



## Selskabsmeddelelse

### Nyt studie viser en forbedring af den kognitive funktion hos voksne patienter, som tager Brintellix® (vortioxetine) mod svær depression

- Resultaterne fra FOCUS-studiet blev præsenteret på ACNP konferencen i USA og viste, at Brintellix 10 mg og 20 mg førte til en statistisk signifikant forbedring af den kognitive funktion målt ved DSST og RAVLT sammenlignet med placebo
- Resultaterne fra FOCUS-studiet viste en forbedring af den kognitive funktion målt på primære parametre som f.eks. eksekutiv funktion, opmærksomhed, indlæring og hukommelse
- I samme studie medførte Brintellix 10 mg og 20 mg en signifikant forbedring af de depressive symptomer målt ved MADRS-skalaen og med indikation af dosis-respons
- Svær depression er en af de førende årsager til invaliditet<sup>i</sup>. WHO estimerer, at depression i år 2030 vil blive den hyppigste årsag til invaliditet<sup>ii</sup>.
- Kognitiv svækkelse er veldokumenteret i de forskellige faser af depression og spiller en vigtig rolle i den funktionelle helbredelse

**Valby, Danmark, 10. december 2013** - H. Lundbeck A/S (Lundbeck) har i dag offentliggjort resultater fra et nyt studie<sup>iii</sup> (FOCUS), som viser, at Brintellix (vortioxetine) 10 mg og 20 mg opfyldte det primære effektmål om at påvise superioritet over for placebo i en samlet score fra to tests, Digit Symbol Substitution Test (DSST) og Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), hvor man måler den kognitive funktion hos voksne patienter med svær depression<sup>iv</sup>. I dette studie forbedrede Brintellix en række kognitive parametre som f.eks. eksekutiv funktion, hjernens bearbejdsningstid, opmærksomhed. Disse data blev præsenteret på det 52. årsmøde i American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) i Hollywood, Florida, USA.

FOCUS, et globalt otte-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppe-studie med fast dosis, evaluerede behandlingseffekten af Brintellix på den kognitive funktion og depression på tværs af tre grupper på i alt ca. 600 patienter med svær depression i alderen 18-65 år. Den kognitive funktionsevne blev målt i en række validerede tests, hvor man vurderede ændringer fra udgangspunktet til uge 8 på specifikke kognitive parametre, som vides at være svækket i forbindelse med depression, herunder eksekutiv funktion, hjernens bearbejdningsstid, opmærksomhed og hukommelse.

Målt på studiets primære effektmål viste Brintellix 10 mg og 20 mg en statistisk signifikant forbedring af den kognitive funktion over for placebo (henholdsvis 0,36 og 0,33,  $p < 0,0001$ )<sup>iv</sup>, målt ved en samlet score fra to validerede neuropsykologiske tests – DSST og RAVLT. Forbedringen i kognitive præstationer viste at omfatte en direkte virkning af Brintellix og var ikke alene på grund af forbedring i depressive symptomer (MADRS score). Undersøgelsen viste også signifikante forbedringer i kognitive symptomer

for både Brintellix 10 mg og 20 mg vurderet på et patient-rapporteret resultat-spørgeskema (PDQ), som understøtter den kliniske relevans af resultaterne i de neuropsykologiske tests.

De hyppigst observerede bivirkninger hos de patienter, der blev behandlet med Brintellix (forekomst  $\geq 5$  %), var kvalme (4,1 %, 16,4 % og 20,8 %) og hovedpine (7,1 %, 8,2 % og 12,6 %) for henholdsvis placebo, Brintellix 10 mg og 20 mg. Samlet set var den hyppigste primære årsag til patienter frafald af studiet som følge af bivirkninger, herunder placebo (4,1 %), Brintellix 10 mg (3,6 %) og Brintellix 20 mg (5,3 %)<sup>iv</sup>.

*“Neuropsykologiske tests er kraftige indikatorer for den kognitive funktion men anvendes ikke rutinemæssigt i hverdagens travle lægepraksis, så det er lige så vigtigt at forstå, hvordan patienterne rapporterer de ændringer i den kognitive funktion, som de oplever,”* forklarer Dr. Roger McIntyre, professor i psykiatri og farmakologi på University of Toronto. *“Vi er glade for, at Brintellix ikke blot viste en forbedring af den kognitive funktionsevne hos patienter med svær depression baseret på de neuropsykologiske tests, men at patienterne også selv rapporterede mærkbare forbedringer af deres kognitive symptomer.”*

