

Budget Impact Analysis nel trattamento della depressione maggiore nelle diverse Regioni Italiane: il ruolo di Venlafaxina.

Giorgio L. Colombo*, Sergio Di Matteo *

* S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano.

ABSTRACT

Venlafaxine (Efexor – Wyeth) is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) approved for the treatment of major depressive disorder (MDD). Following patent expiration, venlafaxine is available as generic at a reduced price. To evaluate the overall savings to the National Health System (NHS) following venlafaxine's price reduction, a Budget Impact Analysis was carried out. Additional potential savings were assessed in two hypothetical scenarios supposing an increase in the market share of venlafaxine by substitution of different proportions of other branded products such as duloxetine and escitalopram.

Mean annual treatment cost with venlafaxine decreased from €567 to €284 resulting in overall savings to the NHS of more than €44 million per year. Treatment switching from escitalopram and/or duloxetine to venlafaxine was always a dominant strategy and resulted in a higher number of patients treated more efficaciously since venlafaxine performs better in terms of remission and is less expensive. Sensitivity analyses on effectiveness (response) and cost variables confirmed our results.

This analysis suggests that extended use of generic venlafaxine is likely to lead to overall cost savings to the NHS due to its cost-effectiveness profile compared with other antidepressants as duloxetine and escitalopram.

INTRODUZIONE

La depressione maggiore è una patologia grave e disabilitante che interessa 121 milioni di adulti in tutto il mondo¹; secondo le proiezioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), entro il 2020 diventerà la seconda e più importante causa di disabilità². In Italia il numero di persone affette da depressione maggiore supera i 5 milioni, con una prevalenza compresa tra 8% e 13%³⁻⁵.

La malattia è associata a un elevato rischio di ricorrenza dopo un primo episodio di depressione maggiore (in media si verificano due ricadute all'anno nell'80% dei pazienti) e a un elevato rischio di suicidio tra i pazienti - il più alto tra i disturbi psichiatrici - che è 10-13 volte maggiore rispetto alla popolazione generale⁶.

La depressione è una malattia con un forte impatto economico e sociale non solo per i costi diretti dovuti alle terapie farmacologiche e alle ospedalizzazioni, ma anche e soprattutto per i costi indiretti (mortalità, giorni di lavoro persi, invalidità ecc.) e i costi intangibili che gravano interamente sui pazienti e i propri familiari. Da un ampio studio



W.H.E.R.E.
Medical Press Srl
 Partner of DOVE
 Medical Press Ltd
 Via Previati, 74
 20149 Milano
 Tel. (+39) 02.43.91.00.83
 Fax. (+39) 02.48.51.92.31

sul costo sociale della malattia Greenberg e colleghi⁷ hanno calcolato che i costi della depressione negli Stati Uniti ammontavano a 52,9 miliardi di dollari nel 1990 e includevano: costi diretti per le terapie (23,4%); costi dovuti alla mortalità per suicidio (14,2%) e costi di produttività associati a depressione sul lavoro (62,3%). In un successivo studio statunitense⁸ gli autori hanno stimato che il numero medio annuo di giorni di malattia per depressione (9,9 giorni) era significativamente superiore rispetto alle assenze per altre gravi patologie quali malattie cardiache (7,47 giorni), diabete mellito (7,17 giorni) e ipertensione (5,39 giorni). La depressione può essere adeguatamente diagnosticata e trattata con le terapie farmacologiche e di psicoterapia disponibili, ciò nonostante dati OMS indicano che meno del 25% degli individui che ne sono affetti ha accesso a trattamenti efficaci². Il trattamento si basa sull'utilizzo di farmaci che intervengono nel metabolismo dei neurotrasmettitori monoaminergici tra cui serotonina, noradrenalina e dopamina. Le prime molecole a dimostrare un effetto antidepressivo sono stati gli inibitori delle monoaminossidasi (MAO) che tuttavia presentano importanti controindicazioni in quanto l'aspecificità del loro meccanismo d'azione e l'interazione con alcuni alimenti comporta seri effetti collaterali e scarsa maneggevolezza per la necessità di somministrare i farmaci con specifiche restrizioni dietetiche¹. Successivamente agli IMAO, sono stati scoperti gli antidepressivi triciclici (TCA) che agiscono inibendo il riassorbimento delle monoamine (noradrenalina, serotonina e/o dopamina). Analogamente agli IMAO, i TCA presentano uno scarso profilo di tollerabilità e sicurezza dovuto alla loro interferenza con recettori non specifici (α 1-adrenergici, muscarinici e H1 per l'istamina) che si traduce in numerosi effetti collaterali, particolarmente gravi (aritmie cardiache e crisi convulsive) in caso di sovradosaggio¹.

