

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Oomega-3-rasvhapete etüülestreid sisaldavad ravimid on heaks kiidetud enamikus Euroopa Liidu liikmesriikides teiseseks ennetuseks pärast müokardiinfarkti ja hüpertriglütserideemia raviks.

Ravimi Omacor (võrdlusravim Euroopa Liidus) algne heakskiitmine põhines avatud ülesehitusega uuringul (GISSI-P, 1999). Selles uuringus vähenes suhteline risk 10% ühe puhul kahest esmasest MACE (raske kardiovaskulaarne tüsistus) tulemusnäitajast (surm, mittefataalne müokardiinfarkt ja mittefataalne insult) suhteliselt väikese täpsusega (ülemine usalduspiir 0,99), samas ei saavutatud teise esmase tulemusnäitaja puhul (kardiovaskulaarne suremus üldsuremuse asemel) statistilist olulisust. Hilisemates uuringutes (sh metaanalüüsid^{1,2,3}) ei ole selle seisundi korral siiski õnnestunud tõendada kasulikku toimet. Rootsi riiklik pädev asutus leidis, et arvestades hiljutisi kliinilisi uuringuid, tuleb uuesti hinnata oomega-3-rasvhapete etüülestreid sisaldavate ravimite kliinilist kasulikkust müokardiinfarktjärgses ennetuses.

Oomega-3-rasvhapete etüülestrid on pikaahelaliste polüküllastumata rasvhapete etüülestrid, kus eikosapentaenahappe (EPA) ja dokosaheksaenahappe (DHA) sisaldus on vähemalt 85% ning EPA ja DHA suhe on 0,9...1,5. Need ained sisaldavad 18...22 süsinikuaatomit ja varieeruvad arvul kaksiksidemeid, millest esimene on asendis n-3. Sel põhjusel nimetatakse oomega-3-rasvhappeid ka n-3 polüküllastumata rasvhapeteks (n-3 PUFA). Need on asendamatud rasvhapped, mis tuleb saada toidust.

Oomega-3-rasvhapete ravitoimet on omistatud nende võimalikule osalemisele eikosanoidide tasakaalus, lipiidide ainevahetuses ja rakumembraanides. Samuti inhibeerivad need väga väikese tihedusega lipoproteiini (VLDL) sünteesi maksas, mis vähendab triglütseriidide kontsentratsiooni.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Oomega-3-rasvhapete etüülestreid sisaldavate ravimite kehtiv heakskiit teiseseks ennetuseks pärast müokardiinfarkti põhineb 1999. aastal toimunud uuringu GISSI-P tulemustel. Selles uuringus vähenes kahest koprimaarsest MACE tulemusnäitajast ühe suhteline risk 10% võrdlemisi väikese täpsusega (ülemine usalduspiir 0,99), samas puudus oluline tulemus teise koprimaarse tulemusnäitaja korral. Uuringut seostatakse mitme metodoloogilise piiranguga – uuring oli avatud ja kontrollrühm ei saanud uuringuravimit, mis võis mõjutada tulemusi. Probleemi rõhutab ka asjaolu, et oomega-3-rasvhapete etüülestrite toime oli vähene võrreldes sama uuringu vitamiin E uuringurühmaga. Vitamiin E-d ei peeta kasulikuks kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamisel.

Lisaks on kaheldav, kas tulemused on asjakohased, arvestades müokardiinfarkti praegust, alates uuringu tegemisest oluliselt edasi arenenud ravistandardit ja kardiovaskulaarhaiguste teisest ennetust. Uuringus GISSI-P sai kõige enam 5% patsientidest kogu esimese aasta jooksul lipiidisisaldust vähendavat ravi. Kuigi statiini kasutamine uuringu jooksul suurenes, oli see 6. kuul ainult 28...29% ja 42. kuul 44...46%. Beetablokaatoreid, mis on näidustatud enamikul patsientidest pärast müokardiinfarkti, kasutas uuringus GISSI-P 37...44% patsientidest. Seega sai 11 324 randomiseeritud patsiendist sobivat algset ravi kõige enam ligikaudu 1/3 millal tahes ajal esimese aasta jooksul ja mitte rohkem kui 5% kogu esimese aasta jooksul. Kokkuvõttes on uuringust GISSI-P saadud tõendid

