

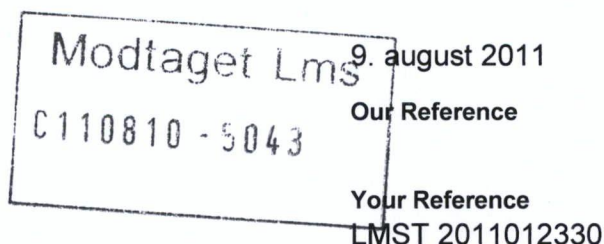
Svar på Lægemiddelstyrelsens høring over Medicintilskudsnævnets indstilling om tilskudsstatus for lægemidler til behandling af depression og angst (lægemidler i ATC-gruppe N06A m.fl.)

- AstraZeneca A/S
- Danmarks Apotekerforening
- Danske Patienter
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Eli Lilly Danmark A/S
- Gruppe af patientforeninger.
- Lundbeck Pharma A/S
- Region Hovedstaden, Psykiatri
- Servier Danmark A/S

Lægemiddelstyrelsen den 19. september 2011

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Att. Elisabeth Thomsen



Vedr.: Partshøring-Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC gruppe N06A, antidepressiva, samt visse lægemidler i ATC gruppe N03A, 05A og N05B til behandling af depression og /eller angst - Indstilling Seroquel Prolong

Med henvisning til Lægemiddelstyrelsens brev dateret 5. maj 2011, hvori Medicintilskudsnævnets indstilling til Lægemiddelstyrelsen af 3.maj er vedlagt for tilskud til blandt andet produkt N05AH04, Seroquel Prolong, depottabletter.

Som det fremgår af medicintilskudsnævnets indstilling, er Seroquel Prolong godkendt som supplerende behandling af depressive episoder hos patienter med unipolar depression (major depression), der har suboptimalt respons på monoterapi med antidepressiva, men produktet anvendes primært til skizofreni og bipolar lidelse. Det foreslås at Seroquel Prolong indstilles til generelt klausuleret tilskud.

Revurderingen omfatter ikke skizofreni og bipolar lidelse med ovenstående produkt, jævnfør medicintilskudsnævnets indstilling side 13 og bilag B side 3, men udelukkende behandling af depression og angst. AstraZeneca mener, at denne revurdering vil have konsekvenser for patienter med skizofreni og bipolar lidelse, og ændrer konkurrencesituationen indenfor skizofreni og bipolar behandling.

Når medicintilskudsnævnet vælger at indstille alle indikationer til klausuleret tilskud, er der i bund og grund ingen differentiering, der berettiger en klausulering, og derfor mener vi at generelt tilskud bør bevares. At tildele klausuleret tilskud til alle indikationer forringer behovet for klausuleret tilskud, som en mulighed for produkter, hvor dette har særlig relevans. Vi vil gøre, hvad vi kan for at informere om korrekt anvendelse af Seroquel Prolong. Der er ingen tvivl om, at Seroquel Prolong kun må anvendes i henhold til gældende produktresumé, og det bliver det, når det har generelt tilskud med de ovenfor anførte indikationer.

Vi mener Seroquel Prolong bliver anvendt på den rigtige måde som supplerende behandling til unipolar depression. Det er kort tid siden at Seroquel Prolong 150 mg blev lanceret til denne indikation, og vi kan indtil videre se et begrænset

9. august 2011

forbrug. Vi forventer derfor at produktet bliver anvendt i overensstemmelse med den godkendte indikation.

Når der skal skrives specielle bemærkninger om tilskud på recepten for Seroquel Prolong hver gang det skal skrives ud, introduceres en risiko for fejl, som apoteket og patienten skal udrede, hvis lægen glemmer at notere dette. Der er ingen grund til at introducere denne fejlrisiko, til gene for både patient, apotek og læge. Revurdering af depressionsprodukterne får hermed en konsekvens for andre patientpopulationer end depressive patienter og ændrer i markedsforholdene, hvilket vel ikke kan være hensigten. I forhold til andre Antipsykotiske produkter i ATCkode N05AH godkendt til skizofreni og bipolar lidelse vil introduktionen af klausulering til Seroquel Prolong have konsekvenser for disse patienter, da ingen andre præparater med denne ATC kode har generelt klausuleret tilskud. Når den godkendte indikationstekst er så klar, som den er i forhold til depressive patient, behøver man ikke give en klausulering, som går ud over en så stor population af patienter med alvorlig sygdom. Ved indførsel af klausulering risikeres:

- At patienten går forgæves på apoteket og ikke får deres behandling
Såfremt patienten kommer til et apotek for at hente sin medicin enten med recept i hånden eller fra receptdatabasen uden angivelse af klausulering til de tre ovennævnte indikationer, beder apoteket patienten gå retur til lægen for at få bekræftelse på klausuleringen, hvis patienten forventer at få tilskud. Skizofreni og bipolare patienter har ikke været vandt til dette. For en bipolar eller skizofrenipatient medfører dette en yderligere risiko for, at patienten dropper ud af behandling, med alvorlige konsekvenser til følge. Patienter med ovennævnte sygdomme lider ofte af kognitive svækkelse, og alt hvad der komplicerer behandlingen øger risikoen for manglende compliance.
- Markedsvilkår ændres for skizofreni og bipolar behandling
Idet speciallægen kun for et enkelt produkt, skal huske at der er klausuleret tilskud ved receptudskrivelsen til skizofrene og bipolare patienter er der en grundlæggende ændring af markedsvilkårene, dette vil skabe ulige konkurrencevilkår.
- Lægen skal ændre adfærd for et bestemt produkt i en gruppe
Det bør sikres, at den enkelte læge får information om ændring til klausuleret tilskud, så patienten ikke kommer i ovenstående situation både i overgangsfasen og for førstegangsudleveringer. Det er ikke tilstrækkeligt at

9. august 2011

informere lægen via hjemmesiden og selskaber. Den enkelte læge skal være opmærksom på tilskudsforholdene for et bestemt produkt i en gruppe af produkter, hvor alle har generelt tilskud, hvilket ikke er hensigtsmæssigt i receptudskrivningssituationen.

På baggrund af de ovenstående forhold mener AstraZeneca ikke, at det er hensigtsmæssigt, at indføre klausuleret tilskud til Seroquel Prolong, men at produktet fortsat bør have generelt tilskud.

Venlig hilsen,
AstraZeneca A/S



Henrik Asmussen
Administrerende direktør

Danmarks Apotekerforening

Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 2
2300 København S

11-08-2011

GHE/GHE/610/00005

Vedr.: Lægemiddelstyrelsens høring over ændring af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N06A, antidepressiva, samt visse lægemidler i ATC-gruppe N03A, N05A og N05B til behandling af depression og/eller angst

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 3. maj 2011 informeret om, at Medicintilskudsnævnet har foretaget en revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N06A, samt visse lægemidler i ATC-grupperne N03A, N05A og N05B.