Un significativo passo avanti è stato fatto alla fine degli anni '80 con l'introduzione degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e degli inibitori duali della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI), entrambi caratterizzati da meccanismi d'azione più specifici. Gli SSRI (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram ecc.) si sono rivelati più efficaci e meglio tollerati dei TCA, in particolare nella popolazione anziana⁹⁻¹⁰. Le evidenze cliniche hanno però dimostrato nel tempo che il più ampio spettro d'azione degli SNRI dovuto all'azione di duplice inibizione del riassorbimento di noradrenalina e serotonina conferisce a questa nuova classe di molecole un'efficacia superiore rispetto agli SSRI¹¹ e un migliore profilo di sicurezza per l'assenza di interazioni aspecifiche tipiche dei TCA. Nel caso della venlafaxina (Efexor - Wyeth), il capostipite della classe degli SNRI, la metanalisi di Thase e colleghi¹² ne ha confermato la superiorità clinica rispetto agli SSRI fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina evidenziando che il meccanismo a doppio attacco della venlafaxina si traduce in una frequenza di remissione clinica - ossia completa scomparsa della sintomatologia ansioso-depressiva - significativamente maggiore rispetto agli SSRI (45% vs 35%) e al placebo (45% vs 25%). I pazienti in terapia con venlafaxina hanno una probabilità maggiore del 50% di raggiungere la remissione rispetto agli SSRI e presentano una più rapida insorgenza dell'effetto terapeutico già dopo la seconda settimana di trattamento (rispetto a 3-8 settimane necessarie con gli SSRI). La venlafaxina, nella formulazione a rilascio prolungato, un sistema brevettato Wyeth fino al 2017, esercita anche un'azione preventiva nel caso della depressione ricorrente, come dimostrato nello studio PREVENT, in cui l'efficacia del farmaco nella prevenzione a lungo termine (a due anni) di nuovi epi-

sodi depressivi è risultata pari al 92% rispetto a 53% con placebo¹³. Un dato importante considerando che la persistenza di sintomi residui può favorire la ricorrenza del disturbo depressivo e che la remissione - obiettivo primario del trattamento della depressione maggiore - si associa a una prognosi più favorevole rispetto a una risposta senza remissione¹⁴. Quest'ultima correla, infatti, con una disabilità cronica, a sua volta connessa con perdita della produttività e costi sanitari, e con un maggior rischio di suicidio¹⁵.

Alla luce dei dati di efficacia clinica della venlafaxina e nell'ipotesi di una riduzione pari al 50% del suo prezzo d'acquisto, conseguente alla scadenza del brevetto del farmaco, è stata eseguita un'analisi farmacoeconomica per valutare il rapporto di costo-efficacia. Poiché l'eventuale dimezzamento del costo di venlafaxina costituisce un importante potenziale risparmio dal punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), è stato condotto uno studio di *Budget Impact* per stimare l'ipotetica quota risparmiata e allo stesso tempo effettuare simulazioni di "spostamento" di quote di mercato da farmaci ancora coperti da brevetto alla venlafaxina.

MATERIALI E METODI

Descrizione del modello

È stato costruito un modello di simulazione dinamico in Microsoft Excel in cui sono stati inseriti i dati relativi a tre farmaci antidepressivi: venlafaxina, duloxetina (inibitori combinati della ricaptazione di serotonina e noradrenalina - SNRI); ed escitalopram (inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina - SSRI).

Il modello rappresenta uno strumento di valutazione economica per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e può essere adattato anche ai diversi contesti regionali.

