerne af den ansvarlige arbejdsgruppe for udformning af retningslinjerne var et antal førende danske psykiatere under formandskab af ledende overlæge, professor dr.med. Poul Videbech. De endelige retningslinjer udformet af arbejdsgruppen var resultatet af et omfattende arbejde med at søge, læse og vurdere litteratur om emnet unipolær depression hos voksne. Forfatterne til Referenceprogrammet har overvejende analyseret og drøftet videnskabelig litteratur, evidens og relevans i en dansk kontekst.

Ifølge Sundhedsstyrelsen er formålet med retningslinjen "at sammenfatte og stille den seneste faglige viden/evidens og erfaring til rådighed for sundhedsvæsenet. Referenceprogrammet søger således at kortlægge, hvad der er "god klinisk praksis" i patientbehandlingen, så denne viden kan indgå som pejlemærker og beslutningsstøtte i planlægning og tilrettelæggelsen af indsatsen for voksne med unipolar depression." I lyset af at retningslinjerne er fra november 2007 er brugen af dem ikke overraskende fortsat udbredt i den danske sundhedssektor.

Nedenfor følger en skematisk sammenligning af Den Nationale Rekommandationsliste udarbejdet af IRF, de kliniske vejledninger for almen praksis for unipolær depression og angst udarbejdet af Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) samt Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for unipolær depression hos voksne.

Medicinske anbefalinger for behandling af unipolær depression	Let	Moderat	Svær
Sundhedsstyrelsen: "Referenceprogram for bipolær depression" (s. 47)	"Watchful waiting"	1.: SSRI 2.: Dual action (venlafaxin eller duloxetin) eller TCA	1.: Dual action eller TCA
Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM): Unipolær depression: Klinisk vejledning for almen praksis (s. 25)	Ingen medicinering	1.: SSRI 2.: Dual action eller TCA	
Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF), Den Nationale Rekommandationsliste (s. 1)	Ingen medicinering	Anbefaler SSRI'er (citalopram, sertralin og escitalopram) og TCA (nortriptylin)	TCA (nortriptylin). Venlafaxin, duloxetin og andre lægemidler anbefales med forbehold: - Venlafaxin på grund af flere bivirkninger end SSRI. Såfremt ingen effekt af SSRI) - Duloxetin på grund af flere bivirkninger end SSRI og på grund af manglende sammenligning med venlafaxin/SNRI, hvor HAMD eller MADRS er primære endepunkter.
Medicinske anbefalinger for behandling af angst			
Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM): Angsttilfælde. Klinisk vejledning for almen praksis (s. 27 + 31)		1.: SSRI og SNRI anføres begge som "førstevalg af lægemidler", men det anføres tillige, at SSRI'er bør vælges forud for SNRI på grund af færre bivirkninger) 2.: TCA (Såfremt utilstrækkelig effekt af nyere antidepressiva)	I retningslinjens tekst (s. 27) anføres både venlafaxin og duloxetin, men i figur 3, Farmakologisk behandlingsalgoritme (s. 31) nævnes kun venlafaxin.

## Bilag 2

Det fremgår af oversigten over forskellige retningslinjer, at de ikke er fuldt konsistente indbyrdes. Mest bemærkelsesværdigt anbefales moderne dual-action antidepressiva (SNRI'er) kun med forbehold af IRF, mens referenceprogrammet for unipolar depression og de kliniske vejledninger for almen praksis alle anbefaler brug af SNRI'er til moderat og svær depression.

Af Lægemiddelstyrelsens *Retningslinjer for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus* fremgår, at

"det primære i en vurdering af to eller flere lægemidler over for hinanden er en sammenligning af effekt og bivirkninger ved relevante indikationer og den kliniske betydning af eventuelle forskelle. Hvis der foreligger dokumentation og rekommandationer udarbejdet af centrale sundhedsmyndigheder, offentlige institutioner eller videnskabelige selskaber, tages der udgangspunkt i disse."

Sundhedsstyrelsens referenceprogram for unipolar depression bør således gøres til en del af revurderingsprocessen og benyttes som udgangspunkt for Lægemiddelstyrelsens vurdering af den behandlingsmæssige værdi af relevante behandlinger.

Den kendsgerning, at de eneste retningslinjer, der er udviklet af en central sundhedsmyndighed og stillet til rådighed for medlemmerne af Medicintilskudsnævnet, er udviklet af en institution med en organisatorisk tilknytning til Lægemiddelstyrelsen (IRF), samt at disse retningslinjer endvidere afviger væsentligt fra Sundhedsstyrelsens referenceprogram for så vidt angår centrale anbefalinger, understreger behovet for at følge Lægemiddelstyrelsens egen retningslinje for, hvilke materialer der skal indgå i grundlaget for Medicintilskudsnævnets anbefalinger.

**Sammenfattende er det af væsentlig betydning, at Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for unipolar depression tilføjes til de materialer, der stilles til rådighed for Medicintilskudsnævnet. Kun på den måde kan det sikres, at grundlaget for Lægemiddelstyrelsens beslutning om tilskudsstatus for antidepressiva er afbalanceret og afspejler alle foreliggende officielle anbefalinger for god klinisk praksis.**

**Cymbalta (duloxetin) har sin egen unikke profil, herunder virkemåde, og udgør et værdifuldt og vigtigt bidrag til behandlingskataloget i forbindelse med behandling af alvorlig depression (MDD) i Danmark.**

**Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin kan ikke erstatte hinanden og kan ikke i klinisk praksis betragtes som relevante behandlingsalternativer**

### **Individuelle patienter reagerer forskelligt på forskellige typer af antidepressiver**

Selvom det generelle princip for, hvordan antidepressiver virker, menes at være kendt, ved vi kun lidt om de nøjagtige mekanismer og neurotransmitterbaner, som spiller ind ved behandling af en depression. Det understreges yderligere af det faktum, at nogle patienter synes at reagere fint på et antidepressivt middel, mens der hos andre kun er en delvis reaktion, og andre igen skal prøve flere muligheder, før der kan konstateres en tilstrækkelig virkning. I virkeligheden er valget af behandling baseret på flere faktorer, f.eks. den specifikke symptomprofil, komorbide tilstande, alder, sygdommens sværhedsgrad (herunder suicidalitet), behandlingshistorie (f.eks. tidligere reaktionsmønster, antal episoder) og nuværende og tilgængelige lægemidler og psykoterapeutiske muligheder. Den epokegørende, store NIH-finansierede undersøgelse STAR\*D viste, at det i dag ikke er muligt ud fra kliniske, demografiske eller genetiske karakteristika at forudsige, hvordan en patient vil reagere på et givent lægemiddel. Da en væsentlig del af patienterne ikke reagerer på behandling med et specifikt lægemiddel, er der mange patienter, som er nødt til at prøve forskellige lægemidler, før de finder et passende behandlingsalternativ.

Inden for mental sundhed og især depression er der udbredt accept af, at der er et stort behov for alternative behandlingsmuligheder til patienterne på grund af de særlige forhold ved depression, at prisen for lægemidler til behandling af depressionen udgør en meget lille del af sygdomsomkostningerne, og at ubehandlede patienter udgør en væsentlig omkostning for samfundet.

I den svenske vurdering af tilskud til antidepressiver fra 2008, understregede det svenske Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) også behovet for alternative behandlinger af depression på grund af sygdommens heterogenitet. Som angivet (s. 78-80):

*"I forbindelse med beslutninger om, hvilken medicin der fortsat vil være omfattet af tilskudsordningen, skal vi lægge stor vægt på behovet for behandlingsalternativer. Som nævnt tidligere, er det mindre end halvdelen af patienterne, som opnår behandlingsmålene med den medicin, de startede behandlingen med."*

*"I rapporten fra North Carolina og i kommentarerne til STAR\*D-undersøgelsen slås det fast, at det i dag ikke er muligt ud fra kliniske, demografiske eller genetiske karakteristika at forudsige, hvordan en patient vil reagere på et givent lægemiddel. Da en væsentlig del af patienterne ikke reagerer på behandlingen med et specifikt lægemiddel, er der mange*

patienter, som er nødt til at prøve forskellige lægemidler, før de finder et passende behandlingsalternativ.

*“For antidepressivers vedkommende mener vi, at der er stort behov for en lang række behandlingsmuligheder. Mange patienter når ikke deres behandlingsmål med det første lægemiddel. På individuelt niveau kan patienter reagere meget forskelligt på behandlingen med det samme lægemiddel”.*

Resultatet af STAR\*D-undersøgelsen (n=3671) var, at responsraten for førstevalgs-monoterapi med en SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) var 47 pct., og mindre end 35 pct. opnåede remission (som målt af HAM-D17 = 28 pct., med QIDS-SR = 33 pct.) (Trivedi et al, 2006). Endvidere var resultatet af STAR\*D-undersøgelsen, at chancerne for at komme ud af depressionen mindskedes med hver yderligere behandling, der var påkrævet for at opnå behandlingsrespons (Rush et al, 2006).

Cymbalta (duloxetin) har sin egen unikke profil, herunder virkemåde, og udgør et værdifuldt og vigtigt bidrag til behandlingskataloget i forbindelse med behandling af alvorlig depression (MDD) i Danmark. Som beskrevet i bilag 1, anvendes Cymbalta hovedsageligt, når andre antidepressiver ikke kan anvendes eller ikke virker. Som real-life data viser, er hovedårsagen til, at lægerne skifter til Cymbalta som andet eller tredje behandlingsalternativ utilstrækkelig virkning ved tidligere behandlinger.

### **Venlafaxin kan ikke betragtes som et relevant behandlingsalternativ til Cymbalta (duloxetin) i klinisk praksis**

Når Lægemiddelstyrelsens Medicintilskudsnevæn skal vurdere, om et produkt opfylder kriterierne for medicintilskud, omfatter denne vurdering ofte også en sammenligning af lægemidlet med anden relevant behandling, dvs. en vurdering af, 'om lægemidlets pris står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi' i forhold til anden behandling. Basis for denne sammenligning er "relevante behandlingsalternativer".

Lilly er bekendt med over og anerkender, at patentet for et andet SNRI, venlafaxin, for nylig er udløbet og nu fås til en væsentlig lavere pris end Cymbalta (duloxetin) i Danmark. Lilly er også klar over, at Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin har vist sammenlignelige virkningsresultater i undersøgelser, hvor de er sammenlignet direkte.

Det er derfor oplagt at antage, at Medicintilskudsnevænet vil overveje og undersøge, om venlafaxin kan betragtes som et relevant behandlingsalternativ til Cymbalta (duloxetin) (og omvendt) i revurderingsprocessen.

Nedenfor vil vi vise, at Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin ikke er identiske SNRI'er (serotonin og nonrepinephrine reuptake inhibitors), da de to molekyler opfører sig forskelligt. Vi vil beskrive, at i modsætning til i den nævnte direkte undersøgelse bliver venlafaxin hos de fleste patienter i klinisk praksis ikke optitreret til højere doser og bruges mest som en SSRI. Data



viser, at disse produkter ikke kan erstatte hinanden i klinisk praksis, og at de hver for sig kan give den enkelte patient væsentlige fordele. Derfor kan Venlafaxin ikke betragtes som et relevant behandlingsalternativ til Cymbalta (duloxetin) i klinisk praksis. Lægerne skal have adgang til begge disse typer af antidepressiver for at kunne foretage behandlingsvalg, der passer til de enkelte patienters behov.

### Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin XR opfører sig forskelligt

Som det er tilfældet med andre antidepressiver, forstår man ikke fuldt ud mekanismen i det antidepressive middel Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin hos mennesker. Man ved, at stoffer, der forstærker virkningen enten af serotonin (5-HT) eller norepinephrin (NE) alene eller stoffer, som forstærker begge disse monoamine systemer samtidig såsom SNRI'er, er effektive antidepressive midler. Men fra et lægemiddelsynspunkt er Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin forskellige. Cymbalta (duloxetin) viser større *in vitro* affinitet for både noradrenergiske og serotonergiske transportører, mens venlafaxin XR menes hovedsageligt at påvirke det serotonergiske system i lavere doser (Bymaster et al 2001, Wong et al., 2000, Thase et al, 2008). En sammenligning af hæmningskonstanterne for 5-HT- og NE-transportører med forskellige antidepressiver *in vitro* vises i Tabel 4-1. Duloxetin har en højere bindingsaffinitet for begge transportører, især NE-transportøren, end venlafaxin og har endvidere en bindingsrate, der antyder en mere "balanceret" binding til disse to mål.

**Tabel 1: In vitro binding til serotonin- og norepinephrin-transportører, og andelen af hæmningskonstanter for forskellige antidepressiver (Bymaster et al 2001, Wong et al., 2000)**

Wolfeby et al. (2000)	Ki (nM) for 5-HT-transportør	Ki (nM) for NE-transportør	Andelen NE/5-HT
Reboxetin	1070	8	0,01
Amitriptylin	4.3	35	8,1
Duloxetin	0,88	7,5	9
Venlafaxin XR	82	2480	30
Fluoxetin	0,81	240	296
Paroxetin	0,13	40	308
Fluvoxamin	2,2	1300	591
Sertralin	0,29	420	1448
Citalopram	1,2	4070	3392

Selv med den anbefalede indledende behandlingsdosis på 60 mg/dag mener man således, at duloxetin er reuptake-hæmmer af 5-HT og NE, og at **venlafaxin skal titreres med en højere dosis ( $\geq 150$  mg/dag) for at opnå en dobbelt virkning** (Stahl, 2005; Thase et al, 2008, citerer en række kilder).

## Bilag 3

Flere tidligere undersøgelser med behandling med en lav dosis af venlafaxin viste ikke nogen forskel i virkning i forhold til lave doser af SSRI'er (Tylee et al, 1997; McPartlin et al, 1998; Thase et al, 2008).

Faktisk har venlafaxin vist sig at have et klart dosis-responsforhold (Thase et al, 2008 citerer Kelsey, 1996; Khan et al, 1998; Rudolph et al, 1998; Thase et al, 2006), og den daglige dosis skal måske optitreres for at behandle patienter med en mere alvorlig depression (MDD) fra den anbefalede dosis på 75 mg/dag til ~150 mg/dag eller højere op til den maksimalt anbefalede dosis. Det afspejles i ordinationsoplysningerne om venlafaxindosis til alvorlig depression. I Storbritannien står der f.eks. i et produktresumee, at *"for patienter med en mere alvorlig depression eller patienter, der er indlagt på hospital og under tæt opsyn af en læge, kan den daglige dosis øges til den maksimalt anbefalede dosis af Efexor XL kapsler, 225 mg administreret en gang om dagen. Hos disse patienter, der har en mere alvorlig depression eller er indlagt og har behov for daglige doser af venlafaxin på 300 mg eller mere, skal behandling med Efexor tabletter igangsættes under en specialists opsyn, herunder 'shared care' ordninger."* (Wyeth Effexor XL [UK] SPC, 2008).

Venlafaxins indvirkning på blodtrykket, som antages i det mindste delvist at blive afhjulpet af NE reuptake-hæmmeren, er også stærkt dosisafhængig. Ved den mindste behandlingsdosis på 75 mg/dag, svarer blodtryksændringen til administration af placebo. (Thase et al, 1998; Harvey et al, 2000; Thase et al, 2008). I modsætning hertil fandt man i forbindelse med omfattende analyser af placebokontrollerede duloxetin-data ikke væsentlige eller klinisk relevante kardiovaskulære risici hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer (f.eks. ældre patienter). Det menes at være forbundet med, at duloxetin er mere bundet til plasmaprotein end venlafaxin.

Den europæiske undersøgelse FINDER (hvor ~ 240 svenske og norske patienter deltog) viste, at lægerne ordinerede lavere gennemsnitlige doser af venlafaxin end specialisterne (80,7 mg/dag vs. 108,2 mg/dag ved påbegyndelse af behandling og 101,9 mg/dag vs. 132,2 mg/dag efter 6 måneders behandling) (Bauer et al, 2008). Derfor ordinerer læger generelt og især praktiserende læger gennemsnitligt doser, der er lavere end 150 mg, dvs. størstedelen af patienterne behandles med en dosis af venlafaxin, som ikke menes at have en dobbelt effekt (Stahl, 2005). I modsætning hertil har duloxetin placebokontrollerede undersøgelser dokumenteret en relativt flad dosis-responskurve fra 60-120 mg/dag (Bech et al, 2006; Pritchett et al, 2007). Faktisk bekræfter svenske data fra virkeligheden, at den daglige middeldosis af Cymbalta (duloxetin) er 62 mg (IMS Health, januar 2010). Markedsundersøgelser bekræfter, at dosisniveauerne i Danmark må forventes at være de samme. (IMS, Medical Radar - april 2009).

**Individuelle patienter reagerer forskelligt på forskellige typer af antidepressiver. Derfor er der et stærkt behov for en lang række behandlingsmuligheder til depression, da patienterne kan have brug for at prøve flere forskellige lægemidler, før de finder et passende behandlingsalternativ.**

Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin opfører sig forskelligt. Ved doser under 150 mg/d hæmmer venlafaxin ikke væsentligt genoptagelsen af noradrenalin og bør betragtes som en SSRI, mens duloxetin hæmmer genoptagelsen af både noradrenalin og serotonin ved den anbefalede behandlingsdosis på 60 mg/dag.

Cymbalta (duloxetin) har sin egen unikke profil, herunder virkemåde, og udgør et værdifuldt og vigtigt bidrag til behandlingskataloget i forbindelse med behandling af alvorlig depression (MDD) i Danmark.

De data, der er angivet i dette afsnit, viser, at duloxetin og venlafaxin ikke kan erstatte hinanden i klinisk praksis, og hver for sig kan de give den enkelte patient væsentlige fordele. Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin kan derfor ikke i klinisk praksis betragtes som relevante behandlingsalternativer.

#### Referencer:

Bauer M, Monz BU, Montejo AL, et al. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *Eur Psychiatry*. 2008 Jan;23(1):66-73

Bech P, Kajdasz DK, Porsdal V. Dose-response relationship of duloxetine in placebo-controlled clinical trials in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Oct;188(3):273-80.

Bymaster FP, Dreschfield-Ahmad L.J, Threkeld PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25; 871-880.

Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57:503-509.

Kelsey JE. Dose-response relationship with venlafaxine/commentary. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:21s-28s.

Khan A, Upton V, Rudolph RL, et al. The venlafaxine study group. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18: 19-25.

McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C, Casey J. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. *Primary Care Psychiatry*. 1998;4:127-132.

Pritchett YL, Marciniak MD, Corey-Lisle PK, et al. Use of effect size to determine optimal dose of duloxetine in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2007 Apr-Jun;41(3-4):311-8.

Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, et al. A randomized, placebo-controlled, dose response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: 116-122.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.

Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr*. 2005 Sep;10(9):732-47.

Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance—a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:250-258.

Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: 502-508.

Tylee A, Beaumont G, Bowden MW, et al. A double-blind, randomized, 12 week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in general practice. *Primary Care Psychiatry*. 1997; 3:51-58.

Wyeth Effexor XL [UK] SPC, 2008

Wong E.H.F., Sonders M.S., Amara S.G., et al. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol. Psychiatry* 2000; 47:818-829.

*Genomgången av läkemedel mot depression*, TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, december 2008

IMS, Medical Radar, april 2009

## **Hensyntagen til individuelle patientbehov og incitament, der ansporer til fremtidig innovation**

En nylig revurdering af hypertensiva påviste, at Lægemiddelstyrelsen kan være slået ind på en ny og drastisk tilgang til revurdering af tilskud til lægemidler baseret på analoge sammenligninger.

Eli Lilly finder denne tilgang fra Lægemiddelstyrelsens side yderst bekymrende og en grundlæggende ændring af den måde, som Lægemiddelstyrelsen hidtil har administreret de tilskudskriterier på, der er fastsat i Bekendtgørelse nr. 180 af 17. marts 2005 om medicintilskud, samt de principper, der er fastsat af Lægemiddelstyrelsen for dens vurderinger af tilskudsstatus for lægemidler i Danmark.

Efter vores opfattelse vil en sådan tilgang undergrave hensigterne med det tilskudssystem, der er fastsat ved Sundhedsloven, og som også kendes som "det behovsafhængige tilskudssystem". Det ville desuden være i strid med hensigterne med Sundhedsloven, nemlig at give patienterne "let og lige adgang til sundhedsvæsenet" og "behandling af høj kvalitet", jf. Sundhedsloven § 2.

Et system baseret på det, der i realiteten er analoge sammenligninger for præparater, der ikke anses for substituerbare ved klinisk behandling, ville mindske eller ligefrem fjerne patienternes adgang til de nyeste og bedste lægemidler og de bedst egnede lægemidler henset til den enkelte patients behov. Selvom lægemidler kan minde om hinanden, afviger deres terapeutiske egenskaber tit mærkbart, og hvert eneste nyt lægemiddel, der godkendes til behandling af patienter, udgør et alternativ, der gør det muligt for lægen at yde en yderst præcis behandling og på den måde tilgodese de særlige og stærkt varierende behov hos den enkelte patient.

Sammenligning af priser på ikke-substituerbare nyere originalprodukter med ældre generiske præparater vil endvidere fjerne tilskyndelsen til inkrementel innovation. Størstedelen af de behandlingsmæssige fremskridt sker trin for trin, og summen af inkrementelle fremskridt fører ofte til markante behandlingsmæssige fremskridt, ligesom de ansporer til konkurrence og giver patienterne yderligere behandlingsalternativer.

Hvis den tilgang, som Lægemiddelstyrelsen har benyttet ved sin nylige revurdering af hypertensiva, finder bredere anvendelse, vil det på blot lidt længere sigt medvirke til at mindske incitamenterne til at investere i forskning, udvikling og markedsføring af nye lægemidler i Danmark. Det vil få konsekvenser for blandt andet omfanget af de kliniske undersøgelser, der gennemføres i det offentlige sundhedsvæsen, og som er et bærende element i fundamentet for fortsat udvikling og forbedring af behandlinger for medicinske patienter.

I den forbindelse skal det bemærkes, at der inden for det behandlingsfelt, der for nærværende er ved at blive revurderet af Lægemiddelstyrelsen, har været mærkbare besparelser på lægemiddelbudgettet i nyere tid, og at der fortsat vil dukke mærkbare besparelser op. For at give et relevant eksempel: De samlede patentudløb af Cipramil og Efexor medførte fra 2008 til 2009 besparelser på knap 139 mio. DKK svarende til 33 pct. af den samlede omkostning til antidepressiva i Danmark. Og baseret på IMS-data ventes det faktiske fald i omsætningen på markedet for lægemidler som følge af patentudløb at blive ca. 577 mio. DKK i 2011.

#### Bilag 4

Sammenfattende kan siges, at det er vigtigt at være opmærksom på at undgå at fremkalde utilsigtede konsekvenser – både for patienterne her og nu og for den fortsatte tilgængelighed af innovative lægemidler på langt sigt til behandling af de patienter, der har allerstørst behov.

**Det er stadig muligt at opnå effektiviseringer som følge af udløb af patenter på lægemiddelmarkedet, samtidig med at man vedbliver at tage hensyn til og belønne den innovation, der er nødvendig for fortsat at imødekomme særlige lægefaglige behov for nogle af de mere sårbare patienter i det danske samfund.**

**Det danske tilskudssystem skal sikre, at der er det bredest mulige udvalg af alternative behandlingsmuligheder til rådighed for danske patienter, og at der er lige adgang til behandling af høj kvalitet**

Oftest behandles depression ikke, og mange patienter med depression søger ikke lægebehandling. Flere undersøgelser viser, at under halvdelen af de patienter hos de praktiserende læger, der lider af depression, diagnosticeres korrekt, og at under halvdelen af de patienter, der diagnosticeres, ikke modtager medicinsk behandling i fornøden dosering eller af fornøden varighed.

I en omfattende naturalistisk undersøgelse (STAR\*D) på op til 12 uger opnåede kun 28 pct. af patienterne remission målt på Hamiltons depressionsskala (Trivedi et al 2006). Én forklaring på dette forholdsvis beskedne resultat var, at 80 pct. af patienterne led af anden psykiatrisk og somatisk komorbiditet. Et åbenlyst spejlbillede af dagligdagen. Patienter med psykiatrisk og somatisk komorbiditet udelukkes normalt fra klinisk kontrollerede undersøgelser. Undersøgelsen (STAR\*D) viste, at der skulle op til fire behandlingstiltag til for at opnå remission for 2/3 af patienterne. Disse tiltag indebar lægemiddelskift både inden for samme lægemiddelklasse og mellem forskellige klasser (SSRI'er, TCA'er og SNRI'er).

Én af årsagerne til, at det kan være vanskeligt at diagnosticere depression (og sidenhen vælge den rigtige behandling til den enkelte patient) er, at mange patienter ikke giver udtryk for "klassiske symptomer på depression" men udviser andre symptomer, herunder fysiske symptomer. Smerte og depression optræder ofte samtidig. Frekvensen af smertegener hos deprimerede patienter varierer fra 13 til 100 pct.. (STAR\*D-undersøgelsen (Leuchter et al 2010) viste, at 77 pct. ud af 3702 patienter i undersøgelsen (n = 2876) udviste samtidige symptomer på fysisk smerte. Deres behandlingsmæssige resultat målt ved remissionsraten var 11 pct. dårligere end hos patienter, der led af depression uden fysiske symptomer).

STAR\*D-undersøgelsen – samt Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for unipolar depression – peger på, at det samlede behandlingsmål for depression er at opnå remission, dvs. afkorte den enkelte depressive episode, opnå fuldstændig sygdomsfrihed og genvinde det sædvanlige funktionsniveau.

Nedenfor fremhæves nogle vigtige erfaringer fra STAR\*D: Am J Psychiatry 164:2, februar 2007:

*"Disse fund underbygger vigtigheden af remission (ikke blot respons) som et klinisk betydningsfuldt endepunkt, henset til de lavere recidivrater hos dem, der var under remission ved opfølgingsfasens start, end hos dem, der ikke havde opnået remission. Disse resultater peger desuden på, at patienter med behandlingsresistent depression bør have en meget tæt opfølgende pleje. Disse opfølgingsresultater understreger også behovet for at fokusere fremtidige undersøgelser på langsigtede udfald for at undersøge varigheden af tidligere bedring samt at identificere de bedste behandlinger af patienter, der recidiverer med tiden." (s. 202)*

*"Eftersom remission må være målet med behandlingen – en opfattelse, der klart understøttes af opfølgingsresultaterne fra STAR\*D – kan forskellige kombinationer/forøgelse i første eller andet trin godt øge remissionsraterne hos flere patienter, enten fordi forskellige lægemidler er effektive*

## Bilag 5

*på forskellige patienter, eller fordi kombination/forøgelse ganske enkelt giver et farmakologisk stærkere og mere bredspektret antidepressivum." (s. 204)*

*"Spændet mellem det, vi foretager os i praksis, og det, vi véd, er meget stort. Vi hævder, at remission er vores mål, og alligevel foretager vi ikke rutinemæssigt en grundig måling af symptomerne i praksis for at fastslå, om der sker remission. Og det til trods for, at vi véd, at 'bedring men ikke remission' ufravigeligt medfører en dårligere prognose end fuld remission. Tit underdoserer vi medicineringen eller titrerer den dårligt. Endelig kombinerer vi tit behandlinger i praksis, selvom meget få undersøgelser har bedømt sikkerheden ved eller effekten af disse tiltag. Analogt til behandling af hypertension, diabetes eller en række andre lidelser bør vores patienter gives alle muligheder for at opnå remission. 'Mindre hypertension' er ikke målet for behandling af hypertension. På samme måde bør 'mindre depression' heller ikke være målet for vores deprimerede patienter." (s. 204)*

De samlede anbefalinger fra Sundhedsstyrelsens referenceprogram ligger på linje med resultaterne af og konklusionerne på STAR\*D-undersøgelsen af generelle behandlingsprincipper, (referenceprogram for unipolær depression, s. 39):

- "At opnå remission, opnå fuldstændig symptomfrihed og genvinde sædvanligt funktionsniveau."
- "Sammenfald af psykologiske lidelser og samfundsmæssige konsekvenser af depression"
- "Forebygge suicidium"
- "Forebygge recidiv"

Det er således vigtigt for samspillet, tilliden og kommunikationen mellem patient og læge, at der er et bredt udvalg af behandlingsmuligheder til rådighed, således at det er muligt at vælge det rigtige lægemiddel til den enkelte patient.

Adhærens – samarbejdet mellem patient og kliniker ved valg af behandling (både medicinsk og psykologisk) – er tit en afgørende faktor for, om en given behandling lykkedes eller ej.

Samarbejde baseret på kommunikation og tillid til lægen fra patientens side er en forudsætning for vellykket adhærens. På den anden er lægen nødt til at have tillid til, at patienten udviser kompliance. Adhærens kan desuden påvirkes af ydre faktorer som f.eks. økonomiske problemer, medicinudgift og manglende adgang til lægemidler.

Nedsat adhærens har negativ indvirkning på det samlede udfald af depressionsbehandling med både psykiske, samfundsmæssige og økonomiske problemer til følge. Patienter med psykiske lidelser (inklusive depression) lider tit af svære kognitive problemer. Depression indebærer øget belastning af plejepersonalet samt social isolation, og utilstrækkelig støtte fra patientens netværk kan i sig selv være medvirkende til at vedligeholde eller forværre depression. De kan have været uden for arbejdsmarkedet i en længere periode, og deres depression kan hurtigt medføre en forværring af deres økonomiske situation. For nogle ender det med livslang invaliderende depression med pension til følge.



Såfremt omkostningen til medicinering øges som følge af fjernelse af tilskuddet, vil det for mange patienter uden tvivl medføre en forværring af deres evne til at benytte ordineret medicinering og medføre forringet eller manglende respons på behandlingen.

Som det fremgår af rapporten "Generisk substitution – indflydelse på medicinbrugerens tryghed og komplians" udgivet af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse (2009), er det også veldokumenteret, at lægemiddelskift medfører, at et øget antal patienter dropper ud af medicinsk behandling som følge af den utryghed, der opstår i forbindelse med lægemiddelskift, og den kendsgerning, at mange patienter oplever manglende effekt eller øgede bivirkninger ved skifte af lægemidler.

For patienter på et antidepressivum kan skift af medicinering være særlig problematisk, idet det kan få fatale konsekvenser for den enkelte patient, hvis ikke tilstanden kommer under behandling.

Problemet er endnu større i praksis, såfremt skiftet indebærer lægemidler med forskellige aktive indholdsstoffer (analogt skifte). Der må forventes større variation i de oplevede bivirkninger og effekt, såfremt skiftet involverer analoge lægemidler. (Rapporten "Generisk substitution – tryghed og komplians")

Det må desuden forventes, at skifte mellem analoge lægemidler vil øge utrygheden hos patienterne. Det må ventes at medføre endnu større svækkelse af adhærensens end ved generisk skift, hvor lægemidlerne er relativt nemme at genkende ved hjælp af det generiske navn, der fremgår af pakningen. Der findes ingen tilsvarende genkendelsesmekanisme for analoge præparater.

Desuden ville en ændring af tilskudsstatus og den dermed forbundne ændring i ordinerings-/forbrugsmønstre hos patienter, der aktuelt er i behandling med antidepressiva, være i strid med eksperternes retningslinjer (Sundhedsstyrelsen referenceprogram), hvoraf fremgår, at "det anbefales derfor at fortsætte langtidsbehandlingen med det præparat, som har været virksomt i den akutte behandling." (s. 58).

**Patienter, der lider af depression mangler ressourcer (tit både psykisk og økonomisk). Som det fremgår af STAR\*D-undersøgelsen og Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for unipolar depression må remission være målet med behandlingen – en opfattelse, der klart understøttes af opfølgingsresultaterne fra STAR\*D. Det stiller krav om tilgængelighed uden administrative eller andre barrierer til en bred vifte af behandlingsmuligheder henset til den individuelle natur af sygdommen og patientens respons.**

**Klinisk erfaring, evidens og behandlingsomkostninger er afgørende for, i hvilken rækkefølge forskellige lægemidler afprøves. Medmindre den model viser sig at være dysfunktionel, ser vi ingen grund til at ændre ved modellen henset til de alvorlige risici det indebærer. Som det fremgår af bilag 1, er brugen af antidepressiva i Danmark yderst ansvarlig og sætter patienternes bedste interesse i centrum.**

**Referencer**

Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M, STAR\*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163:28-40.

Rusch AJ, *Am J Psychiatry* 164:201-204, February 2007

Leuchter AF et al. *Psychol Med*. 2010 Feb;40(2):239-51

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
DK-2800 Lyngby  
Tlf. [+45] 4526 6000  
Fax [+45] 4526 6001  
CVR-nr. 51 61 98 11

Att.: Sektionsleder Karen Kolenda

27. januar 2011

## **Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af depression og angstlidelser**

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 10. januar 2011 anmodet om eventuelle bemærkninger i forbindelse med udvidelsen af gruppen af lægemidler i gruppe N, som i øjeblikket revurderes, til også at omfatte lægemidler, der anvendes mod angst. Eli Lilly Danmark (Lilly) er enig i, at det er hensigtsmæssigt at inddrage disse lægemidler i den igangværende revurdering. I betragtning af sygdomsområdets karakter og den kliniske praksis i behandlingen af depression og angst finder vi beslutningen velbegrunderet og ønsker hermed at bidrage til Medicintilskudsnetvænets drøftelser.

Som nævnt i Lilly's brev til Lægemiddelstyrelsen af 22. oktober 2010 markedsfører Lilly Cymbalta (duloxetin), som har indikation til moderat til svær depression (MDD), generaliseret angst (GAD) og perifere diabetiske neuropatiske smerter (DPNP).

Formålet med dette brev (inkl. bilag) er, at fremhæve, at GAD ofte eksisterer sideløbende med andre psykiatriske lidelser som fx depression, og at Cymbalta (duloxetin) bruges ansvarligt til behandling af moderat til svær depression og GAD i Danmark.

### **Udbredt co-eksistens af angst og depression**

Fra klinisk erfaring ved vi, at det kan være udfordrende for den behandlende læge at afgøre, hvorvidt en patient lider af en primær depressiv episode med ledsagende symptomer på angst eller vice versa. Som anført ovenfor, har Cymbalta (duloxetin) indikation til behandling af både MDD og GAD, og har vist effekt mod begge disse sygdomme. Cymbalta (duloxetin) adskiller sig herved fra lægemidler, der udelukkende har indikation til GAD. Som det vil blive beskrevet

yderligere nedenfor bør både læger og de patienter, der lider af depression og angst, have adgang til en bred vifte af behandlingsmuligheder, som dækker begge indikationer. Dette understøtter yderligere de argumenter, vi anførte i vores tidligere brev til støtte for at bibeholde Cymbalta's (duloxetine) nuværende tilskudsstatus.

I diagnostiske klassifikationssystemer som ICD og DSM anerkendes, at psykiske lidelser er selvstændige sygdomme, men samtidig erkendes det, at de ofte sameksisterer. Det er blevet foreslået, at generaliseret angst og depression repræsenterer forskellige aspekter af samme sygdom, eller at generaliseret angst kan betragtes som et prodrom for depression (Ballenger 2000). I erkendelse af, at mange patienter har symptomer på både angst og depression diskuteres løbende, om det vil give mening at tilføje en særskilt diagnose kategori kaldet "Anxious Depression" eller "Mixed Anxiety-Depression" i DSM-V (Fawcett 2009).

I den epidemiologiske undersøgelse National Comorbidity Survey blev det fundet, at 67 pct. af patienter med GAD i løbet af deres levetid havde haft en unipolær depression (Simon 2009). I en anden undersøgelse med 255 patienter med svær depression fandt man, at 50,1 pct. havde haft mindst et tilfælde af angst i løbet af deres levetid og 10,6 pct. havde haft et tilfælde af generaliseret angst (Fava 2000).

### **Co-morbiditet afspejles i nationale og internationale retningslinjer for behandling**

Den hyppige sameksistens af angst og depression er ligeledes afspejlet i behandlingsguidelines for både angst og depression. Retningslinjer udstedt af Sundhedsstyrelsen (Referenceprogram for angstlidelser hos voksne, 2007; Referenceprogrammet for unipolar depression hos voksne, 2007), World Federation of Societies for Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessiv-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders (Bandelow 2008), og NICE guidelines for angst (2007) anfører alle, at tilstedeværelsen af co-morbiditet bør tages i betragtning, når der ordineres farmakologisk behandling. NICE guidelines anfører endvidere, at co-morbiditet mellem angst og depression kan gøre det vanskeligt at stille den korrekte diagnose.