Nævnet indstiller at en række lægemidler til behandling af depression og/eller angst fratages det generelle tilskud og i stedet tildeles generelt klausuleret tilskud. Lægemidler som pt. har klausuleret tilskud, bevarer denne status, men klausulbetingelserne ændres. I ATC-gruppe N06AA02 bevarer lægemidlerne generelt tilskud, med undtagelse af et enkelt lægemiddelstof (imipramin), der som det eneste i gruppen tildeles generelt klausuleret tilskud.

Apotekerforeningen noterer sig, at der med Medicintilskudsnævnets indstilling lægges op til at en stor gruppe lægemidler ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud. Med denne tilskudsomlægning vil antallet af lægemidler med klausuleret tilskud blive udvidet betragteligt, samtidig med at de gældende klausulbetingelser skærpes væsentligt.

Korrekt brug af klausuleret tilskud er i praksis forbundet med en del udfordringer, som Apotekerforeningen ved flere anledninger har gjort Lægemiddelstyrelsen opmærksom på. Der er dels tale om et økonomisk aspekt, hvor patienterne enten ikke får det tilskud de er berettigede til, eller omvendt uretmæssigt modtager et tilskud.

Lægemiddelstyrelsen lader til at være bekendt med denne problemstilling, jf. meddelelse på styrelsens eget netsted den 13. april 2011: "Brug ordningen med klausuleret tilskud korrekt – det modsatte er misbrug af samfundets penge og sætter patientsikkerheden på spil".

Det har ved tidligere tilskudsomlægninger vist sig, at der efter relativt kort tid har været behov for en ad hoc revurdering, foranlediget af et kraftigt prisfald på enkelte lægemidler, fx i forbindelse med et patentophør. Apotekerforeningen skal derfor opfordre til at Lægemiddelstyrelsen tager oplysninger om kommende patentudløb med i sine overvejelser af Medicintilskudsnævnets indstilling. Det er ikke hensigtsmæssigt at et lægemiddel inden for en kort periode skifter tilskudsstatus flere gange.

Apotekerforeningen skal, på baggrund af erfaringer fra de tidligere tilskudsomlægninger, igen opfordre til at der iværksættes en informationskampagne, hvor alle parter i god tid orienteres om konsekvenserne af omlægningen.

Som en del heraf bør der iværksættes en grundig informationskampagne som rettes mod

receptudstederne, både de praktiserende læger og hospitalslægerne. Kampagnen bør startes i god tid og skal følges op umiddelbart inden ikrafttrædelsen. Kampagnen bør indeholde en opfordring til et særligt fokus på patienter som får dosispakket medicin, idet der pakkes efter løbende ordinationer som er gyldige i op til to år. Samtidig administrerer disse patienter ofte ikke selv deres medicin og de medfølgende informationer, men overlader dette til plejepersonale eller pårørende. Lægemiddelstyrelsen opfordres derfor til at udarbejde passende patientrettet informationsmateriale, som stilles til rådighed for apotekerne.

Det er vores erfaring, at apotekerne i forbindelse med en omlægning løfter en relativ stor informationsopgave over for både læger og patienter, og at apoteket ofte kommer til at fungere som bindeled mellem parterne. Erfaringer fra tidligere omlægninger viser, at det er essentielt at alle berørte parter kan komme i kontakt med hinanden, og Lægemiddelstyrelsen opfordres derfor til at undgå at placere ikrafttrædelsen på et tidspunkt i nær tilknytning til helligdage, ferieperioder og lignende.

Apotekerforeningen indsamler dokumentation for apotekernes merudgifter i forbindelse med en eventuel tilskudsomlægning, med henblik på et eventuelt krav om kompensation.

Med venlig hilsen

Dan Rosenberg Asmussen

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
kko@dkma.dk

11.08.11
ap@dankepatienter.dk

Høringssvar til Medicintilskudsnævnets indstilling til tilskudsstatus for lægemidler til behandling af depression og angst (lægemidler i ATC-gruppe No6A m.fl.)

Danske Patienter takker for muligheden for at kommentere på Medicintilskudsnævnets indstilling. Danske Patienter støtter, at man i det danske sundhedsvæsen bruger lægemidler rationelt, og en gennemgang af lægemidlernes tilskudsstatus findes i denne sammenhæng at være hensigtsmæssig. Danske Patienter finder dog, at det er afgørende at ønsket om at opnå økonomiske besparelser ikke går udover patienterne i form af ringere behandlingseffekt, flere bivirkninger eller ikke behandlingsindikerede tvungne medicinskift, der kan skabe utryghed eller direkte betyde, at patienter frafalder behandlingen. Dette er særlig vigtigt i forhold til behandling af depression og angst, da patientgruppen i forvejen på mange måder er sårbar. Behandlingssvigt og f.eks. frafald fra behandling kan derfor have store konsekvenser, både i forhold til den enkeltes livskvalitet, men også samfundsøkonomisk, da mennesker med depression og angst som bekendt i forvejen har stor risiko for at miste tilknytningen til arbejdsmarkedet.

Det er kritisabelt, at medicintilskudsnævnet i sin indstilling lægger op til, at alle velbehandlede patienter med moderat depression og angst skal flyttes til et billigere SSRI- behandlingsalternativ - medmindre de tidligere har prøvet dette eller helt særlige grunde taler mod et skifte. De særlige grunde kan være, at patienten ikke tåler det eller ikke kan behandles tilstrækkeligt med det billigste præparat. Danske Patienter mener, at alle patienter som udgangspunkt bør behandles med den medicin, de tåler bedst (ikke blot en de tåler), og de bør behandles optimalt (ikke blot tilstrækkeligt).

Nævnets vurdering er, at det vil være ukompliceret for de fleste at skifte præparat, men i praksis vil det være umuligt helt at forudsige, hvilke patienter der ikke tåler et medicinskifte, så derfor vil nogle patienter opleve unødvendige gener (flere bivirkninger, ringere behandlingseffekt, utryghed, manglende compliance f.eks. i form af frafald fra behandling). Det er efter Danske Patienters vurdering ikke rimeligt at udsætte mennesker, der står i en sårbar psykisk situation for dette, alene for en forventet økonomiske besparelse.

For patienter, der skal starte et nyt behandlingsforløb, eller som oplever problemer i forhold til deres nuværende behandling, findes det at være relevant, at der skal vælges det billigste alternativ, hvis effekt og forventede bivirkninger er ens. For patienter, der skal fortsætte medicinbehandling i mange år, kan det overvejes, om man på et for patienten gunstigt tidspunkt kan skifte lægemiddel.

Generelt finder Danske Patienter, at det kan være problematisk, når man i denne type rekommandationer henviser så detaljeret til de økonomiske aspekter af vurderingen, men stort set ikke nævner forskel i antal patienter, der oplever bivirkninger, antal der er velbehandlede på præparatet osv. Der henvises f.eks. til, at nogle præparaters effekt har været omdiskuteret, men det nævnes ikke hvori uenigheden bestod, og hvordan det konkret har påvirket nævnets indstilling.

