

Az agomelatin valódi hatásossága: a teljes (publikált és nem publikált) klinikai adatbázis metaanalízise

Prof. dr. Bánki M. Csaba

Az agomelatin melatonerg-serotonerg hatásmechanizmusa újszerű és minden más ma használatos („standard”) antidepresszívumtól különbözik. Ezért a terápiás gyakorlaton túlmenően tudományos, farmakológiai szempontból is fontos megfigyelés, hogy az eddig publikált klinikai vizsgálatokban az agomelatin igen kedvező tulajdonságokat mutat: hatásossága eléri (vagy felülmúlja) a korszerű „standard” szereket, ugyanakkor azoknál minden esetben lényegesen jobban tolerálható.

A klinikai gyógyszervizsgálatok, és a velük végzett metaanalízisek egyik kritikus pontja kétséget kizáróan a „publikációs torzítás”: az a tendencia, hogy a pozitív eredménnyel zárult vizsgálatokat nagyobb eséllyel publikálják, mint a sikertelenekeket. Az FDA 2006 előtti adatai szerint például az antidepresszívumok törzskönyvezéséhez benyújtott vizsgálatok 31%-át soha nem publikálták, és azok többsége eredménytelen volt. Más elemzések szerint a publikált klinikai vizsgálatok 95%-a, míg az összes (publikált és nem publikált) vizsgálatoknak csupán 51%-a bizonyult sikeresnek, és ezt figyelembe véve a vizsgált szerek átlagos hatásnagysága a publikált 0,41 helyett a valóságban csak 0,31 körül jár.

Egy átfogó metaelemzés tehát csakis akkor képes valóságghú és hiteles képet adni egy gyógyszer tényleges értékéről, ha azt a teljes adatbázisra: minden valaha elvégzett klinikai vizsgálat eredeti (forrás)adataira alapozzák – beleértve a publikált, és az eddig nem publikált eredményeket is. *David Taylor és munkatársai* (2014) pontosan ezzel a módszerrel vizsgálták meg az agomelatin teljes dokumentációjának (összes klinikai vizsgálatának) adataiból számított hatásosságát.

A forrásadatok

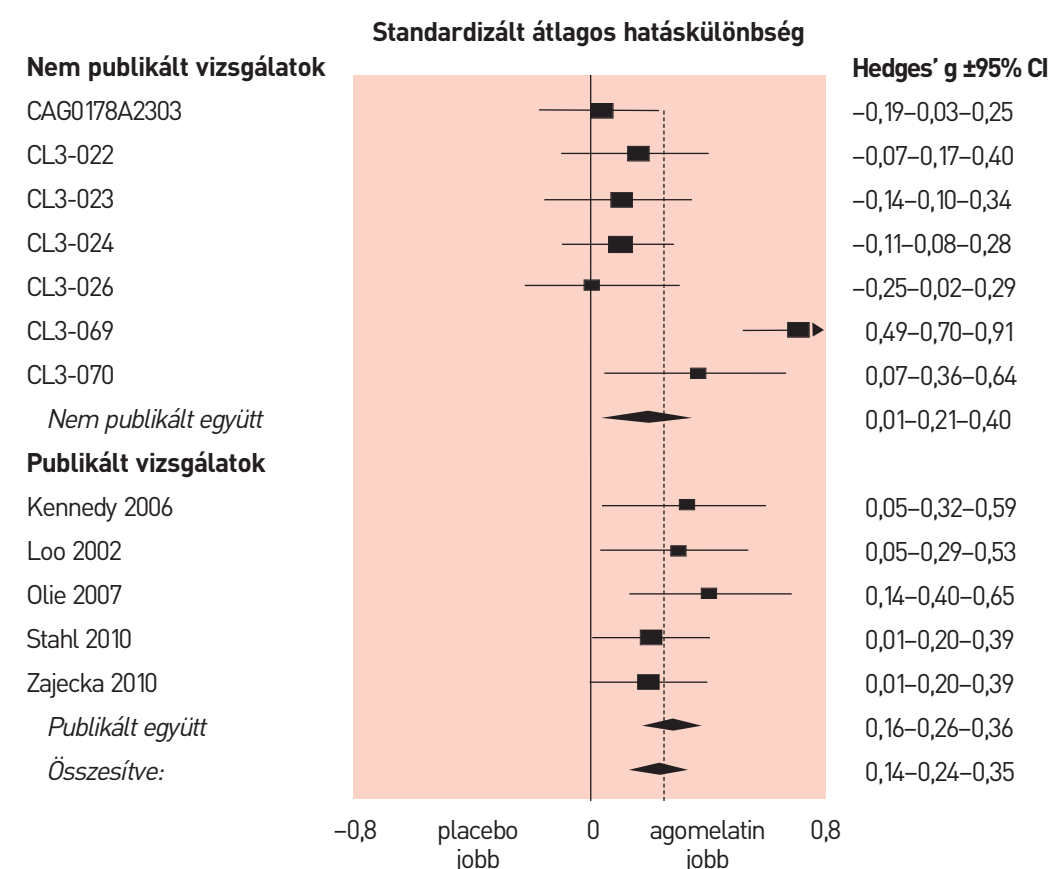
A szerzők legelőször (2013 márciusáig bezárólag) összegyűjtötték minden, az agomelatin klinikai vizsgálatával foglalkozó publikációt. Ezt követően az európai gyógyszerhatóságtól (EMA) elkérték – és eredeti formájukban meg is kapták – az agomelatin törzskönyvezéséhez benyújtott valamennyi klinikai vizsgálat forrásadatait. Végül közvetlenül megkeresték az agomelatint gyártó Servier céget, és tőlük is megkérték a náluk valaha regisztrált összes klinikai vizsgálat eredeti adatait, beleértve az eddig sehol nem publikált részleteket is. A Servier mindezt készségesen rendelkezésre bocsátotta...