Både internationale og nationale retningslinjer anbefaler SSRI / SNRI behandling som enten 1. eller 2. valg (Referenceprogram for angstlidelser hos voksne, 2007, Referenceprogram for unipolar depression hos voksne, 2007, Bandelow 2008, NICE guidelines 2007, Läkemedelsverket i Sverige, 2006). Klinisk vejledning for almen praksis, Angsttilstande - Diagnostik og Behandling, som er udarbejdet af Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM 2010) anbefaler også antidepressiva såsom SSRI eller SNRI som 1. linjebehandling af GAD. SSRI og SNRI er begge nævnt som "førstevalgspræparater", men det anføres også, at SSRI skal vælges forud for SNRI'er på grund af færre bivirkninger, mens TCA'er er positioneret som 2. valg, der primært skal anvendes i tilfælde af utilstrækkelig effekt af nyere antidepressiva.

### **Cymbalta (duloxetine) bruges ansvarligt i behandlingen af depression og GAD**

Som dokumenteret i vores brev af 22. oktober 2010 har Cymbalta (duloxetine) indtaget en systematisk, ansvarlig og passende position i danske lægers ordinationsmønster, og dermed i den danske medicintilskudsordning. Som beskrevet i detaljer i bilag 1 til vores tidligere brev

(vedlagt som bilag 2), er danske lægers ordination af Cymbalta (duloxetin) meget ansvarlig og sætter patienternes tarv i centrum: 93 pct. af patienterne hos praktiserende læger modtager mindst et andet antidepressivt lægemiddel, før behandling med Cymbalta (duloxetin) igangsættes, og hos psykiaterne er procentdelen af patienter, der får mindst et andet antidepressivt lægemiddel før behandling med Cymbalta (duloxetin) 80 pct. De mest almindeligt ordinerede antidepressiva til første behandling er Citalopram og Cipralex. Hovedårsagerne til at skifte til Cymbalta (duloxetin) som anden eller tredje behandling er utilstrækkelig virkning i forbindelse med tidligere behandling og/eller bivirkninger. Cymbalta (duloxetin) anvendes således allerede i dag i et rationelt omfang.

Cymbalta's (duloxetin) andel af markedet for antidepressiva (NO6A) er på omkring 3,5 pct. i DDD (DLI data, 2010). Det anvendes helt overvejende af patienter, der tidligere har været i behandling med SSRI, men har lidt af en manglende respons, eller som lider af symptomer, der kræver en anden type behandling. Markedsundersøgelser fra Sverige sandsynliggør, at markedsandelen i GAD behandling er væsentligt lavere. Tal fra Sverige viser således, at blandt de patienter, der var i behandling med Cymbalta (duloxetin) fik kun 13 pct. denne behandling for GAD (Apoteket AB, 2009). Baseret på denne fordeling samt DLI-data fra Danmark, har vi en indikation på, at mindre end 3000 patienter er i Cymbalta (duloxetin) behandling for GAD i Danmark (13 pct. af 20,504\* patienter) (DLI-data, 2010).

Ovenstående data understøtter, at danske læger anvender Cymbalta (duloxetin) ansvarligt og i et rationelt omfang også i behandlingen af GAD.

### **Behov for en bred vifte af behandlingsmuligheder med dokumenteret effekt**

Der er en række psykofarmaka og psykoterapier til rådighed til behandling af patienter med GAD. Randomiserede dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser giver god dokumentation for effekten af visse SSRI-præparater, SNRI'er og pregabalin, men i klinisk praksis kan behandlingsresultaterne vise sig at være mindre gode for en række patienter. Derfor bør det specifikke valg af behandling bestemmes af de kliniske træk ved den enkelte patient (såsom tilstedeværelsen af co-morbid depression og respons på tidligere behandling), patienternes præferencer for en behandlingsmåde frem for en anden og ved tilgængeligheden af øvrige behandlingstilbud (Baldwin D.S. et al).

I alle de 5 studier, der er gennemført inden for GAD, har Cymbalta (duloxetin) demonstreret effekt målt som ændring på HAMA (Koponen et al. 2007; Rynn et al. 2008; Hartford et al. 2007; Davidson et al. 2008; Nicolini et al. 2009). Undersøgelserne blev udført i såvel akut behandling af GAD og som forebyggelse af tilbagefald (Baldwin DS et al). Desuden har en specifik analyse (Nelson 2010) vist, at tilstedeværelsen af angst i forbindelse med depression, som normalt er en risikofaktor i forhold til behandlingsresultatet, ikke reducerer behandlingseffekten af Cymbalta (duloxetin).

---

\* Kilde: Lægemiddelstyrelsens oversigt over NO6, 15. Sept. 2010, mødemateriale til Medicintilskudsnævnet.

Af bilag 3 til vores brev af 22. oktober 2010 (vedlagt dette brev som bilag 3) fremgår klart, at medikamentelle behandlinger af psykiske lidelser ikke er indbyrdes udskiftelige, end ikke selvom de tilhører samme klasse af stoffer. De kan hver især medføre betydelige fordele for individuelle patienter. Kun ved at stille en bred vifte af behandlingsmuligheder til rådighed, vil det være muligt at skræddersy behandlingen i forhold til den enkelte depressions- eller angstpatients behov. Anbefalingerne i både internationale og nationale retningslinjer for behandling er netop et udtryk for, at videnskabelige selskaber anerkender denne kompleksitet i behandlingen af depression og angst.

I betragtning af den individuelle karakter af disse sygdomme og patienternes specifikke behandlingsrespons er det afgørende, at behandlere og patienter uden administrative eller andre barrierer kan vælge behandling blandt en række alternativer. Klinisk erfaring, evidens og behandlingsomkostninger vil afgøre, i hvilken rækkefølge de forskellige lægemidler bør anvendes. Medmindre denne model kan dokumenteres at være dysfunktionel, ser vi som anført i vores første brev ingen grund til at ændre ved den eksisterende tilskudsstatus, givet de betydelige risici for patientbehandlingen, der vil være forbundet hermed. For så vidt angår Cymbalta (duloxetin) viser den omstændighed, at dette lægemiddel i øjeblikket indgår i klinisk praksis som 2. eller 3. linjebehandling, at modellen fungerer godt. Læger anvender således primært Cymbalta (duloxetin) til patienter, der ikke har haft tilstrækkelig effekt af tidligere behandlinger, hvilket er bekræftet i journaldata og DLI data (jf. bilag 1 i Lilly's brev af 22. oktober 2010, vedlagt som bilag 2).

Danske læger respekterer nødvendigheden af at anvende billigere behandlingsmuligheder som første valg, inden et eventuelt skifte til nyere former for medicin til de patienter, der ikke reagerer godt på initial behandling. Den rationelle ordinationsadfærd kombineret med kompleksiteten af både angst og depressionsområdet samt de involverede risici for patienterne viser, at yderligere begrænsninger i forhold til behandlingsvalg ikke er velbegrundede.

På baggrund af ovenstående data for co-morbiditet af depression og angst, behovet for en bred vifte af behandlingsmuligheder samt den ansvarlige anvendelse af Cymbalta (duloxetin), finder Lilly, at den bredere tilgang til den igangværende revurdering er fornuftig. Hermed understøttes yderligere de argumenter for at opretholde den nuværende tilskudsstatus for Cymbalta (duloxetin) til behandling af depression og GAD, som vi anførte i vores brev af 22. oktober 2010 til Lægemiddelstyrelsen.

Venlig hilsen

Eli Lilly Danmark A/S



Hans Lynggaard Jørgensen  
Pricing, Reimbursement and Access Leader



Patrik Larsson  
Pharma Operations Director

## Bilag:

- 1) Co-morbiditet mellem GAD og MDD
- 2) Bilag 1 til Eli Lilly Danmark A/S's brev af 22. oktober 2010 til Lægemiddelstyrelsen angående revurdering af tilskud til NO6A terapiområder: "Cymbalta (duloxetin) bruges ansvarligt i Danmark til MDD-patienter og ofte til patienter, hvor andre antidepressiver ikke har nogen virkning".
- 3) Bilag 3 til Eli Lilly Danmark A/S's brev af 22. oktober 2010 til Lægemiddelstyrelsen angående revurdering af tilskud til NO6A terapiområder: "Cymbalta (duloxetin) har sin egen unikke profil, herunder virkemåde, og udgør et værdifuldt og vigtigt bidrag til behandlingskataloget i forbindelse med behandling af alvorlig depression (MDD) i Danmark.  
Cymbalta (duloxetin) og venlafaxin kan ikke erstatte hinanden og kan ikke i klinisk praksis betragtes som relevante behandlingsalternativer"

## Referencer:

Apoteket AB. Opfølgingsundersøgelse af Cymbalta (duloxetin) forbruget, foretaget af Apoteket AB i Sverige i perioden maj-juni 2009. Svar fra 400 Cymbalta kunder fra hele Sverige.

Baldwin D.S. et al, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Page 1 of 14. f CINP 2011doi:10.1017/S1461145710001434

Ballenger. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000 June; 2(3): 71–79.

Bandelow. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2008; 9(4): 248-312

Davidson et al. *European Neuropsychopharmacology* 2008;18:673-681

DLI salgsdata i DDD, december 2010

Fava. *Compr Psychiatry*. 2000 Mar-Apr;41(2):97-102 Angsttilstande.

Fawcett. *Report of the DSM-V Mood Disorders Work Group*, april 2009

Hartford et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:164-174

Koponen et al. *J Clin Psychiatry* 2007;9(2)

Läkemedelsverket i Sverige, Information från Läkemedelsverket 4:2006

Nelson. *Depression and Anxiety* 2010;27:12-18

NICE. *Management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalized anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. 2007*

Nicolini et al. *Psychological Medicine 2009;39:267-276*

*Referenceprogram for angstlidelser hos voksne, Sundhedsstyrelsen, 2007*

*Referenceprogram for unipolar depression hos voksne, Sundhedsstyrelsen, 2007*

Rynn et al. *Depression and Psychiatry 2008;25: 182-189*

Simon. *J Clin Psych 2009;70 Suppl 2:10-4*

*Unipolar depression. Klinisk vejledning for almen praksis, Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2010*

*Angsttilstande. Klinisk vejledning for almen praksis, Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2010*

Lægemiddelstyrelsens oversigt over NO6, 15. Sept. 2010, Mødemateriale til Medicintilskudsnet, MTN-møde nr. 342 den 21. september 2010



## **Co-morbiditet mellem GAD og MDD**

Traditionelt har psykiske lidelser været beskrevet som særskilte lidelser, som fx i de diagnostiske klassifikationssystemer ICD og DSM, men samtidig anerkendes det, at de ofte sameksisterer. Det er blevet anført, at generaliseret angst og depression repræsenterer forskellige aspekter af samme sygdom, eller at generaliseret angst kan betragtes som et prodrom for depression (Ballenger 2000). I erkendelse af, at mange patienter har symptomer på både angst og depression diskuteres løbende, om det vil give mening at tilføje en særskilt diagnose-kategori kaldet "Anxious Depression" eller "Mixed Anxiety-Depression" i DSM-V (Fawcett 2009). Denne kategori ville kunne omfatte de patienter, der ikke er entydigt deprimeret med komorbid angst eller har angst med depressive træk, men som repræsenterer midten i et kontinuum (Fawcett 2009).

Epidemiologiske data fra the Nationale Comorbidity Survey tyder på, at 67 pct. af patienter med GAD i løbet af deres levetid har haft en unipolær depression (Simon 2009). Omvendt var der blandt 255 patienter med svær depression 50,1 pct. som mente i løbet af deres levetid at have haft mindst et tilfælde af angst, mens 10,6 pct. havde haft generaliseret angst i løbet af deres levetid (Fava 2000).

Disse livstidsforekomster er klart højere end den samlede langtidsprævalens for generaliseret angst blandt den almindelige befolkning, som har vist sig at være mellem 2,8 pct. og 5,7 pct. Denne livstidsforekomst er dels baseret på fire undersøgelser udvalgt af den arbejdsgruppe, der skrev de danske nationale behandlingsvejledninger for angstlidelser (Referenceprogram for angstlidelser hos voksne 2007), og dels den samlede livstidsforekomst af depression blandt den almindelige befolkning på 17-18 pct., som rapporteredes af arbejdsgruppen bag den danske nationale behandlingsvejledning for depression (Referenceprogram for unipolar depression hos voksne 2007).

Baseret på the National Comorbidity Survey Replication (NCSR), blev 12-måneders-prævalensen blandt mere end 9000 amerikanere skønnet til 6,7 pct. for moderat til svær depression og 3,1 pct. for generaliseret angst, og en signifikant sammenhæng mellem disse to sygdomme blev fundet (Kessler 2005). I en befolkningsundersøgelse i München fandtes forekomsten af depression alene at være på 5 pct., og på angst alene at være 7,3 pct. og af kombineret depression og angst på 4,4 pct. (Wittchen 2001). The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) med mere end 21.000 deltagere i seks europæiske lande bekræftede komorbiditet mellem stemningslidelser og angst, idet 25,9 pct. af deltagerne rapporterede tilstedeværelsen af psykisk lidelse i løbet af deres levetid, 14,7 pct. rapporterede tilstedeværelsen af en stemningslidelse i løbet af deres levetid og 14,5 pct. rapporterede tilstedeværelsen af angsttilfælde i løbet af deres levetid (Lecrubier 2007).

I FINDER studiet (Factors influencing depression endpoints research) med deltagelse af mere end 3000 europæiske patienter med depression fandt man, at 51 pct. havde symptomer på angst og/eller panikangst inden for de seneste to år (Garcia-Cebrian 2007).

Denne hyppige sameksistens af angst og depression er anerkendt i behandlingvejledningen for angst samt i behandlingsvejledningen for depression, begge udstedt af Sundhedsstyrelsen (Referenceprogram for angstlidelser hos voksne 2007, Referenceprogrammet for unipolar depression hos voksne 2007), i World Federation of Societies for Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders (Bandelow 2008), og i NICE guidelines for behandling af angst (2007). Behandlingsvejledningerne slår fast, at tilstedeværelsen af co-morbiditet bør overvejes, når der ordineres farmakologisk behandling. NICE guidelinen tilføjer desuden, at co-morbiditet mellem angst og depression kan gøre det vanskeligt at stille den korrekte diagnose.

Patienter, der lider af både depression og generaliseret angst viser sig at have en højere grad af funktionsnedsættelse og en lavere chance for at opnå remission end patienter med depression eller angst alene (Nutt 2006, Weisberg 2009, van Beljouw 2010). Tilsvarende har patienter med svær depression og et højt angst-niveau, men uden nogen specifik angst, en lavere chance for at opnå remission end patienter med depression og lavere niveauer af angst (Nelson 2010).

**Konklusion:** co-morbiditet mellem depression og generaliseret angst og andre angstlidelser er almindeligt, det komplicerer den diagnostiske proces, det påvirker prognosen negativt, og co-morbiditet bør tages i betragtning ved valget mellem farmakologisk behandling muligheder.

#### References:

- Ballenger. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2000 June; 2(3): 71–79.  
Bandelow. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312  
Fava. Compr Psychiatry. 2000 Mar-Apr;41(2):97-102  
Fawcett. Report of the DSM-V Mood Disorders Work Group, april 2009  
Garcia-Cebrian. European Psychiatry 23 (2008) 57-65  
Kessler. Arch Gen Psychiatry. 2005; 62(6): 617–627  
Lecrubier. J Clin Psych 2007; 68: suppl 2: 36-41  
Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for angstlidelser hos voksne 2007  
Sundhedsstyrelsen. Referenceprogrammet for unipolar depression hos voksne 2007  
Nelson. Depression and Anxiety 2010;27:12-18  
NICE. Management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalized anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. 2007  
Nutt. European Neuropsychopharmacology (2006) 16, S109–S118  
Simon. J Clin Psych 2009;70 Suppl 2:10-4  
van Beljouw. BMC Psychiatry 2010, 10:86doi:10.1186/1471-244X-10-86  
Weisberg. European Neuropsychopharmacology (2009) 16, S109–S118  
Wittchen. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2001; 16: S21-S30

**KAREN KOLENDA - 9348**

---

**Fra:** Jan Hasseriis Iversen [JHI@Lundbeck.com]**Sendt:** 11. november 2010 13:12**Til:** KAREN KOLENDA - 9348**Emne:** Efter samtale dags dato

Kære Karen Kolenda

Tak for vores samtale. Jeg fremsender hermed som aftalt det studie jeg nævned, vedrørende totale udgifter for tre forskellige antidepressiva. Som det fremgår af studiet kommer det billigste produkt ( generisk citalopram) ikke ud som den totale billigste løsning. Jeg håber at I kan bruge dette studie i arbejdet med gruppen af antidepressiva  
Med venlig hilsen / Kind regards

**Jan Iversen**Managing Director  
Lundbeck Pharma A/STel +45 36 43 80 01 (direct)  
Mbl +45 30 83 80 01Lundbeck Pharma A/S  
Dalbergstrøget 5  
2630 Taastrup  
DenmarkTel +4543714270  
Fax +4543714274  
[www.lundbeck-pharma.dk](http://www.lundbeck-pharma.dk)

---

The information in this email and in any attachments is confidential and may be protected by legal privilege. The information in this email and any attachments is solely for use by the intended recipient. If you are not the intended recipient, please notify the sender immediately and destroy this message as well as any attachments and delete any copies held on your systems. If you are not the intended recipient you may not retain, copy or use this email or any attachments for any purpose nor disclose all or any part of their content to any other person.

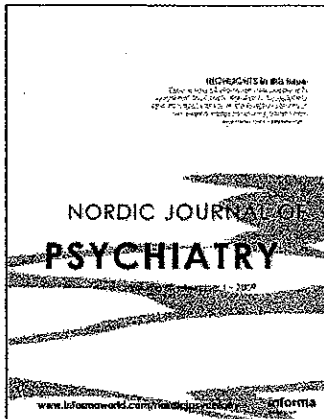
This article was downloaded by: [H Lundbeck AS]

On: 29 September 2009

Access details: Access Details: [subscription number 906398692]

Publisher Informa Healthcare

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



### Nordic Journal of Psychiatry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title-content=t713691698>

### A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care

Jan Sørensen <sup>a</sup>; Kurt B. Stage <sup>b</sup>; Niels Damsbo <sup>c</sup>; Agathe Le Lay <sup>d</sup>; Michiel E. Hemels <sup>d</sup>

<sup>a</sup> CAST - Centre for Applied Health Services Research and Technology Assessment, University of Southern Denmark, Odense C, Denmark <sup>b</sup> Department of Psychiatry, Odense University Hospital, Odense C, Denmark

<sup>c</sup> Institute of Public Health - General Practice, University of Southern Denmark, Odense C, Denmark <sup>d</sup> H.

Lundbeck A/S, Economics and Pricing Division, International Health Economics and Epidemiology Department, Paris, France

Online Publication Date: 01 January 2007

To cite this Article Sørensen, Jan, Stage, Kurt B., Damsbo, Niels, Lay, Agathe Le and Hemels, Michiel E.(2007)'A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care',Nordic Journal of Psychiatry,61:2,100 — 108.

To link to this Article: DOI: 10.1080/08039480701226070

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/08039480701226070>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

**ULLA KIRKEGAARD MADSEN**

---

**Fra:** NIKOLAI LAURSEN - 9102  
**Sendt:** 3. maj 2011 10:42  
**Til:** ULLA KIRKEGAARD MADSEN  
**Emne:** VS: Ang. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst  
**Sent to GoPro Portal:** -1

-----Oprindelig meddelelse-----

**Fra:** Henriette Rudolph Sidenius (HRS) [mailto:hrs@paranova.dk]  
**Sendt:** 12. januar 2011 12:46  
**Til:** medicintilskud  
**Emne:** Ang. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst

Til Lægemedelstyrelsen

Tak for tilsendte brev ang. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst. Paranova har ingen input til Lægemedelstyrelsens revurdering men henstiller til, at vi som parallelimportør opnår de samme rettigheder som originalproducenten.

Venlig hilsen/Best Regards,

**Henriette Rudolph Sidenius**  
Country Manager



**Paranova Danmark A/S**  
Marielundvej 46D, 2. sal  
DK-2730 Herlev  
Phone: +45 44 66 32 00  
Direct: +45 44 74 61 90  
Mobile: +45 31 50 85 03  
E-mail: hrs@paranova.dk  
[www.paranova.dk](http://www.paranova.dk)

---

*... because we make medicine affordable*

---



Pfizer ApS  
Lautrupvang 8 - 2750 Ballerup  
Tlf: 44 20 11 00 - Fax: 44 20 11 01  
www.pfizer.dk  
CVR-nr. 66 35 19 12

---

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Att.: Elisabeth Thomsen

E-mail: [medicintilskud@dkma.dk](mailto:medicintilskud@dkma.dk)

Ballerup den 31. januar 2011

### **Materiale vedrørende pregabalin (Lyrica, hårde kapsler) til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst**

I forbindelse med Medicintilskudsnævnets revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst ønsker Pfizer, at dette brev og Appendix 1-6 kommer til at indgå i nævnets arbejde vedrørende den fremtidige tilskudsstatus for pregabalin (Lyrica). Brev og Appendix 1-6 er fremsendt per e-mail til [medicintilskud@dkma.dk](mailto:medicintilskud@dkma.dk) inden for fristen "udgangen af januar 2011". Neden for er konklusionerne opsummeret.

#### **Opsummerende konklusioner om pregabalin (Lyrica) til behandling af GAD**

- Pregabalin anbefales som førsteliniebehandling ved GAD på lige fod med SSRI og SNRI i WFSBP's seneste guidelines (2008). DSAMs kliniske vejledning anbefaler pregabalin efter at SSRI har været prøvet uden tilstrækkelig effekt.
- En betydelig del af GAD-patienterne (30-40 %) opnår ikke tilstrækkelig effekt af eller tolererer ikke SSRI eller SNRI, men må behandles med andet lægemiddel.
- Pregabalin har anden virkningsmekanisme og en hurtig indsættende effekt, og har i RCT-studier vist sig på niveau med andre lægemidler til behandling af GAD.
- Pregabalin har den største effektstørrelse af alle lægemidler til behandling af GAD.
- Pregabalin har både markant effekt på psykiske og somatiske angstsymptomer.
- Ifølge psykiatere i daglig klinisk praksis kan adgangen til pregabalin hjælpe en større andel patienter med GAD end tilfældet var tidligere, og være et alternativ for en stor gruppe for hvem SSRI og SNRI ikke hjælper.
- Et skifte fra benzodiazepin til pregabalin hos GAD-patienter er økonomisk fordelagtigt for sundhedsvæsen og samfund – selv med højere medicinudgifter.
- Dagsdosis og -pris for pregabalin er lavere i daglig klinisk praksis end efter DDD, hvilket mindsker gevinsten for lægemiddelbudgettet ved en evt. tilskudsomlægning.

På baggrund af ovenstående argumenter og medsendte dokumentation skal Pfizer Danmark hermed anmode Lægemiddelstyrelsen om, at den nuværende tilskudssituation for pregabalin ved GAD opretholdes, dvs. som et generelt klausuleret tilskud.



## Baggrund om sygdommen

Generaliseret angst (GAD) er en hyppig forekommende kronisk sygdom med en kombination af psykiske og somatiske symptomer. Der er tale om en alvorlig psykisk sygdom karakteriseret ved en række nervøse og stress-relaterede tilstande samt tilstande med psykisk betingede legemlige symptomer (somatiske symptomer). Patienten med GAD er ængstelig bekymret og anspændt i invaliderende grad over for dagligdags begivenheder og klager typisk over uspecifikke smerter, søvnløshed og symptomer fra kroppen - en tilstand som er pinefuld og belastende for såvel patient som familie og omgivelser. En rapport fra DSI (2007) anslår prævalensen af angst i den voksne danske befolkning til at være på 350.000, hvor angsten udvikler sig til at være invaliderende for de 100.000.<sup>1</sup> Halvdelen af angstpatienterne lider af GAD, og sygdommen forekommer hyppigere hos kvinder end hos mænd. Den specifikke prævalens af GAD i Norden er vurderet til at ligge mellem 4.1-6.0% for mænd og 3.7-7.1% for kvinder.<sup>2</sup> Sygdommen debuterer typisk hos befolkningen i den arbejdsdygtige aldersgruppe. Der er derfor en betydelig økonomisk byrde for sundhedsvæsen og samfund som følge af GAD-sygdommen på grund det øgede forbrug af sundhedsydelser og det stigende sygefravær fra arbejde, der følger med sygdommen.

## Behandling af GAD

Patienter med GAD behandles i dag ved samtaleterapi, kognitiv terapi samt farmakologisk behandling. De seneste World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines baseret på klinisk evidens for den farmakologiske behandling af angst, der blev opdateret i 2008, anbefaler som førsteliniebehandling af GAD: SSRI (escitalopram, paroxetin, og sertralin), SNRI (venlafaxin og duloxetin), og pregabalin (Lyrica), der alle er vurderet til at have højeste evidensgrad af den kliniske dokumentation<sup>3</sup> (Appendix 2). Dansk Selskab for Almen Medicin kliniske vejledning for angsttilstande opererer kun med nye antidepressiva som førstevalg og angivet, at der bør vælges et SSRI som førstevalg, mens SNRI og pregabalin kan prøves efterfølgende ved GAD.<sup>4</sup> Den danske kliniske vejledning vedrører dog angstsygdomme generelt og er ikke så specifik i sit fokus på GAD, som tilfældet er med WFSBP guidelines.

Historisk set er benzodiazepiner anvendt til at behandle GAD, men på grund af problemer med afhængighed, tolerabilitet og sedation er de i stigende grad erstattet af antidepressiver som SSRI og SNRI, selv om benzodiazepiner har en hurtig indsættende effekt. Benzodiazepiner må i dag kun bruges til korttidsbehandling (max 4 uger), og er derfor ikke et godt alternativ til behandling af GAD.

---

<sup>1</sup> Christensen et al. (2007).

<sup>2</sup> Munk-Jørgensen et al. (2006).

<sup>3</sup> Bandelow et al. (2008).

<sup>4</sup> Dansk Selskab for Almen Medicin. Angsttilstande – Diagnostik og behandling. 2010.



Med SSRI og SNRI ses effekten af behandlingen typisk først efter 2-4 uger, og i begyndelsen af behandlingen kan ske en forværring af angstsymptomerne, før bedringen senere indtræder (kan dog kombineres med benzodiazepiner initialt).<sup>5</sup> Seksuel dysfunktion forekommer ofte som en bivirkning.<sup>6</sup> Et SNRI som venlafaxin er derudover blevet forbundet med seponeringssymptomer og kan give problemer ved forhøjet blodtryk. SSRI/SNRI kan kombineres med benzodiazepiner i den initiale fase for at kompensere for initial forværring af symptomerne og den langsomt indsættende effekt med SSRI/SNRI.

En betydelig andel af GAD-patienter får dog ikke tilstrækkelig effekt af eller tolerer ikke SSRI eller SNRI. Ifølge studier og review ligger denne andel på 30-40 % af patienterne<sup>7</sup>, mens nogle eksperter angiver dette til at være helt op imod 50 % af GAD-patienterne.<sup>8</sup> Har en patient ikke oplevet effekt af SSRI/SNRI inden for 4 uger, vil oplevelse af senere effekt være usandsynlig.<sup>9</sup> I stedet kunne benzodiazepiner overvejes, men her er der den oven for nævnte problemstilling omkring langtidsbehandling og afhængighed.

I stedet bør pregabalin (Lyrica) overvejes til denne ikke ubetydelige gruppe af patienter med tanke på den anderledes virkningsmekanisme, en favorabel bivirkningsprofil og de gældende guidelines/behandlingsvejledninger fra WFSBP og DSAM.

### **Pregabalin (Lyrica)**

Pregabalin har fire indikationer: Epilepsi (tillægsbehandling), perifere neuropatiske smerter, centrale neuropatiske smerter og generaliseret angst. Epilepsi- og GAD-indikationerne har i dag generelt klausuleret tilskud, mens de to neuropatiske smerteindikationer har individuelt tilskud. Der er således tale om hele fire indikationer og sygdomme, der kan behandles med pregabalin, hvilket forklarer det øgede forbrug her af over tid siden første markedsgodkendelse tilbage i 2004, da pregabalin i første omgang blev godkendt til epilepsi og perifer neuropatisk smerte. GAD-indikationen anslås at udgøre 35 % af omsætningen for pregabalin.

Pregabalin har en virkningsmekanisme, der er forskellig fra den der gælder for de andre alternativer til behandling af GAD. Pregabalin har i randomiserede placebo-kontrollerede kliniske studier vist sig at have sammenlignelig effekt med de andre farmakologiske alternativer til behandling af GAD.<sup>10</sup> Dertil kommer, at pregabalin har vist sig at have en hurtigt indsættende effekt. Effekten indtræder allerede inden for den

---

<sup>5</sup> Baldwin et al. (2011).

<sup>6</sup> Baldwin et al. (2011).

<sup>7</sup> Rickels et al. (2003); Davidson et al. (2004); Gelenberg et al. (2000) og Baldwin et al. (2011).

<sup>8</sup> Der henvises til Appendix 4 og 5.

<sup>9</sup> Baldwin et al. (2011).

<sup>10</sup> Kasper et al. (2009), Montgomery et al. (2006), Pohl et al. (2005), Rickels et al. (2005), Feltner et al. (2003), Pande et al. (2003), Montgomery et al. (2008) og Feltner et al. (2008).





første uge af behandlingen. Endelig så har pregabalin vist sig at have en favorabel tolerabilitet og bivirkningsprofil.

### **Sammenligning af effektiviteten ved pregabalin og dets alternativer ved GAD**

Som gennemgået i Appendix 1 er pregabalin blevet grundigt undersøgt og sammenlignet i et studieprogram med næsten 3.000 GAD-patienter i randomiserede placebo-kontrollerede kliniske studier, hvor der blandt andet indgår sammenligning med benzodiazepiner. I forhold til placebo alene har pregabalin vist sig at have effekt for alle doser i intervallet 150-600 mg daglig med blandt andet signifikant forbedring i HAM-A score.<sup>11</sup> Med benzodiazepiner som aktiv kontrol har pregabalin også vist sig at have god effekt.<sup>12</sup> Der er gennemført 2 studier med pregabalin og SNRI (venlafaxin).<sup>13</sup> I begge studier fandt man, at pregabalin gav en signifikant forbedring i HAM-A total score ift. placebo. I det ene studie fandt Montgomery et al. (2006b) at begge aktive lægemidler gav signifikante forbedringer i HAM-A total score, men i det andet studie (Kasper et al. 2009) førte kun behandling med pregabalin over 8 uger til en signifikant forbedring i HAM-A total score, hvilket ikke var tilfældet for venlafaxin sammenlignet med placebo.<sup>14</sup> Ligeledes har et litteratur review gennemført af Pfizer i forhold til et andet SNRI (duloxetine) dokumenteret, at der mindst er tale om samme forbedring i HAM-A scoren over for placebo ved behandling med enten pregabalin eller duloxetine (Appendix 1). I forhold til SSRI er der ikke gennemført head-to-head studier med pregabalin, men Hidalgo et al. (2007) fandt i et review effektstørrelsen ved pregabalin til at være 0,50 mod kun 0,36 for SSRI.<sup>15</sup> Endelig har pregabalin den fordel, at det både har markant effekt på HAM-A psykiske og somatiske angstsymptomer, hvilket ikke er tilfældet for SSRI og SNRI, som primært har effekt på psykiske angstsymptomer. Det er desuden vigtigt at være opmærksom på, at der er en forholdsvis stor andel af GAD-patienterne, som ikke responderer eller som ikke kan tåle behandling med SSRI/SNRI (op til 40 %), hvor et andet lægemiddel som pregabalin er nødvendigt.<sup>16</sup> For nærmere detaljer om pregabalin og dets alternativers effektivitet, etc. henvises der til Appendix 1.

### **Betydningen af pregabalin i daglig klinisk praksis**

Der har fra både politisk og fagligt hold været nogen debat og bekymring omkring revurderingen af tilskudsstatus for gruppen af antidepressive lægemidler og lægemidler til generaliseret angst. For eksempel har professor, overlæge, dr.med. Poul Videbech, Psykiatrisk Hospital i Risskov udtalt, at det kan være nødvendigt at skifte op til fire gange for at finde det rigtige lægemiddel, der giver effekt for patienten og har så få bivirkninger som muligt.<sup>17</sup> Patienterne der lider af disse sygdomme er derfor ikke ens.

<sup>11</sup> Pohl et al. (2005) og Montgomery et al. (2008).

<sup>12</sup> Feltner et al. (2003); Pande et al. (2003) og Rickels et al. (2005).

<sup>13</sup> Montgomery et al. (2006) og Kasper et al. (2009).

<sup>14</sup> Kasper et al. (2009).

<sup>15</sup> Hidalgo et al. (2007).

<sup>16</sup> Baldwin et al. (2011).

<sup>17</sup> Altinget den 17. november 2010 og Fokusmagasinet 2010/2011, side 32-33.



Pfizer ApS  
Lautrupvang 8 - 2750 Ballerup  
Tlf: 44 20 11 00 - Fax: 44 20 11 01  
www.pfizer.dk  
CVR-nr. 66 35 19 12

Pfizer har som del af de synspunkter vi ønsker bragt ind i Medicintilskudsnevnets overvejelser om den kommende tilskudsstatus for pregalin spurgt et antal psykiatere, der i dagligdagen ser og behandler patienter med generaliseret angst, om hvilken betydning pregabalin har i behandlingen af GAD i klinisk praksis? Noget som ikke kan besvares af randomiserede kontrollerede kliniske studier. De detaljerede svar herpå fremgår i detaljer af Appendix 5.

Noget af det, som fremgår af ekspertudtalelserne, er, at man med pregabalin kan hjælpe en større andel patienter med GAD end tilfældet var tidligere, herunder som effektiv monoterapi, og med færre bivirkninger. Den forholdsvis store gruppe af GAD-patienter der ikke har effekt af SSRI/SNRI, ikke opnår tilstrækkelig symptomlindring eller ikke tåler det på grund af bivirkninger, understreger vigtigheden af andre lægemidler som f.eks. pregabalin til behandlingen. Det samme behov gør sig gældende i forhold til de afhængighedsskabende benzodiazepiner, hvor den kliniske erfaring også er, at pregabalin er et effektivt alternativ for patienter med GAD. Pregabalins hurtige indsættende virkning understreges også som en vigtig parameter, så patienterne hurtigt kan komme i en effektiv behandling efter, at SSRI har vist sig uden effekt, så de f.eks. ikke risikerer at miste deres arbejde på grund af sygdommen.

En eventuel omlægning af det generelt klausulerede tilskud til pregabalin for patienter med GAD til enkelttilskudssystemet vil ofte forsinke eller umuliggøre behandlingen af tilstanden, og uundgåeligt betyde længere behandlingsforløb og længere sygemeldinger. En eventuel fjernelse af det generelt klausulerede tilskud for pregabalin vurderes også at have den konsekvens, at nogle læger vil være tilbageholdende med at sætte patienter i behandling med pregabalin. Enten på grund af den økonomiske byrde der tilfalder patienten, mens der ventes på effekt og på at kunne få tilskud. Eller også fordi nogle patienter med generaliseret angst bliver betænkelige ved behandling med pregabalin, når de erfarer, at der er et krav om ansøgning efter enkelttilskud – netop fordi det rammer kerneproblematikken for denne patientgruppe – bekymringstendensen.

Med så stor en relevans pregabalin har med baggrund i den store andel patienter, der ikke har effekt eller tåler SSRI/SNRI eller ikke skal sættes i langtidsbehandling med benzodiazepiner bør det nøje overvejes, om det er hensigtsmæssigt at begynde at fjerne et generelt klausulerede tilskud. En omlægning der vil kunne betyde, at behandlingen af GAD vil blive forsinket med dyrere behandlingsforløb og længerevarende sygemeldinger til følge for en betydelig del af patienterne, der lider af GAD.

#### **Lægemiddelbehandling og omkostninger for patienter med GAD**

Pfizer AB Sverige har gennemført et registerstudie med det formål at undersøge forbruget af lægemidler, ressourceforbrug, og omkostninger i primærsektor og sygehussektoren for patienter med GAD. Se Appendix 4 for nærmere detaljer.



Pfizer ApS  
Lautrupvang 8 - 2750 Ballerup  
Tlf: 44 20 11 00 - Fax: 44 20 11 01  
www.pfizer.dk  
CVR-nr. 66 35 19 12

Studiet peger på, at der formentlig er et stort besparelspotentiale for GAD-patienter, som får benzodiazepiner, men efterfølgende skifter til behandling med pregabalin. De totale omkostninger før (6 måneder) og efter pregabalin-behandlingen (6 måneder) viste sig at være signifikant forskellige og med en omkostningsbesparelse på 63.000 SEK i direkte sundhedssektorumkostninger ved brug af pregabalin (116.000 SEK med inklusion af tabt arbejdsfortjeneste). Så selv om prisen på benzodiazepiner er meget lav, opvejes denne besparelse af langt højere udgifter for benzodiazepin-patienterne andre steder i sundhedsvæsenet, f.eks. signifikant flere indlæggelsesdage på sygehuset.