Danske Patienter finder desuden generelt, at det er vigtigt, at forskellige patientgruppers oplevelser med medicinskift afdækkes systematisk og inddrages som faktor i det skøn der foretages mellem behandlingseffekt, bivirkninger og pris, når der tages stilling til lægemidlernes tilskudsstatus. Såfremt de foreslåede ændringer gennemføres, opfordrer Danske Patienter til, at Lægemiddelstyrelsen overvåger/undersøger, hvilke konsekvenser de ændrede tilskud har for patienter i relation til f.eks. compliance og oplevede bivirkninger.

Danske Patienter tilslutter sig desuden Medicintilskudsnævnets opfordring til, at såfremt ændringerne gennemføres, skal det ske på et tidspunkt, der er hensigtsmæssigt for patienter, læger og apoteker og under hensyntagen til, at patienter og læger får mulighed for at omstille patientens behandling til de billigere, generelt tilskudsberettigede behandlingsalternativer. Perioden skal være tilstrækkelig lang fra varslings til ikrafttrædelse, så nydiagnostiserede patienter ikke startes op på en medicin, de skal flyttes fra, og så medicinen kan ændres ved almindelig receptfornyelse. Der bør udarbejdes relevante og grundige behandlingsvejledninger til læger, og patienter skal sikres al relevant information vedrørende medicinskiftet, herunder mulighed for enkelttilskud, indberetning af bivirkninger og så videre.

Det ville være hensigtsmæssigt, hvis man i en overgangsperiode fortsat gav generelt klausuleret tilskud til de patienter, der allerede er i behandling og ellers skulle skifte præparat.

Med venlig hilsen



Morten Freil
Direktør



Dansk Psykiatrisk Selskab

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

København d. 5.8.11

Høringssvar vedrørende revision af tilskud til lægemidler til behandling af angst og depression

Dansk Psykiatrisk Selskab takker for muligheden for at afgive høringssvar. Selskabet har undervejs i revisionsprocessen sendt indlæg med de faglige synspunkter, det har været væsentligt at tage i betragtning. Dansk Psykiatrisk Selskab finder, at revisionen i høj grad har inddraget disse synspunkter. Revisionen understreger betydningen af, at udskrivelse af lægemidler foregår rationelt, men efterlader den enkelte læge med muligheden for at skifte behandling, når det er relevant, uden at patienten mister retten til tilskud. Endvidere tillader revisionen, at en igangværende behandling kan fortsætte, hvis den samlede kliniske vurdering er, at det vil være forbundet med risiko for tilbagefald, at skifte til et billigere præparat.

Dansk Psykiatrisk Selskab har ikke yderligere kommentarer.

Venlig hilsen

Jeanett Bauer, formand, Dansk Psykiatrisk Selskab

Dansk Psykiatrisk Selskab
www.dpsnet.dk

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

Formand: Jeanett Bauer: jeanett.bauer@gmail.com
Sekretær Susie Brøndum: susie.broendum@regionh.dk



Dansk Psykiatrisk Selskab

Dansk Psykiatrisk Selskab

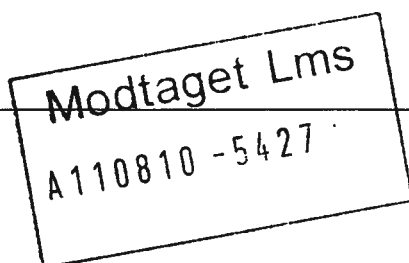
www.dpsnet.dk

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

Formand: Jeanett Bauer: jeanett.bauer@gmail.com

Sekretær Susie Brøndum: susie.broendum@regionh.dk

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S



Eli Lilly Danmark A/S
Lyskær 3E, 2.tv
DK - 2730 Herlev
Tlf. (+45) 4526 6000
Fax (+45) 4526 6001
CVR-nr. 51 61 98 11

Att: Sektionsleder Karen Kolenda

Dato: 9. august 2011

Høringssvar – revurdering af antidepressiva (N06A)

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 5. maj 2011 anmodet om bemærkninger til Medicintilskudsnævnets indstilling i forbindelse med revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N06A, antidepressiva, samt visse lægemidler i ATC-gruppe N03A, N05A og N05B til behandling af depression og/eller angst.

Efter Lillys opfattelse har Medicintilskudsnævnet med sin indstilling fundet en fornuftig balance mellem behovet for at understøtte en rationel og omkostningsbevist lægemiddelbehandling og behovet for i depressionsbehandlingen at have flere behandlingsmuligheder til rådighed. Nævnets indstilling vil således, såfremt den følges af Lægemiddelstyrelsen, understøtte et fortsat rationelt udskrivningsmønster, hvor det også fortsat vil være muligt at tage hensyn til, at patienter reagerer meget forskelligt på forskellige terapeutiske interventioner.

Lilly har ikke yderligere bemærkninger til Medicintilskudsnævnets indstilling.

Venlig hilsen

Eli Lilly Danmark A/S



Hans Lynggaard Jørgensen
Corporate Affairs Manager



Patrik Larsson
Pharma Operations Director

Sektionsleder farmaceut,
Karen Kolenda,
Lægemiddelstyrelsen,
Axel Heides Gade 1, 2300 København S

Odense d. 14.aug.2011

**Høringssvar vedr. Medicintilskuds nævnets indstilling af 3.maj.2011 til
tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst:**

I de relevante patient- og pårørendeorganisationer er vi lettede over Medicintilskudsnævnets afgørelse. Dog under forudsætning af, at der reelt ikke rykkes ved de nuværende regler for tilskud til alle lidelser med angst eller depressionsindikatorer.

Selv med de nuværende regler er der problemer for nogle med at følge den medicinske behandling. Nogle får tilbagefald efter at have skiftet til et kopipræparat. Eller fra en kopi til en anden. Andre afbryder behandlingen, fordi kopimedicinen har en pilleform, der er for svær at synke. Vi er bekendte med, at myndighederne ikke anerkender problemer med kopimedicin, men vi oplever det dagligt.

Som nævnet selv påpeger, er der tale om patienter med ekstrem følsomhed også overfor medicin. Ikke alene koster mentale helbredsproblemer årligt Danmark ca. 55 mia. om året i omkostninger (jnf. Hvidbog fra 2010), men langt de største udgifter er indirekte, og angst- og depressionspatienter tegner sig for hovedparten af udgifterne.

Ikke kun menneskeligt, men også samfundsøkonomisk er det således en dårlig forretning at skære ned på tilskud til antidepressiva og præparater med anden indikation, som har vist sig at være virksomme i angst- og depressionsbehandling.