L'analisi di *Budget Impact* è stata condotta considerando tre diversi scenari:

scenario 1: è stata valutata la riduzione percentuale del costo del trattamento con venlafaxina in seguito alla riduzione del prezzo del farmaco come conseguenza della recente scadenza della protezione brevettuale. Per calcolare il risparmio sui costi, sono stati considerati i dati di vendita nazionali (e regionali), poi scontati del 50%. I dati di vendita sono stati ottenuti da fonti IMS Health.

scenario 2: sono stati ipotizzati la riduzione percentuale del costo del trattamento con venlafaxina e l'assorbimento da parte di venlafaxina di una quota di mercato di duloxetina, entrambi i farmaci appartenenti alla stessa classe degli SNRI. In particolare, è stato supposto che il 25% dei pazienti in trattamento con duloxetina possa passare a venlafaxina.

scenario 3: sono stati ipotizzati la riduzione percentuale del costo del trattamento con venlafaxina e l'assorbimento da parte di venlafaxina di una quota di mercato di duloxetina e di escitalopram. Nello specifico, è stato considerato uno *switch* a venlafaxina del 25% dei pazienti in terapia con duloxetina e del 30% dei pazienti trattati con escitalopram, unico SSRI ancora coperto da brevetto.

Per poter confrontare direttamente i tre farmaci in termini di potenziale risparmio e di variazione di efficacia sono stati condotti calcoli preliminari. Non disponendo del dato diretto sul numero di pazienti in trattamento con i singoli farmaci è stata considerata la dose giornaliera (DDD - *Defined Daily Dose*), messa in relazione con i dati di vendita delle singole terapie, considerando le diverse confezioni. Tali dati sono stati ottenuti

da fonti IMS Health. Per ciascun farmaco sono stati valutati i milligrammi per unità, il numero delle unità per confezione e quindi i milligrammi totali per confezione. Tale valore è stato poi suddiviso per la DDD per ottenere il numero di giorni di trattamento che si possono effettuare per confezione di farmaco. Il risultato moltiplicato per il numero di confezioni totali utilizzate ha fornito il numero totale dei giorni di terapia con ognuno dei tre farmaci. Ipotizzando un utilizzo giornaliero, è stato calcolato il numero ipotetico di pazienti in trattamento con i tre farmaci, combinando poi il numero di pazienti ottenuto con i costi di ciascuna terapia è stato possibile ottenere il costo medio annuo di ciascun farmaco (**tabella 1**).

Efficacia

Le simulazioni descritte negli scenari 2 e 3 presuppongono l'impiego dei dati di efficacia clinica. Per ogni farmaco sono stati inseriti nel modello due parametri di efficacia, ossia il tasso di risposta e il tasso di remissione, ottenuti entrambi da dati di letteratura. Nello studio è stato utilizzato il tasso di remissione, mentre il tasso di risposta è stato testato nell'analisi di sensibilità. Per valutare l'efficacia di venlafaxina, duloxetina ed escitalopram sono stati elaborati i dati della metanalisi di Vis e colleghi¹ e di Einarson¹⁶, in modo da calcolare le differenze di efficacia verso placebo (differenza statisticamente significativa per tutti i confronti). Per ottenere valori di efficacia confrontabili, le differenze di efficacia sono state sommate al valore medio dell'efficacia per placebo, per il quale sono stati ottenuti un tasso di risposta e di remissione rispettivamente di 37,2% e

Tabella 1 - Costo medio annuo per paziente calcolato mediante la Defined Daily Dose (DDD) e stratificato in funzione del trattamento

Categoria	Trattamento	Costo annuo
Generico	Venlafaxina*	€ 284
Farmaco coperto da brevetto	Duloxetina	€ 701
	Escitalopram	€ 322

* riduzione del 50% in seguito alla scadenza brevettuale

Tabella 2 - Parametri clinici

Terapia	Tasso di remissione	Tasso di risposta	Calcolo efficacia media placebo		Tasso stimato di remissione	Tasso stimato di risposta
			remissione	risposta		
Venlafaxina (SNRI)	36,0%	59,8%			44,5%	61,7%
Placebo	18,3%	35,3%	26,8%	37,2%	26,8%	37,2%
Delta	17,7%	24,5%			17,7%	24,5%
Duloxetina (SNRI)	39,5%	52,0%			41,9%	55,9%
Placebo	24,4%	33,3%	26,8%	37,2%	26,8%	37,2%
Delta	15,1%	18,7%			15,1%	18,7%
Escitalopram (SSRI)	48,7%	58,1%			37,9%	52,2%
Placebo	37,6%	43,1%	26,8%	37,2%	26,8%	37,2%
Delta	11,1%	15,0%			11,1%	15,0%

26,8% (**tabella 2**); tali risultati sono in accordo con valori riportati dalla metanalisi di Thase¹² e colleghi (**tabella 3**).