*“Ud over de emotionelle symptomer forbundet med depression oplever patienter med depression også ofte en række kognitive symptomer, herunder en svækket evne til at tænke, koncentrere sig eller træffe beslutninger, som kan påvirke deres arbejds-, studie- og familieliv,”* udtaler Dr. McIntyre. *“Med henblik på at opnå fuld remission af sygdommen er det fortsat en stor udfordring at reducere udbredte symptomer ud over humøret, herunder symptomer forbundet med kognition. Det er nødvendigt at foretage yderligere studier for at bekræfte disse fund, men det er yderst opmuntrende at have fået en ny behandlingsmulighed, som kan adressere en dimension af depression, som ikke blot er med til at forårsage funktionel svækkelse (f.eks. arbejdsydelse og fremmøde) men også et parameter, som er tæt forbundet med patienternes rapporterede livskvalitet og følelse af at være sig selv igen.”*

Brintellix er et nyt lægemiddel, som for nylig blev godkendt af de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) til behandling af voksne patienter med svær depression. og fik en anbefaling i oktober 2013 om godkendelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) under Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af voksne patienter med svære depressive episoder.

### **FOCUS-studiet bygger videre på den etablerede effekt- og tolerabilitetsprofil for Brintellix**

Brintellix 10 mg og 20 mg forbedrede signifikant de depressive symptomer målt ved den traditionelle MADRS-skala og med indikation af et dosisrespons (henholdsvis -4,7 og -6,7,  $p < 0,0001$ , MMRM ANCOVA)<sup>iv</sup>. Studiet bekræftede, at Brintellix har en god sikkerheds- og tolerabilitetsprofil og generelt er veltoleret.

Disse fund understøtter endvidere tidligere rapporterede kliniske data, som viser, at Brintellix forbedrede den kognitive formåen hos ældre patienter med svær depression, som første gang blev præsenteret på 2012-årsmødet i American Psychiatric Association<sup>v</sup>. Disse data bygger desuden på præklinisk in-vivo-evidens, som viser, at tegnene på kognitiv forbedring med Brintellix kan understøttes af stoffets farmakologiske profil, som har vist positive virkninger på kognition i dyremodeller via forbedret neurotransmission og synaptisk plasticitet i områder af hjernen, som er kritiske for den kognitive

funktion. Det er imidlertid fortsat uklart, hvordan de enkelte targets præcist bidrager til den observerede farmakodynamiske profil, og man skal være forsigtig med at ekstrapolere data fra dyremodeller direkte til mennesker.

### Om kognitiv funktion i svær depression

Kognitiv svækkelse som følge af svær depression er veldokumenteret i de forskellige faser af depression og spiller en vigtig rolle i den funktionelle helbredelse af depression<sup>vi</sup>. Man har indtil for nylig ment, at den kognitive evne genetableres, efterhånden som humørsymptomerne på depression forbedres<sup>vii</sup>. Dette supporteres af en række studier som har vist, at daglig funktionalitet, herunder arbejds- og familieliv, ofte forbliver svækket selv i remissionsfaserne<sup>viii</sup>.

Endvidere tyder forskning på, at der er en række forskellige faktorer, der kan forklare, hvorfor en forbedring af de depressionsrelaterede symptomer ikke også fører til en forbedring af den daglige funktionalitet<sup>v</sup>. Disse relaterede faktorer omfatter residualsymptomer, følgesygdomme, fejl diagnose og langvarig kognitiv svækkelse<sup>ix</sup>.

Kognition defineres som en gruppe psykiske processer, defineret som evnen til at tilegne sig viden og forståelse gennem tankevirksomhed, erfaring og sanser. De kan ses som bestående af en række parametre som f.eks. opmærksomhed, hukommelse, sprogproduktion og -forståelse, indlæring, ræsonnement, problemløsning og beslutningstagning. De to tests, som normalt anvendes i kliniske studier i depression til at måle en forbedring af disse primære parametre, er DSST og RAVLT. DSST er en samlet test, som evaluerer eksekutiv funktion, opmærksomhed og indlæringshastighed. RAVLT vurderer verbal indlæring og hukommelse.

### Om Brintellix (vortioxetine)

Vortioxetine har en virkningsmekanisme, som menes at være forbundet med stoffets direkte modulering af serotonerg receptoraktivitet og hæmning af serotonin (5-HT)-transporteren. Ikke-kliniske data viser, at vortioxetine er en 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, og 5-HT<sub>1D</sub> receptorantagonist, 5-HT<sub>1B</sub> partiel receptoragonist, 5-HT<sub>1A</sub> receptoragonist og hæmmer af 5-HT transportere, hvilket fører til modulering af neurotransmission i en række systemer, primært serotonin- og sandsynligvis også noradrenalin-, dopamin-, histamin-, acetylkolin-, GABA- og glutamatsystemerne. Den multimodale aktivitet menes at være ansvarlig for den antidepressive og angstdæmpende virkning samt forbedringen af den kognitive funktion, indlæring og hukommelse, som er observeret med Brintellix i ikke-kliniske studier. Det er imidlertid fortsat uklart, hvordan de enkelte targets præcist bidrager til den observerede farmakodynamiske profil, og man skal være forsigtig med at ekstrapolere data fra dyremodeller direkte til mennesker.

