

# Vem behöver Cipralex och varför?

Cipralex, ett nytt antidepressivum av typen selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), tillverkas av H Lundbeck AB. Av den vetenskapliga dokumentationen att döma är Cipralex ett läkemedel som sjukvården lätt kan undvara, eftersom det är i det närmaste identiskt med företagets storsäljare Cipramil. För företaget är Cipralex kanske livsviktigt, ty patenten på Cipramil går ut, varför det behövs en patentskyddad ersättare, så att priset kan hållas uppe.

HANS BENDZ

överläkare, Universitetssjukhuset i Lund  
bendz@bredband.net

■ Lundbecks huvudsakliga inkomstkälla är Cipramil. Konkurrens och prispress väntar, när patentskyddet nu är borta. En analys utförd av det internationella finanshuset JP Morgan skall ha visat att generisk konkurrens kan halvera priset på Cipramil [1]. Om läkarkåren väljer att i stället skriva ut Cipralex kommer ingen prispress till stånd under patentets tio giltighetsår. Generiskt Cipramil är redan nu 30 procent billigare.

## Reklamkampanj i höstas

Redan i höstas startade företaget en intensiv reklamkampanj för Cipralex. Nu inbjuder man till ett s k lanserings-symposium på Chinateatern i Stockholm den 16 maj 2002. I inbjudan har man formulerat följande frågor: »Vad skiljer Cipralex från Cipramil? Effekt? Tillslagstid? Biverkningar?»

Jag skall här, med stöd av det vetenskapliga material som företaget på förfrågan tillställt mig (»Escitalopram poster highlights«), ge mina egna svar på dessa frågor. Det rör sig om material från 21 posterpresentationer, av vilka jag utnyttjat 15.

Mig veterligt har hittills bara ett vetenskapligt arbete – en djurstudie – publicerats i fullständig form i en vetenskaplig tidskrift [2].

## Cipralex = Cipramil minus nästan ingenting

Cipralex (S-citalopram) är den renframställda aktiva komponenten av Cipramil (S+R-citalopram). Denna för Cipralex och Cipramil gemensamma komponent är en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Cipralex är dubbelt så potent som Cipramil, beroende på att Cipralexmolekylen utgör hälften av Cipramilmolekylens massa. De båda preparaten har blivit föremål för omfattande screening avseende effekt på över 140 olika receptorer [3], och man har studerat hur de reducerade serotonerga

cellers aktivitet genom sin effekt på 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptorer [4].

## Djurstudier

Man har använt sig av olika varianter på en djurmodell för att predicera antidepressiv och anxiolytisk effekt. Modellen bygger på att råttor som utsätts för olika former av stress [5-9] uppvisar beteendeförändringar som kan mildras genom behandling med antidepressiva.

I depressionsmodellerna hade Cipralexbehandling efter 1 vecka lett till en påtaglig beteendeförändring i normaliserande riktning [8]. I en jämförelse mellan Cipralex, Efexor (venlafaxin) och Fontex (fluoxetin) [7] drog författarna slutsatsen att Cipralex hade en snabbare (1 dag) insättande antidepressiv effekt än Efexor (2 dagar) och Fontex (5 dagar). I en annan studie [6] drogs samma slutsats för Cipralex (1 veckas effektlagens) i förhållande till Tofranil (imipramin, ett tricykliskt antidepressivum; 3 å 4 veckors effektlagens).

Slutsatserna ter sig rimliga utom för Efexor, där det är fråga om en uppenbar övertolkning till förmån för Cipralex. Efexorkurvan pekade uppåt redan efter 1 dag, men skillnaden mot kontrollerna blev inte statistiskt signifikant förrän efter 2 dagar. I djurmodeller avsedda att predicera anxiolytisk effekt [9] hade Cipralex en tydlig normaliserande effekt på djurens beteende.

## Kliniska studier

I tre studier jämfördes Cipralex med placebo [10-12]. Patienternas depressionsgrad var 22-40 poäng (inklusionskriterium) på den 60-gradiga Montgomery-Åsbergskalan (MADRS), som var huvudinstrumentet för skattning av depressionsgraden. Cipralex var bättre än placebo.