Venlige hilsener

Bettina Broni, formand for OCD-foreningen

Mia Attle, formand for Angstforeningen

Lise Hogervorst, formand for ODA

Knud Kristensen, formand for SIND

Hanne Tranberg, formand for De9

Karen Margrete Nielsen, formand for DepressionsForeningen

f



Sektionsleder Karen Kolenda
Medicintilskud
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Modtaget Lms

C110027 * 1579

Dato 24. juni 2011

Vor ref PFU/TIN/Arkivnr. 739

Deres ref

Høringssvar – revurdering af antidepressiva (N06A)

Først og fremmest glæder Lundbeck Pharma A/S sig over, at Medicintilskudsnævnet overordnet anbefaler, at det generelle tilskud til de dyrere behandlingsalternativer - der som hovedregel ikke er førstevalg i behandlingen (dvs. lægemidler med indhold af pregabalin, quetiapin, buspiron, imipramin, fluvoxamin, escitalopram, isocarboxazid, reboxetin, agomelatin og duloxetine) - klausuleres til patienter, der ikke kan behandles tilstrækkeligt eller ikke tåler de billigere behandlingsalternativer, og klausuleres til de patienter, hvor lægen efter en samlet klinisk vurdering af patientens mentale tilstand skønner, at et skifte til et lægemiddel med generelt tilskud vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Imidlertid vil Lundbeck Pharma A/S gerne benytte lejligheden til at henlede Medicintilskudsnævnets opmærksomhed på et par forbehold, der giver anledning til bekymring.

Indikationer

Af Medicintilskudsnævnets indstilling af 3. maj 2011 til tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst fremgår det (øverste side 7), at angst defineres som følger:

"Angst beskrives typisk som en ubehagelig tilstand med hjertebanken, uro, rysten, svimmelhed, svedudbrud. Angstlidelser kan inddeles i panikangst, socialfobi, generaliseret angst (GAD), post traumatisk belastningsreaktion (PTSD) og obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD). De enkelte angsttilstande optræder ofte sammen med andre psykiske lidelser fx depression og misbrug..."

Da ikke alle antidepressiva har godkendt samtlige ovenstående indikationer, undrer det os derfor, at der offentligt anbefales brug af præparater til indikationer, som ikke er blevet godkendt af de regulatoriske myndigheder.

Som anbefalingerne lyder i sin nuværende form, antager man a priori, at alle angstlidelser er ens, idet man omtaler "angst" som en generel tilstand uden at skelne mellem de forskellige angsttyper såsom social angst, panikangst, OCD m.v. Hvis produkter med generelt tilskud ikke har den ordinerede indikation, må indikation prioriteres frem for pris, således at kun produkter med den nævnte indikation kan finde anvendelse. Dette princip fremgår jo allerede i diskussionen om anvendelse af antidepressiva til børn/unge og til gravide.

Anbefalingerne kan også medføre, at man med et produkt, som har indgået i mange studier for at få godkendt forskellige indikationer, risikerer, at disse indikationer senere overføres til "lignende produkter", uden at der foreligger godkendt dokumentation herfor. Dette vil i praksis betyde, at hvis der i en gruppe allerede findes en given indikation, kan andre og efterfølgende lægemidler helt automatisk få samme indikation uden overhovedet at have gennemført et eneste studie for den pågældende indikation. Hvis man kan få tilkendt en indikation uden dokumentation, vil der formentligt fremover ikke længere blive gennemført sådanne studier, som er meget bekostelige. Herved går samfundet glip af meget information om ikke bare et givent lægemiddel, men også om den pågældende sygdom. Det kan umuligt være Lægemiddelstyrelsens hensigt.

Sundhedsøkonomiske analyser

Lundbeck Pharma A/S ser gerne, at man i Medicintilskudsnævnets indstilling af 3. maj 2011 til tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst, men også i fremtidige revurderinger, får stadig mere fokus på et givent produkts sundhedsøkonomi ved en given behandling, da depression og angst er psykiske sygdomme, som medfører nedsat livskvalitet for patienterne og deres pårørende, og som forhindrer patienterne i at føre et normalt liv, herunder nedsætter evnen til at klare et job, tage en uddannelse og udføre normale gøremål i hverdagen. Disse omstændigheder medvirker til at gøre depression til en sygdom, der har store socioøkonomiske omkostninger. Hvad der derfor umiddelbart kan anses som en (kortsigtet) besparelse, når der alene tages udgangspunkt i tabletpriisen isoleret set, kan på længere sigt hurtigt vise sig at blive en større omkostning for samfundet i form af behovet for yderligere besøg hos den praktiserende læge eller specialist, hospitalsindlæggelse, sygemelding og tab af arbejdsevne.

Lundbeck Pharma A/S vil gerne i den forbindelse henlede opmærksomheden på Jan Sørensen et al.'s artikel i Nordic Journal of Psychiatry, 61:2, 100-108, "A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care", som tidligere er fremsendt til Lægemiddelstyrelsen. Artiklen konkluderer, at resultaterne af undersøgelsen tyder på, at omkostningseffektiviteten for escitalopram er højere end for (generisk) citalopram og identisk med venlafaxin ved behandling af moderate til svære depressioner i primærsektoren i Danmark. Escitalopram var i alle modeller bedre end citalopram både hvad angår remissionsrater og omkostninger. Escitalopram blev også forbundet med lidt højere remissionsrater og lidt lavere omkostninger sammenlignet med venlafaxin.

Lundbeck Pharma A/S håber, at man i Medicintilskudsnævnets endelige indstilling til tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst vil tage højde for ovenstående forbehold.

Hvis I har spørgsmål til ovenstående eller gerne vil have en yderligere uddybning, er I naturligvis meget velkomne til at kontakte os.

Med venlig hilsen



Per Fussing

Medical adviser, cand. pharm.



Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Medicintilskud

Opgang Opgang 15, 3. sal
Telefon 38646012
Direkte 38646021
Fax 38646010
Mail jens.knud.larsen@regionh.dk
Web www.psykiatri-gentofte.dk

Dato: 26.07.2011

Vedrørende lægemidlet Marplan [isocarboxazid] og bestemmelsen om klausuleret tilskud.

Lægemidlet Marplan anvendes fortrinsvis ved behandlingsrefraktær depression og typisk, når anden antidepressiv behandling svigter. Anden antidepressiv behandling vil almindeligvis omfatte ældre og nyere antidepressiva som fx tricykliske antidepressiva, SSRI antidepressiva og SNRI antidepressiva.

Denne ordinationspraksis er bl.a. nedfældet i:

1. Medicin.dk, hvor det anføres, at anvendelsesområdet er moderat til svær depression, men at anvendelse kun bør finde sted ved manglende respons på anden antidepressiv behandling.
2. Standardsortimentet for antidepressiva, Region Hovedstadens Psykiatri fra 1. august 2010. Her er Marplan placeret i gruppen af antidepressiva, som kun bør anvendes i særlige tilfælde. Det anføres endvidere, at behandling med Marplan er en specialistopgave og at indikationen er behandlingsrefraktær depression.

Klausuleret tilskud betyder som bekendt, at der er tilskud til lægemidlet, såfremt det ordineres til bestemte sygdomme eller persongrupper. For Marplans vedkommende til behandlingsrefraktær depression. Det vil således være den samme personkreds, som Marplan ordineres til, uanset om der er generelt tilskud eller klausuleret tilskud.