¹ Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012;308(10):1024-1033

² Kotwall et al. Omega 3 Fatty acids and Cardiovascular Outcomes Systematic and Meta-Analysis, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:808-818

³ Kwak et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arch Intern Med. 2012 May 12;172(9):686-694

nõrgad, et toetada oomega-3-rasvhapete annuse 1 g/d kasulikku toimet teiseses ennetuses pärast müokardiinfarkti. Uuringul on metodoloogilisi piiranguid ja tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega.

Uuringus GISSI-P täheldati fataalsete sündmuste kahefaktorilises analüüsis äkksurma juhtude vähenemist. Uuringu OMEGA esmane eesmärk oli uurida kardiaalse äkksurma sagedust, kontrollides üht uuringus GISSI-P postuleeritud oomega-3-rasvhapete toimemehhanismi (antiarütmilist toimet). Uuring OMEGA oli ulatuslik prospektiivne topeltpime randomiseeritud uuring, mis hõlmas populatsiooni, kes oli sihtpopulatsiooni suhtes väga representatiivne, sealhulgas standardravi kasutamise osas. Kuigi äkksurma esinemissagedus võib kindlate järeltulemuste tegemiseks olla liiga väike, oli kogusuremuse korral riskisuhe (OR) 1,25 (0,90...1,72) ja MACE korral 1,21 (0,96...1,52), mistõttu ei peeta tõenäoliseks, et kasulikku toimet saanuks tõendada ulatuslikuma uuringuga. Seetõttu ei toeta need tulemused toimet teiseses ennetuses pärast müokardiinfarkti. Samuti on väidetud, et uuringu OMEGA kestus oli kasulike toimete sedastamiseks liiga lühike (12 kuud). Samas oli uuringus GISSI-P toime kõige väljendunud varasemates ajapunktides (< 12 kuud) ja see ei tugevnenud hiljem. Uuringu OMEGA ülesehitus oli stabiilsem ja asjakohasem kui uuringul GISSI-P. Selles uuringus ei korratud neid leiude ega tõendatud efektiivsust sellel näidustusel.

Samuti ei õnnestunud uuringu GISSI-P tulemusi korrata teistes prospektiivsetes randomiseeritud uuringutes, mis korraldati pärast algset heakskiitmist (uuringud GISSI-HF, ORIGIN ja SU.FOL.OM3, mis toimusid ajavahemikus 2003–2012), ega metaanalüüsides (nt Aung *et al.* 2018⁴). Kuigi nende uuringute annused ja populatsioonid ei ole täielikult representatiivsed heakskiidetud teise ennetuse näidustuse suhtes, hõlmasid kõik uuringud kardiovaskulaarhaigusega patsiente ja seepärast on need asjakohased oomega-3-rasvhapete kasutamise suhtes teiseses ennetuses pärast müokardiinfarkti. Samuti kui uuringus OMEGA täheldati efektiivsuse puudumist sellel näidustusel. Kui oomega-3-rasvhapete etüülestritel oluks kasulik antiarütmiline toime, nagu on väidetud, pidanuks see olema asjakohane ka nendes uuringutes osalenud suurenenud kardiovaskulaarse riskiga patsiendipopulatsioonides. Et see nii ei olnud, võib järeldada, et uuringud toetavad efektiivsuse puudumist.

Kuigi uuringud tehti ravimite, annuste ja populatsioonidega, mis ei esinda täpselt heakskiidetud teise ennetuse näidustust, peetakse metaanalüüside (Aung *et al.*) ja hiljutise Cochrane'i ülevaate tulemusi asjakohasteks, sest kõik uuringud hõlmasid kardiovaskulaarhaigusega patsiente ja seepärast toetavad need efektiivsuse puudumist.