GAD-patienter i benzodiazepin-behandling over længere tid (> 4 uger) skal skiftes til anden behandling, bl.a. på grund af risiko for afhængighed.<sup>18</sup> For den ikke ubetydelige gruppe af GAD-patienter, hvor SSRI/SNRI præparater ikke viser sig at have effekt, ikke at give tilstrækkelig symptomlindring eller at være intolerabelt, vil pregabalin med den anderledes virkningsmekanisme, en favorabel bivirkningsprofil og i henhold til de gældende guidelines og behandlingsvejledninger fra WFSBP og DSAM<sup>19</sup> være et naturligt valg. Med det svenske registerstudie er det dokumenteret, at et sådant skift er økonomisk fordelagtigt for sundhedsvæsen og samfund, idet færre indlæggelser og besøg i sundhedsvæsenet mange gange opvejer en højere lægemiddeludgift til pregabalin sammenlignet med benzodiazepiner.

#### **Dagsdosis og pris per dosis for brug af pregabalin i daglig klinisk praksis**

Salgsdata, observationelle studier og registerstudier giver et billede af brugen af pregabalin ved GAD i daglig klinisk praksis. Med baggrund i salgsdata fra USA og fem store Europæiske lande, et tysk observationelt fase 4 studie, samt et svensk registerstudie, har Pfizer derfor undersøgt den daglige dosis pregabalin i daglig klinisk praksis, samt hvad den daglige udgift i danske kroner vil være.<sup>20</sup> Den overordnede konklusion er, at pregabalin-dosis i daglig klinisk praksis synes at være noget lavere end den officielle DDD-dosis for pregabalin (300 mg/dag). I det tyske studie fandt man en gennemsnitsdosis på 235 mg/dag, mens den tilsvarende dosis i det svenske registerstudie var på 127 mg/dag. Der er således grund til at tro, at den gennemsnitlige daglige dosis pregabalin i den daglige kliniske praksis i Danmark er lavere end det, man måtte forvente på baggrund af DDD-dosisniveauet.

Implikationen af den lavere daglige dosis for pregabalin i daglig klinisk praksis er, at den gennemsnitlige udgift til at behandle en GAD-patient med pregabalin per dag er lavere end den udgift, der fremkommer på baggrund af DDD beregningen, nemlig mellem 12,47 kr. og 17,60 kr., der er klart lavere end prisen per DDD. Den daglige udgift ved at bruge pregabalin til behandling af GAD ligger derfor under prisen for nogle SNRI (duloxetine) og kun er lidt højere end nogle SSRI (escitalopram), mens at omkostningsforskellen

<sup>18</sup> Baldwin et al. (2011).

<sup>19</sup> Bandelow et al. (2008) og Dansk Selskab for Almen Medicin. Angsttilstande – Diagnostik og behandling. 2010.

<sup>20</sup> IMS Health Data, June 2009; Volz et al. (2008). Brasser et al. (2009a) and Brasser et al. (2009b).



Pfizer ApS  
Lautrupvang 8 - 2750 Ballerup  
Tlf: 44 20 11 00 - Fax: 44 20 11 01  
www.pfizer.dk  
CVR-nr. 66 35 19 12

snævres ind i forhold til de øvrige præparater i SSRI og SNRI grupperne. Det kan derfor konkluderes, at udgiften ved at bruge pregabalin til at behandle patienter med GAD i flere tilfælde ikke er signifikant højere end præparater, som man normalt vil anse for billigere. Gevinsten ved eventuelt at fjerne det generelle tilskud til pregabalin til fordel for tilsyneladende billigere præparater vil derfor være mere begrænset, end man umiddelbart skulle forvente, og for nogle patienter endda blive dyrere. De nærmere detaljer om dosis og prisanalysen er beskrevet i Appendix 3.

Pfizer Danmark ønsker, at de omtalte Appendix 1-6 (listet nedenfor) sammen med dette brev kommer til at indgå som materiale til Medicintilskudsrådets arbejde med revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst.

Vi mener, at det foreliggende materiale begrundet, at der forsat bør være generelt klausuleret tilskud til pregabalin (Lyrica) ved generaliseret angst, som der er i dag.

Dette overordnet begrundet i det komplicerede område med stor variation blandt patienterne i forhold til opnåelse af effekt og tolerabilitet og den deraf forholdsvis store gruppe af GAD-patienter som et generelt klausuleret tilskud til pregabalin forsat vil være relevant for. En eventuel omlægning til enkelttilskud vil gøre det gøre det besværligt for lægerne og en stor gruppe patienter. Det kan forsinke deres behandling og giver dermed risiko for at berøre deres sygdom og liv på negativ vis, og det indebærer dermed en risiko for fatale følger. Samtidig vil det umiddelbare besparelspotentiale på lægemiddelbudgettet forventes at være mindre end hvad der fremkommer af standardberegninger med brug af DDD-doser. For sundhedsvæsenet som et hele kan en omlægning, der gør brug af og tilskud til pregabalin mere restriktivt reelt kunne medføre, at potentielle besparelsemuligheder andre steder i sundhedsvæsenet ikke realiseres, og disse ressourcer dermed kan bruges til anden anvendelse. Den største taber i sidste ende kan meget vel være patienten med GAD, som skal igennem en længere proces for at finde det lægemiddel, som har tilstrækkelig effekt og færrest bivirkninger for vedkommende.

Pfizer ser frem til at høre nærmere om Medicintilskudsrådets indstilling for revurderingen ifm. den efterfølgende høringsrunde. Vi står som altid til rådighed, hvis De har nogle spørgsmål. Det indsendte materiale betragtes af Pfizer som fortroligt.

Venlig hilsen  
Pfizer Danmark

Peter Bo Poulsen, Ph.D.  
Reimbursement Manager

Tlf. 44 20 12 00  
Email: [peterbo.poulsen@pfizer.com](mailto:peterbo.poulsen@pfizer.com)



Pfizer ApS  
Lautrupvang 8 - 2750 Ballerup  
Tlf: 44 20 11 00 - Fax: 44 20 11 01  
www.pfizer.dk  
CVR-nr. 66 35 19 12

---

## **Oversigt over medsendte appendix:**

Appendix 1. Clinical evidence of pregabalin (Lyrica) in Generalized Anxiety Disorder (GAD).

Appendix 2. Kliniske guidelines og behandlings-vejledninger for behandlingen af patienter med generaliseret angst.

Appendix 3. Dosis og prisberegninger for brug af pregabalin i daglig klinisk praksis.

Appendix 4. Lægemiddelbehandling og omkostninger for patienter med GAD. Resultater fra et retrospektivt regionalt registerstudie i Västra Götaland regionen i Sverige.

Appendix 5. Gavn af pregabalin (Lyrica) til behandling af GAD i klinisk praksis og betydningen af generelt tilskud – Ekspertudtalelser.

Appendix 6. Samlet referenceliste.

## **Referencer**

Altinget den 17. november 2010 l. Fagfolk og depressive frygter tilskudsomlægning.

Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. The World Journal of Biological Psychiatry 2008;9(4):248-312.

Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2011;7:1-14.

Christensen M, Albæk J, Ankjær-Jensen A. Undersøgelse af angstsygdomme. Et bidrag til den eksisterende viden om organiseringen af de behandlingstilbud der gives til personer der lider af angstsygdomme. DSI Rapport 2007.01. København, 2007.

Dansk Selskab for Almen Medicin. Angsttilstande – Diagnostik og behandling. 2010.

Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. Depr Anx 2004;19:234-40.



Pfizer ApS  
Lautrupvang 8 - 2750 Ballerup  
Tlf: 44 20 11 00 - Fax: 44 20 11 01  
www.pfizer.dk  
CVR-nr. 66 35 19 12

Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, et al. (2003) A random-ized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in pa-tients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 23(3): 240-249.

Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, et al. (2008) Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 23(1): 18-28.  
Fokusmagasinet 2010/2011, 2. Besparelser koster dyrt. side 32-33.

Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 3082-8.

Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JRT. (2007) An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol.* 21:864-72.

Kasper S, Herman B, Nivoli G, van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, Baldinetti F, Bandelow B. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009.

Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. (2006b) Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicen-ter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venla-faxine. *J Clin Psychiatry.* 67(5): 771-782.

Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. (2008) Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry.* 193(5): 389-394.

Munk-Jørgensen P, Allgulander C, Dahl AA, Foldager L, Holm M, Rasmussen I, Virta A, Huuhtanen M-J, Wittchen H-U. Prevalence of generalized anxiety disorder in gen-eral practice in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *Psychiatric Services* 2006;57:1738-44.

Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, et al. (2003) Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 160(3): 533-540.

Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. (2005) Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol.* 25(2): 151-158.

Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:749-56.

Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, et al. (2005) Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry.* 62(9): 1022-1030.

Volz HP, Brassler M. Pregabalin verbessert generalisierte angststörungen unter bedingungen der täglichen praxis. Poster presented at the DGGPN congress in 2008.



## **Appendix 1**

# **Clinical evidence of pregabalin (Lyrica) in Generalized Anxiety Disorder (GAD)**



## Content

1. Aim of appendix .....	4
2. Generalized Anxiety Disorder .....	4
3. Pregabalin (Lyrica) .....	5
4. Clinical Trial Programme with pregabalin for treatment of GAD.....	7
5. Pregabalin versus placebo, studies without active comparator .....	14
6. Pregabalin versus placebo with benzodiazepine control.....	21
7. Pregabalin versus placebo with venlafaxine control.....	28
8. Pregabalin versus duloxetine .....	37
9. Pregabalin versus SSRI .....	40
10. Pregabalin in the prevention of relapse .....	41
11. Pregabalin adjunctive therapy in treatment-refractory GAD .....	45
14. Tolerability and safety.....	55
15. Pregabalin clinical trials programme: Conclusions .....	62
References.....	63





## Abbreviations used

Abbreviations	
AE	Adverse Event
BID	Twice daily
BZD	Benzodiazepine
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
CI	Confidence interval
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 3 revised
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 4
EMA	European Agency for Evaluation of Medicinal Products
ES	Effect size
EuroQoL	EQ-5D
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GAD	Generalized Anxiety Disorder
GI	Gastrointestinal
HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 <sup>th</sup> revision
IR	Immediate release
LOCF	Last observation carried forward
LS	Least squares
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MMRM	Mixed-effects model repeated-measures
NeP	Neuropathic pain
NS	Non-significant
PBO	Placebo
PGB	Pregabalin
PWC	Physician Withdrawal Checklist
QoL	Quality of life
RCT	Randomised controlled trial
SD	Standard deviation
SDS	Sheehan disability scale
SE	Standard error
SNRI	Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors
TCA	Tricyclic antidepressants
TID	Three times a day
VGCC	Voltage-gated calcium channels
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHO	World Health Organisation
XR	Extended release



## 1. Aim of appendix

This appendix provides an overview of the clinical trials with pregabalin (Lyrica) for treatment of generalized anxiety disorder (GAD) and the efficacy of pregabalin compared with SSRI's, benzodiazepines, SNRI's (venlafaxine and duloxetine), as well as in prevention of relapse in patients with GAD and in treatment refractory GAD. Furthermore the tolerability and safety of pregabalin is addressed.

## 2. Generalized Anxiety Disorder

Generalized anxiety disorder (GAD) is a psychiatric diagnosis in ICD-10 and DSM-IV. Patients with GAD have a fundamental disturbance in their understanding of the risks and threats facing their own health and safety as well as that of their family. This leads to autonomous hyperactivity in the form of tension, worry, muscle pain, disturbed sleep, irritability, symptoms that affect the ability to work, social life and family life, and causes a lot of suffering.

GAD is a common chronic condition with a combination of psychological and somatic symptoms and is typically regarded as a chronic illness.

The disorder is different from depressed patients' cognition, which primarily concerns retrospective events that generate feelings of guilt and distain. In contrast to panic syndrome, social anxiety, specific phobias, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder, where there is a clear trigger for anxiety symptoms, GAD patients describe a continuous, low-frequency anxiety that fluctuates in intensity but is constantly present.

GAD causes significant, direct and indirect costs for the individual, family, healthcare system and the workplace (Hoffman et al., 2008). Among patients with coronary heart disease, stroke, pain, pulmonary disease, diabetes and neurological disorders, GAD is a risk factor for somatic complications and impaired sensitivity with somatic treatment (Allgulander, 2010).

### *Prevalence*

In a study of adult, primary care patients in the Nordic countries of Denmark, Norway, Finland and Sweden, 8,879 patients and 648 general practitioners were asked on an ordinary workday in 2001 to respond to a series of survey questions concerning the occurrence of GAD (Munk-Jørgensen et al., 2006). The age-standardized occurrence of GAD was 4.1 - 6.0% for men and 3.7 – 7.1% for women. GAD is a disorder that affects many patients and is one of the most common anxiety disorders in primary healthcare.

An international WHO study estimated that the overall prevalence of GAD in the primary care setting is 7.9% (Maier et al., 2000). The analysis was based on the WHO study on 'Psychological Problems in Primary Care' conducted in a standardized manner in 14 countries.

### 3. Pregabalin (Lyrica)

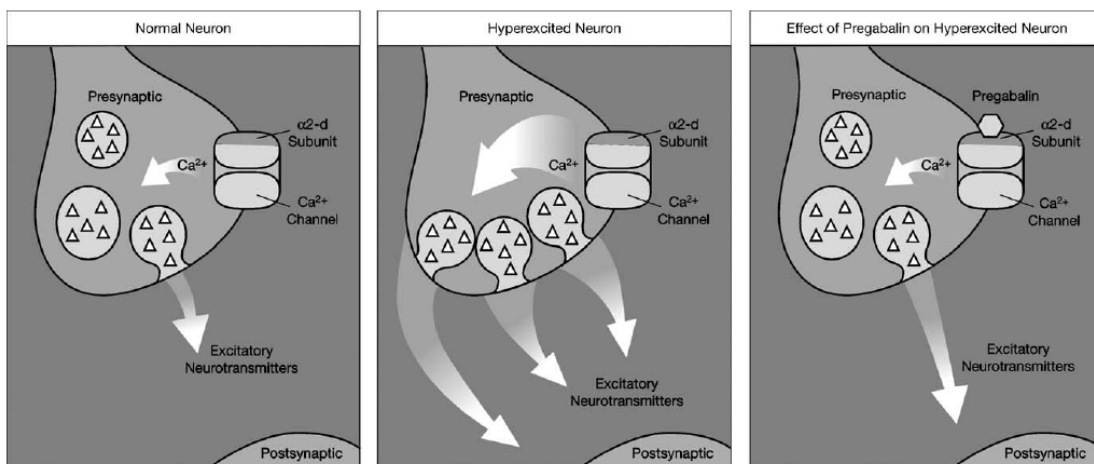
<b>Name of drug:</b>	Lyrica
<b>Active substance:</b>	Pregabalin
<b>ATC-code:</b>	N03AX16
<b>Approved indications:</b>	<p><i>Generalized Anxiety Disorder (GAD)</i> Pregabalin has the indication for treatment of GAD in adults</p> <p><i>Neuropathic pain (NeP)</i> Pregabalin has the indication for treatment of peripheral and central NeP in adults.</p> <p><i>Epilepsy</i> Pregabalin has the indication for supplementary treatment in adults with refractory partial attacks with or with secondary generalisation.</p>

Ref. Summary of Product Characteristics (2010).

Pregabalin was approved by the European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA) for the treatment of generalized anxiety disorder in 2006.

Pregabalin has a novel mechanism of action that is different from the other known anxiolytic agents. It binds to the alpha-2-delta subunit of the presynaptic neuron's voltage-gated calcium channels (VGCCs). In over-excited neurons, an excess influx of calcium ions results in a large and sustained release of neurotransmitters, including norepinephrine, glutamate, and substance P. Potent binding of pregabalin at the alpha-2-delta subunit of the calcium channel on hyper-excited neurons reduces the influx of calcium ions by changing the conformation of the channel (Figure 1) (Kauvossi, 2006).

**Figure 1: Mechanism of action of pregabalin on a hyper-excited neuron**  
(Kauvossi, 2006; Figure 2 p. S129)





In “hyper-excited” neurons binding pregabalin to the VGCCs results in a decrease in the release of neuroexcitatory neurotransmitters and a return to a “normal” physiologic state. A key feature of pregabalin is that its activity is state dependent; consequently, it only modulates the activity of over-excited neurons (Fehrenbacher et al., 2003). Although pregabalin is a structural analogue of GABA, it has no clinically significant effects at GABA<sub>A</sub> or GABA<sub>B</sub> receptors, and it is not converted metabolically into GABA or a GABA agonist (Feltner et al., 2003; Pande et al., 2003).

### **Pregabalin pharmacokinetics** (Summary of Product Characteristics, 2010)

- Pregabalin oral bioavailability is estimated to be 90% and is independent of dose.
- Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours.
- Pregabalin is not bound to plasma proteins.
- Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans.
- Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. Approximately 98% is excreted unchanged via the kidneys.
- Pregabalin mean elimination half-life is 6.3 hours. Pregabalin plasma clearance and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance.
- Pregabalin pharmacokinetics are linear over the recommended daily dose range. Inter-subject pharmacokinetic variability for pregabalin is low (<20%). Multiple dose pharmacokinetics are predictable from single-dose data. Therefore, there is no need for routine monitoring of plasma concentrations of pregabalin.



## 4. Clinical Trial Programme with pregabalin for treatment of GAD

Pregabalin has been studied in a comprehensive clinical trial program of 8 positive randomized placebo-controlled clinical trials (RCT) including a total of 2,998 patients with a diagnosis of general anxiety disorder (GAD).<sup>1</sup>

In these trials pregabalin has shown to have a well-documented treatment effect in patients with a diagnosis of GAD as defined by DSM-IV. The trials evaluated pregabalin in comparison with placebo and 5 of the trials included benzodiazepines or the SSRI, venlafaxine, as positive controls.

The clinical trial program had 6 short-term studies (4-6 weeks) with adult patients (Pohl et al., 2005; Rickels et al., 2005; Montgomery et al., 2006, Pande et al., 2003, Feltner et al., 2003, Kasper et al., 2009), an 8 week long RCT with older patients  $\geq 65$  years (Montgomery et al., 2008), and a long-term 6 month relapse prevention study (Feltner et al., 2008). With the exception of the study of the elderly and the 8 week comparison with venlafaxine, which has flexible dosing, all the studies were conducted on pregabalin with a dosage interval of 150-600 mg/day, fixed doses, two and three times/day dosing.

In addition to this an 8 week long RCT with pregabalin or placebo as a supplemental treatment for patients who have not received optimal beneficial effect from SSRI/SNRI medications (Miceli et al., 2009) is presented.

One phase II study, which compared pregabalin with placebo and with lorazepam as the positive control was a failed study as neither lorazepam nor pregabalin were significantly superior to placebo (Bandelow et al., 2007).

The primary endpoint was the 'Improvement in Hamilton Rating Scale for anxiety' (HAM-A), except in the relapse study.

The characteristics of the different trials are presented in Table 1 and 2 below.

---

<sup>1</sup> Kasper et al. (2009), Montgomery et al. (2006b), Pohl et al. (2005), Rickels et al. (2005), Feltner et al. (2003), Pande et al. (2003), Montgomery et al. (2008) and Feltner et al. (2008).



**Table 1: Summary of positive pregabalin key trials; statistically significant differences on the primary endpoint**

Study details	Pregabalin (mg/day)						Positive control (daily dose)
	150	200	300	400	450	600	
Pande et al., 2003 4-week (TID)	✓					✓	Lorazepam 6 mg ✓
Feltner et al., 2003 4-week (TID)	NS					✓	Lorazepam 6 mg ✓
Rickels et al., 2005 4-week (TID)			✓		✓	✓	Alprazolam 1.5 mg ✓
Pohl et al., 2005 6-week (TID/BID)		✓		✓	✓		—
Montgomery et al., 2006b 6-week (BID)				✓		✓	Venlafaxine IR 75 mg ✓
Montgomery et al., 2008 Elderly 8-week (TID/BID)	✓ Flexible-dose 150-600 mg/day						—
Feltner et al., 2006 Reduction in relapse risk 6-month (TID)					✓		—
Kasper et al., 2009 8-week (BID)	✓ Flexible-dose 300-600 mg/day						Venlafaxine XR 75-225 NS
Miceli et al., 2009 Adjunctive 8-week (BID)	✓ Flexible-dose 150-600 mg/day						—

Primary endpoint: Mean change from baseline in HAM-A total score from baseline to endpoint except the Feltner 2003 relapse prevention study in which it was time to relapse. ✓ = statistically significant vs. placebo (p < 0.05); NS = Not statistically significant. Blank boxes indicate dose not studied. BID = twice daily. TID = three times daily



**Table 2: Overview of pregabalin trials in terms of patient characteristics, sample size, dose, baseline HAM-A**

	Design	Patient age	Sample size (n)	Time horizon	Dose	Average dose	Baseline HAM-A total score	Def. clinical improv/response
- Kasper et al. 2009	Multicentre RCT 47 centre Euro, Can - placebo + venlafaxin	18-65 years Avr.: 39,5 years	121 pregabalin 125 venlafaxin 128 placebo	8 weeks	Flex.dose 300-600 mg/d	424 mg/d 33.1% 300 mg/d 37.2% 450 mg/d 28.9% 600 mg/d	27.6	≥50% reduction in HAM-A total score vs. baseline
- Montgomery et al. 2006b	Multicentre RCT 76 centre Euro - placebo + venlafaxin	+18 years GAD Avr.: 42-45 years	400 mg/d: 97 600 mg/d: 110	6 weeks	Fixed dose 400 and 600 mg/d	400 and 600 mg/d	400 mg/d: 26.3 600 mg/d: 26.5	≥50% reduction in HAM-A total score vs. baseline
- Pohl et al. 2005	Multicentre RCT 19 US centre - placebo	+18 years GAD	200 mg/d: 78 400 mg/d: 89 450 mg/d: 85	6 weeks	Fixed dose 200, 400 and 450 mg/d	200, 400 and 450 mg/d	200 mg/d: 26 400 mg/d: 26 450 mg/d: 25	≥50% reduction in HAM-A total score vs. baseline
- Rickels et al. 2005	Multicentre RCT 29 US centre - placebo + alprazolam	+ 18 years GAD Avr.: 38-39 years	300 mg/d: 91 450 mg/d: 90 600 mg/d: 89	4 weeks	Fixed dose 300, 450 and 600 mg/d	300, 450 and 600 mg/d	300 mg/d: 25.0 450 mg/d: 24.6 600 mg/d: 25.2	≥50% reduction in HAM-A total score vs. baseline
- Feltner et al. 2003	RCT - placebo + lorazepam	+18 years GAD Avr.: 36-37 years	150 mg/d: 70 600 mg/d: 66	4 weeks	Fixed dose 150 and 600 mg/d	150 and 600 mg/d	150 mg/d: 24.9 600 mg/d: 25.4	≥50% reduction in HAM-A total score vs. baseline
- Pande et al. 2003	RCT - placebo + lorazepam	+18 years GAD Avr.: 35-38 years	150 mg/d: 69 600 mg/d: 70	4 weeks	Fixed dose 150 and 600 mg/d	150 and 600 mg/d	150 mg/d: 23.35 600 mg/d: 23.16	≥50% reduction in HAM-A total score vs. baseline
- Montgomery et al. 2008	Multicentre RCT - 13 US and 69 Euro - placebo	> 65 years Avr.: 72 years	177 pregabalin 96 placebo	8 weeks + 5 taper days	Flex.dose 150-600 mg/d Fixed ds 2 w	270 mg/d	27	≥50% reduction in HAM-A total score vs. baseline
- Feltner et al. 2008	Relapse study - 17 US centre - placebo	+18 years GAD Avr.: 37 years	450 mg/l: 168 Placebo: 170	34 weeks	Fixed dose 450 mg/d	450 mg/d	25.3	≥50% reduction in HAM-A total score vs. baseline



## Summary of key inclusion/exclusion criteria

The inclusion and exclusion criteria were similar across the clinical studies with a summary of the common criteria listed below:

### *Inclusion criteria*

- Patients in all the trials were required to meet DSM-IV criteria for generalised anxiety disorder based on a structured Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)
- Patients were also required to have a HAM-A total score of  $\geq 20$  for inclusion
- Male or female patients who were 18 years or older were eligible for inclusion apart from in the trial studying the elderly (Montgomery 2008), where patients were required to be aged 65 years or older

### *Exclusion criteria*

- If the patients suffered from a current Axis I disorders except dysthymia or simple phobia
- Patients who were considered suicide risks by the investigator
- Depressive symptoms predominating over anxiety symptoms
- Concomitant treatment with a psychotropic medication during the study and for at least 2 weeks prior to the screening visit (5 for fluoxetine)
- Concurrent psychotherapy for GAD unless in stable treatment for more than 3 months

## Measure of efficacy

### *Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A)*

The most commonly used instrument for the measurement of anxiety severity is the *Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A)*.

According to the EMEAs guidelines the total scale can be used as a primary endpoint (EMA 2005) and is generally used in studies of anxiolytics. This structured interview was published in 1959 and is the first rating scale for psychiatry with the goal of quantifying the degree of severity in anxiety disorders. Ever since the introduction of the HAM-A scale, it has become [sic] the most widely used clinical rating scale in clinical studies and is considered a standard measuring tool for studies examining anxiety. The rating scale is frequently used in drug trials largely because it includes and estimates the degree of severity in both the somatic and psychiatric aspects of anxiety (Gale et al., 2007, Ninan et al., 2001, Bech et al., 2011).





The HAM-A is a 14-item instrument (table 3) with each item defined by a series of symptoms, including both psychological (psychic) and somatic symptoms (Gale et al., 2007). HAM-A consists of 13 questions and a clinical assessment that is performed/done by the physician with the patient before, during and after treatment, as well as an assessment of the patient's anxiety behaviour. Each item is scored on a 5-point scale, where 0 signifies "not present" and 4 indicates this item is "very severe and/or grossly disabling". The HAM-A is generally employed in clinical trials as the primary assessment tool for measuring the effects of treatment or interventions on GAD.

**Table 3: Items of the Hamilton Rating Scale for Anxiety**

	Item	Details
1.	Anxious mood	This includes emotional condition of uncertainty about the future, ranging from worry, insecurity, irritability and apprehension to overpowering dread.
2.	Tension	This includes inability to relax, nervousness, bodily tensions, trembling and restless fatigue.
3.	Fears	Covering fear of being in a crowd, of animals, of being in public places, of being alone, of traffic, of strangers, of dark etc.
4.	Insomnia	Covering the patient's subjective experience of sleep duration and sleep depth during the three preceding nights. Note: Administration of hypnotics or sedatives is disregarded.
5.	Difficulties in concentration and memory	This item covers difficulties in concentration, making decision about everyday matters, and memory.
6.	Depressed mood	Including both the verbal and the non-verbal communication of sadness, depression, despondency, helplessness and hopelessness.
7.	General somatic symptoms (muscular)	Weakness, stiffness, soreness or real pain, more or less diffusely localised in the muscles, such as jaw ache or neck ache.
8.	General somatic symptoms (sensory)	This item includes increased fatigability and weakness or real functional disturbances of the senses, including tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes and prickling sensations.
9.	Cardiovascular symptoms	Including tachycardia, palpitations, oppression, chest pain, throbbing in the blood vessels, and feelings of faintness.
10.	Respiratory symptoms	Feelings of constriction or contraction in throat or chest, dyspnoea or choking sensations and sighing respiration.
11.	Gastro-intestinal symptoms	Covering difficulties in swallowing, "sinking" sensation in stomach, dyspepsia (heartburn or burning sensation in the stomach, abdominal pains related to meals, fullness, nausea and vomiting), abdominal rumbling and diarrhoea.
12.	Genito-urinary symptoms	Including non-organic or psychic symptoms such as frequent or more pressing passing of urine, menstrual irregularities, anorgasmia, dyspareunia, premature ejaculation, loss of erection.
13.	Other autonomic symptoms	Covering dryness of the mouth, blushing or pallor, sweating and dizziness
14.	Behaviour during interview	The patient may appear tense, nervous, agitated, restless, tremulous, pale, hyperventilating or sweating during the interview. Based on such observations a global estimate is made.

Using the HAM-A, generalised anxiety disorder is assigned three categories of severity (Ninan et al., 2001);

- Mild; score of 8-18
- Moderate; score of 19-25
- Severe; score of greater than 25



### *HAM-A psychic and somatic factors*

The HAM-A psychic anxiety and the HAM-A somatic anxiety factor make up the HAM-A total score, of the 14 item HAM-A rating scale (table 4):

- HAM-A psychic anxiety factor consists of items 1-6 and item 14
- HAM-A somatic anxiety factor consists of items 7-13

**Table 4: List of items from the Hamilton Rating Scale for Anxiety by psychic and somatic subscales**

Psychic	Somatic
Anxious mood	General somatic symptoms (muscular)
Tension	General somatic symptoms (sensory)
Fears	Cardiovascular symptoms
Insomnia	Respiratory symptoms
Difficulties in concentration and memory	Gastro-intestinal symptoms
Depressed mood	Genito-urinary symptoms
Behaviour during interview	Other autonomic symptoms

The distinction between the two set of factors allows interpretation of the well-being of the patient. An important consideration of treatment is whether the therapy treats both aspects of the HAM-A total score.

### *Endpoints in the pregabalin studies*

The objective of the studies was to show significant reduction in anxiety with the active drug compared with placebo.

As the primary endpoint, the pregabalin studies analyzed the treatment group in terms of the change in the 'HAM-A total score' from baseline to endpoint.

Other endpoints for efficacy reviewed were:

- Percentage of patients who were HAM-A responders (clinical response was defined as at least a 50% reduction in the patients original rating)
- Change from baseline to endpoint in HAM-A psychic and somatic factor
- Time to onset of action
- Percentage of patients who were CGI-I responders at endpoint

In the long-term study the primary endpoint was time to relapse.



**Table 5: Efficacy results in the pregabalin trials**

	Average improvement in the HAM-A score		Average improvement in the HAM-A Psychic Factor		Average improvement in the HAM-A Somatic Factor		% HAM-A responders		% CGI responders	
- Kasper et al., 2009	-14.5*		-7.3*		-7.3		59%		--	
- Montgomery et al., 2006b	400 mg/d:	-14.7*	400 mg/d:	-7.7*	400 mg/d:	-7.0*	400 mg/d:	61%	400 mg/d:	56%
	600 mg/d:	-14.1*	600 mg/d:	-7.7*	600 mg/d:	-6.4	600 mg/d:	58%	600 mg/d:	59%
- Pohl et al., 2005	200 mg/d:	-12.4*	200 mg/d:	-6.6*	200 mg/d:	-5.8*	200 mg/d:	56%	200 mg/d:	56%
	400 mg/d:	-12.9*	400 mg/d:	-6.7*	400 mg/d:	-6.0*	400 mg/d:	55%	400 mg/d:	55%
	450 mg/d:	-12.4*	450 mg/d:	-6.3*	450 mg/d:	-6.0*	450 mg/d:	53%	450 mg/d:	59%
- Rickels et al., 2005	300 mg/d:	-12.25*	300 mg/d:	-6.6*	300 mg/d:	-5.6*	300 mg/d:	61%	300 mg/d:	61%
	450 mg/d:	-11.00*	450 mg/d:	-6.3*	450 mg/d:	-4.6	450 mg/d:	47%	450 mg/d:	44%
	600 mg/d:	-11.79*	600 mg/d:	-6.3*	600 mg/d:	-5.4*	600 mg/d:	53%	600 mg/d:	51%
- Feltner et al., 2003	150 mg/d:	-10.89*	150 mg/d:	-6.0*	150 mg/d:	NA	150 mg/d:	52%	150 mg/d:	48%
	600 mg/d:	-13.17*	600 mg/d:	-7.4*	600 mg/d:	NA	600 mg/d:	59%	600 mg/d:	49%
- Pande et al., 2003	150 mg/d:	-9.24*	150 mg/d:	-5.1*	150 mg/d:	-4.12*	150 mg/d:	29%	150 mg/d:	37%
	600 mg/d:	-10.25*	600 mg/d:	-5.4*	600 mg/d:	-4.54*	600 mg/d:	46%	600 mg/d:	47%
- Montgomery et al., 2008	-12.8*		-7.0'		-5.9		52.6%		58.4%	
- Feltner et al., 2008	-18.1*		--		--		--		--	

\* Statistical significant  
 NA – Not applicable.



## **5. Pregabalin versus placebo, studies without active comparator**

There were three placebo-controlled trials that did not employ a positive control, aimed to evaluate the efficacy and safety of pregabalin compared to placebo in patients who met the DSM-IV criteria for GAD.

There were two short-term monotherapy trials in which a positive control was not included; a 6-week trial in adults (Pohl et al., 2005) testing 3 different doses of pregabalin and an 8-week trial in the elderly (Montgomery et al., 2008) with a flexible dosing design. In both studies the primary endpoint was the change from baseline values for the HAM-A total scores. The 6-week trial specifically aimed to determine whether a difference in TID and BID dosing is observed (Pohl et al., 2005). The 8-week trial aimed to evaluate the efficacy of pregabalin in a more restricted patient population of people aged at least 65 years of age (Montgomery et al., 2008).

A 6-month trial aimed to demonstrate the longer term efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with GAD (Feltner et al., 2008). The trial evaluated the longer term efficacy for pregabalin and measured time to relapse in the double-blind maintenance phase as the primary outcome (Feltner et al., 2008).



**Table 6: Overview of the clinical trials for pregabalin monotherapy and placebo in patients with GAD**

Publication (study nb.)	Study design	Study objective	Patient population	No. of ITT subjects	Primary Outcome	Duration	Pregabalin doses and regimen	Control and regimen
Pohl et al., 2005 (1008-085)	Randomised, double-blind, PBO-controlled, multicentre (19 US centres), study of PGB dosed BID and TID in subjects with GAD	To evaluate the efficacy of pregabalin in the treatment of GAD and specifically to assess whether a BID dosing regimen provided similar efficacy to TID dosing.	Adults (≥18 years). Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV criteria for GAD. Total score ≥ 20 on HAM-A at baseline. Score of ≥ 9 on Covi-Anxiety Scale Score of ≤ 7 on the Raskin Depression Scale.	341	Hamilton Rating Scale for Anxiety	6 weeks of treatment followed by a 1 week taper.	PGB 200, 400, 450 mg/day BID vs. TID	Placebo, TID
Feltner et al., 2008 (1008-088)	Randomised, double-blind, PBO-controlled, multicentre, study of PGB efficacy in preventing relapse of GAD after response to short term treatment.	To evaluate the efficacy of fixed daily dosing of pregabalin in preventing relapse of GAD.		624	Time to relapse	8 week open label pregabalin followed by pregabalin or placebo for 24 weeks. Time to relapse was then measured.	PGB 450 mg/day; TID	Placebo; TID
Montgomery et al., 2008 (1008-090/152a)	Randomised, double-blind, PBO-controlled, multicentre, study of PGB in elderly subjects with GAD	To evaluate the safety and efficacy of pregabalin in the treatment of GAD in patients aged 65 years and older.	Patients aged 65 years or older. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV criteria for GAD. Hamilton Rating Scale for Anxiety scores ≥ 20 Mini-Mental State Examination score ≥ 24	273	Hamilton Rating Scale for Anxiety	8 week trial followed by a 1 week taper	PGB 150-600 mg/day; TID or BID	Placebo; TID or BID

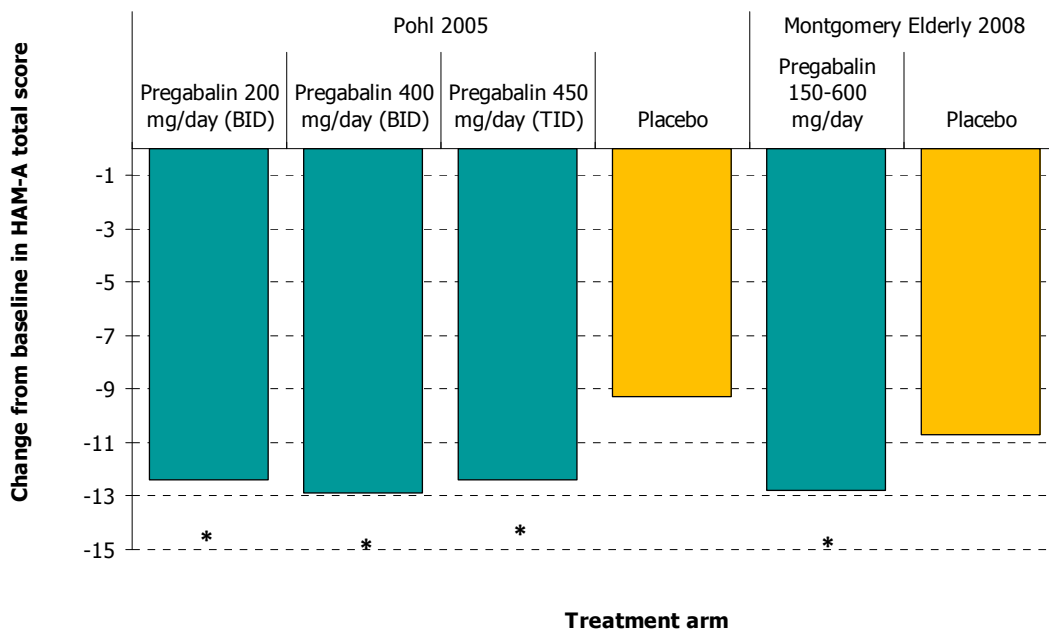


## 5.1 Primary Efficacy Parameter:

### Hamilton Anxiety Ratings Scale (HAM-A): Improvement in HAM-A scores

All doses of pregabalin in both short-term trials showed a significant improvement in HAM-A scores from baseline; change from baseline values exceeded -12 for all treatment arms (Figure 2). In the Pohl study the efficacy of the BID and TID dosing regimens were similar. The Montgomery study is the first prospective clinical trial to demonstrate efficacy of an anxiolytic agent in an elderly population.