Problemet er imidlertid, at reglen om klausuleret tilskud for Marplan meget vel kan tænkes at begrænse anvendelsen. Hvis lægen på recepten glemmer at notere: klausuleret tilskud, står patienten i den kedelige situation, at der efterfølgende skal gøres en indsats for at få tilskuddet tilkendt. Indtil videre eksisterer der ikke ved elektronisk receptudstedelse en "pop-up" funktion, som sikrer, at lægen "husker" at markere for klausuleret tilskud.

Marplan er i et forvejen et truet antidepressivt lægemiddel, hvor en reduceret anvendelse risikerer at føre til produktionsstop. Marplan er et lægemiddel, som meget vanskeligt kan undværes i depressionsbehandlingen, idet en række patienter med behandlingsrefraktær depression uden tilgang til Marplan vil forblive syge.

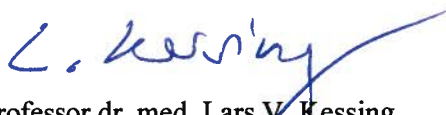
Endelig er anvendelsen af Marplan behæftet med så mange risici for interaktion med andre lægemidler og forbundet med en så streng diæt, at det forekommer usandsynligt, at lægemidlet receptudstedes udover den registrerede indikation: behandlingsrefraktær depression

Det skal således foreslås, at ordination af Marplan indtil videre ikke er undergivet reglen om klausuleret tilskud, men af reglen om generelt tilskud.

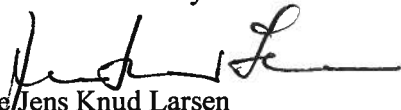
Med venlig hilsen



Professor dr. med. Per Bech
Psykiatrisk Forskningsenhed
Psykiatrisk Center Nordsjælland
Region Hovedstadens Psykiatri



Professor dr. med. Lars V. Kessing
Kompetencecenter for Affektive lidelser
Psykiatrisk Center København
Region Hovedstadens Psykiatri



Overlæge Jens Knud Larsen
Psykiatrisk Center Ballerup, Afdeling Gentofte
Region Hovedstadens Psykiatri

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Modtaget Lms
C110815 - 5266

Frederiksberg, the 15th of August 2011

Subj.: Reimbursement for the N06A-class

We hereby enclose our answer and remarks to the DMA referring to the recommendation from The Reimbursement Committee regarding the N06A-class.

In case of questions to the enclosure, you are of course most welcome to contact us.

Please sign this letter as a confirmation of the receipt of our file.

Best regards,
Servier Danmark A/S



Ingelise Lund Rasmussen
Executive Assistant

Date

Signature from DMA as receipt of the Servier file

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Frederiksberg, 15th of August, 2011

Re: Valdoxan[®]

Reference is made to the Danish Medicines Agency's (DMA) letter asking for our comments not later than 15th of August 2011.

Depression is one of the most important public health problems. Indeed, according to clinical-epidemiological studies, the cumulative lifetime risk for experiencing a depressive disorder is estimated to be between 18 and 24% ¹.

For the individual, depression means significantly reduced quality of life, and inability to function effectively at home and at work. Effective therapy against depression is therefore much needed. From a societal viewpoint depression is costly to treat and the costs for production losses because of sickness absence and lower productivity at work are also high ^{2,3,4,5}.

Although a first episode of depression may occur at any point in life, the vast majority of patients are affected for the first time in early adulthood, or during the reproductive years of life.

About one third of all cases of depression run a recurrent course, and another third a chronic and unremitting course ¹.

Despite the advances that have been made in the treatment of depression over the past 50 years, classic antidepressant treatments the DMA propose for general reimbursement, still have limitations in term of efficacy, onset of action, and tolerability.

Indeed, in a review of the pharmacological mechanisms of action of the major classes of antidepressants, it is described that most of the available antidepressants (TCAs, SSRIs, SNRIs ...) are the result of a monoaminergic approach ⁶.

Table 1 Pharmacological profiles of antidepressants

	Melatonergic		Serotonergic					Noradrenergic		Dopaminergic	Cholinergic	Histaminergic	Glutamatergic
	MT ₁	MT ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	Reuptake inhibition	α1	α2				
TCA			↓	A ⁻	A ⁻		+	A ⁻	A ⁻	+		A ⁻	A ⁻
Fluoxetine			↓		Weak		+		A ⁻	+		A ⁻	
Paroxetine			↓				+		A ⁻	+		A ⁻	
Escitalopram			↓				+						
Venlafaxine			↓				+			+			
Duloxetine			↓				+			+	+		
Mirtazapine				A ⁻	A ⁻	A ⁻			A ⁻				A ⁻
Bupropione										+		+	
Tianeptine													+
Agomelatine	A ⁺	A ⁺			A ⁻								

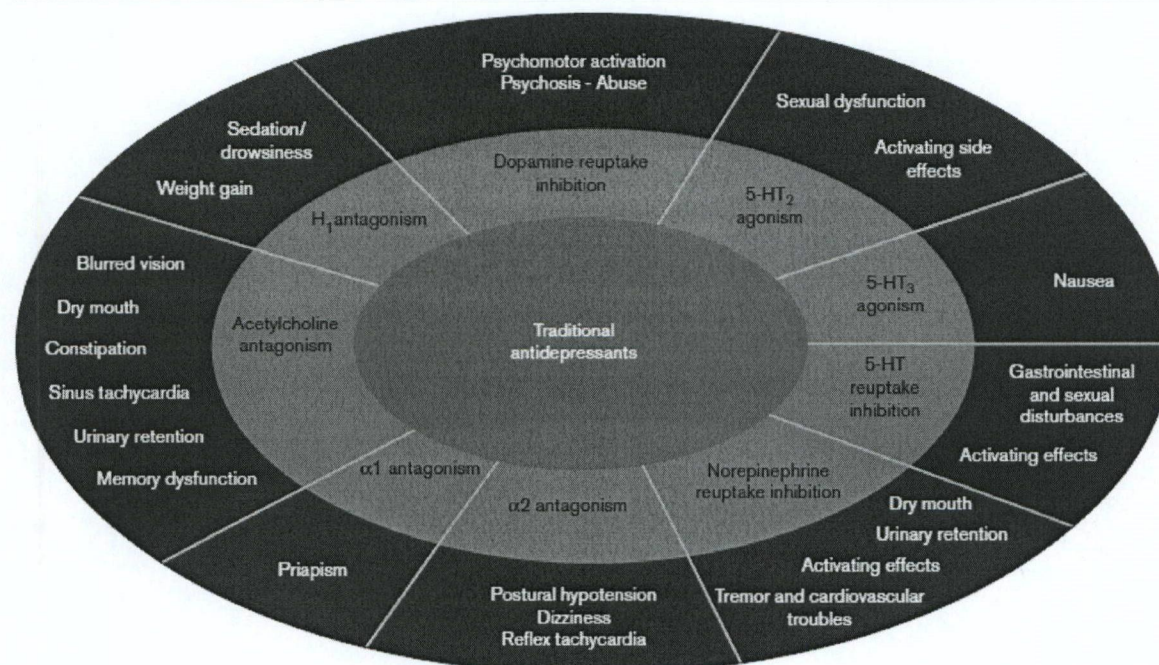
A⁺, agonist; A⁻, antagonist; ↓, desensitization; +, reuptake inhibition; TCA, tricyclic antidepressants.