WHO har udstedt en ny ATC-kode (anatomisk terapeutisk kemisk) til Brintellix, som implementeres i 2014.

Brintellix er opdaget af Lundbecks forskere i København, Danmark.



## Lundbeck kontakt

Investorer:

Palle Holm Olesen  
Chief Specialist, Head of Investor Relations  
PALO@lundbeck.com  
+45 36 43 24 26

Jens Høyer  
Investor Relations Officer  
JSHR@lundbeck.com  
+45 36 43 33 86

Presse:

Mads Kronborg  
Media Relations Manager  
MAVK@lundbeck.com  
+45 36 43 30 00

## Om Lundbeck

H. Lundbeck A/S (LUN.CO, LUN DC, HLUYY) er et globalt farmaceutisk selskab, som er specialiseret i hjernesygdomme. I mere end 50 år har vi været en af de førende aktører inden for forskning i hjernesygdomme. Vores udvikling og distribution af nyskabende behandlinger gør fortsat en forskel for mennesker med hjernesygdomme. Vores primære fokusområder er alkoholafhængighed, Alzheimers sygdom, depression/angst, epilepsi, Huntingtons sygdom, Parkinsons sygdom, skizofreni og slagtilfælde.

Vi beskæftiger 5.800 medarbejdere i 57 lande, som arbejder i hele værdikæden lige fra forskning og udvikling til produktion, markedsføring og salg, og de er engageret i at forbedre livskvaliteten for mennesker, der lider af hjernesygdomme. Vores udviklingsportefølje består af flere udviklingsprogrammer i den sene fase, og vores produkter er tilgængelige i over 100 lande. Vi har forskningscentre i Kina, Danmark og USA og produktionsfaciliteter i Kina, Danmark, Frankrig, Italien og Mexico. Lundbeck omsatte for ca. DKK 15 mia. i 2012 (EUR 2 mia. eller USD 2,6 mia.).

Lundbecks aktier er noteret på fondsbørsen i København under symbolet "LUN". Lundbeck har et såkaldt sponsoreret ADR-program, som er noteret i USA (OTC) under symbolet "HLUYY". For yderligere oplysninger henviser vi til selskabets hjemmeside [www.lundbeck.com](http://www.lundbeck.com).

### Safe Harbor/Forward-Looking Statements

**The above information contains forward-looking statements that provide our expectations or forecasts of future events such as new product introductions, product approvals and financial performance.**

**Such forward-looking statements are subject to risks, uncertainties and inaccurate assumptions. This may cause actual results to differ materially from expectations and it may cause any or all of our forward-looking statements here or in other publications to be wrong. Factors that may affect future results include interest rate and currency exchange rate fluctuations, delay or failure of development projects, production problems, unexpected contract breaches or terminations, government-mandated or market-driven price decreases for Lundbeck's products, introduction of competing products, Lundbeck's ability to successfully market both new and existing products, exposure to product liability and other law suits, changes in reimbursement rules and governmental laws and related interpretation thereof, and unexpected growth in costs and expenses.**

Certain assumptions made by Lundbeck are required by Danish Securities Law for full disclosure of material corporate information. Some assumptions, including assumptions relating to sales associated with product that is prescribed for unapproved uses, are made taking into account past performances of other similar drugs for similar disease states or past performance of the same drug in other regions where the product is currently marketed. It is important to note that although physicians may, as part of their freedom to practice medicine in the US, prescribe approved drugs for any use they deem appropriate, including unapproved uses, at Lundbeck, promotion of unapproved uses is strictly prohibited.

---

<sup>i</sup> World Health Organisation; [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/)

<sup>ii</sup> Murray CJL, Lopez AD: "The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020". Geneva, Switzerland; World Health Organization, 1996.

<sup>iii</sup> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01422213

<sup>iv</sup> McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD). *Neuropsychopharmacology* 2013;38:S380-S381. [Conference abstract] Abstract T160.

<sup>v</sup> Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012 Jul;27(4):215-23.

<sup>vi</sup> Jaeger J., Berns S., Uzelac S., Davis-Conway S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder, *Psychiatry Research*; 145(1):39-48.

<sup>vii</sup> Hammar, A., Ardal, G. (2009). Cognitive Functioning in Major Depression – A Summary. *Frontiers in Human Neuroscience*; 3:26.

<sup>viii</sup> Angermeyer MC., Holzinger A., Matschinger H., Stengler-Wenzke K. (2002). Depression and quality of life: results of a follow-up study, *International Journal Social Psychiatry*; 48(3):189-99.

<sup>ix</sup> Kennedy N., Foy K., Sherazi R., McDonough M., McKeon P. (2007). Review Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review, *Bipolar Disorders*; 9(1-2):25-37.