**Figure 2: Mean change from baseline to endpoint in the HAM-A total score for pregabalin and placebo**

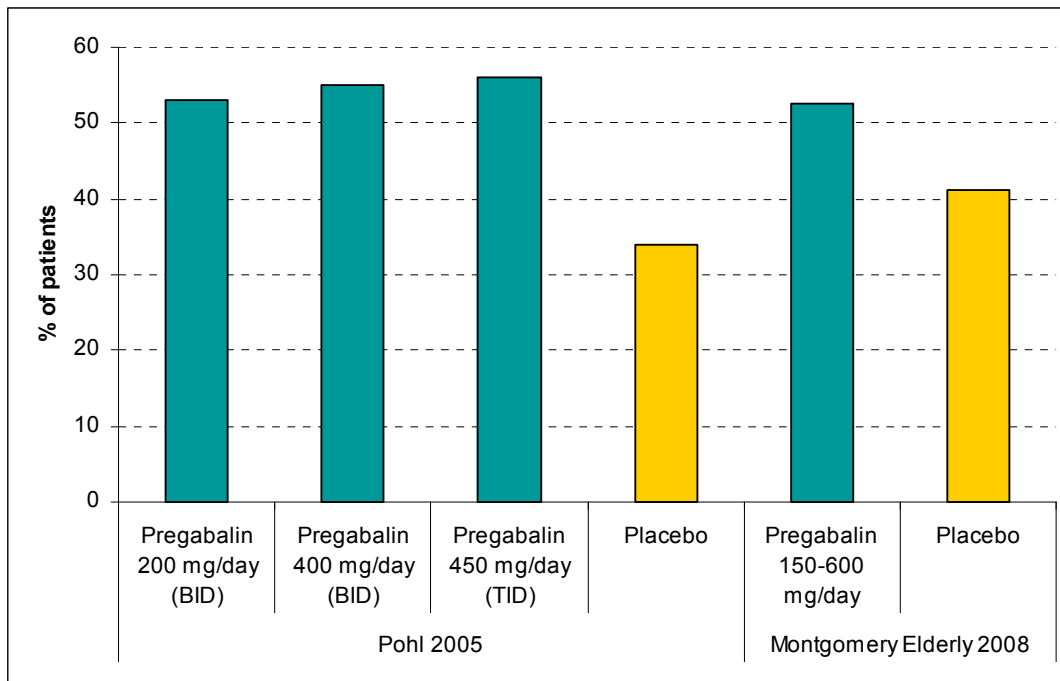


Change from baseline values in HAM-A scores using the LOCF method; Pohl 6 weeks, Montgomery 8 weeks. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ ). The mean maximal pregabalin dose in the elderly flexible-dose study was 270 mg/day. BID = twice daily. TID = three times daily

## 5.2 Percentage of responders

The percentage of patients who were responders on the HAM-A total ( $\geq 50\%$  improvement from baseline) score was also significantly greater with all three pregabalin doses than placebo in the adult study (Pohl et al., 2005) and approached significance in the elderly study (Montgomery et al., 2008) (Figure 3).

**Figure 3: Percentage of patients who were HAM-A responders at endpoint.**

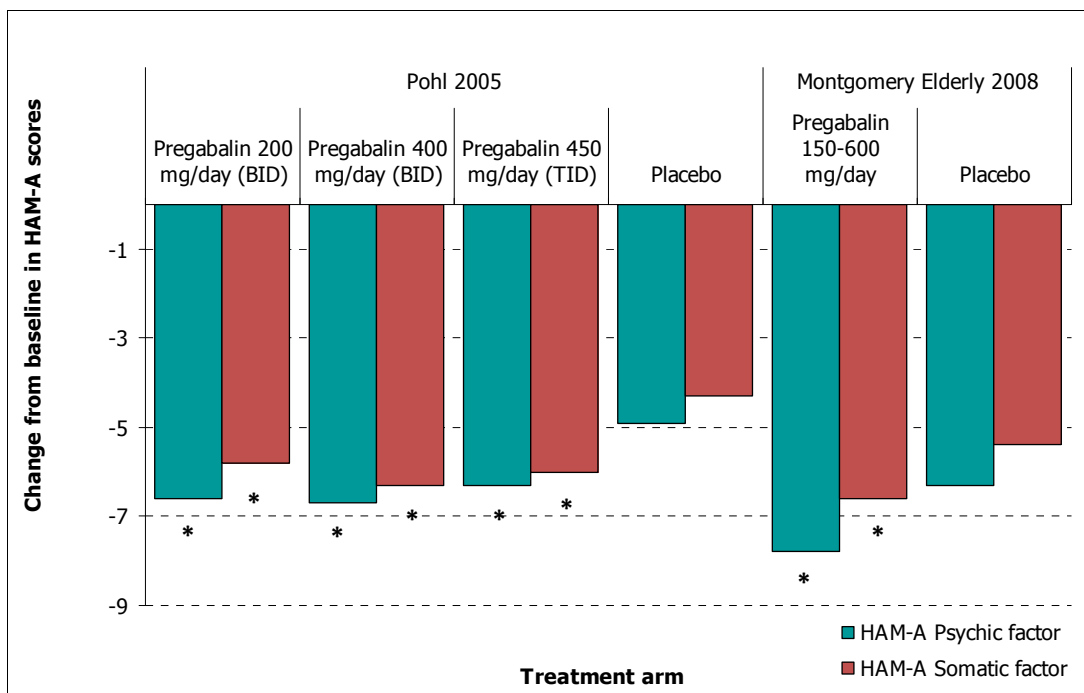


HAM-A responders are patients with a  $\geq 50\%$  improvement from baseline to endpoint in the HAM-A total score using the LOCF method; Pohl 6 weeks, Montgomery 8 weeks. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ ). †Result approached statistical significance  $P \leq 0.07$ . The mean maximal pregabalin dose in the elderly flexible-dose study was 270 mg/day. BID = twice daily. TID = three times daily

### 5.3 HAM-A psychic and somatic factors

Pregabalin was associated with significant improvements in both psychic and somatic symptoms as shown by the significant improvement in both the HAM-A psychic factor and HAM-A somatic factor in both the trial by Pohl et al. and Montgomery et al. Montgomery et al. reported that a significant advantage for pregabalin compared to placebo from week 2 onwards on the HAM-A psychic anxiety factor and from week 4 onwards on the HAM-A somatic anxiety factor was observed.

**Figure 4: Mean change from baseline to endpoint in HAM-A psychic and somatic for pregabalin and placebo**



Change from baseline values in HAM-A scores using the LOCF method; Pohl 6 weeks, Montgomery 8 weeks. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ ). The mean maximal pregabalin dose in the elderly flexible-dose study was 270 mg/day. BID = twice daily. TID = three times daily

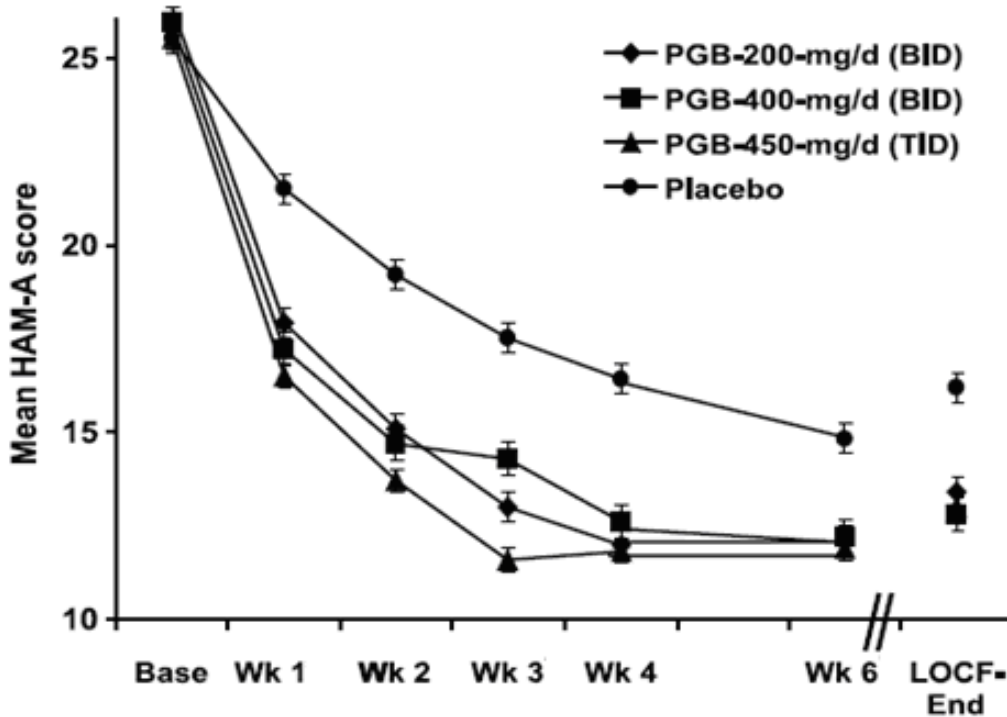
#### 5.4 Onset of action

In addition to pregabalin demonstrating efficacy in the analysis of the primary endpoint, the onset of action was rapid, with a significant difference from placebo observed at the first assessment, Week 1. Pohl et al noted that the anxiolytic efficacy of all three doses of pregabalin was early and sustained; the mean reduction in HAM-A at week one was statistically significant ( $p < 0.0001$ ) for all three dosages of pregabalin compared with placebo (Figure 5). Pohl et al. reported that no difference in efficacy was observed between the BID and TID dosing regimens of pregabalin. In the elderly study pregabalin treatment was initiated at 50 mg/day, followed by an increase to 100 mg/day on day 3, and 150 mg/day on day 5. Dosing was flexible from weeks 1 to 6 in the range of 150–600 mg/day, administered either twice daily or three times daily. In this study, the onset of efficacy was apparent at the second assessment, week 2 (Figure 6).



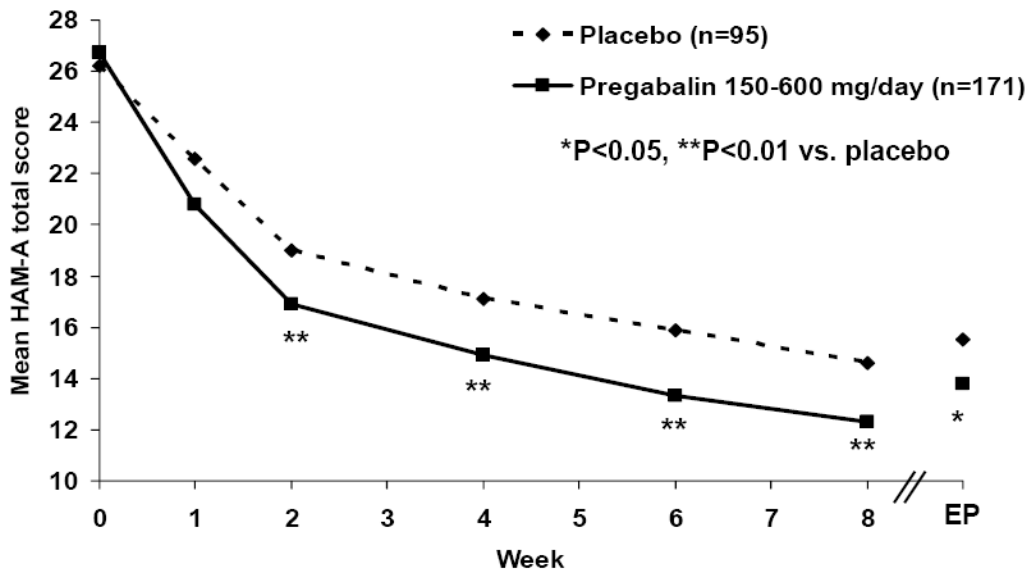


**Figure 5: Rapid onset of action of various pregabalin doses shown by mean HAM-A score change (Pohl et al., 2005)**



At each time point for all doses of pregabalin resulted in a significant difference ( $p < 0.05$ ) in HAM-A score change compared to placebo. BID = twice daily. TID = three times daily

**Figure 6: Rapid onset of action with pregabalin as shown by mean HAM-A score change (Montgomery et al., 2008)**

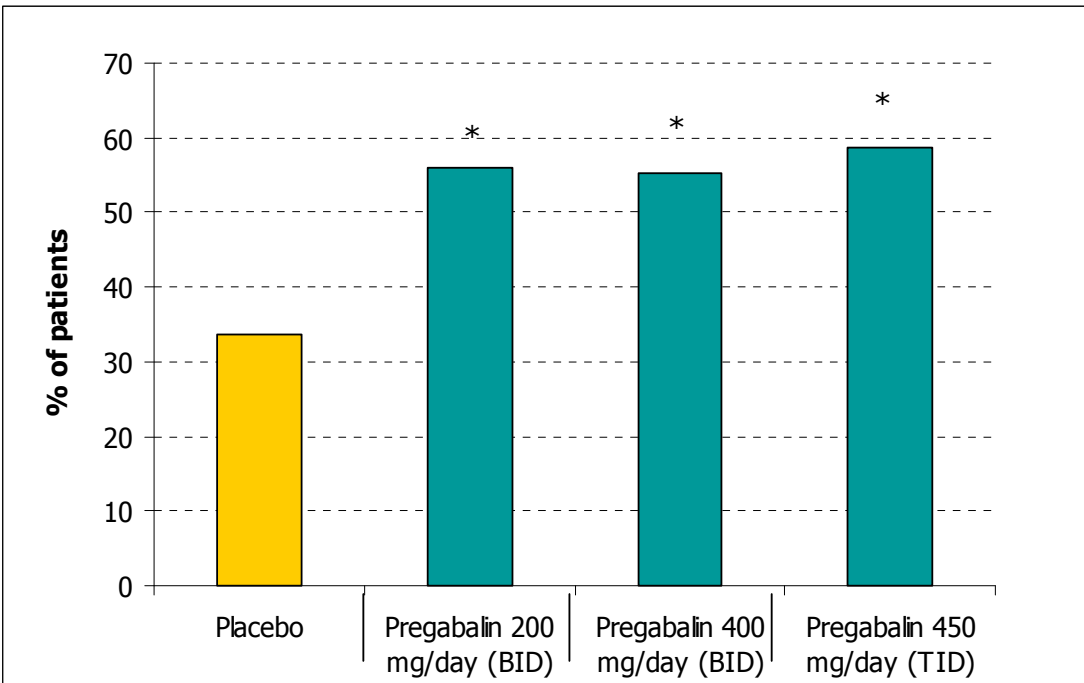




## 5.5 Clinical Global Impression scale

The Clinical Global Impression of Improvement, in which the investigator rates the change in the patient's overall status on a 7-point scale ranging from 1 (very much improved) to 7 (very much worse) demonstrated pregabalin was significantly superior to placebo in both the Pohl et al. and Montgomery et al. studies. In the Pohl et al. adult study the percentages of patients who were considered to be CGI-I responders (CGI-I 1: very much, or 2: much improved) were determined. For all three pregabalin doses, it was reported that between 55% - 59% were CGI-I responders (Figure 7), which was significantly higher than placebo with 34% CGI-I responders (Pohl et al., 2005). Montgomery et al also reported a significantly greater improvement in the elderly, as shown by the mean CGI-I, with pregabalin compared to placebo at endpoint, although the CGI-I responder rate was not significantly different (Montgomery et al., 2008).

**Figure 7: Percentage of patients who were CGI-I responders at endpoint**



\* All doses of pregabalin resulted in a significant difference ( $p < 0.05$ ) in CGI-I responder rate compared to placebo. BID = twice daily. TID = three times daily.



## **6. Pregabalin versus placebo with benzodiazepine control**

In total there were three trials in which pregabalin were evaluated with a benzodiazepine as a positive control. Two studies were double blind, placebo controlled studies investigating the use of pregabalin compared with lorazepam (Feltner et al., 2003; Pande et al., 2003). The third study was a multicentre, double blind, placebo controlled study of pregabalin and alprazolam (Rickels et al., 2005).

There were three clinical trials investigating the efficacy of pregabalin with a benzodiazepine as positive control in treating patients with GAD. Two studies included the benzodiazepine lorazepam (Feltner et al., 2003; Pande et al., 2003), the third study was with alprazolam (Rickels et al., 2005).

The three studies were randomised, placebo-controlled, double-blind studies carried out over a 4-week treatment phase, with over 250 patients enrolled in each study. The primary efficacy assessment for the three trials was the change in HAM-A total score from baseline to endpoint compared with placebo.



**Table 7: Overview of the clinical trials for pregabalin monotherapy and placebo with benzodiazepines control in patients with GAD**

Publication (study nb.)	Study design	Study Objective	Patient population	No. of ITT subjects	Primary Outcome	Duration	Pregabalin doses and regimen	Positive control doses and regimen
Pande et al., 2003 (1008-021)	Randomised, double-blind, PBO controlled, multicentre, study to evaluate the efficacy and safety of PGB and lorazepam in subjects with GAD	To evaluate the anxiolytic efficacy of pregabalin and lorazepam in patients with GAD.	Male and female outpatients aged 18-65 years. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV criteria for GAD. Total score $\geq$ 20 on HAM-A at screening and baseline.	276	Hamilton Rating Scale for Anxiety	1 week placebo lead in followed by 4 weeks of treatment and then a 1 week dose taper.	PGB 150 or 600 mg/day; TID	Lorazepam (6 mg/day); TID
Feltner et al., 2003 (1008-026)	Randomised, double-blind, PBO controlled, multicentre, study to evaluate the efficacy and safety of PGB and lorazepam in subjects with GAD	To evaluate the anxiolytic efficacy of pregabalin and lorazepam in patients with GAD.	Male and female outpatients aged 18-65 years. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV criteria for GAD. Total score $\geq$ 20 on HAM-A at screening and baseline.	271	Hamilton Rating Scale for Anxiety	1 week placebo lead in followed by 4 weeks of treatment and then a 1 week dose taper.	PGB 150 or 600 mg/day; TID	Lorazepam (6 mg/day); TID
Rickels et al., 2005 (1008-083)	Randomised, double-blind, PBO controlled, multicentre, study to evaluate the efficacy and safety of PGB and alprazolam in subjects with GAD	To evaluate the anxiolytic efficacy of pregabalin and alprazolam in patients with GAD.	Male and female outpatients aged 18-65 years. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV criteria for GAD. Total score $\geq$ 20 on HAM-A at screening and baseline.	454	Hamilton Rating Scale for Anxiety	1 week placebo lead in followed by 4 weeks of treatment and then a 1 week dose taper.	PGB 300, 450 or 600 mg/day; TID	Alprazolam (6 mg/day); TID

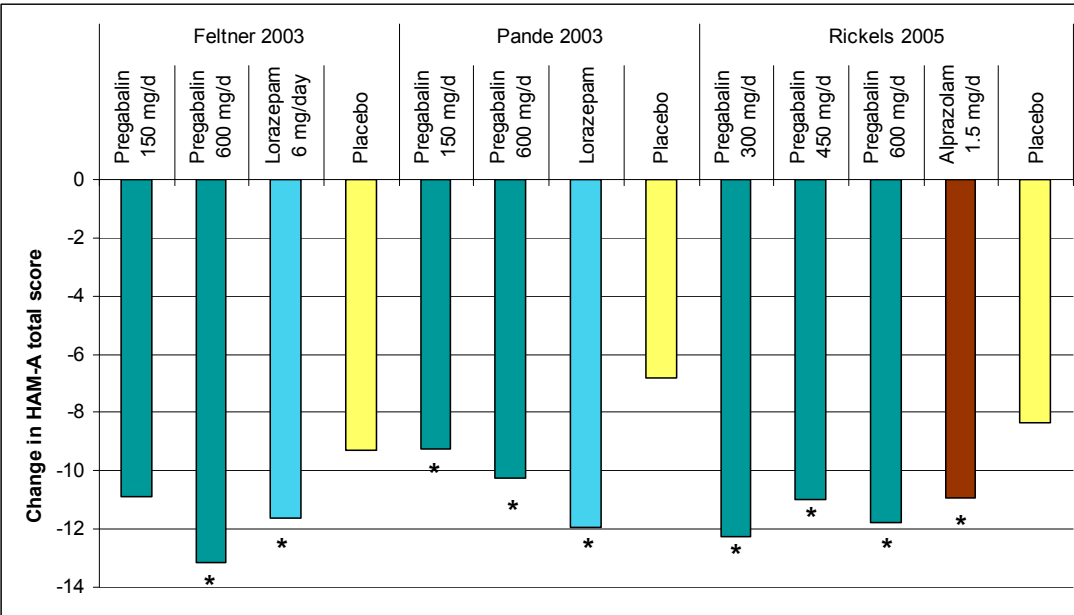


## 6.1 Primary Efficacy Parameter:

### Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A): Improvement in HAM-A scores

All trials reported the comparison of the treatments with placebo for the outcome HAM-A scores (Figure 8). In the Pande et al. and Rickels et al. trials, all the active treatments resulted in a significant improvement in the HAM-A compared to placebo treatment (Pande et al., 2003; Rickels et al., 2005). Feltner et al. reported that pregabalin 600 mg/day, and lorazepam 6 mg/day resulted in a significant reduction compared to placebo. However, pregabalin 150 mg/day dose did not result in a significant difference ( $p = 0.1643$ ) compared to placebo. In secondary analyses there was no significant difference between both pregabalin doses and lorazepam in one trial (Feltner et al., 2003) or between pregabalin 600 mg/day and lorazepam in the other (Pande et al., 2003). Such an analysis was not reported for the trial by Rickels et al (2005).

**Figure 8: Mean change from baseline to endpoint in the HAM-A total score at 4 weeks in three controlled trials**

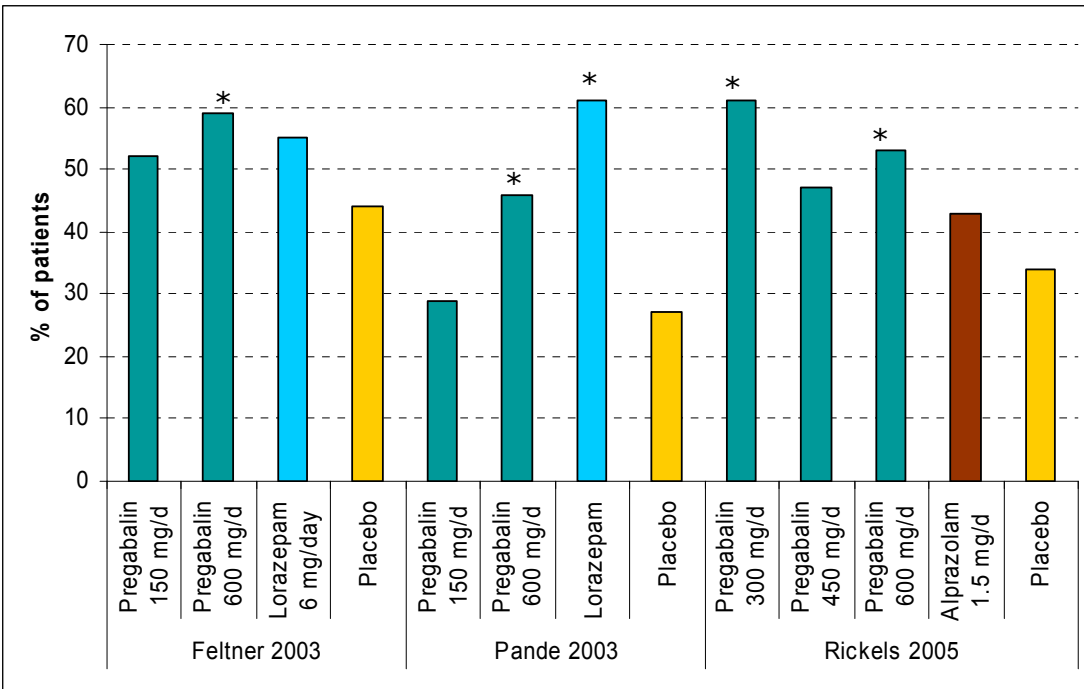


Change from baseline values in HAM-A scores using the LOCF method. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ ). Dosing was TID = three times daily

## 6.2 Percentage of responders

The percentage of patients who were responders on the HAM-A total ( $\geq 50\%$  improvement from baseline) score was also significantly greater than placebo, in the pregabalin 300 and 600 mg/day groups (Feltner et al., 2003; Pande et al., 2003; Rickels et al., 2005) (Figure 9). The responder rate was significantly greater than placebo for one of the benzodiazepine arms in these trials (Pande et al., 2003), but not the other two (Feltner et al., 2003; Rickels et al., 2005).

**Figure 9: Percentage of patients who were HAM-A responders at endpoint.**



HAM-A responders are patients with a  $\geq 50\%$  improvement from baseline to endpoint in the HAM-A total score using the LOCF method; 4 weeks. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ ). Dosing was TID = three times daily

### 6.3 HAM-A psychic and somatic factor scores

Significant improvements in both psychic and somatic symptoms were observed with pregabalin in the three 4-week trials that included a benzodiazepine control (Table 8). In the Feltner study pregabalin 600 mg/day produced significantly superior improvement in both the psychic and somatic anxiety subscales compared to placebo ( $p < 0.05$  for both subscales). Lorazepam produced significantly superior improvement on the somatic anxiety subscale ( $p = 0.048$ ), but not on the psychic anxiety subscale ( $p = 0.11$ ) compared to placebo (Feltner et al., 2003).

In the study by Pande et al. it was found that pregabalin 150 and 600 mg/day and lorazepam 6 mg/day significantly reduced scores on the HAM-A somatic subscale ( $p < 0.05$ ) (Pande et al., 2003). In the analysis of the HAM-A psychic subscale, it was found that pregabalin 600 mg/day and lorazepam 6 mg/day significantly reduced scores ( $p < 0.01$ ) compared with placebo, while treatment with pregabalin 150 mg/day resulted in a lower score that approached statistical significance ( $p = 0.09$ ) compared with placebo.

In the study in which the benzodiazepine alprazolam was included as a positive control, the HAM-A psychic factor scores were significantly improved after alprazolam treatment ( $p = 0.07$ ), however, the HAM-A somatic factor score change after alprazolam treatment was not significant compared with placebo ( $p = 0.15$ ). From the same study, pregabalin treat-



ment with 300 or 600 mg/day resulted in significant improvement for both HAM-A psychic and somatic factor scores ( $p < 0.05$ ) (Rickels et al., 2005).

**Table 8: Summary of pregabalin trials with benzodiazepine control; statistically significant differences vs. placebo for improvement in HAM-A psychic and somatic factors**

Study details	Pregabalin (mg/day)						Positive control (daily dose)
	150	200	300	400	450	600	
<b>Psychic symptoms</b>							
Pande et al., 2003 4-week (TID)	NS					✓	Lorazepam 6 mg ✓
Feltner et al. 2003 4-week (TID)	NS					✓	Lorazepam 6 mg ✓
Rickels et al., 2005 4-week (TID)			✓		✓	✓	Alprazolam 1.5 mg ✓
<b>Somatic symptoms</b>							
Pande et al., 2003 4-week (TID)	✓					✓	Lorazepam 6 mg ✓
Feltner et al. 2003 4-week (TID)	NS					✓	Lorazepam 6 mg ✓
Rickels et al., 2005 4-week (TID)			✓		NS	✓	Alprazolam 1.5 mg NS

✓ = statistically significant vs. placebo ( $p < 0.05$ ); NS = Not statistically significant. Blank boxes indicate dose not studied. Dosing was TID = three times daily

#### 6.4 Pregabalin and benzodiazepine onset of action

In the Rickels et al. study, it was found that at week 1 (the first on-treatment assessment), the HAM-A total score improvement for the patients treated with 300 and 600 mg doses of pregabalin was significantly better ( $p < 0.05$  for both doses) than patients treated with either placebo or alprazolam (Rickels et al., 2005).

In the analysis of the HAM-A psychic and somatic scores at week 1, pregabalin 300 and 600 mg resulted with significant improvement on both psychic and somatic scores ( $P < 0.01$  for both doses) compared to placebo with pregabalin 450 mg/day approaching significance ( $p = 0.06$ ) (Table 9). However, alprazolam did not significantly reduce somatic symptoms at week 1 ( $p = 0.21$ ) compared with placebo. In the Pande and Feltner studies significant improvements in the HAM-A total score were also observed in the pregabalin 600 mg/day groups and in the lorazepam groups compared with placebo. Overall, these results indicate that the onset of action with pregabalin is rapid, and as least as fast benzodiazepines.



**Table 9: Mean change in HAM-A subscales from baseline to week 1 for pregabalin and alprazolam compared with placebo (Rickels et al., 2005)**

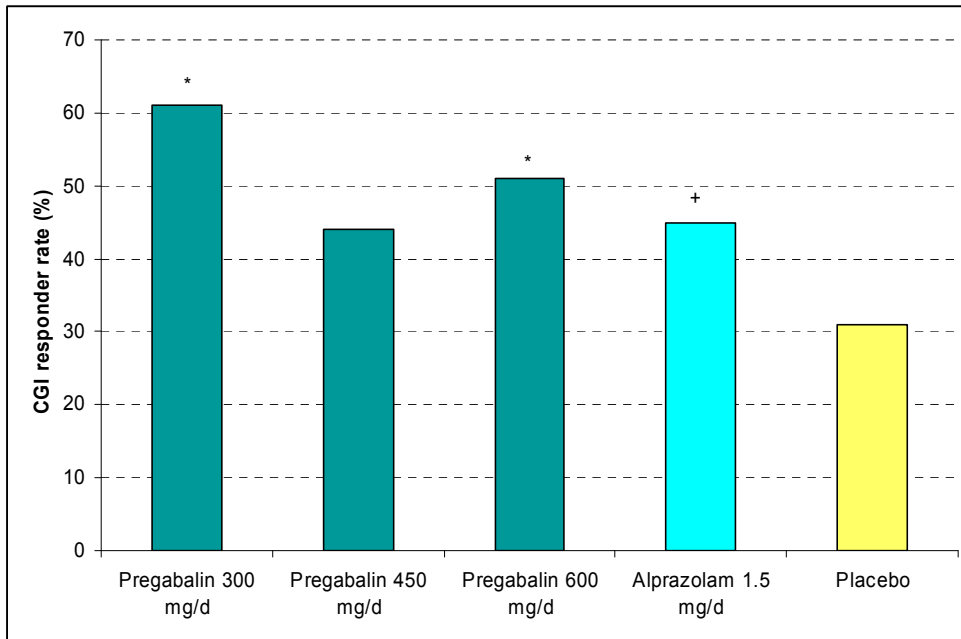
Treatment	Dose	HAM-A psychic score change	HAM-A somatic score change
Pregabalin	300 mg/day	-5.0 (0.3)*	-3.9 (0.3)**
	450 mg/day	-5.1 (0.4)*	-3.5 (0.4)
	600 mg/day	-5.0 (0.4)*	-3.8 (0.3)**
Alprazolam	1.5 mg/day	-4.0 (0.4)*	-3.2 (0.3)
Placebo		-2.7 (0.4)	-2.6 (0.3)

\* p<0.001 compared with placebo, \*\*p<0.05

### 6.5 Clinical Global Impression scale

In the Rickels et al. study investigating pregabalin and alprazolam, significantly more patients treated with 300 mg (p<0.001) and 600 mg (p<0.003) doses of pregabalin were treatment responders, as measured by the CGI-I, compared with placebo-treated patients, whilst alprazolam also showed a statistically significant difference compared to placebo (p<0.004; Figure 10).

**Figure 10: Clinical Global Impression Improvement Scale responder rates at week 4 (Rickels et al., 2005)**



Last observation carried forward end point analysis. CGI responder is defined as CGI-I score of 2 or less. Treatment comparison with placebo: \* p<0.01; + p<0.05





It was reported that significantly more patients taking pregabalin 300 mg/day were CGI-I responders when compared to patients treated with alprazolam ( $p < 0.05$ ) (Rickels et al., 2005).

The percentage of CGI-I responders was also significantly greater in both the pregabalin 600 mg/day group (47%) and the lorazepam group (57%) compared with placebo ( $P < 0.05$ ) (Pande et al., 2003). The CGI-I response rates were not significantly different for any of the active treatment groups compared with placebo in the Feltner study, although pregabalin 600 mg/day (59% responders) trended towards a greater response rate than placebo (43.9% responders) (Feltner et al., 2003).



## 7. Pregabalin versus placebo with venlafaxine control

Two pregabalin monotherapy trials in adults included venlafaxine as a positive control (Table 10). The first was a 6-week, fixed-dose, placebo-controlled study of pregabalin 400 and 600 mg/day and venlafaxine immediate release (IR) 75 mg/day, all dosed BID (Montgomery et al., 2006b). The second was an 8-week, flexible dose study of pregabalin 300-600 mg/day and venlafaxine extended release (XR) 75-225 mg/day (Kasper et al., 2009). In this study the mean maximal pregabalin dose was 424 mg/day and the mean maximal venlafaxine dose was 155 mg/day.

The studies compared the efficacy of pregabalin and venlafaxine with placebo in patients who met the DSM-IV criteria for GAD. In each of the trials, over 350 patients were enrolled.

The primary efficacy assessment was the change in HAM-A total score from baseline to endpoint compared with placebo. The secondary assessments included the Hospital Anxiety and Depression Scale total score; the Global Anxiety Visual Analogue Scale; Daily Plan Rating Scale; QoL, Enjoyment, and Satisfaction Scale; the EuroQoL scale; Sheehan Disability Scale; and the Medical Outcomes Study Sleep Scale (Kasper et al., 2009).