The receptor profiles of the most representative antidepressants from these classes are described and as shown in table 1 here above, antidepressive drugs exert their effects by influencing the metabolism of neurotransmitters in the CNS, serotonin, norepinephrine and dopamine.

Therefore, most available antidepressants increase extracellular levels of monoamines leading to side effects that are still a problem as they do limit their normal use and therefore their antidepressant efficacy

In the review, the main side effects of traditional antidepressants, according to their mechanism of action, are also depicted⁶.

Fig. 1



Major side effects of traditional antidepressants, according to their mechanism of action.

- TCAs are competitive antagonists at the muscarinic, histaminergic, and α1 and α2 adrenergic receptors, which result in their characteristic side-effect profile including dry mouth, constipation, urinary retention, blurred vision, confusion, and delirium. All TCAs can cause tachycardia, which is one of the most common reasons for stopping them. Weight gain and sexual side effects are also common⁷.

- SSRIs are not devoid of adverse effects.
Sleep disturbances, either insomnia or somnolence have been reported in approximately 25% of patients and, taking SSRIs, sexual dysfunction is the most common side effect of all SSRIs. Indeed, delayed ejaculation, anorgasmia and decreased libido can occur in up to 60% of patients^{7,8}, and the effects continue as long as the drug is taken. Adverse events also include gastrointestinal side effects, constipation, dry mouth and CNS side effects like anxiety, insomnia, sedation and nightmares^{7,9}.
- According to the review, SNRIs provoke a number of adverse effects similar to those of SSRIs. The most common side effects reported with duloxetine and venlafaxine are nausea, dry mouth, dizziness, insomnia and somnolence¹⁰.
Treatment-emergent sexual dysfunction has been reported in at least 30% or more of patients treated with the SSRIs fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline, as well as the dual action SNRI venlafaxine, and in at least 10% of patients receiving citalopram or escitalopram (Kennedy et al, 2001)¹¹. Drug-induced sexual dysfunction appears to be more common in men than in women, even though levels of sexual dysfunction in untreated depressed patients are higher in women than in men (Kennedy et al, 2000)¹⁰. Sexual dysfunction is therefore a very common side effect of currently used anti-depressants and is therefore an important contributor to non-compliance.
Consistent with their pharmacological profile as a reuptake inhibitor of NA, a mean increase in heart rate can be observed with SNRIs and, indeed, treatment with duloxetine and venlafaxine can be associated with increased blood pressure.
Constipation, fatigue, decreased appetite, and sweating are also reported with duloxetine¹⁰.
Initial insomnia, irritability, anxiety, nervousness, and restlessness were also reported. Venlafaxine reduces the overall amount of REM sleep over the night, and delays the first entry into REM sleep¹².
Discontinuation syndrome upon abrupt venlafaxine withdrawal has been reported¹⁴.

Highly simplified, one can say, as mentioned in TLV report from Oct 2010, that the way medicines affect different neurotransmitters appear to have little impact on what effect the drug has on the disease but an effect on what side effect it causes.

Furthermore, people who show a clear treatment response with antidepressant medications continue to experience symptoms like insomnia, researchers at UT Southwestern Medical Center have found after analyzing data from the largest study on the treatment of depression STAR-D.

"Widely used antidepressant medications, while working overall, missed these symptoms.

If patients have persistent residual symptoms, these individuals have a high probability of incomplete recovery," said Dr. Shawn McClintock, lead author of the analysis available in the *Journal of Clinical Psychopharmacology*.

Circadian disturbances in depression

Circadian rhythms are very often disrupted in depression, sleep disorders occurring in over 90% of depressed patients, in particular delayed onset of sleep, reduced latency to rapid eye movement (REM) sleep, alteration in the temporal distribution of REM sleep, multiple nocturnal awakenings, and decreased total sleep time and sleep efficiency^{15,16}.

The consequences of disrupted sleep are manifold. Sleep deprivation is associated with impaired ability to perform tasks such as planning, concentration, movement, and intellectual skills. If maintained over long periods, substandard sleep quality can lead to excessive daytime sleepiness and compromise immune function. Ideally, an antidepressant should improve sleep continuity, assure alertness and reduced fatigue during the day, and achieve a better sequencing of REM sleep and slow-wave sleep (SWS) during the night. First-generation antidepressants (TCA and MAOI) are generally considered to decrease REM sleep, particularly during the first half of the night, and to improve sleep continuity, with a minimal effect on SWS. Second-generation antidepressants also generally reduce REM sleep to some extent, but their effect on sleep continuity is inconsistent and certain SSRIs may even exacerbate sleep disturbance¹⁶.

The article "Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression", just been published in *The Lancet*¹⁷, confirms that "...restoration of normal chronobiology is increasingly

thought to be a marker of effectiveness for antidepressant treatments. Failure to restore normal rhythms is highly predictive of ongoing symptoms or early relapses..."

Therefore, same article concludes that "...agomelatine (which also binds 5-HT_{2C} receptors) has been reported to have clinically significant antidepressant effects. Because of its favorable adverse effect and safety profile and the potential to help to restore circadian function between depressive episodes, this drug might occupy a unique place in the management of some patients with severe depression and other major mood disorders."

Agomelatine: at least as effective as the current antidepressants.

Agomelatine is an innovative antidepressant which resynchronizes circadian rhythms in depressed patients thanks to its unique pharmacological properties.

Agomelatine is a potent MT₁/MT₂ melatonergic receptor agonist with 5-HT_{2C} receptor antagonist properties^{6,18}. Both properties contribute to the antidepressant activity of agomelatine which has been proven, in several animal models of depression and in patients with major depressive disorder.

Early improvement in depressive symptoms during the acute phase of treatment is predictive of subsequent remission, as well as better long-term compliance, which underscores the importance of rapid improvement for long-term outcome in depression.

Unfortunately, nearly half of depressed patients discontinue their antidepressant treatment within the first month mainly because of the lack of rapidly perceived efficacy, in the face of early adverse effects¹⁹.

Agomelatine comparative efficacy in the acute phase of treatment was examined in 4 short-term studies: two 6-week, randomized, double-blind studies comparing agomelatine (25-50 mg/d) with venlafaxine (75-150 mg/d)^{20,21}; a 6 week comparison study of agomelatine (25-50 mg/d) and sertraline (50-100 mg/d)¹⁸; and an 8 week comparison with fluoxetine (20-40 mg/d) in patients with severe depression²³.