Tre randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier på deprimerade primärvårdspatienter sammanfattas av Gorman [13], medan effekten på ångest presenteras i en separat poster [14]. Två studier med flexibel dosering samman-

fattas av Travedi och Lepola [15]. Alla studierna löpte över 8 veckor. MADRS var huvudinstrumentet. Patienternas depressionsgrad var i genomsnitt cirka 29 poäng = medelsvår depression. Man använde sig även av Hamilton Depression Rating Scale (HAMD). Ångest skattades med Hamilton Anxiety Scale (HAMA), men ångest ingår också som delpost i MADRS och i HAMD. Dessutom har ett omfattande databasmaterial utnyttjats för att jämföra förekomsten av »adverse events« bland patienter behandlade med Cipralex och Cipramil [16]. Där sågs inga skillnader.

Både Cipralex och Cipramil var effektivare än placebo. Resultaten för de båda preparaten är påfallande lika vare sig man ser på antidepressiv effekt, anslagstid eller »adverse events«. I alla studierna var placeboeffekten kraftig och den slutliga skillnaden mellan placebo och aktiv substans efter 8 veckors behandling blygsamma cirka 3-5 poäng på MADRS-skalan. Deprimerade patienter erhöll ångestlindring av både Cipralex och Cipramil [14]. Effekten specificeras för Cipralex som dosrelaterad. Ett stapeldiagram tycks styrka påståendet, men skillnaderna är små mellan 10 mg och 20 mg per dygn, och inga statistiska jämförelsedata lämnas. Man påstår också att »Escitalopram improves anxiety symptoms faster than citalopram« och stöder sig på delposten »inner tension« ur MADRS. Skillnaden mellan placebo och escitalopram (Cipralex) blev signifikant redan efter 1 vecka, mot 4 veckor

*Tillverkaren betonar att Cipralex är en »superselektiv« serotoninupptagshämmare, mer potent in vivo än andra SSRI-preparat. Men man har inte visat att denna »superselektivitet« resulterat i någon klinisk skillnad mot Cipramil.*

för citalopram (Cipramil). Det framgår inte – men verkar osannolikt – att studierna avsåg att jämföra just den delposten. Inga uppgifter lämnas om motsvarande resultat på HAMA eller på delposterna för ångest i HAMD.

### Kommentarer

Resultaten från råttstudierna kan inte extrapoleras till människa. De kliniska studierna visade att Cipralex (S-citalopram) och Citalopram (S+R-citalopram) var likvärdiga, vilket var att vänta med två näst intill identiska preparat. Cipralex kan betraktas som Cipramil befriat från en inaktiv barlast (R-citalopram).

Tillverkaren hävdar att Cipralex har snabbare anslag än Cipramil [13-15], men sättet att tolka statistiken är vilseledande. De aktiva substanserna måste jämföras direkt, men den jämförelsen saknas i presentationerna. Med blotta ögat ser man att kurvorna ligger mycket nära varandra. Det är inte heller godtagbart att välja ut och presentera en statistiskt signifikant delpost ur en skattningskala och lägga den till grund för ett generellt påstående om snabb ångestlindring.

Tillverkaren betonar att Cipralex är en »superselektiv« serotoninupptagshämmare, mer potent in vivo än andra SSRI-preparat [17]. Men man har inte visat att denna »superselektivitet« resulterat i någon klinisk skillnad mot Cipramil. Den enda säkerställda kliniska skillnaden jag kan se mellan Cipralex och Cipramil i föreliggande material är att patienterna får i sig 10–20 mg substans per dag i stället för 20–40 mg, och det är naturligtvis en i sammanhanget meningslös skillnad. Mina slutsatser överensstämmer med Läkemedelsverkets [18].

\*

Deklaration om potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jag har inga bindningar av personlig, professionell eller kommersiell art till H Lundbeck AB eller någon av dess konkurrenter.

### Referenser

1. Carlsen C, Jensen H. Skæbnens tid for Lundbeck. *Ingeniøren* 2002;9:12-3.
2. Montgomery SA, Loft H, Sánchez C, Reines EH, Papp M. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): Clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol* 2001;88:282-6.
3. Sánchez C, Brennum LT. Escitalopram is a highly selective and potent serotonine reuptake inhibitor. In vitro studies. Poster presented at the Scandinavian College of Neuropsychopharmacology (SCNP) 1st Annual Meeting, April 18–21, 2001, Juan les Pins, France.
4. Bergqvist PBF, Sánchez C. Escitalopram mediates the pharmacological activity of

citalopram. In vivo studies. Poster presented at the Scandinavian College of Neuropsychopharmacology (SCNP) 1st Annual Meeting, April 18–21, 2001, Juan les Pins, France.