Ebből a forrásanyagból választották ki a metaelemzés céljára szolgáló rando-

mizált és kettős vak, placebóval és/vagy aktív antidepresszívummal kontrollált rövid távú (6-12 hetes) vizsgálatokat, amelyekben felnőtt, DSM-IV szerinti major depresszióban szereplő betegeket kezeltek 25-50 mg agomelatinnal, és ahol a hatásosságot a HAMD- vagy a MADRS-skálákkal mérték. A metaelemzés célja elsősorban a hatásosság vizsgálata volt, a tolerálhatóságot csak egyetlen szempontból: az idő előtti kiesések arányával értékelték.

Ezekkel a kritériumokkal a 193 eredeti forrásmunkából 20 minősült metaelemzésre alkalmasnak, amelyek együttvéve 7460 beteg adatait tartalmazták. A 20 vizsgálatból 11-et ismert folyóiratokban publikáltak, négy másikat az EMA, és további ötöt a Servier bocsátott rendelkezésre.

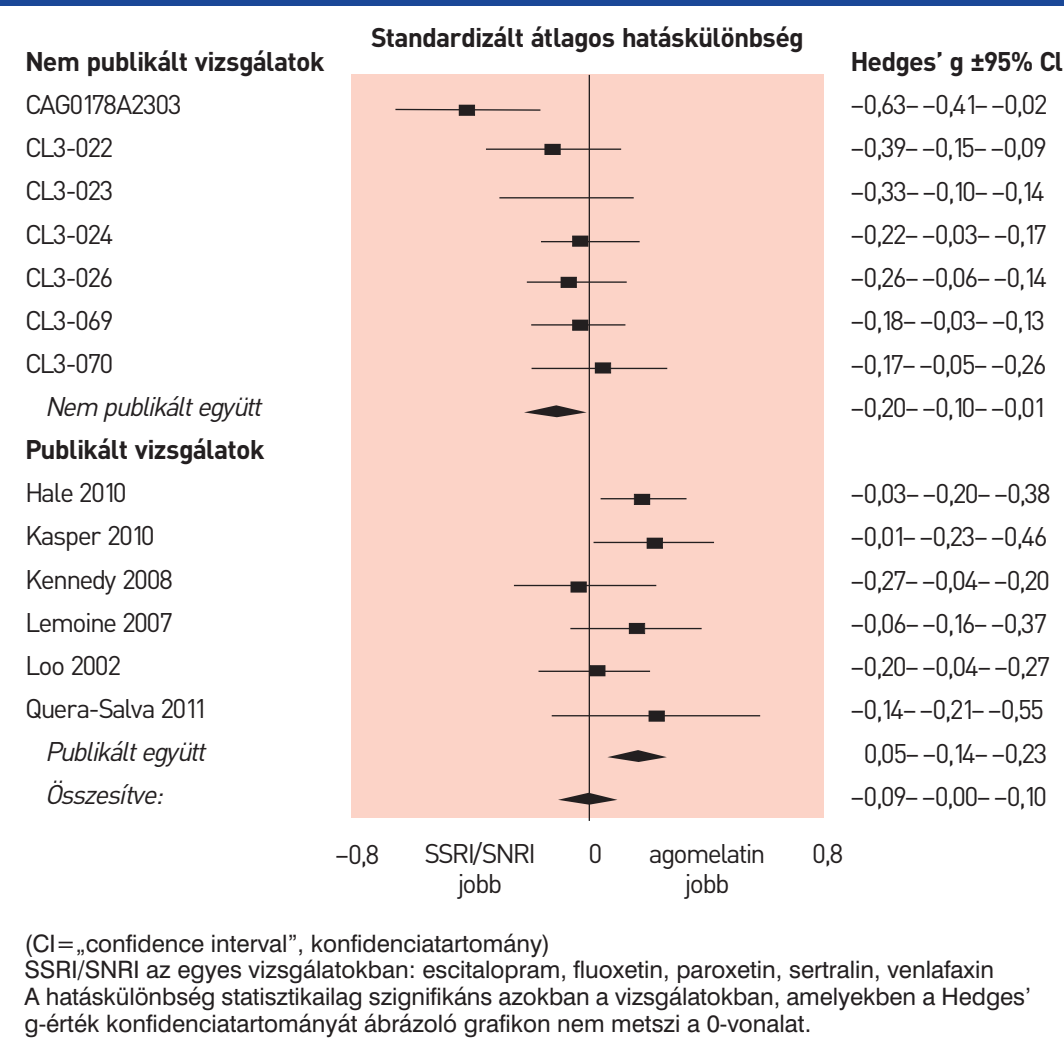
1. ábra. Az agomelatin hatásossága placebóval szemben: a záró HAMD-skálapontszámok standardizált átlagos hatáskülönbsége



(CI=„confidence interval”, konfidenciatartomány)

Az agomelatin hatáselőnye statisztikailag szignifikáns azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Hedges' g-érték konfidenciatartományát ábrázoló grafikonon nem metszi a 0-vonalat.

2. ábra. Az agomelatin hatásossága más korszerű antidepresszívumokhoz képest: a záró HAMD-skálapontszámok standardizált átlagos hatáskülönbsége



zésre (megerősítve, hogy ennél több vizsgálatról nincs tudomásuk). Valamennyi multicentrikus vizsgálat volt összesen 32 ország részvételével (többségüket Európában végezték), a diagnosztikus kritériumok mindenütt megegyeztek. Az elsődleges hatásmérő változó a vizsgálatok döntő többségében (18/20) a HAMD-skála volt, amelynek induló pontszámai meglehetősen magasak (átlagban $27 \pm 1,0$) voltak. Amint az depresszióban várható, a betegpopulációk többségét (58-77%-át) nők alkották.

Mivel különösen nagy súlyt fektettek a lehetséges torzítások felderítésére, a Cochrane Collaboration ajánlásai szerint minden vizsgálatban külön minősítették a véletlen besorolás, a kettős vak feltételek, a teljes körű adatközlés stb. színvonalát, és ezek elégtelensége esetén a vizsgálatot kizárták.