**Table 10: Overview of the clinical trials for pregabalin monotherapy and placebo with venlafaxine control in patients with GAD**

Publication (study nb.)	Study design	Study Objective	Patient population	No. of ITT subjects	Primary Outcome	Duration	Pregabalin doses and regimen	Positive control doses and regimen
Montgomery et al., 2006b (1008-087)	Randomised, double-blind, PBO-controlled, multicentre, study of PGB and venlafaxine-IR in subjects with GAD	To evaluate the anxiolytic efficacy of pregabalin and venlafaxine-IR in patients with GAD.	Male and female outpatients aged 18-65 years. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV criteria for GAD. Total score $\geq$ 20 on HAM-A at screening and baseline.	421	Hamilton Rating Scale for Anxiety	6 weeks of treatment followed by a 1 week dose taper	PGB 400 or 600 mg/day; BID	Venlafaxine IR 75 mg/day; BID
Kasper et al., 2009 (A0081012)	Randomised, double-blind, PBO-controlled, multicentre, study of PGB and venlafaxine-XR in subjects with GAD	To evaluate the anxiolytic efficacy, and speed of onset of efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in patients with GAD.	Male and female outpatients aged 18-65 years. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV criteria for GAD. Total score $\geq$ 20 on HAM-A at screening and baseline. HAM-A psychic and somatic anxiety factors $\geq$ 10	338	Hamilton Rating Scale for Anxiety	8 weeks of treatment followed by a 2 week taper and follow visit.	PGB 300-600 mg/day; BID	Venlafaxine (75-225 mg/day); once a day

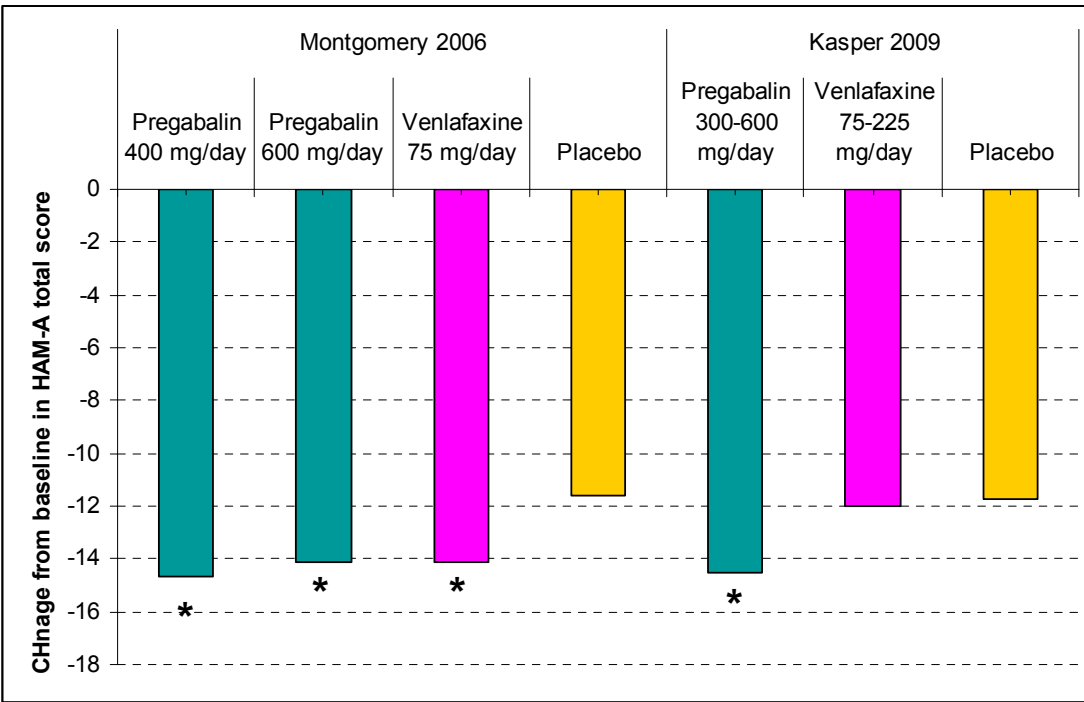


## 7.1 Primary Efficacy Parameter:

### Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A): Improvement in HAM-A scores

In the 6-week study pregabalin 400 and 600 mg/day and venlafaxine IR 75 mg/day were all significantly superior to placebo in improving the HAM-A total score (Montgomery 2006b). Kasper et al. found that treatment with pregabalin over 8 weeks resulted in significant improvement compared with placebo in the HAM-A total score. However, in this study the improvement in the HAM-A total score with venlafaxine-XR was not significantly different from placebo (Figure 11).

**Figure 11: Mean change from baseline to endpoint in the HAM-A total score**

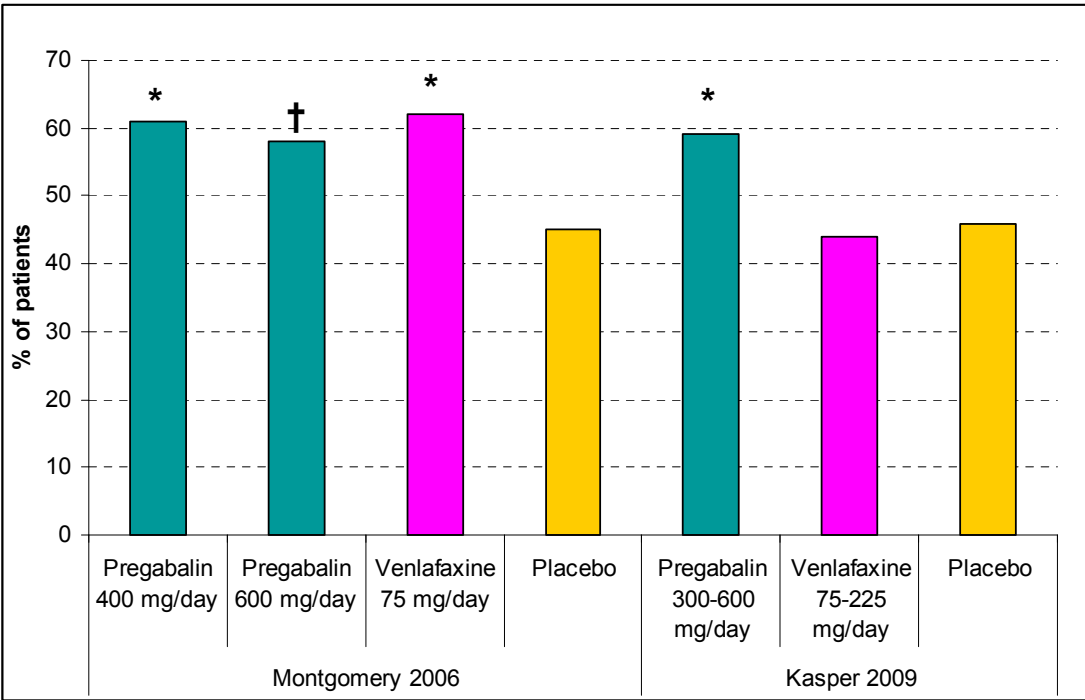


Change from baseline values in HAM-A scores using the LOCF method. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ ).

## 7.2 Percentage of responders

The percentage of patients who were responders on the HAM-A total ( $\geq 50\%$  improvement from baseline) score was significantly greater than placebo in both studies. The pregabalin 600 mg/day group approached significance the Montgomery study (Montgomery et al., 2006b) (Figure 12). The responder rate was significantly greater than placebo in the venlafaxine IR 75 mg/day group (Montgomery et al., 2006b), but venlafaxine XR 75-225 mg/day was not significantly different. The placebo response rates were quite high in both these studies, exceeding 40%.

**Figure 12: Percentage of patients who were HAM-A responders at endpoint**

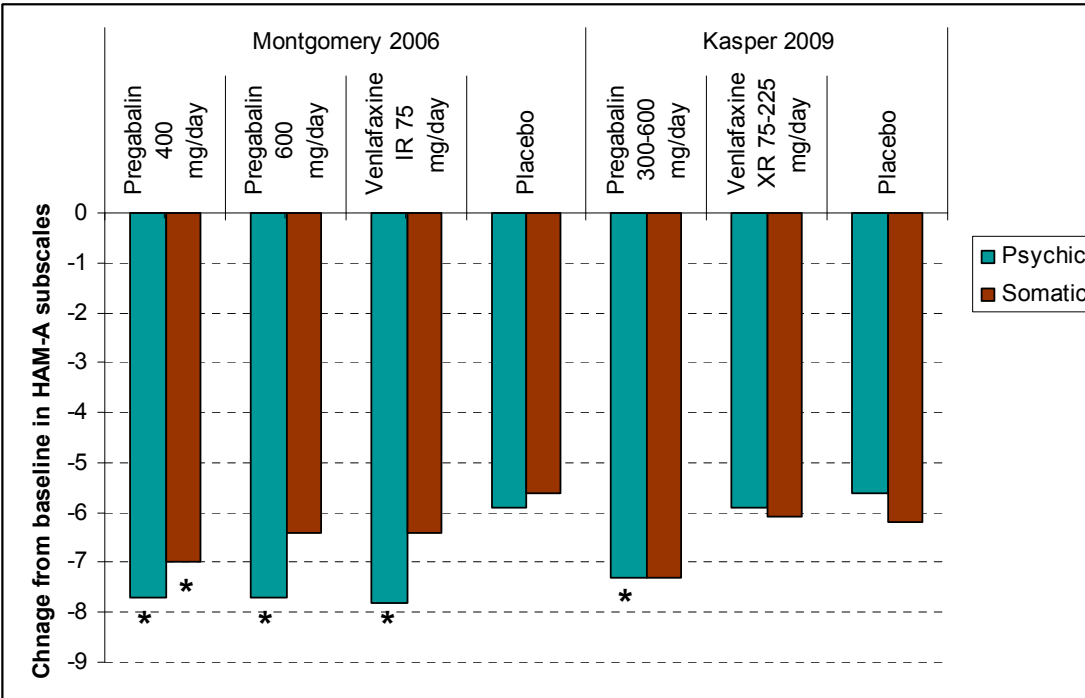


HAM-A responders are patients with a  $\geq 50\%$  improvement from baseline to endpoint in the HAM-A total score using the LOCF method; 4 weeks. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ ). † Result approached statistical significance ( $p = 0.06$ )

### 7.3 HAM-A psychic and somatic factors

Pregabalin 400 and 600 mg/day and venlafaxine IR were associated with significant improvements in psychic symptoms, whereas only pregabalin 400 mg/day was also associated with a significant improvement in somatic symptoms compared with placebo in the Montgomery study (Figure 13). In the 8-week study pregabalin significantly improved psychic but not somatic symptoms compared with placebo, whereas neither subscale improved significantly with venlafaxine XR.

**Figure 13: Mean change from baseline to endpoint in HAM-A psychic and somatic factors for pregabalin and venlafaxine**



Change from baseline values in HAM-A scores using the LOCF method. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ )

#### 7.4 Pregabalin and venlafaxine onset of action

In the 6-week trial, pregabalin 400 and 600 mg/day, but not venlafaxine IR 75 mg/day, were associated with a significant improvement in the HAM-A total score at week 1, the first assessment on treatment (Montgomery et al., 2006b). Onset of action was also reported by Kasper et al. and treatment with pregabalin was associated with significantly greater improvement in HAM-A total score than both placebo and venlafaxine-XR respectively at the first assessment at Day 4 and at the first weekly assessment (Table 11) (Kasper et al., 2009). It was found that on day 4, there was a  $\geq 20\%$  improvement from baseline in HAM-A total score achieved by significantly more patients treated with pregabalin (36.3%) compared with venlafaxine-XR (18.3%;  $P=0.008$ ) or placebo (20.3%;  $P=0.002$ ).

**Table 11: LS Mean (SE) improvement in HAM-A total score after initial treatment (Kasper et al., 2009)**

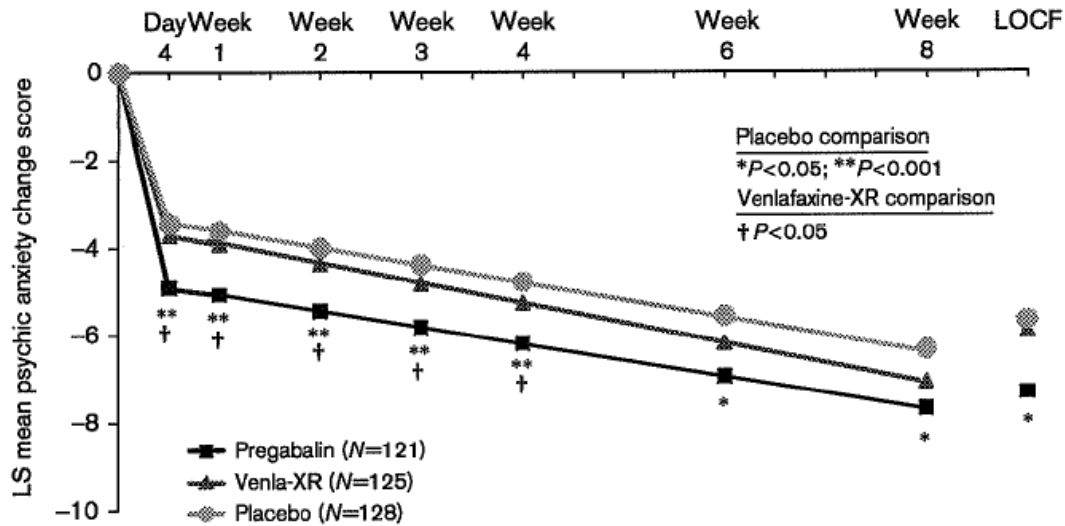
	Pregabalin	Venlafaxine-XR	Placebo
Day 4	-5.3 (0.5)	-2.94 (0.6)*	-3.4 (0.5)*
Day 7	-7.9 (0.6)	-5.6 (0.6)*	-5.4 (0.6)*

\* Result significantly different from pregabalin,  $P < 0.01$ .



Kasper et al. also investigated the onset of action of HAM-A psychic (Figure 14) and somatic factors (Figure 15) and reported significant improvement of pregabalin compared with placebo for both HAM-A factors. Investigating the HAM-A psychic factor score it was noted that there was significant improvement ( $p < 0.001$ ) when comparing pregabalin with placebo immediately at day 4 when the first assessment was carried out. Venlafaxine-XR was not associated with significant improvement compared with placebo in HAM-A psychic score at any treatment time point. Pregabalin comparison with venlafaxine-XR showed that there was a significant improvement in HAM-A psychic score for pregabalin compared to venlafaxine-XR from day 4 to week 4 (Figure 14).

**Figure 14: Mean change in HAM-A psychic anxiety factor score by treatment week**

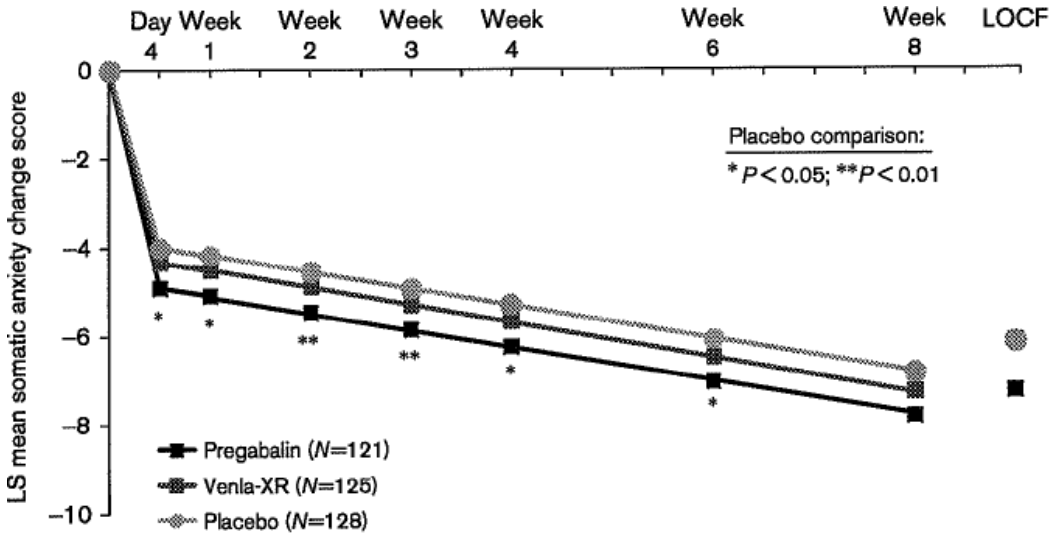


Day to week 8 results are based on a mixed-effects model repeated measures (MMRM) analysis, endpoint last observation carried forward (LOCF) endpoint results were based on analysis of covariance. LS = least square.

In the assessment of the HAM-A somatic factor score it was noted that there was significant improvement ( $p < 0.05$ ) when comparing pregabalin with placebo immediately at day 4 when the first assessment was carried out, but the improvement did not remain significant at endpoint. Venlafaxine-XR was not associated with significant improvement compared with placebo in HAM-A somatic score at any treatment time point (Figure 15).



**Figure 15: Mean change in HAM-A somatic factor score by treatment week**



Day to week 8 results are based on a mixed-effects model repeated measures (MMRM) analysis, endpoint last observation carried forward (LOCF) endpoint results were based on analysis of covariance. LS = least square.

### 7.5 Clinical Global Impression scale

In the 6-week study, in which the CGI Improvement (CGI-I) was evaluated at endpoint, both the mean score and the responder rates (CGI 1 or 2) were significantly greater in the pregabalin 400 and 600 mg/day groups and the venlafaxine IR 75 mg/day group compared with placebo ( $p < 0.05$ ) (Montgomery et al., 2006b). In the 8-week study, pregabalin treated patients showed significantly greater improvement in the CGI Severity (CGI-S) and CGI Improvement (CGI-I) measures compared to placebo ( $P = 0.014$ ,  $P = 0.05$  respectively) (Kasper et al., 2009). However, patients treated with venlafaxine-XR did not show efficacy in either CGI measure compared with placebo ( $P = 0.55$ ,  $P = 0.53$ ) (Table 12).

**Table 12: Mean CGI scale scores for pregabalin and venlafaxine compared with placebo**

Scale	Pregabalin (n = 121)		Venlafaxine-XR (n = 125)		Placebo (n = 128)
	LS mean $\pm$ SE	P value	LS mean $\pm$ SE	P value	
<b>CGI-Severity</b>					
Baseline	4.7 $\pm$ 0.1	0.14	4.6 $\pm$ 0.1	0.55	4.5 $\pm$ 0.1
Endpoint change	-2.0 $\pm$ 0.2		-1.7 $\pm$ 0.2		-1.5 $\pm$ 0.2
<b>CGI-Improvement</b>					
Endpoint change	2.3 $\pm$ 0.1	0.05	2.5 $\pm$ 0.1	0.53	2.7 $\pm$ 0.1



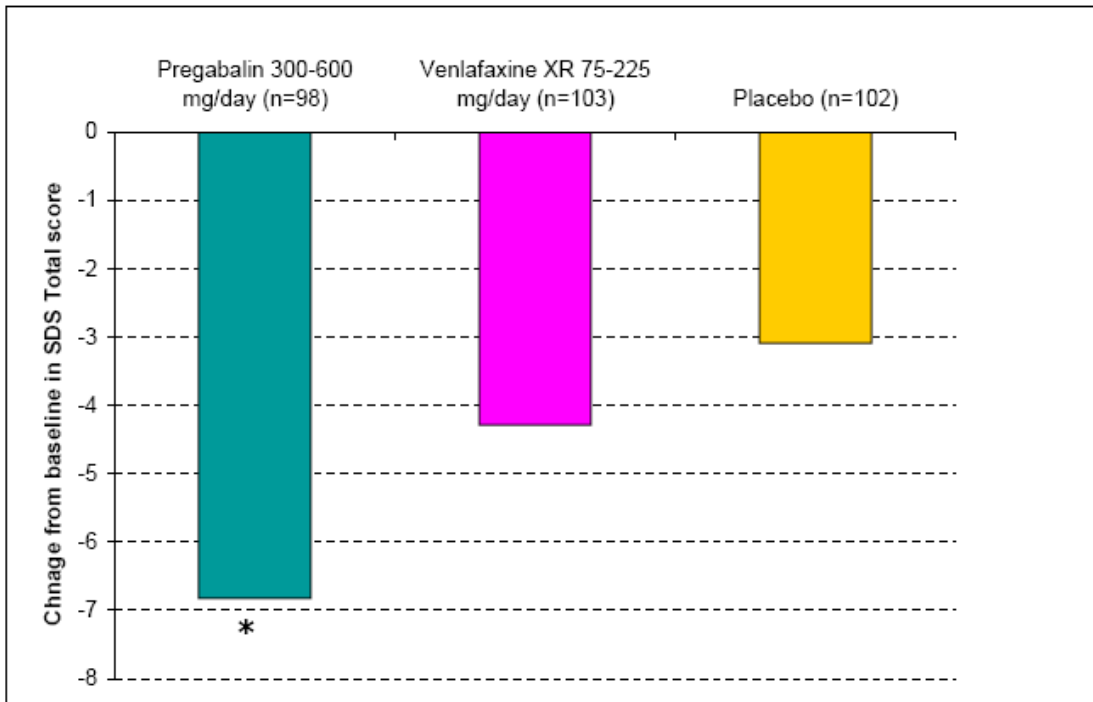


## 7.6 Other

### Sheehan Disability Scale

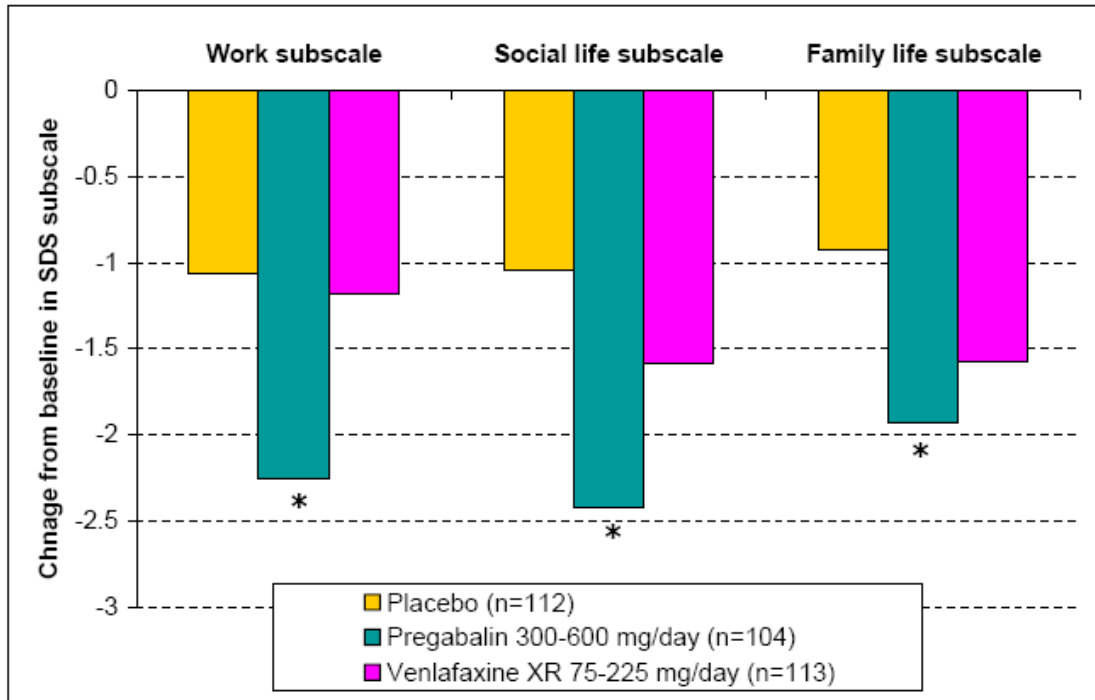
The Sheehan Disability Scale (SDS) was assessed at baseline and endpoint in the 8-week flexible dose study of pregabalin and venlafaxine XR vs. placebo. The SDS is a simple, psychometrically validated, sensitive measure of disability and functional impairment in psychiatric disorders. It is a self-rated instrument that assesses occupational, social and family functioning in the last month. The improvement in the SDS Total score was significantly greater in the pregabalin group compared with placebo, but not in the venlafaxine XR group (Figure 16) (Kasper et al., 2009). In addition the improvements in each of the three subscales were also significant in the pregabalin group, but not the venlafaxine group (Figure 17). These results suggest functional improvement associated with pregabalin treatment.

**Figure 16: Mean change from baseline to endpoint in SDS Total score**



Change from baseline values in HAM-A scores using the LOCF method. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ ). Mean baseline SDS ~16.3

**Figure 17: Mean change from baseline to endpoint in SDS subscales**



Change from baseline values in HAM-A scores using the LOCF method. \* Result statistically significantly different from placebo ( $p < 0.05$ ). Mean baseline Work ~5.5, Social life ~5.6, Family life ~5.2



## 8. Pregabalin versus duloxetine

The efficacy of pregabalin and duloxetine have not been compared in any head-to-head studies or evaluated versus placebo in the same study. Therefore, a comparison of the efficacy of the drugs is made by comparing data from all studies identified by a systematic literature review performed (updated 28. January 2011).

The results of the studies with pregabalin and duloxetine for treatment of GAD are reviewed and analyzed by looking at the efficacy of the active drug (pregabalin or duloxetine) compared with placebo. The relative differences versus placebo are compared (bridged analysis). Initially it is checked if patients and their baseline characteristics are comparable.

The details of the individual studies and their results are given in table 2 & 5 for pregabalin and in table 13 & 14 for duloxetine.

A Medline search found 8 RCT with pregabalin in monotherapy (2003-2009) and 8 RCT with duloxetine in monotherapy (2007-2009). References are given in table 2 and 13. All studies are designed as single- or multicenter RCTs and done in Europe, Canada and USA. All trials, except one for pregabalin as well as duloxetine, enrolled patients  $\geq 18$  years of age. Mean age in the pregabalin trials was 35-45 years and the mean age in the duloxetine trials was 40-43 years. Baseline HAM-A total score was 23.3-27.6 in the pregabalin trials and 22.6-27.4 in the duloxetine trials (Table 2 and 13).

Based in this the patient populations in the clinical trials with pregabalin and duloxetine may be considered comparable.

Comparable improvements in the HAM-A total score from baseline to end of study (primary endpoint) are achieved with pregabalin and duloxetine (Table 5 and 14). Both drugs in all trials were significantly better than placebo.

In the pregabalin trials the improvements in HAM-A total score was -9.2 to -18.1 and in the duloxetine trials it was -8.1 to -15.7 compared to placebo. In the two studies with elderly GAD patients  $\geq 65$  years the improvement for pregabalin vs. placebo in HAM-A total score was -12.8 and for duloxetine vs. placebo it was -10.1. The improvements with pregabalin and duloxetine were also comparable for other efficacy parameters percentage of HAM-A responders, improvements in HAM-A psychic and somatic factors (see Table 5 and 14 for details). However, as well as for the SNRI venlafaxine we also for duloxetine see that the effect on the anxiety symptoms is primarily on the psychic symptoms. Only in one of the duloxetine trials there was a significant effect on the HAM-A somatic factor. In the other five studies where the effect on the HAM-A psychic and somatic factors were evaluated the result was not statistically significant for the somatic factor.



**Table 13: Overview of duloxetine trials in terms of patient characteristics, sample size, dose, baseline HAM-A**

	Design	Patient age	Sample size (n)	Time horizon	Dose	Average dose	Baseline HAM-A total score	Def. clinical improv/response
- Rynn et al., 2008	Multicentre RCT 27 US centre	+18 years GAD Avr.: 42.2 years	168 dulox (327 pt)	10 weeks + 2 weeks disc.	Flex. dose 60- 120 mg/d	101.94 mg/d 18.28% 60 mg/d 23.66% 90 mg/d 58.06% 120 mg/d	22.6	≥50% reduction in HAMA total score vs. base- line
- Koponen et al., 2007	Multicentre RCT 42 centre, incl. Eur.	+18 years GAD Avr.: 43.1- 44.1 years	168 (60 mg/d) 170 (120 mg/d) (513 pt)	9 weeks + 2 weeks disc.	Fixed dose – enten 60 eller 120 mg/d	60 mg/d 120 mg/d	60 mg/d: 25.0 120 mg/d: 25.2	≥50% reduction in HAMA total score vs. base- line
- Hartford et al., 2007	Multicentre RCT 42 US centre - placebo + venlafaxine	+ 18 years GAD Avr.: 40.4 years	162 dulox (487 pt)	10 weeks + 2 weeks taper	Flex. dose 60- 120 mg/d	107.73 mg/d 5.7% 60 mg/d 26.1% 90 mg/d 67.1% 120 mg/d	25.6	≥50% reduction in HAMA total score vs. base- line
- Nicolini et al., 2009	Multicentre RCT – noninferiority, 8 countries - placebo + venlafaxine	+18 years GAD Avr.: 42.8 years	154 dulox 84 20 mg/d dulox (581 pt)	10 weeks	Flex. dose 60- 120 mg/d (fixed dose 20 mg/d)	Flex. dose 90 mg/d 29.3% 60 mg/d 53.4% 90 mg/d 17.3% 120 mg/d (103.98)	27.4	≥50% reduction in HAMA total score vs. base- line
- Pollack et al., 2008	Pooled analysis – early response (Koponen, Rynn, Hartford)	+18 years GAD Avr.: 42 years	668 dulox 495 placebo	1. 9+2 and 2.-3. 10+2	1. Fixed dose 60 / 120 mg/d 2.-3. Flex.dose 60-120 mg/d	2.-3. 104.75 mg/d 12.2% 60 mg/d 24.4% 90 mg/d 62.4% 120 mg/d	24.6	≥50% reduction in HAMA total score vs. base- line
- Allgunder et al., 2007	Pooled analysis (Koponen, Rynn, Hartford)	+18 years GAD Avr.: 42 years	668 dulox 495 placebo	1. 9+2 and 2.-3. 10+2	1. Fixed dose 60 / 120 mg/d 2.-3. Flex.dose 60-120 mg/d	2.-3. 104.75 mg/d 12.2% 60 mg/d 24.4% 90 mg/d 62.4% 120 mg/d	24.6	≥50% reduction in HAMA total score vs. base- line
- Davidson et al., 2008a	Pooled analysis (Koponen, Rynn, Hartford, Nicolini)	+65 years GAD Avr.: 70-71 år	45 dulox 28 placebo (1491 pt)	1. 9+2 and 2.-4. 10+2	1. Fixed dose 60 / 120 mg/d 2.-4. Flex.dose 60-120 mg/d	90-104.75 mg/d	20.9	≥50% reduction in HAMA total score vs. base- line
- Davidson et al., 2008b	Relapse study – open label + RCT - long-term study	+18 years GAD Avr.: 45 years (RCT)	216 dulox (RCT) (429 pt – 887 i OL)	26 weeks + 26 weeks	Flex. dose 60- 120 mg/d	--	25	≥50% reduction in HAMA total score vs. base- line



**Table 14: Efficacy results in the duloxetine trials**

	Average improvement in the HAM-A score		Average improvement in the HAM-A Psychic Factor		Average improvement in the HAM-A Somatic Factor		% HAM-A responders		% CGI responders	
- Rynn et al., 2008	-8.12*		-5.33*		-2.81		36%		--	
- Koponen et al., 2007	60 mg/d	-12.8*	60 mg/d	-7.57*	60 mg/d	-5.19*	60 mg/d	58%	60 mg/d	--
	120 mg/d	-12.5*	120 mg/d	-7.15*	120 mg/d	-5.33*	120 mg/d	56%	120 mg/d	--
- Hartford et al., 2007	-11.8*		-7.01*		-4.74		47%*		55.7%*	
- Nicolini et al., 2009	-15.7*		-8.7*		-6.6		--		--	
- Pollack et al., 2008	-8.1* (week 2) -10.5* (week 4)		--		--		51%*		59%*	
- Allgunder et al., 2007	-13.3*		-7.1*		-5		51%		--	
- Davidson et al., 2008a	-10.1*		-6.1*		-4.0		48%		Ns	
- Davidson et al., 2008b	-14.9*		--		--		56%		--	

\* Statistical significant



## 9. Pregabalin versus SSRI

Paroxetine and escitalopram are the only SSRIs that are approved for the treatment of GAD in Denmark.

As well as for pregabalin there is good evidence of the efficacy of the SSRIs escitalopram, paroxetine and sertraline for treatment of GAD (Bandelow et al., 2008). However, although the SSRIs are effective many patients taking these agents fail to respond at all, only partially respond or do not tolerate the drug. According to a recently published literature review this applies to up to 40% of the patients (Baldwin et al., 2011).

The efficacy of pregabalin and SSRI have not been compared in any head-to-head studies or evaluated versus placebo in the same study.

Therefore, please see section 13 'Comparison with other GAD treatments' (meta-analysis by Hidalgo et al. 2007 and Qualitative comparison of efficacy for drugs used to treat GAD by Montgomery 2006a).

The effect size was found to be 0.50 for pregabalin and 0.36 for SSRIs (Hidalgo et al., 2007).

Pregabalin has marked effect on both HAM-A psychic and somatic anxiety symptoms. SSRIs have primarily effect on the psychic anxiety symptoms. Onset of action is faster for pregabalin than SSRI (Montgomery, 2006a).



## 10. Pregabalin in the prevention of relapse

A 6-month trial aimed to demonstrate the longer term efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with GAD (Feltner et al., 2008). The trial measured time to relapse in the double-blind maintenance phase as the primary outcome (Feltner et al., 2008).

### ***Study 1008-088: Long term efficacy of pregabalin in GAD***

This was a multicentre, randomised, placebo-controlled double-blind study with a 1 week screening phase, followed by 8 weeks of open-label acute treatment, a double blind relapse prevention phase for 24 weeks and a discontinuation assessment phase of 2 weeks (Feltner et al., 2008). During the open label phase, patients received pregabalin 300 mg/day (100 mg TID) for the first 3 days of treatment and then 450 mg/day (150 mg TID) until the eighth week of treatment. A total of 624 patients entered the study, with 339 completing the 8 week open label phase before being randomised to double-blind treatment.



### **10.1 Primary endpoint: Time to relapse**

Feltner et al. evaluated the time to relapse for pregabalin and placebo. Time to relapse was reported for patients who responded initially to the open-label phase of pregabalin and continued on the double-blind phase (Feltner et al., 2008).

Relapse was defined as the removal of the patients from the double-blind maintenance phase of the trial for any of the following reasons:

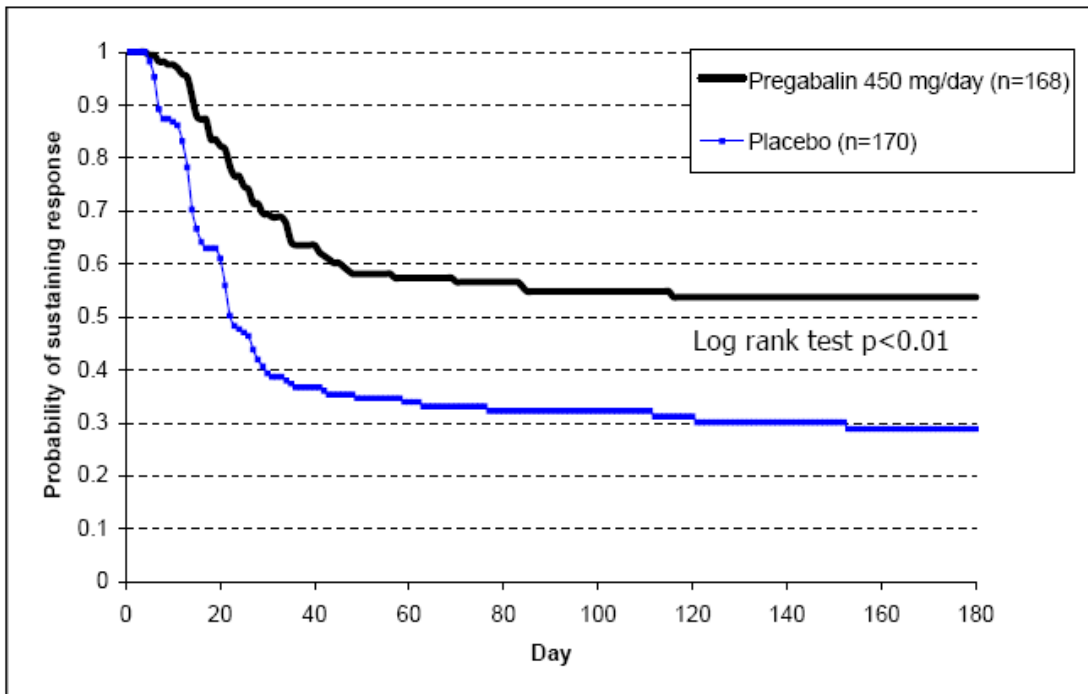
- patient met the criteria for the study-entry criterion of observer-rated HAM-A total score  $\geq 20$  and met diagnostic criteria for GAD as assessed by the MINI at two successive visits one week apart
- the patient was rated as “much worse” or “very much worse” as compared with the randomisation visit on the Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) scale and met diagnostic criteria for GAD as assessed by the MINI at two successive visits one week apart
- The patient’s anxiety symptoms worsened and necessitated immediate intervention in the judgement of the clinician

The efficacy of pregabalin in preventing or slowing the relapse of anxiety was found to be statistically significantly superior to that of placebo ( $p < 0.001$ ). Relapse was shown to occur both less often and later in patients treated with pregabalin than in those who received placebo (Feltner 2008) (Figure 18).





**Figure 18: Time to relapse after treatment with pregabalin or placebo (Feltner et al., 2008)**



At the end of the 6-month double-blind phase, 71 patients treated with pregabalin and 111 placebo-treated patients met the study definition of relapse (42.3% and 65.3% respectively).

The authors reported that Meier estimates of the time-to-relapse indicated that 25% of placebo-treated patients relapsed by day 14 compared with day 25 for patients who received pregabalin. Half the patients in the placebo group had relapsed by Day 23, and at study endpoint 65% had relapsed. In the pregabalin group only 42% had relapsed at the end of the 6 months double-blind phase.