Analisi di sensibilità

Per verificare l'attendibilità dei risultati ottenuti, è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via, che prevede una variazione del 50% (\pm) dei costi e della proporzione di pazienti in trattamento con ciascun farmaco. Per l'efficacia è stato verificato il tasso di risposta.

RISULTATI

Dalle tabelle 1 e 2 che riassumono i dati dei tre farmaci in studio in termini di costo annuo per paziente ed efficacia, si osserva che venlafaxina è meno costosa e più efficace di duloxetina ed è meno costosa e più efficace di escitalopram.

Sia nell'analisi del caso base sia in quella degli scenari 2 e 3 è stata ipotizzata una riduzione del 50% del prezzo attuale della venlafaxina, tale per cui il costo annuo del trattamento con venlafaxina diminuisce da €567 a €284 e risulta inferiore anche al costo di escitalopram. Dal punto di vista del SSN, tale riduzione del prezzo comporta un risparmio superiore a 44 milioni di euro, calcolato considerando il risparmio annuo per paziente (€284) e il numero ipotetico di pazienti trattati con venlafaxina (156.018), come riportato in **tabella 4**.

Tabella 3 - Tassi di remissione riportati dalla metanalisi di Thase et al¹²

Studio	Tasso di remissione		
	Venlafaxina	SSRI	Placebo
Rudolph and Feiger, 1999	42%	23%	23%
Silverstone et al, 1999	29%	28%	14%
Salinas et al, 1999	49%	36%	38%
Rudolph et al, 1998	44%	34%	23%
Clerc et al, 1994	55%	26%	
Studio 347*	51%	35%	
Dierich et al, 1996	52%	45%	
Studio 349*	35%	35%	
Valori di sintesi	45%	35%	25%

*Dati non pubblicati di Wyeth-Ayerst Research, Philadelphia, PA

Tabella 4 - Numero annuo di pazienti trattati secondo tre ipotetici scenari

Trattamento	Scenario iniziale		Scenario 1 Caso base		Scenario 2 SNRI		Scenario 3 SNRI/SSRI	
	% Pazienti	N. Pazienti	% Pazienti	N. Pazienti	% Pazienti	N. Pazienti	% Pazienti	N. Pazienti
Venlafaxina	9%	156.018	9%	156.018	10%	175.166	15%	262.033
Duloxetina	4%	76.592	4%	76.592	3%	57.444	3%	57.444
Escitalopram	16%	289.555	16%	289.555	16%	289.555	11%	202.688
	29%	522.165	29%	522.165	29%	522.165	29%	522.165

L'analisi del secondo scenario presuppone un aumento della quota di mercato di venlafaxina con riduzione dei pazienti trattati con duloxetina, tale per cui il numero di pazienti trattati con venlafaxina aumenta da 156.018 a 175.166, mentre per duloxetina diminuisce da 76.592 a 57.444. In questo caso, un maggior numero di pazienti sono trattati con il farmaco meno costoso e più efficace, con conseguente beneficio sia in termini economici sia clinici (**tabella 4**). Nel terzo scenario, in cui si ipotizza che il 25% dei pazienti in trattamento con duloxetina e il 30% dei pazienti in terapia con escitalopram siano trattati con venlafaxina, i pazienti che ricevono venlafaxina sono in totale 262.033 (**tabella 4**): in virtù della maggiore efficacia di venlafaxina, aumenta sensibilmente il numero dei pazienti in remissione e si ottiene un maggiore risparmio (**tabella 5**).

La **figura 1** esprime il costo totale annuo per la terapia con venlafaxina, duloxetina ed escitalopram, su base nazionale.

Analisi di sensibilità

I risultati dell'analisi di sensibilità confermano i risultati sia dello scenario 1, sia degli scenari 2 e 3 in cui venlafaxina assorbe una quota di duloxetina e di duloxetina ed escitalopram. I risultati dello studio sono confermati anche quando si utilizza la risposta come parametro di efficacia.

Le simulazioni effettuate sono descritte di seguito e riassunte in **tabella 6**.