A metaelemzésben az agomelatin hatásosságát a záró skálapontszámok standardizált átlagos különbségével (Hedges' g), valamint – ahol az adatok rendelkezésre álltak – a szokásos módon definiált terápiás válaszok, illetve a remissziók aránykülönbségeiből számított rizikóhányadossal mérték. Az agomelatin hatásosságát természetesen külön elemez-

ték a placeboval, illetve az aktív antidepresszívumokkal kontrollált vizsgálatokban, ugyanakkor nem választották szét az agomelatin 25 és 50 mg-os adagjaival végzett kezeléseket (mert nem mutatkozott közöttük lényeges különbség). Értékeltek az egyes vizsgálatok között mutató heterogenitást (I^2 statisztikával) és a publikációs torzításra utaló „kürtődiagramokat” (funnel plots) is.

Eredmények

A vizsgálatok torzításai

Bár a teljes körű értékeléshez elegendő információt csak kevés vizsgálat adott, többségük megfelelt a fő kritériumoknak (8/20 gyakorlatilag mindegyiknek). A korrekt randomizáció 10/20 esetben, a kettős vak feltételek megőrzése 20/20 esetben, a titkosítás garanciája 13/20 esetben volt igazolható. Összesen két vizsgálatban találtak szelektív eredményközlésre utaló aggályokat.

Az agomelatin hatásossága

12 kontrollos vizsgálat értékelte az agomelatin hatásosságát placeboval szemben; ezekből összesen 3855 beteg alkotta

az elemzés alapjául szolgáló ITT populációt (ők azok a betegek, akik legalább egy gyógyszeradagot bevettek és legalább egy követő vizsgálatuk volt). A metaelemzésben az agomelatin a HAMD-skálapontszámmal mérve szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, mint a placebo (1. ábra): a hatásnagyság különbsége 0,24-nak adódott (95%-os konfidenciatartománya 0,12–0,35). Az 50% HAMD-pontszámcsökkenéssel definiált terápiás válaszok aránya agomelatin kezelés mellett szignifikánsan felülmúlta a placebo csoportot (rizikóhányados: 1,25); számszerűleg a remissziók (záró HAMD ≤ 7) aránya szintén kedvezőbbnek bizonyult (rizikóhányados: 1,22), de mivel a remisszió arányt csak kisszámú vizsgálat közölte, ezért ez a szám statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Az egyes vizsgálatok eredményei között jelentős eltérések voltak, a heterogenitás mindenütt szignifikánsnak adódott ($I^2=66\%$, 63% , 56%).