Inimravimite komitee vaatas läbi tulemused kolmest esitatud kohortuuringust, milles osalesid müokardiinfarktiga isikud, ja need näisid olevat kooskõlas uuringu GISSI-P tulemustega. Uuringuist kaks (Greene⁵ ja Macchia⁶) hõlmasid suurt arvu osalejaid ja viimases oli dokumenteeritud üldsuremuse riski vähenemine 37% (suhteline risk (RR) 0,63, usaldusvahemik 0,56...0,72). Tulemusi tuleb siiski tõlgendada ettevaatusega. Kõigis uuringuis esineb valikunihe, mida toetavad esitatud lähteandmed, nt retrospektiivses kohortuuringus (Polle 2013)⁷ kaasati analüüsi ainult 1% sõelutud müokardiinfarktjärgsetest patsientidest. Uuringukeskuste tõenäolisi erinevusi seoses teise ennetuse strateegiatega ja eesmärkidega ei ole püütud kohandada, tekitades tõenäoliselt uuringukeskusesiseseid korrelatsioone. Mõni tulemus tekitab kahtlusi, kas tegelikult täheldatud seosed kajastavad bioloogiliselt

⁴ Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar 1; 3(3):225-34.

⁵ Greene SJ, Temporelli PL, Campia U, Vaduganathan M, Degli Esposti L, Buda S. Effects of Polyunsaturated Fatty Acid Treatment on Post discharge Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2016 Feb 1; 117(3):340-6.

⁶ Macchia A, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G, Mariani J. Exploratory analysis on the use of statins with or without n-3 PUFA and major events in patients discharged for acute myocardial infarction: an observational retrospective study. *PLoS One.* 2013; 8(5):e62772.

⁷ Poole CD, Halcox JP, Jenkins-Jones S, Carr ES, Schifflers MG, Ray KK, et al. Omega-3 Fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective, matched-cohort study. *Clin Ther.* 2013 Jan; 35(1):40-51

põhjendatud toimeid või kajastavad need tõenäolisemalt valikunihke probleemi. Nendes retrospektiivsetes analüüsidest oli kättesaadav ainult piiratud arv parameetreid. Need ei olnud piisavalt põhjalikud, et võimaldada riskiprofiilide erinevuste täielikku kohandamist või reaalse müokardiinfarktjärgsete olukordade kajastamist (nt uuringus Macchia ei teatatud suitsetamise anamneesi, KMI/rasvumuse, füüsilise aktiivsuse andmeid). Seega ei võimaldanud nende uuringute retrospektiivsed andmed asjakohast statistilist kohandamist segavate faktorite suhtes. Nende piirangute tõttu ei käsitata kohortuuringute tulemusi olulisemaks eespool viidatud randomiseeritud uuringute tulemustest.

Uuringutes oomega-3-rasvhapete etüülestreid sisaldavate ravimite toime kohta atriaalsetele ja ventrikulaarsetele arütmiatele ei tõendatud kliiniliselt olulist antiarütmilist efektiivsust. Ravi ikosapentetüülga annuses 4 g ööpäevas seostati sagenenud hospitaliseerimisega kodade virvenduse või laperduse tõttu uuringus REDUCE-IT. Implanteeritud kardioverter-defibrillaatoriga (ICD) patsientide uuringutes saadi vastuolulisi tulemusi seoses antiarütmilise efektiivsusega (Leaf *et al.*,⁸ 2005; Brouwer *et al.*,⁹ 2006, Raitt *et al.*,¹⁰ 2005; Weisman *et al.*,¹¹ 2017).

Arvestades kõiki kättesaadavaid andmeid, leidis inimravimite komitee, et tõenditel, mis toetasid oomega-3-rasvhapete heakskiitmist müokardiinfarktjärgses teiseses ennetuses, oli metodoloogilisi piiranguid ja et tõendid olid nõrgad. Järgmistes, suurema stabiilsusega kliinilistes uuringutes ei tõendatud sellel näidustusel efektiivsust.