- il costo di venlafaxina si riduce del 50% (-50% simulazione 1; +50% simulazione 2)

Tabella 5 - Variazione dei parametri di costo ed efficacia negli scenari ipotizzati

	Costo totale	Pazienti in remissione	Delta costo	Delta efficacia
Scenario iniziale	€ 235.460.384	211.088		
Scenario 1	€ 191.207.312	211.088	€ 44.253.072	0
Scenario 2	€ 183.207.454	211.585	€ 52.252.930	498
Scenario 3	€ 179.877.322	217.319	€ 55.583.062	6.231

Tabella 6 - Analisi di sensibilità

	Scenario 1		Scenario 2		Scenario 3	
	Delta costo	Delta efficacia	Delta costo	Delta efficacia	Delta costo	Delta efficacia
Simulazione 1	€ 22.126.536	0	€ 27.410.802	498	€ 18.421.490	6.231
Simulazione 2	€ 66.379.608	0	€ 77.095.058	498	€ 92.744.635	6.231
Simulazione 3	€ 44.253.072	0	€ 48.253.001	249	€ 55.583.062	6.231
Simulazione 4	€ 44.253.072	0	€ 56.252.859	747	€ 55.583.062	6.231
Simulazione 5	€ 44.253.072	0	€ 52.252.930	498	€ 51.583.134	5.982
Simulazione 6	€ 44.253.072	0	€ 52.252.930	498	€ 59.582.991	6.480
Simulazione 7	€ 44.253.072	0	€ 52.252.930	498	€ 53.917.996	3.364
Simulazione 8	€ 44.253.072	0	€ 52.252.930	498	€ 57.248.129	9.098
Simulazione 9	€ 44.253.072	0	€ 52.252.930	1.111	€ 55.583.062	9.363

- la percentuale di pazienti che passa da duloxetina a venlafaxina nello scenario 2 è del 25% (-50% simulazione 3; +50% simulazione 4)
- la percentuale di pazienti che passa da duloxetina a venlafaxina nello scenario 3 è del 25% (-50% simulazione 5; +50% simulazione 6)
- la percentuale di pazienti che passa da escitalopram a venlafaxina nello scenario 3 è del 30% (-50% simulazione 7; +50% simulazione 8)
- il parametro di efficacia è la risposta (simulazione 9)

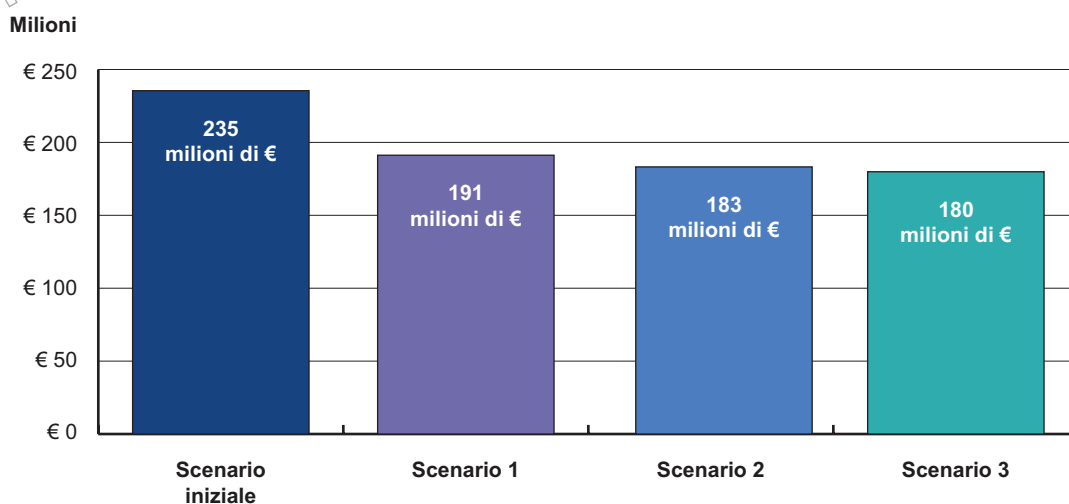
CONCLUSIONI

L'impiego dei farmaci generici, quando possibile, comporta un risparmio dei costi e di conseguenza un vantaggio economico importante per il Sistema Sanitario Nazionale e Regionale.