## 10.2 Sheehan Disability Scale

Feltner et al. reported results for the Sheehan Disability Scale (SDS) for both pregabalin and placebo (Feltner et al., 2008). The scores for both treatment groups at baseline reflected considerable impairment in terms of work, social functioning and family life/home responsibilities. It should be noted that only those who responded to pregabalin were allowed to enter the double-blind phase and therefore their pre-study open-label baseline scores might not have been the same as the total population as shown in the table. Among patients who entered the double-blind phase SDS scores were low at randomization and were maintained during the double-blind phase of the trial (Feltner et al., 2008) (Table 15).



**Table 15: Mean SDS subscale values for three domains for both pregabalin and placebo groups (Feltner et al., 2008)**

SDS subscale	Pregabalin (n=168)	Placebo (n=170)
<b>SDS work subscale</b>		
Open-label baseline	5.7 (2.4)	5.7 (2.7)
Double-blind baseline	2.0 (1.9)	2.1 (2.2)
LOCF end point	1.4 (0.2)	2.4 (0.2)
<b>SDS social subscale</b>		
Open-label baseline	5.9 (2.5)	5.8 (2.7)
Double-blind baseline	2.0 (1.9)	2.1 (2.2)
LOCF end point	1.7 (0.2)	2.4 (0.2)
<b>SDS family subscale</b>		
Open-label baseline	5.8 (2.6)	5.6 (2.7)
Double-blind baseline	2.3 (2.0)	2.2 (2.2)
LOCF end point	1.5 (0.2)	2.4 (0.2)



## 11. Pregabalin adjunctive therapy in treatment-refractory GAD

The first ever adequately powered, prospective evaluation of adjunctive treatment in patients with treatment-refractory GAD has recently been completed (Miceli et al., 2009). Although adjunctive treatment is proposed as a potential strategy in treatment-refractory/resistant patients until now this has been an empiric judgement rather than based on evidence.

The study is referenced to and compared with others in a recently published systematic review on 'Efficacy and safety of treatments for refractory generalizes anxiety disorder' (Samuel et al., 2010): *'The most robust trial was the pregabalin study, with a study duration of 8 weeks and a largest sample size that consists of 356 patients.'* The other studies had fewer than 50 patients.

### Study design

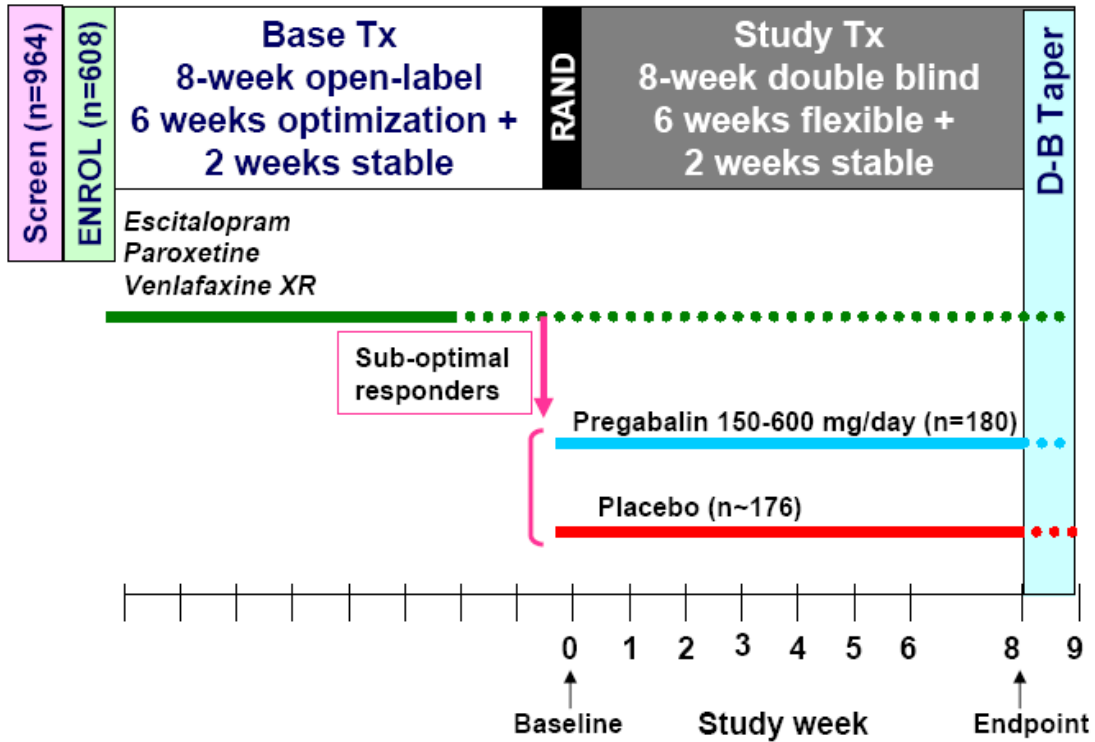
This was a randomised, multi-centre, double-blind trial in 356 GAD patients in the USA who had historical failure to at least one approved GAD treatment (SSRI, SNRI, or BZD) and who had a suboptimal, but partial, response to monotherapy with either an SSRI (escitalopram 10-20 mg/day, paroxetine 20-40 mg/day) or an SNRI (venlafaxine (XR) 75 -150 mg/day) (Miceli et al., 2009).

The study included two treatment phases (Figure 19). The first as the 8-week prospective open-label treatment phase – patients' received/continued treatment for GAD with escitalopram, paroxetine or venlafaxine XR with flexible dosing until the final two weeks with the optimal dosing established. The second was the 8-week, double-blind phase in which patients who were suboptimal responders were randomized to either add pregabalin 150-600 mg/day or to add placebo i.e. stay on SSRI/SNRI monotherapy. Partial response was defined as having a HAM-A total score of  $\geq 16$ , a  $\leq 50\%$  reduction in the HAM-A total score from study entry to randomisation and to have a CGI-I  $\leq 3$  at randomisation. At each weekly visit to week 6 patients who were not in remission (HAM-A  $\geq 8$ ) had their dose increased by 150 mg/day to maximum of 600 mg/day. Patients with HAM-A  $\leq 7$  were not escalated.

The primary efficacy endpoint was the mean change in HAM-A total score between baseline and double-blind endpoint (average across visits) compared between pregabalin and placebo groups.



Figure 19: Design of adjunctive study in treatment-refractory GAD



*Patient characteristics*

964 patients were screened and 356 entered the double-blind phase (180 in the pregabalin treatment group and 176 in the placebo treatment group). The baseline demographic and clinical characteristics were similar in the two groups with approximately twice as many women than men (Table 16). Patients' ages ranged from 19 to 76 years.

**Table 16: Demographic and clinical characteristics at baseline and randomisation**

	Pregabalin (n=180)	Placebo (n=176)
Female, n (%)	129 (71.7)	115 (65.3)
Mean age (SD), y	43.7 (11.5)	43.5 (12.5)
White, n (%)	153 (85.0)	157 (89.2)
Mean weight (SD), kg	80.3 (21.5)	78.7 (18.8)
Mean height (SD), cm	168.9 (9.0)	168.6 (9.4)
Mean HAM-A at screening (SD)		
Total	26.8 (3.8)	27.2 (3.6)
Psychic	14.9 (2.5)	14.9 (2.4)
Somatic	11.9 (3.1)	12.3 (2.7)
Mean baseline HAM-A (SD) (after 8 weeks of open-label treatment with SSRI/SNRI)		
Total	20.7 (3.8)	21.4 (4.0)
Psychic	11.2 (2.7)	11.5 (2.9)
Somatic	9.4 (2.8)	9.9 (2.6)
Mean HAM-D-17 (SD)	12.5 (3.6)	12.5 (3.8)

### *Dosing*

As patients who were not in remission at their weekly visit had to have their dose increased to a maximum of 600 mg/day, the mean weekly dose of pregabalin (mg/day) increased throughout the first 6 weeks of the study: Week 1: 232; week 2: 335; week 3: 433; week 4: 473; week 5: 489; week 6: 495; and week 8: 496. From week 4 onward, ≥20% of patients were taking 300 to 450mg/day and 60% of patients were taking 600mg/day. This dosing reflects the refractory nature of the sample.

## **11. 1. Primary Efficacy Parameter:**

### **Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A): Improvement in HAM-A scores**

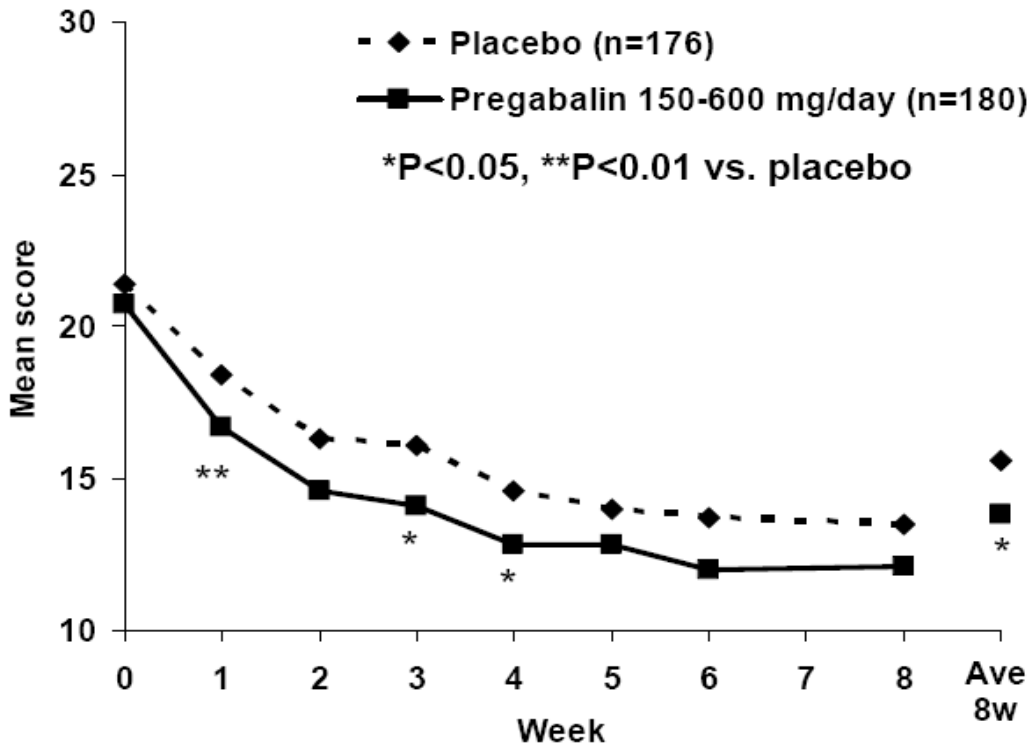
For the primary analysis using a heterogeneous auto-regressive covariance structure, the mean change averaged over the 8 weeks in the HAM-A total score was significantly greater for pregabalin compared with placebo (Table 17, Figure 20). These results indicate that adjunctive pregabalin is effective in improving anxiety in patients whose GAD is treatment-refractory to SSRI or SNRI monotherapy. Significant improvement was observed as early as 1 week after the addition of pregabalin treatment.



**Table 17: HAM-A total score: mean change from baseline averaging across visits using heterogeneous auto-regressive covariance structure**

	Pregabalin N=177	Placebo N=176	Treatment difference [95% CI] (pregabalin – placebo)
Mean (SE) change from baseline	-7.7 (0.38)	-6.6 (0.38)	-1.2 [-2.13, -0.25]

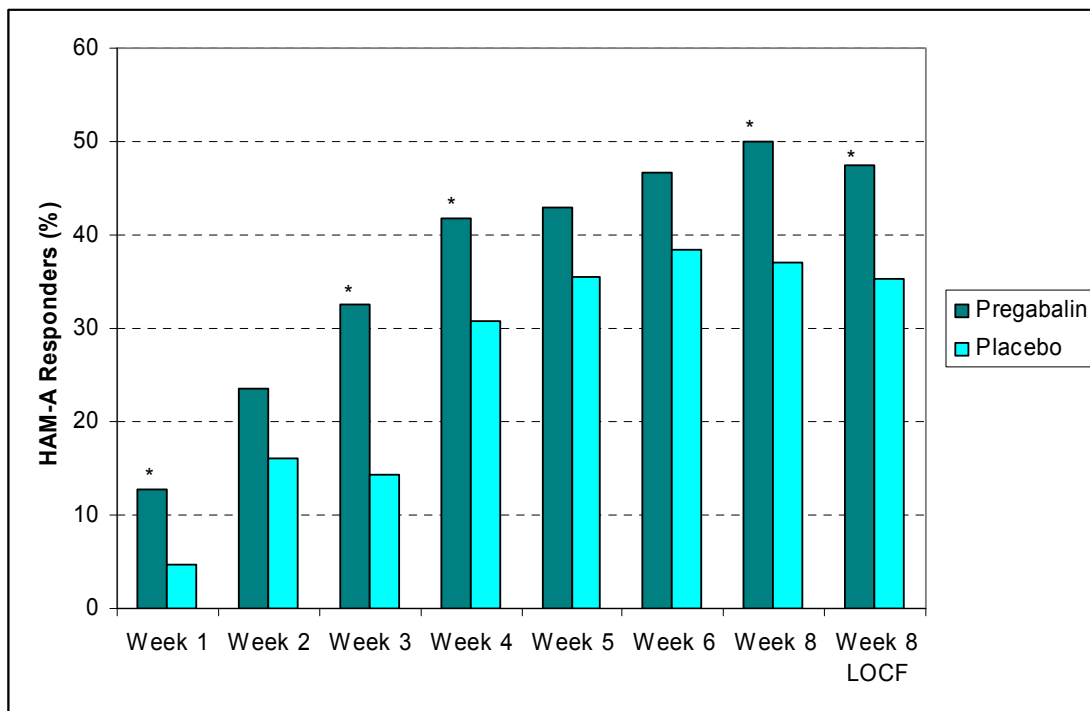
**Figure 20: Mean change from baseline in HAM-A Total score**



### 11.2 Percentage of HAM-A responders

HAM-A responders were defined as subjects achieving a 50% or greater decrease in the HAM-A total scores from baseline to endpoint. The percentage of HAM-A responders at every week was greater with adjunctive pregabalin than placebo, and there was a significant difference ( $p < 0.05$ ) at weeks 1, 3, 4 and 8 compared with placebo adjunctive treatment (Figure 21).

**Figure 21: HAM-A responders by week with pregabalin/placebo adjunctive treatment**



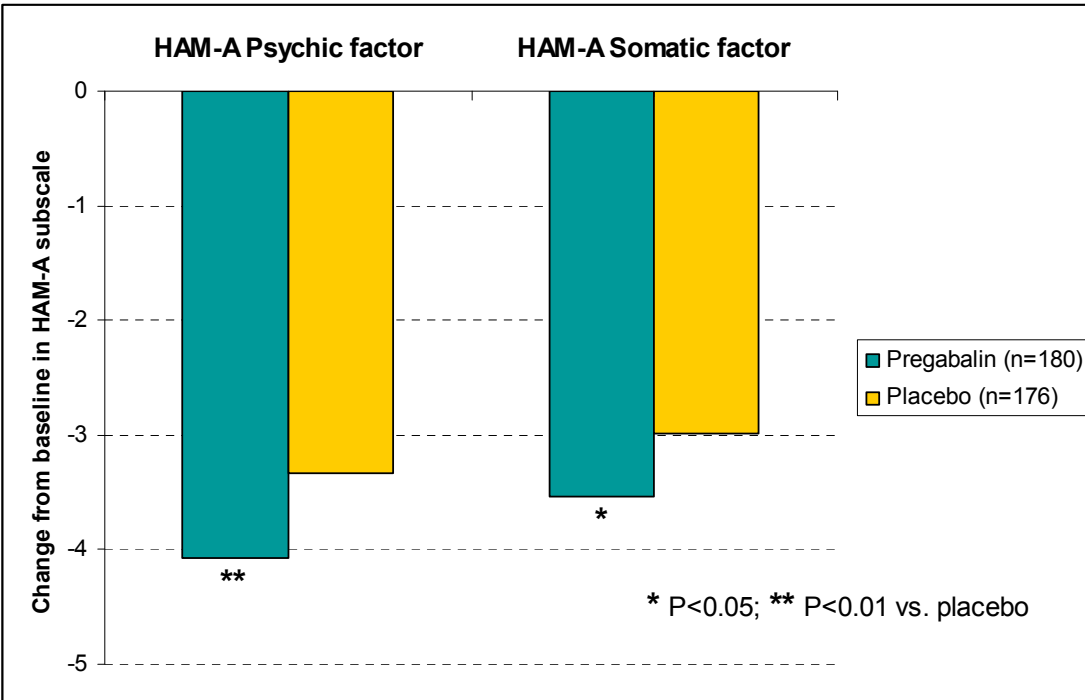
\* Significant compared with placebo. At each weekly visit to week 6 patients who were not in remission (HAM-A  $\geq$ 8) had their dose increased by 150 mg/day to maximum of 600 mg/day

### 11.3 HAM-A psychic and somatic factors

The mean changes from baseline in the HAM-A psychic and somatic subscale scores averaged over the 8 weeks at endpoint were analysed the same way as the primary endpoint. The improvements in both the psychic and somatic subscales were statistically significant in the adjunctive pregabalin group compared with placebo (Figure 22).



Figure 22: Mean change from baseline in HAM-A psychic and somatic factors



### Summary: Pregabalin adjunctive treatment

This first ever adequately powered, controlled clinical trial of adjunctive therapy in refractory patients with GAD demonstrated that the addition of pregabalin to either SSRI or SNRI monotherapy was associated with a significant improvement in anxiety and that such combinations were well tolerated. This is the first available evidence that supports adjunctive treatment in refractory patients, who constitute a substantial proportion of those with GAD.





## **12. Other effects of pregabalin - subanalysis**

### **12.1 Effect on insomnia (sleep disturbances)**

The sleep of patients with GAD is characterized by significant reduction in sleep efficiency and total sleep time, and a lower percent of slow wave (stage 3/4) sleep compared with nonanxious controls (Monti and Monti, 2000).

The effects of pregabalin on sleep were analyzed in six of the RCTs for GAD (Montgomery et al., 2009). Data from the trials were pooled. At the start of the studies, 54% of patients had poor sleep ('high-insomnia group') and these patients also had a higher initial score on the Hamilton anxiety rating scale. The analysis showed good effect on disturbed sleep using pregabalin in various doses, apart from the 150 mg daily dose, as well as a more pronounced reduction of symptoms on the Hamilton anxiety rating scale.

A post-hoc analysis of the trial with pregabalin and venlafaxine XR published by Kasper et al. (2009) also focused on the sleep disturbance potential of pregabalin (Bollu et al., 2010). The purpose of the trial was to characterize the impact of pregabalin on sleep in patients with GAD and to determine whether the impact is a direct or indirect effect, mediated through the reduction of the anxiety symptoms. Pregabalin significantly reduced scores on the MOS sleep disturbance subscale and Sleep Problems Index II and the sleep adequacy subscale. Venlafaxine had no significant effect on these measures. The mediation model indicated that 53% of the total pregabalin effect on sleep disturbance was direct ( $p < 0.01$ ) and 47% indirect, mediated through a reduction of anxiety symptoms ( $p < 0.05$ ). The authors conclude: 'Given the drug specificity of the results, this study provides evidence of an additional important pathway of action for pregabalin and its efficacy in GAD (Bollu et al., 2010).

### **12.2 Effect on gastrointestinal symptoms**

The effect of pregabalin on prominent gastrointestinal (GI) symptoms was analyzed in six of the RCTs for GAD (Stein et al., 2009). Data from the trials were pooled. 301 patients had a high score for gastrointestinal symptoms on the Hamilton Anxiety Rating Scale. The dosage interval 300-450 mg of pregabalin daily had a significantly better effect on these symptoms placebo. Patients being treated with benzodiazepines saw no corresponding effect. Patients being treated with benzodiazepines saw no corresponding effect.



### 13. Comparison with other GAD treatments

#### Meta-analysis

In a meta-analysis of 21 published double-blind placebo-controlled RCTs (Hidalgo et al., 2007), various treatment alternatives for GAD were compared in terms of their efficacy versus placebo. They conducted an effect size (ES) analysis of medications treating DSM-III-R, DSM-IV or ICD-10 GAD using HAM-A change in score from baseline or endpoint score as the main efficacy measure. Comparing all drugs versus placebo, the ES was 0.39. Pregabalin was found to have the largest effect size compared to placebo.

**Table 3** Effect sizes by medication

Medication	ES $\pm$ SD	<i>p</i> -Value
Pregabalin	0.50 $\pm$ 0.24	<i>p</i> < 0.0001
Hydroxyzine	0.45 $\pm$ 0.18	<i>p</i> < 0.0001
Venlafaxine XR	0.42 $\pm$ 0.12	<i>p</i> < 0.0001
Benzodiazepines	0.38 $\pm$ 0.15	<i>p</i> < 0.0001
SSRI	0.36 $\pm$ 0.09	<i>p</i> < 0.0001
Buspirone	0.17 $\pm$ 0.21	NS
CAM	-0.31 $\pm$ 0.46	NS
All	0.39 $\pm$ 0.06	<i>p</i> < 0.0001
All (with outliers removed)	0.38 $\pm$ 0.06	<i>p</i> < 0.0001

ES: effect size; SD: standard deviation; NS: non-significant.

Table copied from Hidalgo et al., 2007, p. 870

In order to change the calculated effects, the authors indicate that an additional 23 studies with negative results would be required (Hidalgo et al, 2007).

## Qualitative comparison of efficacy for drugs used to treat GAD

Various classes of drugs have demonstrated efficacy for the treatment of GAD. Montgomery (2006a) grouped these drugs according to their mechanism of action: benzodiazepines (augmenting inhibitory activity in the GABA-mediated system), drugs that modulate monoamine-mediated transmission, primarily serotonin-mediated and/or noradrenaline-mediated (tricyclic antidepressants [TCAs], SSRIs, SNRIs and azapirones, such as buspirone), and pregabalin (inhibiting excitatory neurotransmission). Montgomery provided a qualitative comparison of the relative efficacy of each class of anxiolytic medication across five key efficacy domains.

Salient between-class differences in efficacy include the following: i) notably faster onset of action for benzodiazepines and pregabalin compared with TCAs, SSRIs, SNRIs and azapirones; ii) less efficacy in treating both associated insomnia and somatic symptoms of anxiety (relative to psychic symptoms) among the TCAs, SSRIs, SNRIs and azapirones; and iii) greater efficacy in treating comorbid depression among the TCAs, SSRIs and SNRIs (Montgomery, 2006a).

**Table 1. Qualitative comparison of efficacy across key outcomes for classes of drugs that are used to treat generalised anxiety disorder.**

Drug class	Examples	Proposed mechanism of action	Speed of onset	Efficacy in psychic anxiety symptoms	Efficacy in somatic anxiety symptoms	Efficacy in associated insomnia	Efficacy in secondary depressive symptoms
Benzodiazepines	Diazepam, alprazolam	Augments inhibitory GABA-mediated neurotransmission	< 7 days	++	+++	+++	+
TCAs	Imipramine	Modulation of monoamine-mediated neurotransmission	~ 3 weeks	+++	+	+	+++
SSRIs and SNRIs	Venlafaxine-XR, paroxetine, escitalopram	Modulation of monoamine-mediated neurotransmission	~ 3 weeks	+++	+	+	+++
Azapirones	Buspirone	Modulation of monoamine-mediated neurotransmission	~ 3 weeks	+++	+	+	++
$\alpha_2$ - $\delta$ subunit binding	Pregabalin	Inhibits excitatory neurotransmission	< 7 days	+++	+++	+++	++

+: Some efficacy; ++: Moderate efficacy; +++: Marked efficacy; SSRI: Selective serotonin re-uptake inhibitor; SNRI: Serotonin–noradrenaline re-uptake inhibitor; TCA: Tricyclic antidepressant; XR: Extended release.

Table copied from Montgomery, 2006a, p. 2141.



Pregabalin has the highest grade of efficacy in all except one domain. Pregabalin has marked efficacy on both the psychic and somatic symptoms associated with GAD, which is not the case for SSRIs and SNRIs that only have some efficacy (lowest grade) on the somatic symptoms. This is also what seen in the pregabalin studies with venlafaxine as active control (no significant effect on HAM-A somatic factor). In addition pregabalin has a marked efficacy on associated insomnia in contrast to the SSRIs and SNRIs that only had some efficacy (lowest grade). Pregabalin and benzodiazepines have to fastest onset of action (< 7 days) (Montgomery, 2006a).



## 14. Tolerability and safety

A major consideration in the choice of pharmacological treatment is interclass differences in safety and tolerability.

The most commonly reported adverse reactions were dizziness and somnolence. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity (Summary of Product Characteristics Lyrica, 2010).

Five adverse events were reported more often for pregabalin compared with placebo in the pregabalin RCTs for treatment of GAD. These were dizziness, somnolence, dry mouth, amblyopia, and impaired coordination. These events were usually rated as mild to moderate in severity and of transient duration (Bandelow et al., 2007).

### Pregabalin versus placebo pooled database

#### Adverse events

The most extensive evaluation of the tolerability and safety of pregabalin in GAD is the pooled database based on the 4- and 6-week, fixed-dose, placebo-controlled trials. Treatment-emergent adverse events were recorded at each clinic visit during the trials and routine assessments of laboratory variables and vital signs were also undertaken. Dose titration schedules varied across the fixed-dose studies included in the pooled analysis. In some studies patients were escalated to their full randomized dose during the first week, in others patients were not. All patients randomized to  $\geq 400$  mg/day were titrated up to their dose over 4-7 days.

Pregabalin was generally well tolerated. Overall, the discontinuation rate from the short-term fixed-dose trials was modest and even at the highest pregabalin dose of 600 mg/day, only marginally greater than placebo (Lydiard 2009) (Table 18). The discontinuation rate due to adverse events was no greater than placebo in the pregabalin 150 mg and 300-450 mg/day dose groups, but higher in the pregabalin 600 mg/day group. This is not surprising given that patients were titrated to the 600 mg/day dose within a week of randomization. The rate of discontinuation from benzodiazepines due to adverse events was notably greater than from even the highest pregabalin dose group.



**Table 18: Disposition of patients in the 6 short-term, fixed-dose pregabalin clinical trials (pooled data; Lydiard et al., 2009)**

	Incidence of AE (% of patients reporting the AE)				
	Pregabalin dose (mg/day)			BZD*	Placebo
	150 (n=210)	300-450 (n=455)	600 (n=406)		
Discontinued	19	20	29	41	26
Adverse events	6	8	18	28	9
Lack of efficacy	3	2	2	1	3
Lack of compliance	3	1	2	3	3
Lost to follow-up	1	4	3	4	5
Withdrew consent	4	4	1	3	4
Other	1	1	3	1	3

Pregabalin 200 mg/day dose group not included in this pooled analysis. \*Lorazepam 6 mg/day 69% or alprazolam 1.5 mg/day 31%

The most common treatment emergent adverse events in the GAD clinical trials program were dizziness and somnolence (Bandelow et al., 2007; Montgomery et al., 2006a) (Table 19). In the short-term trials the incidences of both these adverse events were notably greater than placebo, but they infrequently resulted in discontinuation suggesting that patients who experienced these adverse events developed tolerance to them with continued exposure to treatment. The median time to onset of dizziness was 1 day in all pregabalin dose groups except the 150 mg/day group in which it was 5 days. The median time to onset of somnolence was 1 or to 3 days across dose groups. This indicates that the most common adverse events, when they do occur, are most likely to be observed soon after initiation of treatment. Dizziness and somnolence tended to be transient and infrequently resulted in discontinuation. In patients who remained on treatment and experienced these adverse events the median time to resolution was 5-15 days for dizziness and 10-24 days for somnolence across pregabalin dose groups.



**Table 19: Treatment-emergent adverse events reported in the 6 short-term, fixed-dose pregabalin clinical trials (pooled data)**

	Incidence of AE (% of patients reporting the AE)			
	Pregabalin (n=1149)		Placebo (n=484)	
	Incidence	Discontinuation	Incidence	Discontinuation
Dizziness	31	2.5	9	0.6
Somnolence	29	4	12	1
Dry mouth	15	0.3	6	-
Infection	10	-	8	0.2
Nausea	10	1	9	0.6
Amblyopia	8	0.9	2	-
Incoordination	7	1	1	-
Constipation	6	0.2	3	0.2
Thinking abnormal	6	1	2	0.2

Thinking abnormal was the term used for adverse events such as difficulty with concentration/attention. Amblyopia described blurred vision. Data derived from Montgomery 2006b; Bandelow 2007, Data on file, Pfizer

The term “amblyopia” was used to describe adverse events typically reported as blurred vision. It should be noted that this adverse event is in no way related to the visual field defects observed with the anticonvulsant vigabatrin and that ophthalmologic examinations in the overall clinical program found no evidence of ocular toxicity. The term “thinking abnormal” was used to describe adverse events largely described by patents as concentration difficulties; these were not “psychiatric” adverse events.

### **Other Tolerability and Safety Assessments**

There was no pattern of laboratory abnormalities or effects on vital signs including blood pressure and heart rate. No clinically important pattern of changes in the electrocardiogram was observed. Based on these assessments no specific monitoring is required in clinical practice.

Clinically significant weight gain ( $\geq 7\%$  increase from baseline) was reported in 4% of patients treated with pregabalin compared with 1.4% among those on placebo (Montgomery et al., 2006a). It was only at pregabalin doses greater than 300 mg/day that the incidence of clinically relevant weight gain was greater than placebo in the short-term trials. The mean change in weight was 1.4 kg in the pregabalin group and 0.4kg with placebo. The weight gain associated with pregabalin is exposure-related.

The incidence of spontaneously-reported, treatment-emergent sexual dysfunction in these short-term trials was low with pregabalin versus placebo: erectile dysfunction (males: 2.9 versus 0.7%), decreased libido (1.5 versus 0.3%), and abnormal ejaculation (males: 1.5 versus 0.1%) (Montgomery et al., 2006a).



### Pregabalin versus placebo with benzodiazepine control

In the trials that also included a benzodiazepine as a positive control, the tolerability profile of pregabalin was generally similar to the overall database in which these studies were also included. Dizziness and somnolence were the most common adverse events in the pregabalin treatment groups and were most frequent at doses above 150 mg/day (Feltner et al., 2003; Pande et al., 2003; Rickels et al., 2005).

### Pregabalin versus placebo with venlafaxine-XR control

In the Kasper et al. (2009) 8-week study the most commonly reported adverse effects for pregabalin treatment were dizziness and headache, whilst for venlafaxine the most common adverse effects were nausea, headache and fatigue (Table 20). The incidence of somnolence in the pregabalin group in this study tended to be lower than in other studies even though the starting dose was 300 mg/day (150 mg BID). Insomnia was reported in almost twice as many patients in the venlafaxine group as the placebo group. The adverse events profiles of both pregabalin and venlafaxine-XR in this study were generally consistent with other studies of each of the agents in GAD.

**Table 20: Most common adverse events<sup>†</sup> after treatment with pregabalin, venlafaxine-XR or placebo**

Adverse Event (AE)	Incidence of AE (% of patients reporting the AE)		
	Kasper et al., 2009		
	Pregabalin 300-600 mg/day (n=121)	Venlafaxine-XR 75-225 g/day (n=125)	Placebo (n=128)
Nausea	12.4	25.6	8.6
Dizziness	20.7	9.6	6.3
Headache	17.4	16.0	11.7
Dry mouth	10.7	12.0	3.9
Fatigue	9.9	12.8	3.9
Somnolence	9.1	4.8	2.3
Insomnia	4.1	9.6	4.7
Vertigo	13.2	8.0	3.1
Constipation	4.1	5.6	3.1
Hyperhidrosis	2.5	8.0	5.5

### Pregabalin in the elderly with GAD

In the pregabalin trial with the elderly  $\geq 65$  years of age (Montgomery et al., 2008), the profile of adverse events was similar to that observed in other trials: dizziness was most common, occurring in 20.3% of pregabalin patients vs. 11.5% for placebo, followed by





somnolence, occurring in 13.0% of pregabalin patients vs. 7.3% for placebo. They infrequently resulted in discontinuation. Most adverse events were mild to moderate in intensity and with a median duration of 4-16 days. Discontinuations due to adverse events were similar for pregabalin and placebo (10.7 vs. 9.4%). The mean change in weight at endpoint was slightly higher for pregabalin (+0.8 kg) compared with placebo (-0.2 kg).

The mean maximal pregabalin dose in the elderly flexible-dose study was 270 mg/day.

The favourable tolerability profile observed in this study, in which early dose titration was employed, indicates pregabalin is well tolerated even in elderly patients. No new safety concerns arose in this study in which the mean age was 72 years.

### **Long-term Relapse Prevention Study**

In the relapse prevention study, the 6-month double-blind phase was preceded by an 8-week open-label treatment period in which patients were escalated from 300 mg/day for the first 3 days to a fixed dose of pregabalin 450 mg/day for the 8 weeks of open-label treatment; responders were then randomized to stay on pregabalin 450 mg/day or switch to double-blind placebo (Feltner et al., 2008). At the end of the double-blind treatment phase patients had on pregabalin had the dose reduced to 300 mg/day for 3 days before cessation of treatment.

The incidence of somnolence and dizziness in the initial open-label phase of the trial, was similar to the incidences observed in the short-term double-blind trials, with dizziness and somnolence being the most commonly reported (Feltner et al., 2008) (Table 21). During long-term treatment with pregabalin the incidence of treatment emergent adverse events was low. This is expected given that patients had already been exposed to 8 weeks of pregabalin treatment and the most common adverse events can be expected to appear soon after initiation of treatment and to dissipate while patients remain on treatment. The only adverse events that were reported with higher frequency during the double-blind phase were headache and infection and these did not appear to be treatment related as it occurred with a similar rate for both pregabalin and placebo treatment.

The fact that no new adverse events emerged with long-term pregabalin treatment is encouraging as GAD is a chronic condition for which patients often required long-term treatment.

**Table 21: Treatment-emergent adverse events reported during the short-term open-label phase and with and long-term double-blind treatment**

Adverse Event	Incidence of AE (% of patients reporting the AE)		
	Feltner et al., 2008		
	Open-label phase (8 weeks)	Double-blind phase (6 months)	
	Pregabalin	Pregabalin	Placebo
Somnolence	31.9	6.0	0
Dizziness	29.3	4.2	2.9
Dry mouth	16.8	3.6	1.2
Euphoria	16.7	0	0
Weight gain	13.9	4.8	0
Headache	13.5	10.1	11.2
Incoordination	12.3	1.2	0
Infection	12.3	14.9	11.2
Thinking abnormal	10.3	1.8	0

### Pregabalin adjunctive treatment with SSRIs or SNRIs

The most common treatment-emergent adverse events associated with adjunctive pregabalin treatment were dizziness which occurred in 11.7% of the patients treated with pregabalin and 5.7% of the placebo patients (Samuel et al., 2010).

### Other long-term tolerability and safety assessments

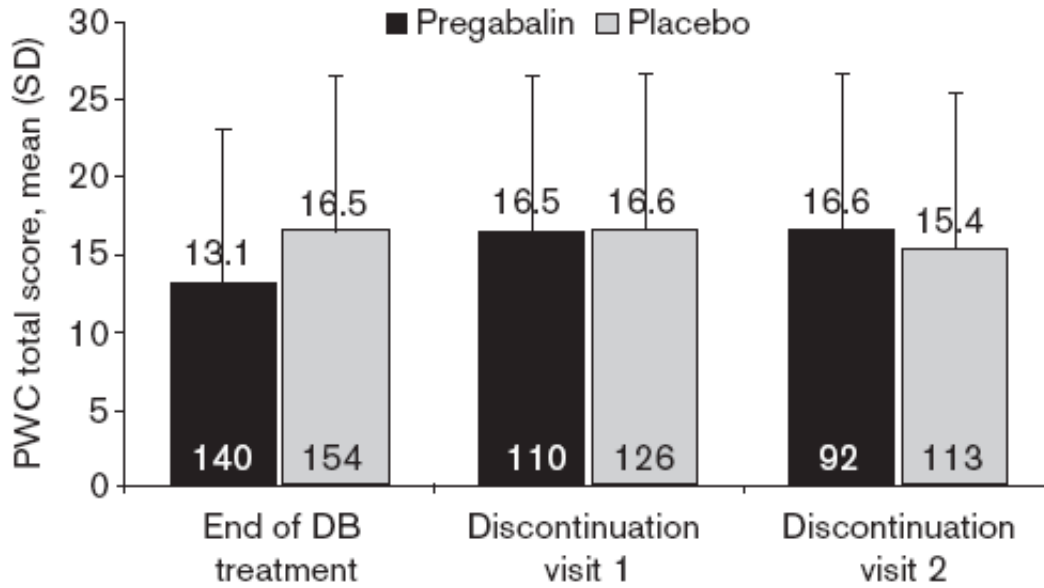
During 8 weeks of open-label pregabalin treatment 46 (7%) of patients had clinically relevant weight gain ( $\geq 7\%$  increase from baseline). Of the 14 who were randomized to double-blind placebo, 11 (79%) had clinically significant weight loss and of the 24 randomized to continue taking pregabalin 11 (46%) a clinically significant loss during the 6-month double-blind phase. These data indicate that in patients who gain weight on pregabalin, it is reversible upon discontinuation of treatment (Feltner et al., 2008).