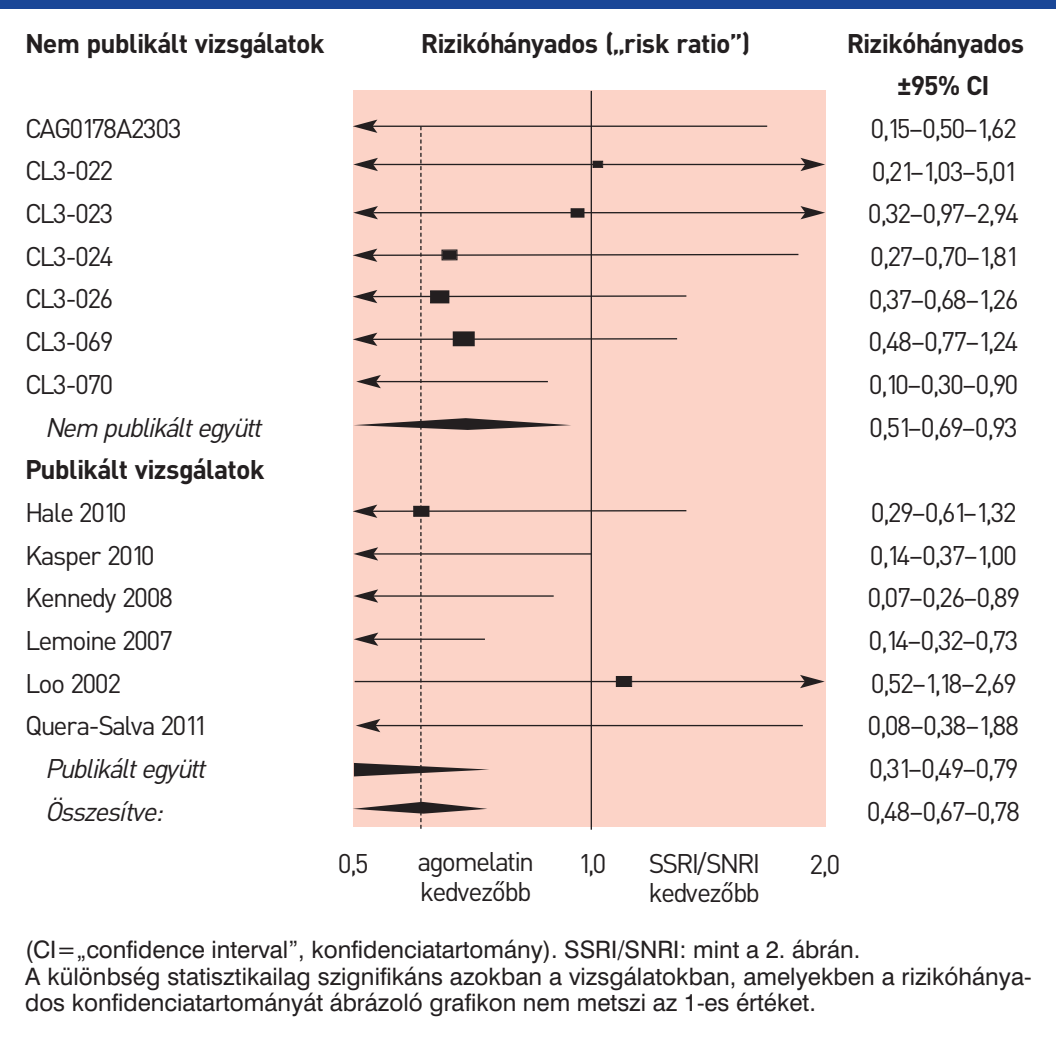
13 kontrollos vizsgálat hasonlította össze az agomelatin hatásosságát más antidepresszívummal (escitaloprammal, fluoxetinnel, paroxetinnel, sertralinnal vagy venlafaxinnal). Ebben a 4467 fős ITT-populációban az agomelatin hatásossága a HAMD-skálapontszámmal mérve gyakorlatilag egybeesett a referenciacsoportokéval (2. ábra; Hedges' g=0,0!), és pontosan ugyanezt tükrözte mind a terápiás válaszok, mind a remissziók arányának nagyfokú hasonlósága (rizikóhányados: 1,01, illetve 0,97). A vizsgálatok között itt is jelentős heterogenitás mutatkozott ($I^2=59\%$, 47% , 67%). Az egyes referenciaszerekkel külön-külön összehasonlítva az agomelatin hatásossága szignifikánsan felülmúlta a sertralint, nem szignifikáns mértékben elmaradt a paroxetintől, és egyenértékűnek mutatkozott az összes többivel.

Tolerálhatóság

12 placebokontrollos vizsgálatból összesen 3951 beteg alkotta a biztonsági adatbázist. Közülük idő előtt esett ki az agomelattinnal kezelt betegek 18%-a és a placebo csoportok 19%-a (rizikóhányados: 0,92); mellékhatások miatt mindkét csoportból 4-4% esett ki; egyik különbség sem szignifikáns.

Az aktív szerekkel végzett 12 összehasonlításban 4282 beteg szerepelt; itt az agomelattinnal kezelt betegek 17%-a és a referenciaszerrel kezelt 19%-a lépett ki idő előtt a vizsgálatból, a különbség nem szignifikáns. Ugyanakkor mellékhatások miatt az agomelattint szedő betegeknek csupán 5%-a, míg a referenciacsoportok betegeinek 8%-a hagyta abba

3. ábra. Az agomelatin tolerálhatósága a mai „standard” antidepresszívumokhoz képest: a mellékhatások miatti kiesések relatív kockázata



a kezelést; ez a különbség statisztikailag szignifikáns (a rizikóhányados 0,61 – lásd a 3. ábrán).