5. Sánchez C, Hogg S. The antidepressant effect of citalopram resides in the S-enantiomer (Lu 26-054). Poster presented at the Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU), May 30–June 2, 2000, Boca Raton, FL, USA.
6. Papp M, Sánchez C. Escitalopram: potent and rapid in chronic mild stress model of depression. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), May 2001, New Orleans, FL, USA.
7. Mitchell PJ, Hogg S. Behavioral effects of escitalopram predict rapid antidepressant activity. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), May 2001, New Orleans, FL, USA.
8. Sánchez C, Papp M. Escitalopram has potent and rapid effect in chronic mild stress model of depression in rats. Poster presented at the 2nd International Forum on Mood and Anxiety Disorders (IFMAD), Nov 28–Dec 1, 2001, Monte Carlo, Monaco.
9. Sánchez C. Escitalopram has potent anxiolytic effects in rodent anxiety models. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), May 2001, New Orleans, FL, USA.
10. Wade A, Lemming O, Hedegaard KB. Depression in primary care: escitalopram is efficacious and well tolerated. Poster presented at the Scandinavian College of Neuropsychopharmacology (SCNP) 1st Annual Meeting, April 18–21, 2001, Juan les Pins, France.
11. Lepola U, Loft H, Reines EH. Escitalopram is efficacious and well tolerated for the treatment of depression in primary care. Poster presented at the Scandinavian College of Neuropsychopharmacology (SCNP) 1st Annual Meeting, April 18–21, 2001, Juan les Pins, France.
12. Montgomery SA, Loft H, Reines EH. Escitalopram 10 mg/day is an effective antidepressant in primary care. Poster presented at the Scandinavian College of Neuropsychopharmacology (SCNP) 1st Annual Meeting, April 18–21, 2001, Juan les Pins, France.
13. Gorman J. Comparison of efficacy in placebo-controlled trials of escitalopram and citalopram. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), May 2001, New Orleans, FL, USA.
14. Lydiard B. Effects of escitalopram on anxiety symptoms in depression. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), May 2001, New Orleans, FL, USA.
15. Trivedi M, Lepola U. Flexible-dose experience with escitalopram in the treatment of major depressive disorder. Poster presented at the annual meeting of The American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Dec 9–13, 2001, Waikoloa Village, Hawaii.
16. Hakkarainen H, Reines EH. Escitalopram and citalopram: safety comparison. Poster presented at the 7th World Congress of Biological Psychiatry (WCBP), July 1–6, 2001, Berlin, Germany.
17. Sánchez C. Escitalopram, a super selective serotonine reuptake inhibitor. Poster presented at the 2nd International Forum on Mood and Anxiety Disorders (IFMAD), Nov 28–Dec 1, 2001, Monte Carlo, Monaco.
18. Läkemedelsverket. Information från Läkemedelsverket 2002;13:71-2.

### Replik:

## Patienterna har nytta av Cipralex

Hans Bendz frågar i sitt inlägg vem som behöver Cipralex och varför. Svaret är naturligtvis att det är patienter med depression och ångest som har nytta av Cipralex.

LARS DJÄRV  
medicinsk chef, H Lundbeck AB

HANS ERIKSSON  
leg läkare, med dr, medical adviser,  
H Lundbeck A/S

|| Lundbeck har genom de senaste 50 åren varit aktivt i utvecklingen av nya läkemedel med syfte att förbättra behandlingen av psykiatriska sjukdomar, bland annat depression. Denna utveckling sker inte alltid som stora genombrott, utan som för många andra sjukdomar genom gradvisa förbättringar av behandlings-

metoderna. När Cipramil och andra serotoninåterupptagshämmare (SSRI) introducerades för över 10 år sedan var det många som menade att de existerande tricykliska antidepressiva var fullt tillräckliga. Historien har sedan visat något helt annat. Från flera håll har det påpekats att introduktionen av SSRI har varit en bidragande orsak till att självmordsfrekvensen har fallit i Sverige under samma tidsperiod.