After 1 week of treatment, agomelatine was significantly more effective than venlafaxine on the following parameters: CGI-I score and response rate reflecting a better course of improvement with agomelatine²⁰; daytime alertness and the sensation of feeling good (VAS)²⁰; the "getting to sleep" score with a statistical significant difference at week 1 sustained during the 6-week treatment period in both the whole population and the severely depressed subpopulation (HAM-D₂₁ ≥ 25 at inclusion); and quality of sleep, sleep awakenings and integrity of behavior were also significantly improved compared with venlafaxine²⁰.

Moreover, agomelatine was more efficacious than venlafaxine in the sum of the sleep items on the HAM-D scale²⁰.

After 2 weeks, using HAM-D, there were twice as many responders to agomelatine as to sertraline¹⁸. And, after 6/8 weeks of treatment, agomelatine showed superior antidepressant efficacy on HAM-D and/or CGI scales versus venlafaxine, sertraline, and fluoxetine.

The results are confirmed in the meta-analysis of these studies, showing the superior efficacy of agomelatine over the main current SSRIs and SNRIs in treating major depressive disorder, including the most severely depressed patients²⁴.

And concerning severe depressed patients, DMA's reimbursement review also states (page 10) that treatment of severe depression should be treated with either the cheaper SSRIs or dual action products or a tricyclic antidepressant. Here we would like to point out that there are several studies where agomelatine also demonstrates superiority in this group.

The short term efficacy of Valdoxan 25-50 mg was subsequently demonstrated in three positive placebo-controlled studies^{25,26,27}. A pooled analysis of these three studies also showed that the treatment effect was larger in patients with higher baseline severity according to the HAM-D₁₇ scale²⁸. In a relapse study over six months, it was also demonstrated that the risk of relapse was reduced by 54% with a hazard ratio of 0.458 (P = 0.001)

A first randomised, double-blind superiority study (CL3-045), including 515 severely affected patients (severity being defined as a total HAM-D₁₇ score ≥ 25 points and the sum of the items 1+2+5+6+7+8+10+13 ≥ 55%, combined with a CGI-S score ≥ 4 at inclusion), assessed, at flexible doses, the antidepressive efficacy of Valdoxan (25-50 mg/d) versus fluoxetine (20-40 mg/d) after 8 weeks of treatment with a double-blind extension period of 16 weeks²³.

The antidepressive efficacy of Valdoxan in severely-affected patients was demonstrated after 8 weeks by the statistically significant difference of 1.49 points found for the total HAM-D17 score (main criterion of the study) compared to that of patients receiving fluoxetine ($p=0.024$).

The severity of depression is correlated with the magnitude of the disruption and therefore the optimal treatment of this difficult group is mandatory.

Finally, agomelatine showed a significant long-term benefit in preventing relapse compared with placebo: relapse rate at 6 months for agomelatine was less than half (21.7%) that for placebo (46.6%) ($P=0.0001$)²⁵.

By comparing the results of the prevention of relapse study²⁹ of Valdoxan to the data published for venlafaxine³⁰ and duloxetine³¹, the percentage of patients actually continuing their treatment during the sixth month was 16 to 20 points higher for Valdoxan (70%) than for the other two antidepressants (50% and 54%, respectively). After 9 months, the percentage of patients who had continued Valdoxan treatment (61%) was still 10 points higher than that reported for escitalopram (51%)³².

Respect of sexual life – Key for long term use, better remission and less recurrence.

Issues for other antidepressants, such as sleep, sexual function, and freedom from adverse subjective effects have been demonstrated to be largely absent in both the short and long term, leading to superior adherence to treatment with agomelatine in comparison with SSRIs and SNRIs.

As shown in a 12-weeks study conducted versus venlafaxine XR 150 mg, agomelatine has an advantage compared with venlafaxine in the preservation of sexual function²¹. Indeed, in the sexually active full-set population (at baseline), the percentage of subjects reporting sexual deterioration in total scores is 8.2 % for agomelatine compared with 15.2 % for venlafaxine ($p<0.0001$)²¹. The percentage of patients with dysfunction in terms of deterioration of desire is 6 % for agomelatine vs 18.5% for venlafaxine ($p<0.0001$) and in the deterioration of orgasm it is 9.1% for agomelatine vs 18.5% for venlafaxine ($p=0.001$)²¹. These differences remain significant for women as well as for men²¹.

Moreover, in a 8-week study conducted on healthy male volunteers to compare the sexual side effects of agomelatine 25mg or 50mg and paroxetine, 77.3% volunteers on agomelatine 25 mg and 95.2% volunteers on agomelatine 50 mg were free of sexual dysfunction versus 14.3% in the paroxetine group ($p<0.0001$) when this rate was of 91.3% in the placebo group (difference between paroxetine and placebo also statistically significant ($p<0.0001$)³³). Therefore, there is a much lower risk of sexual dysfunction with agomelatine than with paroxetine. This study confirms the better sexual acceptability profile of agomelatine compared with SSRIs.

Adherence to treatment is a key parameter

Adherence to treatment is a key parameter in the proper administration of treatment, an essential factor for obtaining lasting therapeutic efficacy and a better quality to remission.

The association of the antidepressive efficacy of agomelatine with its excellent acceptability to the patient optimizes compliance with this treatment, which constitutes a major step forward from the existing therapeutic arsenal.

Better patient compliance with the agomelatine treatment was observed in the 4 direct comparison studies versus venlafaxine, fluoxetine or sertraline^{20,21,22,23}. The percentage of patients treated with agomelatine who continued their treatment for the 6 months of the study ("completed" patients) was always higher than those of patients treated with venlafaxine, sertraline or fluoxetine, with an overall difference of about 8%^{30,31,32,33}. A metaanalysis of these 4 studies revealed a statistically significant difference of 6.0% ($p=0.016$) in favor of agomelatine compared to the "active comparator" group²⁴. This difference was established after the first month of treatment (with a definitely higher percentage of unscheduled withdrawals in the SSRI and SNRI groups) and which was maintained throughout the 6 months of treatment.

It is also to be mentioned that in the current DMA's reimbursement review defining the proposed access to general reimbursement, primarily the cost of medications seems to be taken into account.

A more complete cost/effectiveness approach might have had to include adverse drug reactions and discontinuation symptoms after stopping treatment known to be cost generators.

Indeed, in a study on adverse drug reactions from selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)³⁴, the following specific adverse drug reactions (constipation, diarrhoea, dyspepsia, nausea, sexual adverse reactions, insomnia, anxiety and headache) were analyzed in terms of disutility and cost.

Botteman et al. estimate that the utility reduction due to insomnia is 0.08095³⁵. Moreover, Sullivan et al. estimate that the utility reduction due to insomnia as an adverse drug reaction in depression is 0.129³⁴. Not to forget mentioning that the cost of sleep disorder per month also consist of a medical appointment with a general practitioner and a prescription drug.

Discontinuation symptoms after stopping treatment have been reported for antidepressants of several pharmacological classes as well³⁶, and are known, as mentioned earlier, to be cost generators. Symptoms observed following discontinuation of TCAs include abdominal pain, anorexia, chills, diaphoresis, diarrhea, fatigue, headache, malaise, myalgia, nausea, vomiting, and weakness³⁷. To minimize these effects, gradual tapering of the TCA dose at the end of the treatment course has become standard practice³⁸.