Értékelés

A „publikációs torzítás” az agomelatinnal végzett vizsgálatokban is megjelenik: az ábrákon látható, hogy a publikált vizsgálatok eredményei általában – valamivel – kedvezőbbek (ennek oka nem feltétlenül a gyengébb eredmények elhallgatásának szándéka, hanem az a tény is, hogy a vezető folyóiratok hajlamosak elzárkózni a sikertelen klinikai vizsgálatok közlése elől).

Ezért különösen figyelemre méltó eredmény, hogy az agomelatin ennek ellenére, azaz valamennyi publikált és nem publikált vizsgálat együttes elemzésében is egyértelműen hatásosabbnak bizonyult a placebo-nál, és mindenben egyenértékűnek a ma legjobb „standard” antidepresszívumokkal (mint az escitalopram vagy a venlafaxin).

Az összes eddig nem publikált vizsgálatot magában foglaló teljes adatbázis azt is bizonyította, hogy az agomelatin nem okoz több (kieséshez vezető) mellékhatást, mint a placebo, tolerálhatósága pedig szignifikánsan felülmúlja a standard szereket.

A metaelemzésből számított globális hatáselőny (0,24) placebóval szemben csekélynek tűnhet, de valójában nem az. Hasonló elemzésekkel ugyanez az érték a tenziócsökkentő ACE-gátlók esetében 0,16-nak, a stroke kezelésében alkalmazott thrombolysis esetében 0,11-nak adódott. A ma használt antidepresszívumok átlagos hatáselőnyét 0,31-nak jelzik, ami egyfelől az agomelatinra számított érték konfidenciatartományába (0,12–0,35) esik, másfelől a régebbi vizsgálatok lényegesen kisebb placebo-válaszarányai is növelhették a hatáskülönbséget.

Az agomelatin hatásosságát elemző metaanalízisek közül ez az eddig legnagyobb és legátfogóbb tanulmány, amelynek fő erőssége a létező forrás-

adatok teljes körű feldolgozása és a megbízható („robusztus”) statisztikai módszertan. Ez utóbbit igazolja, hogy a fő következtetések több eltérő módszerrel számítva („érzékenységvizsgálat”) is stabilak és változatlanok maradtak.

Mint minden hasonló elemzésnek, ennek a metaanalízisnek is vannak korlátai. A számításokban csak rövid távú (maximum 12 hetes) vizsgálatok szerepeltek, és a torzításokat sem mindig sikerült teljes bizonyossággal kiszűrni. Néhány vizsgálatban az agomelatin hatásossága csak másodlagos célként szerepelt, és az agomelatin dózisa is 25–50 mg/nap között változott. Az egyes vizsgálatok külön-külön eredményei jelentős mértékben szórtak (heterogenitás), és ennek okai – a betegek demográfiai és/vagy klinikai jellemzőinek hatását kiszűrve – részben tisztázatlanok maradtak.

Következtetések

Ez a teljes körű, az összes publikált és nem publikált vizsgálatot magában foglaló metaanalízis minden kétséget kizáróan igazolja, hogy az agomelatin hatásosabb a placebo-nál, egyenértékű a „standard” (SSRI/SNRI) antidepresszívumokkal, de azoknál szignifikánsan jobban tolerálható (különös tekintettel a nausea, az alvászavarok, a súlygyarapodás, a szexuális funkciózavar és a diszkontinuációs tünetek hiányára).

A csakis publikált eredményekből számított elemzések a szer hatásosságát kissé túlbecsülik, a nem publikált adatok szelektív túlhangsúlyozása pedig torzított alulbecslést eredményez. Ez az eddig legerősebb bizonyíték meggyőzően alátámasztja a korszerű terápiás irányelvek ajánlásait, amelyek az agomelatint „újabb generációs, és jobban tolerálható” alternatívaként javasolják a standard SSRI/SNRI kezelést rosszul tűrő betegek számára. Azért csak másod/harmadsorban, mert a szabadalmi védelem miatt a készítmény ára (egyelőre) magasabb, és mert a csekély, de létező kockázat lehetősége miatt a kezelés első hónapjaiban ellenőrizni kell a májfunkciókat.

Irodalom

Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O: Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014 Mar 19; 348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888.