The Physician Withdrawal Checklist (PWC) was used to determine whether patients experienced withdrawal symptoms during taper and after cessation of study medication. The PWC checklist consists of 20 common symptoms of withdrawal following cessation of benzodiazepine treatment (Rickels et al., 1990). The symptoms are rated from 0 to 3 (none, mild, medium, or severe), and the 20 items are summed to obtain a PWC score. The 20 symptoms related to the following categories: Gastrointestinal, mood, sleep, motor, somatic, perception, and cognition. Patients were asked whether they experienced any of these symptoms over the past week at the termination visit (last visit on full randomized dose of study medication) and at the follow-up visits 1 week and 2 weeks later. The termination visit served as a reference visit to examine the emergence of withdrawal symptoms. There were no clinically significant differences between the pregabalin and placebo groups in the mean PWC score at either of the weekly discontinuation visits (Feltner et al., 2008)



(Figure 23). Feltner et al, concluded that the results of this indicated that long-term pregabalin treatment does not produce the withdrawal difficulties evident with benzodiazepines and to some extent with paroxetine and venlafaxine.

**Figure 23: Mean Physician Withdrawal Checklist total scores at end of double-blind treatment, and at two-weekly assessment visits during the discontinuation phase**



\*Total score ranges from 0 to 60; a higher score indicates greater withdrawal symptomatology. Between-group difference in change scores (end of double-blind to discontinuation visit) was statistically significant for pregabalin vs. placebo for visit 1 (P=0.004) and visit 2 (P=0.006). Feltner et al., 2008, Fig. 3 p. 24.



## **15. Pregabalin clinical trials programme: Conclusions**

The extensive clinical trials programme of pregabalin in GAD consistently demonstrated that pregabalin is effective in reducing anxiety as demonstrated by reductions in the HAM-A total score.

The efficacy and safety of pregabalin monotherapy has also been demonstrated in a prospective study of elderly patients.

Pregabalin monotherapy is at least as effective in reducing the HAM-A total score as benzodiazepines and at least as effective as venlafaxine, based on the data from this trials programme.

In addition, pregabalin have shown to be effective in significantly improving anxiety as adjunctive treatment in refractory patients with a partial response to SSRI or SNRI monotherapy.

The efficacy of pregabalin in GAD is durable, with long-term pregabalin treatment being shown to significantly reduce relapse compared with placebo. Because GAD is a chronic condition long-term treatment is often required and evidence of relapse prevention is important.

In of the assessment of HAM-A psychic and somatic factors, pregabalin generally resulted in significant reductions in both subscales. Pregabalin demonstrated a significantly rapid onset of action compared to placebo and venlafaxine. It was noted that the significant rapid onset of action was observed for both HAM-A psychic and somatic factors. SSRI/SNRIs primarily have an effect on the psychic symptoms.

Pregabalin was well tolerated in the treatment of GAD and no safety concerns emerged. Adverse events were generally mild or moderate in intensity. The most common adverse events were dizziness and somnolence which tended to occur soon after initiation of treatment but rarely resulted in discontinuation and appeared to dissipate with continued treatment. Pregabalin was notably well tolerated in both the elderly population and as adjunctive treatment with SSRI/SNRI, two groups of patients in whom one might expect additional tolerability considerations.



## References

Allgulander C. (2010) Morbid Anxiety as a Risk Factor in Patients with Somatic Diseases: A Review of Recent Findings. *European Neurological Journal* 2(1):31-39.

Allgulander C, Hartford J, Russell J, Ball S, Erickson J, Raskin J, Rynn M. (2007) Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: results of duloxetine treatment from a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 23(6):1245-52.

Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. (2011) Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 7:1-14.

Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders... (2008) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry.* 9(4):248-312.

Bandelow B, Wedekind D, Leon T. (2007) Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother.* 7(7):769-781.

Bech P. (2011): *Klinisk psykometri.* Munksgaard Danmark.

Bollu V, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Chen C-C, Feltner D, Wittchen H-U. (2010) Pregabalin reduces sleep disturbance in patients with generalized anxiety disorder via both direct and indirect mechanisms. *Eur J Psychiat.* 24(1):18-27.

Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, Hartford J, Erickson JS, Russell JM, Perahia D, Wohlreich MM, Carlson J, Raskin J. (2008a) Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol.* 23(6):519-26. (2008a)

Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, Erickson J, Detke M, Ball SG, Russell JM. (2008b) Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 18(9):673-81. (2008b)

EMA (2005) Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder, CPMP/EWP/4284/02; London, 20 January 2005

Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. (2003) Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain.* 105(1-2):133-141.

Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, et al. (2008) Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 23(1):18-28.



Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, et al. (2003) A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 23(3):240-249.

Gale C, Davidson O. (2007) Generalised anxiety disorder. *BMJ.* 334(7593):579-581.

Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, Walker D, Ball S, Du-nayevich E, Dinkel J, Erickson J. (2007) Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 22(3):167-74.

Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JRT. (2007) An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol.* 21:864-72.

Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen HU. (2008) Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 25(1):72-90.

Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, et al. (2009) Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Intern Clin Psychopharmacol.* 24:87-96.

Kavoussi R. (2006) Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 16 Suppl 2, S128-S133.

Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, Ball SG, Russell JM. (2007) Efficacy of Duloxetine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: Implications for Primary Care Physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 9(2):100-107.

Maier W, Gansicke M, Freyberger HJ, Linz M, Heun R, et al. (2000) Generalized anxiety disorder (ICD-10) in primary care from a cross-cultural perspective: a valid diagnostic entity? *Acta Psychiatr Scand.* 101(1):29-36.

Miceli JJ, Ramey TS, Weaver JJ, Gleit JA, Knapp L. Adjunctive Pregabalin Treatment After Partial Response in Generalized Anxiety Disorder: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Poster presented at the 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 16–21, 2009; San Francisco, CA, USA.

Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. (2008) Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry.* 193(5):389-394.

Montgomery SA. (2006a) Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 7(15):2139-2154.

Montgomery SA, Herman BK, Schweizer E, Mandel FS. (2009) The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *Intern Clin Psychopharmacol.* 24:214-22.



Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. (2006b) Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 67(5):771-782.

Monti JM, Monti D. (2000) Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. *Sleep Med Rev*. 4(3):263-276.

Munk-Jørgensen P, Allgulander C, Dahl AA, Foldager L, Holm M, Rasmussen I, Virta A, Huuhtanen M-J, Wittchen H-U. (2006) Prevalence of generalized anxiety disorder in general practice in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *Psychiatric Services*. 57:1738-44.

Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, Ball S, Sagman D, Russell JM. (2009) Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 39(2):267-76.

Ninan PT. (2001) Recent perspectives on the diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Am J Manag Care*. 7(11 Suppl):S367-S376.

Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, et al. (2003) Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 160(3):533-540.

Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. (2005) Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*. 25(2):151-158.

Pollack MH, Kornstein SG, Spann ME, Crits-Christoph P, Raskin J, Russell JM. (2008) Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. *J Psychiatr Res*. 42(14):1176-84.

Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, et al. (2005) Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 62(9):1022-1030.

Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ (1990). Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry*. 47(10):899-907.

Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, Rickels K, Raskin J. (2008) Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*. 25(3):182-9.

Samuel M, Zimovetz EA, Gabriel Z, Beard SM. (2010) Efficacy and safety of treatments for refractory generalized anxiety disorder: a systematic review. *Intl Clin Psychopharmacol*. Accepted 20 October 2010



Stein DJ, Lydiard RB, Herman BK, Mandel FS. (2009) Impact of gastrointestinal symptoms on response to pregabalin in generalized anxiety disorder: results of a six-study combined analysis. *Intern Clin Psychopharmacol.* 24:126-32.

Summary of Product Characteristics (2010): Produktresumé for Lyrica 26. august 2010.





## **Appendix 2**

### **Kliniske guidelines og behandlings- vejledninger for behandlingen af patienter med generaliseret angst**



## Indholdsfortegnelse

1. Internationale behandlingsguidelines .....	3
2. WFSBP og behandling af patienter med GAD .....	5
3. Dansk klinisk vejledning for almen praksis .....	7
4. Afsluttende bemærkninger .....	9
Referencer .....	10



## 1. Internationale behandlingsguidelines

Lyrica (pregabalin) anbefales som førsteliniebehandling ved GAD, som det er tilfældet med SSRI'erne og SNRI'erne, jf. de nyeste internationale behandlingsguidelines fra World Federation of Societies of Biological Psychiatry (1).

Ved en gennemgang af internationale retningslinier for farmakologisk behandling af angst findes de nyeste globale retningslinier at være fra Verdensføderationen for biologisk psykiatri. Disse retningslinier er skrevet efter, at pregabalin blev godkendt som lægemiddel til indikationen generaliseret angst (GAD).

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) udgav i oktober 2008 guidelines for farmakologisk behandling af angstsygdomme, obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) og posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) (1). Der var tale om en opdatering ift. den første guideline for området udgivet/publiceret i 2002. WFSBPs guidelines fra 2008 er den nyeste af alle internationale retningslinier specifikt for behandling af GAD og har taget højde for, at der siden 2002 er blevet publiceret et betydeligt/væsentligt antal nye kliniske studier og godkendt nye lægemidler til behandling af sygdommene; bl.a. pregabalin og duloxetin til GAD.

Guidelines er udviklet af en konsensusgruppe bestående af 30 eksperter. Blandt gruppens medlemmer er Christer Allgulander fra Karolinska Institut i Sverige. Rekommendationerne er baseret på en gennemgang af mere end 500 publikationer af randomiserede placebo- eller komparator-kontrollerede kliniske undersøgelser. Rekommendationer for første- og andenliniebehandling ved GAD er baseret på kategori A evidens ('full evidence from controlled studies') og samtidig 'good risk-benefit ratio' (førsteliniebehandling)/'moderate risk-benefit ratio' (andenliniebehandling). Dette fremgår af tabellen neden for.



Table II. Categories of Evidence. In Table VI, the Categories of Evidence are Given for all Recommended Drugs.

Category of evidence	Description
↑↑ A	<p><b>Full evidence from controlled studies</b>  is based on:  two or more double-blind, parallel-group, randomized controlled studies (RCTs) showing superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a “psychological placebo” in a study with adequate blinding)  <i>and</i>  one or more positive RCT showing superiority to or equivalent efficacy compared with established comparator treatment in a three-arm study with placebo control or in a well-powered non-inferiority trial (only required if such a standard treatment exists)</p> <p>In the case of existing negative studies (studies showing non-superiority to placebo or inferiority to comparator treatment), these must be outweighed by at least two more positive studies or a meta-analysis of all available studies that shows superiority to placebo and non-inferiority to an established comparator treatment.</p> <p>Studies must fulfill established methodological standards (Table III). The decision is based on the primary efficacy measure.</p>
↑B	<p><b>Limited positive evidence from controlled studies</b>  is based on:  one or more RCTs showing superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a “psychological placebo”)  <i>or</i>  a randomized controlled comparison with a standard treatment without placebo control with a sample size sufficient for a non-inferiority trial.  <i>and</i>  no negative studies exist</p>
(↑) C	<p><b>Evidence from uncontrolled studies or case reports/expert opinion</b>  <i>Uncontrolled studies</i>  is based on:  one or more positive naturalistic open studies (with a minimum of five evaluable patients)  <i>or</i>  a comparison with a reference drug with a sample size insufficient for a non-inferiority trial  <i>and</i>  no negative controlled studies exist</p>
C1	<p><b>Case reports</b>  is based on:  one or more positive case reports  <i>and</i>  no negative controlled studies exist</p>
C2	<p>Based on the opinion of experts in the field or clinical experience</p>
C3	<p><b>Inconsistent results</b>  Positive RCTs are outweighed by an approximately equal number of negative studies</p>
↔ D	<p><b>Negative evidence</b>  The majority of RCTs studies shows non-superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a “psychological placebo”) or inferiority to comparator treatment</p>
↓ E	<p><b>Lack of evidence</b>  Adequate studies proving efficacy or non-efficacy are lacking</p>
? F	
<b>Recommendation Grade</b>	<b>Based on:</b>
1	Category A evidence <i>and</i> good risk-benefit ratio
2	Category A evidence <i>and</i> moderate risk-benefit ratio
3	Category B evidence
4	Category C evidence
5	Category D evidence

Note: Tabel II kopieret fra Bandelow et al. (2008), s. 251 (1).

## 2. WFSBP og behandling af patienter med GAD

Hver enkelt angsttype er gennemgået selvstændigt iht. foreliggende klinisk dokumentation, og der gives retningslinier for behandling specifikt for den enkelte angsttype. Der er således givet specifikke retningslinier for GAD i guidelines.

WFSBP anbefaler pregabalin som førsteliniebehandling hos patienter med GAD, på lige fod med SSRI og SNRI, jf. tabellen neden for.<sup>1</sup>

Recommendation grade	Category of evidence	Treatment
1	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>The drugs recommended as the first-line treatment for GAD are the SSRIs (escitalopram, paroxetine, and sertraline), the SNRIs (venlafaxine and duloxetine), and the calcium channel modulator pregabalin</li> <li>Results with the atypical antipsychotic quetiapine were positive; however, the results are preliminary</li> </ul>
2	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>The TCA imipramine is effective in GAD, but its potential lethality in case of overdose, as well as the lower tolerability, puts it as a second-line option.</li> <li>In treatment-resistant cases, benzodiazepines (alprazolam, diazepam) may be used when the patient does not have a history of dependency. Also, they can be combined with antidepressants in the first couple of weeks of treatment before the onset of efficacy of the antidepressants</li> <li>The antihistamine hydroxyzine was effective in placebo- and comparator-controlled studies; however, the drug has sedating properties</li> </ul>
3	B	<ul style="list-style-type: none"> <li>For opipramol and valproate, limited positive evidence is available</li> <li>In treatment-refractory GAD patients, augmentation of SSRI treatment with atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) may be used</li> </ul>
4	D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacy results with buspirone were inconsistent</li> </ul>
Non-Pharmacological Treatment		<ul style="list-style-type: none"> <li>CBT is more effective than a wait list control and a "psychological placebo"</li> </ul>

Note: Tabel X kopieret fra Bandelow et al. (2008), s. 271 (1).

### Førsteliniebehandling:

- Pregabalin, SSRI (escitalopram, paroxetin og sertralin), SNRI (venlafaxin and duloxetin)
- Resultater fra studier med det atypiske antipsykotikum quetiapin var positive, men preliminære (quetiapin er ikke godkendt til GAD i Europa)

### Andenliniebehandling:

- TCA (imipramin) er effektivt, men er ved overdosering potentielt dødeligt. Konklusionen er, at det ikke er veltolereret som førsteliniebehandling.
- I behandlingsresistente tilfælde kan benzodiazepiner (alprazolam, diazepam) anvendes, når patienten ikke tidligere har haft en afhængighed. Benzodiazepiner kan kombineres med antidepressiva de første uger af behandlingen, indtil effekten af antidepressiva er sat ind.



Manglende/delvis effekt, jf. WFSBP:

- Når den indledende behandling svigter, skal lægen overveje at ændre dosis eller skifte til anden medicin. Der mangler data fra kontrollerede studier af skift mellem lægemidler til behandling af angstsygdomme.
- Hvis patienten ikke responderer på behandling med sufficient dosis efter 4-6 uger, skal der skiftes præparat.
- Hvis der ses delvis respons efter denne periode, er der stadig chance for, at patienten vil respondere indenfor de næste 4-6 uger. For ældre patienter kan der gå længere tid, før der ses effekt.
- Selvom der mangler 'switch-studier', er der fra erfarne læger rapporteret mange tilfælde af behandlingsresistente patienter, som responderer, når de skiftes til en anden type af lægemidler. Spørgsmålet om skift ift. dosisforøgelse er dog stadig åbent.

WFSBP skriver specifikt om pregabalin (Bandelow et al. (2008), s. 268 (1)):

*“Pregabalin was superior to placebo in a placebo-controlled study (Pohl et al., 2005). In three-arm studies, the drug was compared to placebo and lorazepam (Feltner et al., 2003; Pande et al., 2003), alprazolam (Rickels et al., 2005), and venlafaxine (Montgomery et al., 2006b). On most measures, pregabalin was as effective as the established drugs. Onset of efficacy was faster than with venlafaxine. In another placebo- and venlafaxine-controlled study, only pregabalin, but not venlafaxine, was superior to placebo (Andréewitch et al., 2008). One DBPC trial evaluated pregabalin in elderly GAD patients (aged 65 years and older) and showed that the drug is efficacious and safe in this population (Montgomery et al., 2006a). In a relapse prevention trial, patients received open-label pregabalin for 8 weeks and were then randomized to pregabalin or placebo for 24 weeks (Feltner et al., 2008). Although the trial had to be terminated prematurely due to safety concerns that later were found to be unwarranted, it was possible to evaluate the study. Patients on pregabalin had significantly lower relapse rates than patients in the placebo group (A).”*

På listen over fordele ved de enkelte præparater til behandling af angst er angivet følgende for pregabalin (Bandelow et al. (2008) Table V, s. 260 (1)):

- *“No dependency*
- *Sufficient evidence from clinical studies*
- *Rapid onset of effect”*

### 3. Dansk klinisk vejledning for almen praksis

I 2010 udgav Dansk Selskab for Almen Medicin en klinisk vejledning for almen praksis om 'Angsttilstande – Diagnostik og behandling' (2).

I afsnittet om behandling gives følgende information:

- Behandlingsindsatsen bør iværksættes så hurtigt som muligt efter lidelsens debut.
- Patienter bør så vidt muligt tilbydes et informeret valg mellem dokumenteret virksomme behandlingsmetoder.
- Farmakologisk behandling: Pregabalin, SSRI og SNRI har størst empirisk og klinisk evidens for effekt på GAD, jf. tabellen neden for.

**Tabel 9. Evidensbaseret farmakologisk behandling af angsttilstande.**

	SSRI	SNRI	TCA	Buspiron	Pregabalin
Agorafobi	++	++	+	-	-
Panikangst	++	++	+	-	-
Socialfobi	++	++	-	-	-
Enkelfobi	-	-	-	-	-
GAD	++	++	-	+	++
OCD	++	-	++	-	-
PTSD	++	+	-	-	-

+ og ++ graduering af empirisk og klinisk evidens.

Note: Tabel 9 kopieret fra Dansk Selskab for Almen Medicin. Angsttilstande – Diagnostik og behandling. 2010 (2).

Der gives en overordnet vejledning (behandlingsalgoritme) for valg af farmakologisk behandling til angstlidelser (se figur på næste side). Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at der ikke, som i de internationale behandlingsguidelines, er differentieret mellem de forskellige angsttyper i de overordnede anbefalinger.

Den overordnede vejledning for farmakologisk behandling generelt til angstlidelser er:

- Førsteliniebehandling er angivet at være nyere antidepressiva, hvor SSRI vælges frem for SNRI pga. færre bivirkninger.

SSRI førstevalg er angivet at være citalopram, escitalopram og sertralin.

Af disse 3 er det imidlertid **kun** escitalopram, der har indikation til GAD. Sertralin og citalopram er kun godkendt til de øvrige typer af angst – ikke til GAD. Til sammenligning anbefaler de internationale guidelines fra WFSBP **ikke** citalopram til GAD.

Ulemper ved SSRI:

- Langsamt indsættende virkning.
- Risiko for forværring af angstsymptomer i begyndelsen, før bedringen senere indtræder.
- Bivirkningerne kvalme og uro (i starten) og seksuelle dysfunktioner (anorgasme, impotens - på længere sigt).

Ved utilstrækkelig effekt hos GAD-patienter foreslås **pregabalin**, alene eller i kombinationsbehandling.

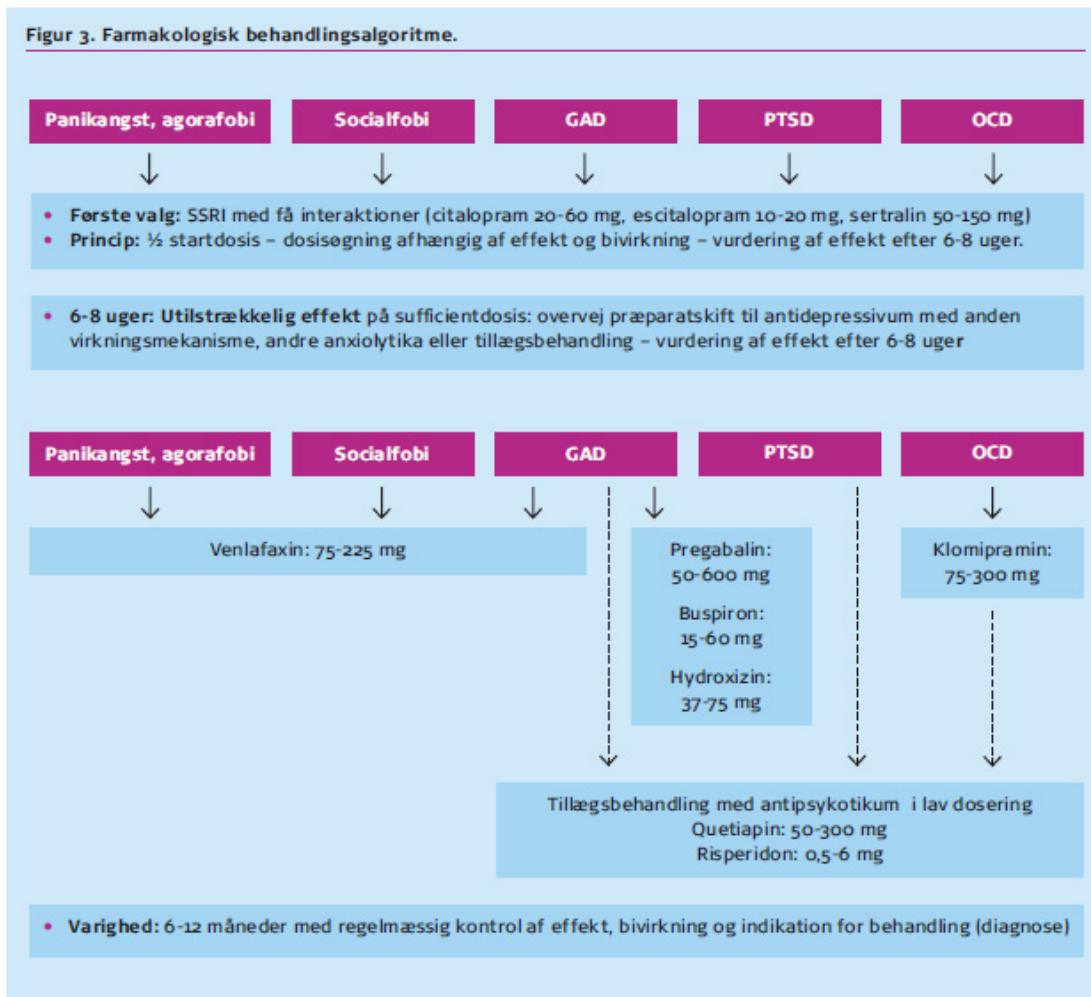
Fordel:

- Hurtigt indsættende effekt.

Ulemper:

- Bivirkningerne svimmelhed og søvnighed.

Alternative muligheder er SNRI (venlafaxin, duloxetin), buspiron og hydroxizin.



Note: Figur 3 kopieret fra Dansk Selskab for Almen Medicin. Angsttilstande – Diagnostik og behandling. 2010 (2).





#### 4. Afsluttende bemærkninger

Når der ikke umiddelbart er overensstemmelse mellem de internationale behandlingsguidelines (WFSBP) og den danske kliniske vejledning, er det vigtigt at bemærke følgende:

- Anbefalingerne i den danske vejledning er ikke givet i samme detaljeringsgrad for hver enkelt angsttype som i de internationale guidelines. Det vil sige, at GAD er ikke specificeret ud på samme måde som i de internationale guidelines.
- Ikke alle foreslåede præparater i den danske vejledning er godkendt til behandling af GAD, dvs. har indikation til behandling af GAD.
- Pregabalin har hurtigt indsættende effekt i modsætning til SSRI. Ved at vælge pregabalin frem for SSRI kan patienterne undgå risikoen for at skulle igennem en periode med forværring af deres angstsymptomer ved opstart af behandling med SSRI. Det kan også undgås at skulle tage et benzodiazepin, mens der ventes på, at effekten af SSRI sætter ind.
- I de internationale guidelines er citalopram ikke anbefalet til behandling af GAD, men kun socialfobi, OCD, panikangst & agorafobi.
- De internationale guidelines anbefaler pregabalin som førsteliniebehandling ved GAD lige som SSRI'erne og SNRI'erne, hvilket understøttes af den danske vejlednings opgørelse af det empiriske og kliniske evidensniveau for de tre typer behandling, der alle vurderes at være på højeste niveau.



## Referencer

1. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. The World Journal of Biological Psychiatry 2008;9(4):248-312.
2. Dansk Selskab for Almen Medicin. Angsttilstande – Diagnostik og behandling. 2010.



## **Appendix 3**

# **Dosis og prisberegninger for brug af pregabalin i daglig klinisk praksis**



## Indholdsfortegnelse

1. DDD og pregabalin i daglig klinisk praksis .....	3
2. Overordnede salgstal for pregabalin .....	3
3. Tysk observationelt studie af pregabalin ved GAD i daglig klinisk praksis .....	5
4. Registerdata analyse af dagsdosis for pregabalin ved GAD i Sverige .....	7
5. Sammenligning med andre lægemidler til behandling af GAD.....	8
6. Konklusion .....	9
Referencer .....	10



## 1. DDD og pregabalin i daglig klinisk praksis

DDD (Daily Defined Dose) dosis for pregabalin (Lyrica, Pfizer) er på 300 mg per dag. Prisen per DDD varierer mellem 19,31 kr. og 41,05 kr. afhængig af pakkestørrelse og dosis (1). På baggrund af et simpelt gennemsnit kan prisen per DDD beregnes til 27,88 kr. baseret på alle priser og pakkestørrelser. Men, som også grundlæggerne til DDD systemet WHO og andre fremhæver, så er DDD systemet ikke udarbejdet til at træffe beslutninger om prisfastsættelse og tilskud (2).

Randomiserede kliniske studier (RCT) af pregabalin (se nærmere beskrivelse i Appendix 1) ved generaliseret angst (GAD) er hverken den bedste kilde til information om den daglige dosis i klinisk praksis eller til at beregne prisen for den daglige dosis pregabalin til patienter med GAD. Hovedårsagen til dette er, at de doser, der anvendes i de kliniske studier, ikke nødvendigvis afspejler den dosis, som man bruger i daglig klinisk praksis, da de fleste af pregabalin RCT-studierne er baseret på et fast-dosis design (mellem 150-600 mg). Derudover er der i sådanne RCT-studier ekstra kontrol med studiepatienterne, som ikke ville finde sted i daglig klinisk praksis, eksklusion af patienter som ikke opfylder protokollens kriterier, etc. Anvendelse af dosis-data fra RCT-studier af pregabalin (såvel som andre lægemidler) vil derfor ikke give det sande svar på spørgsmålet om den gennemsnitlige dosis af pregabalin under daglige kliniske brugsbetingelser og vil ikke kunne sammenlignes med den officielle DDD dosis for pregabalin. Disse studier er derfor udeladt af nærværende beregning og sammenligning af dosis og priser, som relaterer sig til/baserer sig på dosis anvendt i daglig klinisk praksis.

I det følgende gennemgås i stedet real-life salgsdata på patientniveau, data fra observationelle studier, såvel som retrospektive database analyser, der kan give en indikation af den gennemsnitlige dagsdosis for pregabalin for/til indikationen GAD under daglige kliniske brugsbetingelser, men også mere generelt. På baggrund af denne dokumentation er den gennemsnitlige dagsdosispris for pregabalin i Danmark beregnet.

## 2. Overordnede salgstal for pregabalin

Neden for er de overordnede salgstal for pregabalin i Danmark præsenteret. Det skal understreges, at disse tal dækker over alle de tre indikationer, som pregabalin har, dvs. epilepsi, neuropatisk smerte (perifere og centrale) samt generaliseret angst. Da der ikke er diagnosekodning i primærsektoren, kan salgsandele for enkelt-indikationer/de enkelte indikationer kun anslås.

**Tabel 1. Salgstal for pregabalin i Danmark 2010** (jan-dec 2010)

Dosis	Antal pakker solgt	Antal kapsler solgt	Antal DDD
25 mg	49.996	2.799.776	233.332
75 mg	77.862	3.943.128	985.782
150 mg	60.779	3.172.036	1.586.018
225 mg	11.717	590.296	442.722
300 mg	19.773	1.107.288	1.107.288
<b>Samlet</b>	<b>220.127</b>	<b>11.612.524</b>	<b>4.355.142</b>

Af tabellens tal fremgår det, at størstedelen af de pakker pregabalin, der er blevet solgt, har været 56 stk. pakninger og at der samlet set er brugt, hvad der svarer til 4,3 mio. DDD doser af pregabalin hen over året.

På baggrund af receptdata for alle tre indikationer fra USA og fem store europæiske lande har IMS gennemført en analyse af den gennemsnitlige dagsdosis, der forbruges af pregabalin (alle pakkestørrelser og doser) i daglig klinisk praksis. Resultatet af analysen fremgår af Tabel 2.

**Tabel 2. IMS data vedrørende dagligt forbrug af pregabalin (per juni 2009)**

	Standard enheder (i tusind)	Kapsler/dag	mg/dag
USA	519.705	2,1	196,9
Frankrig	173.743	1,6	146,2
Tyskland	41.530	1,8	202,3
Spanien	121.309	1,8	152,6
England	65.279	2,0	232,7
Italien	70.356	1,7	149,1

Kilde: IMS Health Data, June 2009 (3).

Som det ses i tabellen, ligger den gennemsnitlige daglige dosis pregabalin på mellem 146-232 mg per dag med en gennemsnitlig dagsdosis på tværs af de 6 store lande på 181,8 mg per dag. Dette er langt under DDD dosen på 300 mg per dag.

Baseret på IMS dataanalysen fra de 6 lande og danske medicinpriser for de forskellige pakkestørrelser og doser pregabalin, der er solgt, er den gennemsnitlige dagsudgift til pregabalin under daglige kliniske brugsbetingelser og praksis beregnet (Tabel 2).

**Tabel 3. Gennemsnitlig daglig udgift til pregabalin i daglig klinisk praksis med brug af IMS analysen og danske medicinpriser**

	mg/dag	Gennemsnitlig daglig udgift til pregabalin (kr.)
USA	196,9	15,81 kr.
Frankrig	146,2	12,97 kr.
Tyskland	202,3	15,34 kr.
Spanien	152,6	12,65 kr.
England	232,7	17,59 kr.
Italien	149,1	12,50 kr.

Kilde: IMS Health Data, June 2009 (3) og [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) (danske priser per 25. januar 2011) (1).

Antages det, at de 6 landes kliniske praksis er sammenlignelig med Danmarks, bl.a. begrundet i samme internationale guidelines (WFSSBP) kan den gennemsnitlige daglige udgift ved brug af pregabalin i daglig klinisk praksis beregnes til at ligge et sted mellem 12,50 kr. og 17,59 kr. (Tabel 3). Som med den gennemsnitlige daglige dosis pregabalin er disse daglige udgifter til behandling med pregabalin meget lavere end det simple gennemsnit for prisen per DDD i Danmark baseret på alle pakkestørrelser (27,88 kr.), og lavere end prisen for en 300 mg kapsel (DDD dosis), der er på 19,31 kr.

I daglig klinisk praksis er der derfor grund til at tro, at den daglige udgift ved at anvende pregabalin er lavere, end hvad der måtte forventes med udgangspunkt i DDD prisberegningen.

### 3. Tysk observationelt studie af pregabalin ved GAD i daglig klinisk praksis

I Tyskland har Pfizer Germany gennemført et open label, observationelt fase 4 studie af fire ugers behandling af 578 konsekutive GAD-patienter (48 år i gennemsnit) i daglig klinisk praksis, som fik pregabalin. Formålet med det tyske studie var at undersøge effektiviteten og sikkerheden af pregabalin i daglig praksis. Som en del af studiet blev data omkring patienternes dosering indsamlet, og patienternes dosisforløb var et af studiets endpoints. Studiet er præsenteret på flere tyske og internationale konferencer af Volz et al. (2008), Brassier (2009a) og Brassier (2009b) (4-6).

Neden for i tabel 4 er data fra studiet for GAD-patienternes slutdosis præsenteret, såvel som at den gennemsnitlige dagsdosis for pregabalin er beregnet.

**Tabel 4. Beregning af gennemsnitlig dagsdosis for pregabalin**

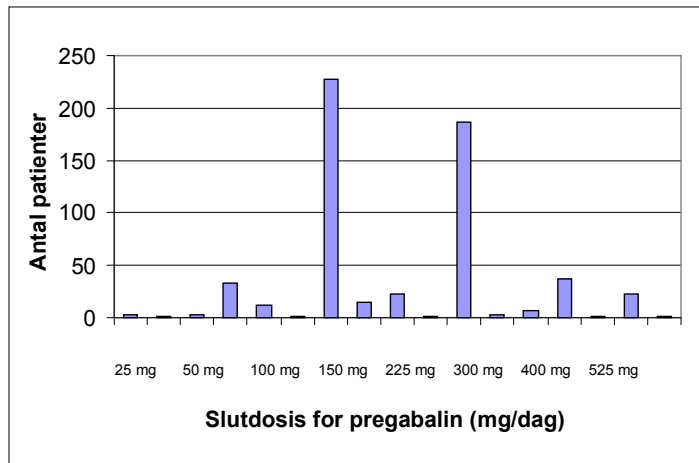
Slutdosis i tysk studie	Antal patienter	Samlet dosis (mg)
25 mg	2	50
30 mg	1	25
50 mg	3	150
75 mg	33	2.475
100 mg	12	800
125 mg	1	125
150 mg	228	34.200
200 mg	14	2.800
225 mg	22	4.950
250 mg	1	250
300 mg	187	56.100
375 mg	3	1.125
400 mg	6	2.400
450 mg	37	16.650
525 mg	1	525
600 mg	22	11.550
800 mg	1	525
<b>Gennemsnitlig dagsdosis</b>		
	574	<b>234,7 mg per dag</b>
<b>Median</b>		
	<b>143</b>	<b>136,7 mg per dag</b>

Kilder: Volz et al. (2008), Brassier (2009a) og Brassier (2009b) (4-6).

Som det fremgår af tabellen, kan den gennemsnitlige dagsdosis af pregabalin for de 578 GAD patienter beregnes til 234,7 mg per dag (median 136,7 mg/dag). Spredningen i doseringen mellem patienterne (Figur 1) er forholdsvis begrænset, hvilket underbygger den lave gennemsnitlige slutdosis for pregabalin. Anvendelsen af slutdoser (efter optitrering af pregabalin) i beregningen af den gennemsnitlige dosis er i øvrigt konservativ,

idet den sikrer, at gennemsnitsdosen ikke undervurderes ved medtagelse af tidligere (initielle) lavere doser for den enkelte patient.

**Figur 1. Spredningen af den gennemsnitlige daglige dosis pregabalin**



Kilder: 4-6.

Med udgangspunkt i patienternes slutdoser i det tyske studie og danske kapselpriser for de enkelte pakkestørrelser (AUP-priser) fra medicinpriser.dk, kan den gennemsnitlige dagspris i daglig klinisk praksis beregnes (1). I tabel 5 er data fra det tyske observationelle studie samt dagspriser for slutdosis præsenteret og den gennemsnitlige dagspris beregnet.

**Tabel 5. Gennemsnitlig dagspris for pregabalin – baseret på tyske data**

Slutdosis i tysk studie	Antal patienter	Dagspris per slutdosis
25 mg	2	3,67 kr.
30 mg	1	4,40 kr.
50 mg	3	7,33 kr.
75 mg	33	8,70 kr.
100 mg	12	12,36 kr.
125 mg	1	16,03 kr.
150 mg	228	12,94 kr.
200 mg	14	20,27 kr.
225 mg	22	15,68 kr.
250 mg	1	19,35 kr.
300 mg	187	19,31 kr.
375 mg	3	28,01 kr.
400 mg	6	31,67 kr.
450 mg	37	32,24 kr.
525 mg	1	34,99 kr.
600 mg	22	38,61 kr.
800 mg	1	58,88 kr.
<b>Gennemsnitlig dagspris</b>	<b>574</b>	<b>17,60 kr.</b>

Kilder: 1 og 4-6.