With regard to the newer antidepressants, the discontinuation syndrome has most often been observed when paroxetine or venlafaxine are stopped abruptly^{38,39}) and both sertraline and paroxetine being associated with significantly more discontinuation symptoms than fluoxetine^{38,40}.

In a study in patients treated with amitriptyline or fluoxetine⁴¹ only 43% of patients had good compliance (over 80% of correct intake), while 29% had partial compliance (50-80% of correct intake) and 29% had poor compliance (less than 50% of correct intake). This is a major problem, as even missing a few days of treatment can result in discontinuation syndromes similar to those observed when treatment is stopped altogether.

A randomized clinical trial concluded that there was an absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine⁴⁰. Taking into account that a study of discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders concluded that discontinuation symptoms for paroxetine and venlafaxine were comparable³⁹.

Agomelatine has side-effects comparable or lower than that of placebo treatment⁴², no discontinuation syndrome⁴³, improves sleep patterns²⁰ and is effective in preventing relapse of depression.

In conclusion

In conclusion and given the complex reality of depression management it is still needed to initiate more appropriate treatments as soon as possible to increase rates of remission and recovery, thus reducing the incidence of depressive episodes and the duration of time spent in depression.

Given the described limits of several generations of antidepressives and findings that overall treatment outcome is also much influenced by the speed of response, acceptability, degree of side effects and adherence,

Servier Denmark request that agomelatine is granted reimbursement as a first choice and priority therapeutic option when patients with sleep disturbances and/or patients with sexual dysfunction on treatment with SSRIs or other antidepressants that the DMA proposed to keep for general reimbursement, are forced to discontinue from previous treatment or are facing worsening of their depression episode²⁵.

Please do not hesitate to contact me if you have any questions concerning the above.

Best regards,
Servier Danmark A/S

A stylized signature in blue ink, appearing to read "P. Van Muylders", is written over the text.

Philip Van Muylders
General Manager

References

1. Wittchen & Jacobi. European Brain Council: Size and burden of Mental Disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacology* 2005; 15(4):357-76
2. Sobocki, P., et al., Resource use and costs associated with patients treated for depression in primary care. *Eur J Health Econ*, 2007; 8 (1):67-76
3. Sobocki, P., et al. Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. *Value Health* 2007; 10(2):153-160.
4. Sobocki, P. et al., Cost of depression in Europe. *J Mental Health Policy Economy* 2006; 9(2): 87-98
5. Sobocki, P., et al. The economic burden of depression in Sweden from 1997 to 2005. *Eur Psychiatry* 2007; 22(3):146-152.
6. Racagni G, Popoli M., *Int Clinical Psychopharmacology* 2010; 25:117-131
7. Masand and Gupta., Long-term effect of newer-generation antidepressants 2002;14(3): 175-182
8. Clayton et al., Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clinical Psychiatry* 2002;63: 357-366
9. Richelson, Interaction of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clinical Psychiatry* 2003;64, Suppl 12: 5-12
10. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000;61:276-281
11. Kennedy SH, Eisfeld BS, Meyer JH, et al. Antidepressants in clinical practice: limitations of assessment methods and drug response. *Hum Psychopharmacology* 2001;16:105-114
12. Schatzberg, Efficacy and tolerability of duloxetine, a novel dual reuptake inhibitor, in treatment of major depressive disorder. *J Clinical Psychiatry* 2003; 64(13): 5-12
13. Wilson and Argyropoulos, Antidepressants and Sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005;65:927-947
14. Fava et al., Emergence of adverse-effects following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997;154(12): 1760-1762
15. Thase ME, Kupfer DJ, Buysse DJ, et al. Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: I. Comparison during acute depressive states. *Biol Psychiatry* 1995;38: 506-515
16. Kupfer DJ. Depression and associated sleep disturbances: patient benefits with Valdoxan®. *Eur Neuropsychopharmacology* 2006;16(Suppl 5): S639-S643
17. Hickie I and Rogers N. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *The Lancet* 2011;378(9791):621-631
18. Summary of Product Characteristics (SPC)
19. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010; 24(6):479-499

20. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant agomelatine: randomized, double blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1723-1732.
21. Kennedy S, Rizvi S, Fulton K and Rasmussen J. A double blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacology* 2008; 28(3):329-333.
22. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle, depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder. A randomized double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(2):109-120
23. Hale A. et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clinical Psychopharmacology* 2010; 25:305-314
24. Kasper S, Hale A, Lemoine P et al. Agomelatine shows superior antidepressant efficacy in a pooled analysis versus venlafaxine, sertraline, fluoxetine, and escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20(3):348
25. Loo et al, Determination of the dose of Valdoxan®, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2c} antagonist in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study; *International Clinical Psychopharmacology* 2002; 17 (5): 239-247
26. Kennedy SH and R Elmsley, Placebo-controlled trial of Valdoxan® in the treatment of Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2006 ; 16 : 93-100
27. Olié JP et Siegfried Kasper, Efficacy of Valdoxan®, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2c} antagonistic properties, in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2007; 10(5): 661-673
28. Montgomery SA et al, Severe depression and anti-depressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on Valdoxan®, *International Clinical Psychopharmacology* 2007; 22 (5): 283-291
29. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clinical Psychiatry* 2009; 70(8):1128-1137
30. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Research* 2004; 38(3): 249-257
31. Perahia et al, Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: Double blind placebo controlled study. *Br J Psychiatry* 2006;188: 346-353
32. Rapaport et al, Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 44-49
33. Montejo AL, Prieto N, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacology* 2010; 24(1):111-120

34. Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. (2004). A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs* 2004; 18(13):911-32.
35. Botteman MF, Ozminkowski RJ, Wang S, Pashos CL, Schaefer K, Foley DJ. (2007). Cost effectiveness of long-term treatment with eszopiclone for primary insomnia in adults: a decision analytical model. *CNS Drugs* 2007; 21(4):319-34.
36. Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacology* 2007; 10(1):73-84.
37. Lejoyeux M, Adès J, Mourad I, et al. Antidepressant withdrawal syndrome: recognition, prevention and management. *CNS Drugs* 1996; 278-292
38. Rosenbaum JF et al, Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biological Psychiatry* 1998; 15;44(2): 77-87
39. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacology* 2004; 19(5):271-80
40. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000;176: 363-368.
41. Demyttenaere K, Van Ganse E, Gregoire J, et al; Belgian Compliance Study group. Compliance in depressed patients treated with fluoxetine or amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacology* 1998;13: 11-17.
42. Pandi-Perumal, S.R., et al., Could agomelatine be the ideal antidepressant? *Expert Rev Neurotherapy* 2006; 6(11):1595-1608.
43. Rouillon, F., Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clinical Psychopharmacology* 2006; 21 (Suppl 1):31-35.