### Vidareutveckling av Cipramil

Cipralex är en vidareutveckling av Cipramil. Den serotoninåterupptagshäm-

*I de kliniska undersökningarna visade Cipralext genomgående konsistent bättre effekt än placebo i tre av fyra undersökningar, vilket i sig själv är ett anmärkningsvärt resultat, då i genomsnitt varannan studie med antidepressiva misslyckas med att visa skillnad mot placebo.*

mande effekten ligger i S-enantiomeren (escitalopram). Läkemedelsmyndigheter såväl i Europa som i USA anser det angeläget att utveckla och ersätta racemiska blandningar av läkemedel med de rena aktiva enantiomererna då detta är möjligt. I samband med registreringen av Cipramil i Sverige uttryckte Läkemedelsverket önskemål om att enantiomeren skulle introduceras när detta var möjligt. Cipralext är godkänt i Sverige och läkemedlet kommer att introduceras nu i maj månad. Priset för Cipralext är oförändrat jämfört med motsvarande dos av Cipramil.

**Överens om tolkningarna**

Vi noterar att Hans Bendz är överens i tolkningen av slutsatserna från farmakologiska djurmodeller för antidepressiva och ångestrelaterade effekter. Det är riktigt som Bendz påpekar att en snabbare effekt kunnat visas gentemot Eflexor och Fontex samt Tofranil. Det är emellertid inte riktigt att det skulle vara frågan om någon övertolkning av resultaten till förmån för Cipralext. Det är tydligt att en snabbare effekt uppnåddes i de Cipralextbehandlade djuren.

**Kliniska undersökningarna**

I de kliniska undersökningarna visade Cipralext genomgående konsistent bättre effekt än placebo i tre av fyra undersökningar [1], vilket i sig själv är ett anmärkningsvärt resultat, då i genomsnitt varannan studie med antidepressiva misslyckas med att visa skillnad mot placebo. Separationen från placebo var

signifikant redan efter 1–2 veckor i studierna; också detta är ett intressant resultat, som inte tidigare har setts med Cipramil. Det är viktigt att påpeka att undersökningarna avsåg att visa effekt mot placebo, vilket är ett krav i registreringsstudier, och att studierna är utförda i öppen vård, vilket är ytterst sällsynt för depressionsstudier.

I en nyligen publicerad samlad analys av de tre studier där Cipramil ingick som referenspreparat noterades en signifikant skillnad till fördel för Cipralext på det primära effektmåttet, förändring i MADRS-poäng. Vidare iaktogs signifikant separation från placebo tidigare för Cipralext (från vecka 1) än för Cipramil (från vecka 6) [2].

**Kliniskt relevant skillnad**

Skillnaden på 3 till 5 poäng på MADRS mellan placebo och aktivt läkemedel är inte, som Hans Bendz skriver, »blygsam«. Detta är en kliniskt relevant skillnad, i synnerhet med tanke på depressionens svårighetsgrad och den placebo-effekt som normalt ses vid studier i öppen vård. Ångest utgör en väsentlig del av det depressiva syndromet. Det är därför viktigt att analysera effekten på denna komponent när man bedömer ett antidepressivt läkemedel. Delposten »inner tension« i MADRS har relevans för värdering av detta symptom.

**Framtida perspektiv**

Resultat från djurfarmakologiska undersökningar kan självklart inte okritiskt extrapoleras till situationen hos människa. Det resultat som påvisas är dock så pass anmärkningsvärt att det är angeläget att gå vidare i fortsatta kliniska undersökningar för att se om escitalopram givet ensamt kan ha egenskaper som är till ytterligare gagn för behandlingen av patienter med depression. Framtida undersökningar kommer att ge möjlighet att klarlägga denna fråga.

Svaret på Hans Bendz fråga: »Vem behöver Cipralext, och varför?« är således: »Patienter med depression.«

**Referenser**

1. Läkemedelsmonografi Cipralext. Läkemedelsverket [2002-04-17]. URL: www.mpa.se
2. Gorman J. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials, CNS Spectrums 2002;7(Suppl 1):40-4.