L'analisi proposta è stata suggerita dalla recente scadenza del brevetto di venlafaxina, il capostipite degli SNRI, che continuerà ad essere commercializzato dall'azienda produttrice della molecola nell'esclusiva formulazione a rilascio prolungato (Efexor – Wyeth), ad un prezzo più conveniente. In seguito a ciò, è stato deciso di valutare l'impatto economico conseguente alla riduzione del prezzo del farmaco effettuando una analisi di *Budget Impact*. Allo stesso tempo, sono stati formulati scenari diversi, ipotizzando che la riduzione del prezzo induca uno spostamento delle quote di mercato da altri farmaci ancora coperti da brevetto attualmente in uso, quali duloxetina (SNRI) ed escitalopram (SSRI), a venlafaxina. Sono state quindi valutate le conseguenze in termini di potenziale costo-efficacia.

Se per i costi i dati utilizzati sono robusti, per i valori di efficacia i risultati ottenuti devono tuttavia essere interpretati con cautela. E' importante ricordare che un dato di confronto diretto riguardante venlafaxina ed escitalopram¹⁷ non è stato inserito nell'analisi, in quanto le dosi riportate nello studio specifico sono diverse dalle DDD utilizzate nella presente ricerca. I valori di efficacia per venlafaxina, duloxetina ed escitalopram sono

Figura 1 - Costo totale annuo su base nazionale



stati derivati per confronto indiretto verso placebo al fine di uniformare il criterio di valutazione.

La riduzione del costo di venlafaxina di per sé comporta un risparmio importante per il SSN che, dall'analisi effettuata, risulta superare i 44 milioni di euro. Considerando invece uno spostamento delle quote di mercato attribuite ai due farmaci coperti da brevetto alla venlafaxina, l'analisi ha prodotto scenari in cui la sostituzione di duloxetina ed escitalopram con venlafaxina è sempre una strategia dominante e si traduce in un vantaggio dal punto di vista del SSN, poiché la venlafaxina mostra un'efficacia maggiore e un costo inferiore.

Conflitto di interessi: il modello farmacoeconomico contenuto nel presente articolo è stato sviluppato nell'ambito di una ricerca per Wyeth Lederle SpA

BIBLIOGRAFIA

1. Vis PM, van Baardewijk M, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Pharmacother.* 2005;39(11):1798-807.
2. World Health Organization (WHO), Mental health [homepage on the Internet]. [cited 2009 Feb 23]. Available from http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/.
3. Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Aiazzi L, Incerpi G, Pallanti S. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *J Affect Disord.* 1990;20(2):135-41.
4. Carta MG, Carpiello B, Kovess V, Porcedda R, Zedda A, Rudas N. Lifetime prevalence of major depression and dysthymia: results of a community survey in Sardinia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5 Suppl:103-7.
5. Battaglia A, Dubini A, Mannheimer R, Pancheri P. Depression in the Italian community: epidemiology and socio-economic implications. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19(3):135-42. Erratum in: *Int Clin Psychopharmacol.* 2004 Jul;19(4):255.
6. Montgomery SA. Suicide and antidepressants. *Drugs.* 1992;43 Suppl 2:24-30; discussion 30-1.
7. Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry.* 1993;54(11):405-18.
8. Druss BG, Rosenheck RA, Sledge WH. Health and disability costs of depressive illness in a major U.S. corporation. *Am J Psychiatry.* 2000;157(8):1274-8.
9. Kyle CJ, Petersen HE, Overø KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety.* 1998;8(4):147-53.
10. Lydiard RB, Stahl SM, Hertzman M, Harrison WM. A double-blind, placebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(11):484-91.
11. Nelson JC. Synergistic benefits of serotonin and noradrenaline reuptake inhibition. *Depress Anxiety.* 1998;7 Suppl 1:5-6.
12. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry.* 2001;178:234-41.
13. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(8):1246-56.
14. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Factors associated with health-related quality of life among outpatients with major depressive disorder: a STAR*D report. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(2):185-95.
15. Han D, Wang EC. Remission from depression: a review of venlafaxine clinical and economic evidence. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(6):567-81.
16. Einarson TR. Evidence based review of escitalopram in treating major depressive disorder in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19(5):305-10. Erratum in: *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19(6):363.
17. Montgomery SA, Andersen HF. Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *International Clinical Psychopharmacology* 2006, 21:297-309.