Baseret på den gennemsnitlige daglige dosis pregabalin i daglig klinisk praksis for GAD-patienterne i det tyske studie, blev den gennemsnitlige daglige udgift til pregabalin i Danmark beregnet ved brug af danske medicinpriser for pregabalin (1). Den daglige udgift til behandling af patienter med GAD med pregabalin beløber sig til 17,60 kr. med brug af resultaterne fra det tyske studie. Dette naturligvis under antagelse af, at disse data kan overføres fra Tyskland til Danmark.

Men som med IMS dataanalysen, så er den daglige udgift til brug af pregabalin til behandling af GAD under den DDD-baserede udgift på 27,88 kr. for alle pakkestørrelser eller 19,31 kr. med 300 mg. pakken.

#### 4. Registerdata analyse af dagsdosis for pregabalin ved GAD i Sverige

I Sverige har Pfizer Sverige der gennemført et registerbaseret studie, hvor antal udskrevne pregabalin-pakker (pakkestørrelser og doser) til patienter diagnosticeret med GAD som primær diagnose i 2006 er opgjort over en periode på 12 måneder. I Sverige var 371 patienter i 2006 i pregabalin-behandling for deres generaliserede angstsygdom.

Neden for i tabel 6 er registerdata for antal solgte pakker pregabalin, deres størrelse og dosering til de 371 GAD-patienter præsenteret, såvel som beregningen af det samlede antal kapsler og antal mg pregabalin. Endelig er den gennemsnitlige dagsdosis for pregabalin beregnet.

**Tabel 6. Beregning af gennemsnitlig dagsdosis for pregabalin**

Dosering og kapsler	Solgte pakker i 2006	Samlet antal kapsler	Samlet antal mg
25 mg, 14 kapsler	39	546	13.650
25 mg, 56 kapsler	144	8.064	201.600
50 mg, 56 kapsler	229	12.824	641.200
75 mg, 14 kapsler	103	1.442	108.150
75 mg, 56 kapsler	555	31.080	2.331.000
100 mg, 84 kapsler	140	11.760	1.176.000
150 mg, 14 kapsler	35	490	73.500
150 mg, 56 kapsler	327	18.312	2.746.800
300 mg, 56 kapsler	55	3.080	924.000
75 mg, 200 kapsler	127	25.400	1.905.000
150 mg, 200 kapsler	206	41.200	6.180.000
300 mg, 200 kapsler	11	2.200	660.000
225 mg, 14 kapsler	2	28	6.300
225 mg, 56 kapsler	20	1.120	252.000
<b>Samlet</b>	<b>1.993</b>	<b>157.546</b>	<b>17.219.200</b>
<b>Gennemsnitlig dagsdosis</b>			<b>127,2 mg per dag</b>

Note: Interne, ikke-publicerede, fortrolige data.

Den gennemsnitlige dagsdosis pregabalin til svenske GAD patienter i daglig klinisk praksis er opgjort til 127 mg per dag.



På baggrund af de svenske registerdata vedrørende solgte pakker pregabalin (størrelser og dosis) og antallet af pregabalin patienter i 2006 (371 patienter), såvel som danske pakkepriser (AUP-priser) fra medicinpriser.dk (1), kan den gennemsnitlige dagspris for pregabalin beregnes i danske kroner ud fra svensk daglig klinisk praksis (Tabel 7).

**Tabel 7. Gennemsnitlig dagspris for pregabalin – baseret på svenske data**

Dosering og kapsler	Solgte pakker i 2006	Pris per pakke	Total pris
25 mg, 14 kapsler	39	51 kr.	2.001 kr.
25 mg, 56 kapsler	144	205 kr.	29.556 kr.
50 mg, 56 kapsler	229	411 kr.	94.005 kr.
75 mg, 14 kapsler	103	135 kr.	13.905 kr.
75 mg, 56 kapsler	555	487 kr.	270.368 kr.
100 mg, 84 kapsler	140	1.039 kr.	145.404 kr.
150 mg, 14 kapsler	35	194 kr.	6.802 kr.
150 mg, 56 kapsler	327	724 kr.	236.879 kr.
300 mg, 56 kapsler	55	1.081 kr.	59.463 kr.
75 mg, 200 kapsler	127	1.740 kr.	220.957 kr.
150 mg, 200 kapsler	206	2.665 kr.	548.940 kr.
300 mg, 200 kapsler	11	3.861 kr.	42.474 kr.
225 mg, 14 kapsler	2	220 kr.	439 kr.
225 mg, 56 kapsler	20	864 kr.	17.271 kr.
<b>Samlet</b>	<b>1.993</b>	<b>51 kr.</b>	<b>2.001 kr.</b>
<b>Gennemsnitlig dagspris</b>			<b>12,47 kr.</b>

Note: Interne, ikke-publicerede, fortrolige data, og 1.

Baseret på real-life erfaringerne jævnfør de svenske registerdata fra 2006 og danske priser kan den gennemsnitlige pris per dag for en GAD-patient, der bruger pregabalin i Sverige, opgøres til 12,47 kr. per dag.

Årsagen til, at den gennemsnitlige dagspris baseret på de svenske data er lavere end den tilsvarende, der fremkommer på baggrund af de tyske observationelle data (17,60 kr.), kan være, at der i beregningen med de svenske data er antaget et helt år for alle patienter, mens beregningen med de tyske data er baseret på slutdoser.

Var kun halvdelen af de 371 GAD patienter, der fik pregabalin i 2006, helårspatienter, mens den anden halvdel kun fik pregabalin det halve år, stiger den gennemsnitlige dagspris til 16,63 kr. per dag, jf. at den gennemsnitlige dagsdosis stiger til 170 mg/dag.

Disse resultater er dog stadig væsentligt lavere end de gennemsnitlige dagspriser, der fremkommer ved at benytte DDD-tilgangen.

## 5. Sammenligning med andre lægemidler til behandling af GAD

Jævnfør Appendix 2 anbefaler WFSBP guidelines pregabalin på lige fod SSRI'er og SNRI'er som førsteliniebehandling ved GAD, mens den danske kliniske vejledning anbefaler SSRI'er først. Prisen for SSRI'er som escitalopram, paroxetin, sertralin og citalopram varierer mellem følgende, jf. medicinpriser.dk (per 25. januar 2011) (1):



- Escitalopram: priser fra 7,56 kr. til 11,04 kr. per DDD (simpelt gennemsnit 9,00 kr./DDD)
- Sertralin: priser fra 0,72 kr. til 17,74 kr. per DDD (simpelt gennemsnit 4,90 kr./DDD)
- Citalopram: priser fra 0,37 kr. til 11,20 kr. per DDD (simpelt gennemsnit 6,07 kr./DDD)
- Paroxetin: priser fra 0,38 kr. til 15,03 kr. per DDD (simpelt gennemsnit 3,09 kr./DDD)

SNRI'erne venlafaxin og duloxetin, som i WFSBP guidelines anbefales på lige fod med SSRI'er og pregabalin, og som en alternativ mulighed efter SSRI i den danske kliniske vejledning varierer efter pris per DDD mellem:

- Venlafaxin: priser fra 0,61 kr. og 25,58 kr. per DDD (simpelt gennemsnit 5,76 kr./DDD)
- Duloxetin: priser fra 15,07 kr. og 34,90 kr. per DDD (simpelt gennemsnit 24,02 kr./DDD)

Sammenlignes den gennemsnitlige udgift for pregabalin i daglig klinisk praksis, hvor prisen per DDD var helt ned til 12,47 kr./DDD, så ligger den ikke væsentligt over prisen for nogle SSRI-typer som escitalopram, men er dog stadig højere end prisen per DDD for andre SSRI. Det samme gør sig gældende for sammenligningen med SNRI'erne, hvor pregabalin er billigere end prisen per DDD for duloxetin, men højere end den gennemsnitlige pris per DDD for venlafaxin.

Baseret på data fra daglig klinisk praksis tyder det således på, at dosis og dermed udgiften per dag ved brug af pregabalin er lavere end forventet med udgangspunkt i DDD. Forskellen til nogle af de alternativer, der er billigere, udlignes således noget, hvilket i sidste ende også skal holdes over for at langt fra alle GAD-patienter vil have tilstrækkelig effekt af SSRI'er og SNRI'er (7-10).

## 6. Konklusion

Salgsdata, observationelle studier, registerstudier og –analyser repræsenterer brugen af pregabalin ved generaliseret angst i daglig klinisk praksis. Disse kilder og studier viser, at pregabalin-dosis i daglig klinisk praksis synes at være meget lavere end den officielle DDD-dosis for pregabalin på 300 mg/dag. For alle indikationer (NeP, GAD, og epilepsi) fandtes med brug af IMS receptdata en gennemsnitlig daglig dosis på mellem 149-233 mg/dag, mens det tyske observationelle studie af GAD-patienter fandt en gennemsnitsdosis på 235 mg/dag, og det svenske registerstudie fandt en gennemsnitlig dagsdosis på kun 127 mg/dag. Der er derfor grund til at tro, at den gennemsnitlige daglige dosis pregabalin i den daglige kliniske praksis i Danmark også er lavere end det man måtte forvente på baggrund af DDD dosis niveauet.

Implikationen af den lavere daglige dosis for pregabalin i daglig klinisk praksis er, at den gennemsnitlige udgift til at behandle en GAD-patient med pregabalin per dag er lavere end den udgift, der fremkommer på baggrund af DDD beregningen. Den daglige udgift til at anvende pregabalin var således mellem 12,47 kr. og 17,60 kr., hvilket er klart lavere end den gennemsnitlige udgift med DDD dosis, der ligger mellem 19,31 kr. og 27,88 kr. Det betyder, at den daglige udgift ved at bruge pregabalin til behandling af GAD ligger under prisen for nogle SNRI (duloxetine) og kun er lidt højere end nogle SSRI (escitalopram).



Forskellen til øvrige præparater i SSRI og SNRI grupperne snævres også ind, jf. at forskellen mellem den daglige gennemsnitsudgift til pregabalin og gennemsnitsudgiften til SSRI og SNRI præparaterne mindskes. Doserne til disse alternativer kan dog også være lavere end DDD.

Samlet set kan det konkluderes, at udgiften ved at bruge pregabalin til at behandle patienter med GAD i flere tilfælde ikke er signifikant højere end præparater, som man normalt vil anse for billigere. Dertil kommer, at langt fra alle patienter vil være tilstrækkeligt dækkede med disse præparater anset for at være billigere, men alligevel vil have brug for præparater som pregabalin.

Gevinsten ved eventuelt at fjerne det generelle tilskud til et lægemiddel som pregabalin til fordel for tilsyneladende billigere præparater vil derfor være mere begrænset, end man umiddelbart skulle forvente. Og hvis en ikke uvæsentlig andel af GAD-patienterne ikke kan opnå tilstrækkelig effekt af SSRI og SNRI præparater, kan det ligefrem føre til brug af flere ressourcer på behandling af patienterne end tilfældet er i dag.

## Referencer

1. [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) – priser per 25. januar 2011.
2. Wertheimer AI, Santella TM. Problems using the Defined Daily Dose (DDD) as a statistical basis for drug pricing and reimbursement. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), 2007.
3. IMS Health Data, June 2009.
4. Volz HP, Brassler M. Pregabalin verbessert generalisierte angststörungen unter bedingungen der täglichen praxis. Poster presented at the DGGPN congress in 2008.
5. Brassler M. Pregabalin GAD treatment in different patient populations under clinical practice conditions. Poster presented at The 17th EPA European Congress of Psychiatry in Lisbon January 24th-28th 2009 (a).
6. Brassler M. Treatment of GAD with pregabalin under practice conditions. Poster presented at the WPA International Congress (World Psychiatric Association) in Firenze April 1st-4th 2009 (b).
7. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2003;160:749-56.
8. Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. Depr Anx 2004;19:234-40.



9. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 3082-8.
10. Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;7:1-14.



## **Appendix 5**

# **Gavn af pregabalin (Lyrica) til behandling af GAD i klinisk praksis og betydningen af generelt tilskud**

- Ekspertudtalelser



## Indholdsfortegnelse

1. Baggrund.....	3
2. Ekspertudtalelse fra overlæge Ib Rasmussen, Aalborg Psykiatriske Sygehus.....	4
3. Ekspertudtalelse fra overlæge Tomas Toft, Psykiatrisk Akut team, Almenpsykiatrisk afdeling P, Odense.....	6
4. Ekspertudtalelse fra speciallæge i psykiatri Hans Mørch, København.....	8
5. Ekspertudtalelse fra speciallæge i psykiatri Bodil Andersen, Odense.....	9
6. Ekspertudtalelse fra Associate professor Christer Allgulander, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm.....	10
7. Referencer .....	11



## 1. Baggrund

Der har fra politisk hold været debat og bekymring omkring revurderingen af tilskudsstatus for gruppen af antidepressive lægemidler og lægemidler til generaliseret angst. Dette har bl.a. udmøntet sig i, at Sundhedsministeren blev kaldt i samråd i Folketingets Sundhedsudvalg den 27. januar på foranledning af spørgsmål fra Anne Marie Geisler Andersen, Social- og psykiatriordfører hos det Radikale Venstre.

På samme måde har forskellige psykiatere og behandlere på området rejst en del bekymring og kritik af revurderingen af tilskudsstatus til lægemidler til depression og generaliseret angst. Blandt andet har professor, overlæge, dr.med. Poul Videbech, Psykiatrisk Hospital i Risskov til henholdsvis Altinget den 17. november 2010 og Fokusmagasinet udtalt, at "nogle patienter skal prøve et til to præparater, før vi finder det rigtige, mens andre måske skal igennem tre til fire skift, før der er ordentlig effekt og få bivirkninger. Det kan tage et, nogle gange to år, før vi finder det rigtige præparat. Fjerner man tilskuddene, vil patienterne blive slået hjem, og så kan de begynde forfra". Endvidere frygter Poul Videbech, at en besparelse på tilskud i den grad vil ramme de sociale kasser, idet man ved, at den hyppigste årsag til førtidspension er angst og depression. Andre specialister som formanden for Psykiatrifonden, overlæge, dr.med. Jes Gerlach, Psykiatrisk Center, Sankt Hans Hospital, udtaler, at "selv om undersøgelser siger, at præparaterne er lige gode, så passer det ikke i den virkelige verden, hvor der på grund af præparaternes forskellige virkningsmekanisme og bivirkninger ses tydelige individuelle forskelle. Så der er ingen tvivl om, at nogle vil få tilbagefald, og det kan være en mindre katastrofe".

På baggrund her af besluttede Pfizer i forbindelse med indsendelse af materiale til Lægemiddelstyrelsens vurdering af præparaternes tilskudsstatus at stille et antal psykiatere, der i dagligdagen ser og behandler patienter med generaliseret angst, to spørgsmål som vi anser for centrale for vurderingen af status for pregabalin. De to spørgsmål lød:

1. Hvilken gavn har pregabalin (Lyrica) i behandlingen af GAD i klinisk praksis?
2. Hvilken betydning har det, at pregabalin (Lyrica) har generelt klausuleret tilskud til GAD?

Svar herpå fremgår selvsagt ikke af de kliniske studier af pregabalin og heller ikke af behandlingsguidelines, hvis grundlag i højere grad er den kliniske studiedokumentation. Men for den enkelte patient, der lider af GAD, har det selvsagt betydning, hvad der gør sig gældende i den kliniske praksis.

De enkelte psykiatere og behandleres svar og vurdering af disse to spørgsmål fremstår ufortolket af Pfizer på de følgende sider.





## 2. Ekspertudtalelse fra overlæge Ib Rasmussen, Aalborg Psykiatriske Sygehus



Pfizer Danmark  
Lautrupvej 8  
2750 Ballerup

I forbindelse med revurdering af medicintilskud til Lyrica (Pregabalin), fremsender jeg følgende kliniske erfaringer vedrørende behandling, af patienter der lider af generaliseret angst, med Lyrica.

Den kliniske erfaring er, at man med behandling med Lyrica hjælper en større andel patienter med generaliseret angst end tidligere, idet anvendelsen af Lyrica er effektiv som monoterapi. Lyrica's kombinerede effekt i form af nedsættelse af bekymringstendens, bedret nattesøvn og lindring af smerter, som patienterne med generaliseret angst lider af i vekslende grad, bedre patienternes livskvalitet væsentlig, også selv om det kun er et af symptomerne der lindres.

Er der effekten af Lyrica, sætter denne hurtigt ind i forhold til SSRI og er ofte med bedre effekt end ved behandling med SSRI. Dette bringer patienterne hurtigere tilbage i habitustand og ved sygdomsmelding hurtigere tilbage i arbejde. Den hurtige afgørelse af, om der er effekt gør, at man hurtigere kan iværksætte anden behandling ved manglende effekt.

Det er med Lyrica muligt, at hjælpe de patienter, med generaliseret angst der ikke tidligere var til at nå. Disse patienter har ofte haft lidelsen gennem så mange år, inden de søger behandling, at de identificerer lidelsen som deres personlighed og ikke som den sygdom generaliseret angst er. Disse patienter har derfor ofte modstand mod behandling, men kan acceptere en kortvarig behandling der viser, at de kan få væsentlig lindring i tilstanden og derved udsigt til en væsentlig bedring af livskvaliteten.

I klinisk praksis har Lyrica en fordelagtig omsætnings mekanisme når patienten er i behandling med anden medicin. Bivirkningerne virker ikke skræmmende på patienterne da de mange gange kender dem som symptomer i deres lidelse.

I den kliniske hverdag ses det, at Lyrica nedsætter behovet for behandling med benzodiazepiner.

I den daglige klinisk er effekten af Lyrica på generaliseret angst så overbevisende, at der er tanker om, at igangsætte kliniske undersøgelser over for andre angsttilstande samt angst hos patienter med andre psykiatriske lidelser.

Det generelt klausulerede tilskud til Lyrica betyder, at flere patienter får glæde af behandlingen, da tidligere krav om ansøgning af enkelttilskud i praksis gjorde læger tvøvende overfor at sætte patienter i behandling med Lyrica. Nogle af patienten med generaliseret angst, blev tidligere betænkelige ved behandling med Lyrica når de blev gjort bekendt med kravet om, at der skulle søges om enkelttilskud. Dette krav ramte deres kerneproblematik,

### Afdeling Syd ~~Almen Ambulatorium~~

Aalborg Psykiatriske Sygehus  
Mølleparkvej 10  
9000 Aalborg

Tlf.: 96 31 12 00  
Fax: 98 16 39 30  
www.psykiatri.m.dk

Lægeseekretær  
Inger Marie Bang  
Direkte: 96 31 14 28  
inman@rn.dk

Ref.:

Journalnummer  
24. januar 2011



bekymringstendensen, og de blev derfor betænkelige over for om de skulle acceptere behandlingen.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Ib Rasmussen", written over a horizontal line.

Ib Rasmussen  
Overlæge  
Aalborg Psykiatriske Sygehus



### 3. Ekspertudtalelse fra overlæge Tomas Toft, Psykiatrisk Akut team, Almenpsykiatrisk afdeling P, Odense

Til Pfizer Danmark

#### **Akut team & Central Visitation**

Almenpsykiatrisk Afd. P  
Universitetsfunktion  
Psykiatrien i Region  
Syddanmark

Sdr. Boulevard 29,  
Indgang 221  
DK-5000 Odense C

Tlf: 6541 3300  
Fax: 63111737

TT/tt

30. januar 2011

Vedr. lægemiddelstyrelsens igangværende overvejelser over ændring af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angstmidler.

Jeg har set det materiale, der ligger til grund for Medicintilskudsrådets møder. Der er gjort et særdeles grundigt forarbejde. Jeg sidder som kliniker og behandler ca. 400 nye patienter hvert år med angst og depression og er samtidigt bindeled til almen praksis for disse behandlingformer.

Jeg er bekymret over for ændringer i tilskudsstatus til medicin til depressions- og angstbehandling af flere grunde:

Der foreligger gode evidensbaserede og håndterbare vejledninger for behandling af depression og angst - senest i form af Klinisk Vejledning for almen praksis for angsttilstande (diagnostik og behandling) (Dansk Selskab for Almen Medicin 2010).

Følges algoritmerne vil behandlingen normalt være både skånsom og effektiv og tidsmæssig hurtigt indsættende, så man undgår flest mulige komplikationer i form af tab af arbejdsmarkedstilknøytning m.m.

En effektiv behandling kræver hyppige opfølgninger og revurderinger af, om medicinen kan betragtes som tilstrækkelig eller om der bør skiftes til et andet præparat.

Hvis man stiller generelle barrierer op for medicin, som betragtes som 2. valgs præparater, men som er vist med hurtigere effekt eller har færre bivirkninger af den art, som visse patienter ikke kan tolerere, opstår der problemer, idet disse barrierer ofte vil forhindre effektiv behandling (når patienten ikke har råd til det) eller forsinke behandling, når man skal vente på at et enkelttilskud går igennem. (Selvom tilskuddet bliver givet med tilbagevirkende kraft, er dette meget ofte alligevel et forsinkende led).

Specielt for Generaliseret angst gælder at tilstanden er kronisk og at patienterne ofte (når vi får dem i behandling) er på nippet til at miste deres job. De har ikke brug for en forsinkelse af behandlingen. Lege artis bør man forsøge med SSRI som førstevalgspræparat, men er der ikke antydning af begyndende effekt i løbet af få uger på høj dosis, bør man overveje anden behandling. Her vides at Pregabalin virker hurtigere end SNRI (eller i al fald Venlafaxin jf. lægemiddelstyrelsens arbejdsgruppe<sup>1</sup>). Hvis man fratager Pregabalin de nuværende tilskudsregler, vil man ofte forsinke eller umuliggøre behandlingen af tilstanden. Det vil uundgåeligt betyde længere behandlingsforløb og længere sygemeldinger.

Seksuelle bivirkninger (som er et meget hyppigt problem ved SSRI-behandling) er bivirkninger, som sjældent giver sig med tiden. Angstpatienter har primært sjældnere nedsat seksuel lyst eller formåen på forhånd og vil med rette anke over at blive belemret med et nyt problem i forsøget på at løse et andet. Hvis patienten ikke tolererer bivirkningerne efter få uger, er der intet rationale i at vente og se tiden an. Der bør skiftes til et præparat, minimerer eller ikke har de omtalte bivirkninger. Hyppigste årsag til tilbagefald af depression (oftest pga. SSRI-behandling) er non-compliance og hyppigst årsag til non-compliance er seksuelle bivirkninger<sup>2</sup>. Hvis en ændring af tilskud til de præparater, der vides at have færre seksuelle bivirkninger medfører en forsinket behandling, vil behandlingstiden forlænges (og fordyres) og patientens tilbagevenden til arbejde forsinkes.

Fratager man Pregabalin dets generelle klausulerede tilskud til generaliseret angst, vil en vigtig behandlingskomponent i behandlingen af generaliseret angst blive forsinket med dyrere behandlingforløb og længerevarende sygemeldinger til følge for en betydelig del af patienterne.

Venlig hilsen,



Tomas Toft  
Overlæge  
Psykiatrisk Akut team  
Almenpsykiatrisk afdeling P, Odense

---

<sup>1</sup> [http://admin.laegemiddelstyrelsen.dk/db/filarkiv/8081/MTN\\_moedemateriale\\_september2010.pdf](http://admin.laegemiddelstyrelsen.dk/db/filarkiv/8081/MTN_moedemateriale_september2010.pdf)

<sup>2</sup> Drugs Today (Barc). 2008 Feb;44(2):147-68.

An evidence-based review updating the various treatment and management approaches to serotonin reuptake inhibitor-associated sexual dysfunction.

Nurnberg HG.



#### 4. Ekspertudtalelse fra speciallæge i psykiatri Hans Mørch, København

Hans Mørch Jensen Speciallæge i psykiatri, Amagerbrogade 158, 2. - 2300 København S.1:31  
SE-nr.: 3228 1281 - Ydernr.: 20-05-06

Til:  
rette vedkommende

-----  
HMJ

24.01.2011

Vedrørende: generelt tilskud til Lyrica

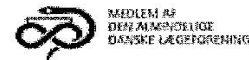
Undertegnede har behandlet en lang række patienter med generaliseret angst med Lyrica. Patienterne har været såvel hospitalsindlagte patienter som ambulante patienter idet jeg er overlæge på et specialafsnit for angst og depression og har speciallægepraksis derudover.

Patienterne har overordnet oplevet god, markant og vedvarende angst-reduktion/angstfrihed som resultat af behandlingen.

Såfremt tilskuddet til Lyrica frafalder, vil jeg forvente, at færre patienter bliver behandlet med medikamentet og derved går glip af effekten.

Med venlig hilsen

Hans Mørch Jensen  
Speciallæge i psykiatri  
Psykiatrisk Lægeklinik  
Amagerbrogade 158, 2  
2300 Kbh. S.





## 5. Ekspertudtalelse fra speciallæge i psykiatri Bodil Andersen, Odense

**Bodil Andersen**

**Speciallæge i psykiatri**

Fisketorvet 4-6, 10  
5000 Odense C  
Tlf.: 66193884

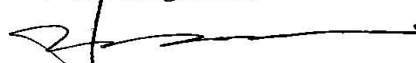
PFIZER DANMARK  
LAUTRUPVANG 8  
2750 BALLERUP  
ATT: METTE STRAND

Den 27.01.11

### **Vedr. anvendelse af Lyrica i psykiatrisk speciallægepraksis.**

I forbindelse med Sundhedsstyrelsens anbefalinger om at ophøre med brug af benzodiazepiner har jeg i min praksis oplevet, at patienter har særdeles svært ved at slippe benzodiazepinerne. Jeg har fundet stor anvendelse for Lyrica i denne forbindelse, dels som en hjælp til at få patienter ud af benzodiazepiner, og dels som en effektiv behandling for generaliseret angsttilstand, når man ikke har effekt af behandling med serotonin-reuptake-hæmmere. Da det kan være en økonomisk byrde for patienter at starte op i Lyrica-behandling, mens man venter på effekt og på at kunne få tilskud, har det været en stor hjælp, at Lyrica er tilskudberettiget.

Med venlig hilsen



Bodil Andersen



## 6. Ekspertudtalelse fra Associate professor Christer Allgulander, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm

Page 1 of 1

---

**De:** Ahnemark, Ewa

**Enviado el:** viernes, 28 de enero de 2011 9:55

**Para:** Latymer, Mark; Ringmar, Julia

**CC:** Strand, Mette; Poulsen, Peter Bo; Andersen, Anne V; Carroll, Dawn; Prieto, Rita

**Asunto:** RE: Christer Allgulander - Expert Opinion Requested for Danish Reimbursement Review

Although the primary drugs of choice for treating patients with GAD are the SSRIs and the SNRIs, only 70% of patients respond and tolerate treatment in controlled studies; and it is believed that the utility is somewhat lower in clinical practice; probably in the range of 50 to 70 per cent. That leaves a large proportion of patients who are in need of maintenance treatment on other psychoactive medications, because of the chronic nature of the disorder; in comparative studies GAD is actually more impairing than depression, since depressions are usually episodic. The benzodiazepines, although an interesting option for some patients, are not recommended for long-term use due to other risk of tolerance development and memory impairment, even in patients with primary GAD. Pregabalin is to be considered a secondary drug of choice for patients who do not tolerate or respond to SSRIs och SNRIs. Pregabalin has a rapid onset of action, no tolerance development, no sexual side effects, and the response rate is in the same range as the SSRIs and SNRIs. The most prominent adverse events are initial sedation and drowsiness, and for that reason the dose should be titrated upwards with care.

To include pregabalin in a reimbursement scheme makes maintenance treatment available to all GAD patients, regardless of the patient's ability to tolerate adverse drug effects. GAD is grounded in an overactive amygdala and associated neuronal circuits that are responsive to different treatments including cognitive behavioural therapy (although to a lesser degree than medications). Thus, pregabalin should not be withheld on financial grounds from GAD patients.

Christer Allgulander  
Associate professor, Senior lecturer  
Karolinska Institutet  
Department of Clinical Neuroscience  
Section of Psychiatry



## 7. Referencer

1. Fagfolk og depressive frygter tilskudsomlægning. Altinget den 17. november 2010.
2. Besparelser koster dyrt. Fokusmagasinet. Fokus særnummer 2010/2011 Medicinpriser og behandling. Side 32-33.

\*\*\*\*\*





## **Appendix 6**

### **Samlet referenceliste**



## Referenceliste

Allgulander C. Morbid Anxiety as a Risk Factor in Patients with Somatic Diseases: A Review of Recent Findings. *European Neurological Journal* 2008;2(1):31-39.

Allgulander C, Hartford J, Russell J, Ball S, Erickson J, Raskin J, Rynn M.. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: results of duloxetine treatment from a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(6):245-52.

Altinget den 17. november 2010 1. Fagfolk og depressive frygter tilskudsomlægning.

Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;7:1-14.

Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(4):248-312.

Bandelow B, Wedekind D, Leon T. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(7):769-781.

Bech P. (2011): *Klinisk psykometri.* Munksgaard Danmark.

Bollu V, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Chen C-C, Feltner D, Wittchen H-U. Pregabalin reduces sleep disturbance in patients with generalized anxiety disorder via both direct and indirect mechanisms. *Eur J Psychiat.* 2010;24(1):18-27.

Bramness J, Sandvik P, Engeland A, Skurtveit S, Does pregabalin help patients reduce their use of benzodiazepines? A comparison with gabapentin using the Norwegian prescription database. *Nordic Pharmacological Society. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2010.

Brasser M. Pregabalin GAD treatment in different patient populations under clinical practice conditions. Poster presented at The 17th EPA European Congress of Psychiatry in Lisbon January 24th-28th 2009 (a).

Brasser M. Treatment of GAD with pregabalin under practice conditions. Poster presented at the WPA International Congress (World Psychiatric Association) in Firenze April 1st-4th 2009 (b).

Christensen M, Albæk J, Ankjær-Jensen A. Undersøgelse af angstsygdomme. Et bidrag til den eksisterende viden om organiseringen af de behandlingstilbud der gives til personer der lider af angstsygdomme. *DSI Rapport 2007.01.* København, 2007.

Dansk Selskab for Almen Medicin. *Angsttilstande – Diagnostik og behandling.* 2010.



Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, Hartford J, Erickson JS, Russell JM, Perahia D, Wohlreich MM, Carlson J, Raskin J. Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol.* (2008a);23(6):519-26.

Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, Erickson J, Detke M, Ball SG, Russell JM. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2008b);18(9):673-81.

Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Depr Anx* 2004;19:234-40.

EMA Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder, CPMP/EWP/4284/02; London, 20 January 2005.

Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain.* 2003;105(1-2):133-141.

Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23(1):18-28.

Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(3):240-249.

Fokusmagasinet 2010/2011, Beparelses koster dyrt. side 32-33.

Gale C, Davidson O. Generalised anxiety disorder. *BMJ.* 2007;334(7593):579-581.

Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 3082-8.

Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, Walker D, Ball S, Du-nayevich E, Dinkel J, Erickson J. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(3):167-74.

Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JRT. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol.* 2007;21:864-72.

Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen HU. Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2008;25(1): 72-90.



IMS Health Data, June 2009.

Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Intern Clin Psychopharmacol.* 2009;24:87-96.

Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16 Suppl 2, S128-S133.

Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, Ball SG, Russell JM. Efficacy of Duloxetine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: Implications for Primary Care Physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(2):100-107.

Maier W, Gansicke M, Freyberger HJ, Linz M, Heun R, et al. Generalized anxiety disorder (ICD-10) in primary care from a cross-cultural perspective: a valid diagnostic entity? *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(1): 29-36.

Miceli JJ, Ramey TS, Weaver JJ, Gleit JA, Knapp L. Adjunctive Pregabalin Treatment After Partial Response in Generalized Anxiety Disorder: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Poster presented at the 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 16–21, 2009; San Francisco, CA, USA.

Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry.* 2008;193(5): 389-394.

Montgomery SA. Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother.* (2006a);7(15): 2139-2154.

Montgomery SA, Herman BK, Schweizer E, Mandel FS. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *Intern Clin Psychopharmacol.* 2009;24:214-22.

Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* (2006b);67(5): 771-782.

Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. *Sleep Med Rev.* 2000;4(3):263-276.

Munk-Jørgensen P, Allgulander C, Dahl AA, Foldager L, Holm M, Rasmussen I, Virta A, Huuhtanen M-J, Wittchen H-U. Prevalence of generalized anxiety disorder in general practice in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *Psychiatric Services.* 2006;57:1738-44.



Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, Ball S, Sagman D, Russell JM. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2009;39(2):267-76.

Ninan PT. Recent perspectives on the diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Am J Manag Care*. 2001;7(11 Suppl): S367-S376.

Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3): 533-540.

Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(2):151-158.

Pollack MH, Kornstein SG, Spann ME, Crits-Christoph P, Raskin J, Russell JM. Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. *J Psychiatr Res*. 2008;42(14):1176-84.

Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022-1030.

Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:749-56.

Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(10):899-907.

Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, Rickels K, Raskin J. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*. 2008;25(3):182-9.

Samuel M, Zimovetz EA, Gabriel Z, Beard SM. Efficacy and safety of treatments for refractory generalized anxiety disorder: a systematic review. *Intl Clin Psychopharmacol*. 2010; Accepted 20 October 2010

Stein DJ, Lydiard RB, Herman BK, Mandel FS. Impact of gastrointestinal symptoms on response to pregabalin in generalized anxiety disorder: results of a six-study combined analysis. *Intern Clin Psychopharmacol*. 2009;24:126-32.

Summary of Product Characteristics (2010): Produktresumé for Lyrica 26. august 2010.



Volz HP, Brassler M. Pregabalin verbessert generalisierte angststörungen unter bedingungen der täglichen praxis. Poster presented at the DGGPN congress in 2008.

Wertheimer AI, Santella TM. Problems using the Defined Daily Dose (DDD) as a statistical basis for drug pricing and reimbursement. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), 2007.

[www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) – priser per 25. januar 2011.

Sendt pr. mail til: [medicintilskud@dkma.dk](mailto:medicintilskud@dkma.dk)

Att.: Til rette vedkommende

Med henvisning til Deres brev dateret 10. januar 2011 om revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N/ N06A (antidepressiva), vil vi gerne fremhæve, at unipolar depression er en almindelig sygdom, som har betydelige konsekvenser for patienterne, og som fører til betydelige forringelse af livskvalitet, både af social og arbejdsmæssige karakterer. Når man vurderer de samfundsmæssige konsekvenser, har depression herudover en betydelig økonomisk indflydelse, både de direkte og indirekte omkostninger af sundheds og social art men også de relative høje og vigtige indirekte omkostninger til f.eks. forsømte arbejdsdage, sygedage, tidlig pension og for tidlig død på grund af selvmord.

Selvom der er brugt mange ressourcer til at udvikle antidepressiva, er der fortsat en del mangler ved de mest almindelige antidepressiva, som anvendes i dag, idet de ofte mangler den overordnede "clinical effectiveness", på grund af manglende effekt og uønskede bivirkninger.

De mest gængse antidepressiva er beskrevet i Sundhedstyrelsens referenceprogram fra nov 2007. Der bliver henvist til referenceprogrammet, som et af de dokumenter, som vil danne grundlag for revurderingen af tilskudsstatus af N06A gruppen. Bemærk venligst, at Valdoxan<sup>®</sup> (agomelatin) fik markedsføringsgodkendelse i marts 2009 og derfor er det antidepressivum ikke omtalt i referenceprogrammet.

I dette komplekse medicinske og sociale område har danske læger haft mulighed for at få en god erfaring med at behandle depression på en ny og anderledes måde ved at målrette behandlingen via den melatonerge virkningsmekanisme, som giver en ny terapeutisk behandlingsmulighed for de depressive patienter.

Udover den antidepressive effekt og virkningen på søvnen, kan Valdoxan, som det første antidepressivum, også tilbyde andre kliniske fordele til de depressive patienter, som tilsammen medfører en god samlet "clinical effectiveness", som resulterer i øget compliance.

For patienterne betyder det en bedre medicinsk behandling, som begrænser dem mindst muligt, social og arbejdsmæssigt. For samfundet, betyder det en bedre kontrol af de direkte omkostninger og færre indirekte omkostninger.

Jeg er til Deres rådighed og kan kontaktes hvis der er spørgsmål til Valdoxan<sup>®</sup> og ovennævnte fra tilskudskomitéen, IRF og medlemmer af de videnskabelige komitéer.

Med venlig hilsen

Philip Van Muylders  
Adm. direktør  
Servier Denmark A/S.