Samuti tuleb märkida, et praegustes Euroopa ravijuhendites ei soovitata enam oomega-3-rasvhapete lisamist selle näidustuse korral.

Inimravimite komitee taotlusel toimus 10. oktoobril 2018 kardiovaskulaarhaiguste teadusnõuanderühma (SAG CVS) koosolek. Praegu kättesaadavate uuringute tulemuste alusel ei pidanud eksperdid ravi oomega-3-rasvhappeid sisaldavate ravimitega annuses 1 g ööpäevas müokardiinfarktjärgse teise ennetuse kontekstis asjakohaseks, arvestades randomiseeritud kontrollitud uuringute (eelkõige OMEGA ja GISSI-P), metaanalüüside ja retrospektiivsete kohortuuringute kaalutlusi.

Ohutuse osas järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee viimases perioodilise ohutusaruande ühtse hindamise menetluses (PSUSA; jaanuar 2017), et uusi ohutusprobleeme ei ole ilmnenud. Üldiselt võib järeldada, et ohutusprofiil näib olevat hästi iseloomustatud. Nagu märgitud arutelus eespool, lisati oomega-3-rasvhapete etüülestreite viimases perioodilise ohutusaruande ühtse hindamise menetluses tuvastatud riskidena „veritsusaja pikenemine hemorraagilise diateesiga või antikoagulantidega ravitavatel patsientidel“ ja „jälgimist nõudev maksaensüümide sisalduse suurenemine maksakahjustusega patsientidel“. Veritsusaja pikenemine võib olla oluline müokardiinfarktjärgsetele patsientidele, kellest enamik saab ravi ühe või kahe trombotsüütide agregatsiooni inhibiitori ja/või antikoagulandiga müokardiinfarkti järel või seotud haiguse tõttu.

Arvestades kõiki pärast algset heakskiitmist ilmnenud andmeid ja uuringu GISSI-P olulisi piiranguid, järeldas inimravimite komitee, et efektiivsus teiseses kardiovaskulaarses ennetuses annuses 1 g

⁸ Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, Cox B, Zhang H, Schoenfeld D; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005 Nov 1;112(18):2762-8.

⁹ Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RN, Wever EF, Dullemeijer C, Ronden JE, Katan MB, Lubinski A, Buschler H, Schouten EG; SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*. 2006 Jun 14;295(22):2613-9.

¹⁰ Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, McClelland J, Cook J, MacMurdy K, Swenson R, Connor SL, Gerhard G, Kraemer DF, Oseran D, Marchant C, Calhoun D, Shnider R, McNulty J. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2884-91.

¹¹ Weisman D, Beinart R, Erez A, Koren-Morag N, Goldenberg I, Eldar M, Glikson M, Luria D. Effect of supplemented intake of omega-3 fatty acids on arrhythmias in patients with ICD: fish oil therapy may reduce ventricular arrhythmia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017 Sep;49(3):255-261

ööpäevas ei ole tõendatud, ning kuigi oomega-3-rasvhapete etüülestrite ohutusprofiil ei ole muutunud, järeltas inimravimite komitee, et kasulikkuse ja riski suhe sellel näidustusel ei ole enam soodne.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuse vastuvõtmist 2018. aasta detsembris saadi menetluses osalenud müügiloa hoidjatelt BASF AS (esindas ettevõtteid Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A ja Strides Arcolab International Limited) ja ALFASIGMA S.p.A (ettevõtete DOC GENERICI S.r.l., EG S.p.A., IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.r.l., PFIZER ITALIA S.r.l., SPA SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A. nimel) taasläbivaatamise taotlus.

11 müügiloa hoidjat esindanud BASF AF ja ALFASIGMA S.p.A esitasid taasläbivaatamise põhjendused. Mõlemas põhjenduses käsitleti kättesaadavaid andmeallikaid ja nende andmete tõlgendamist. Müügiloa hoidjad ei olnud nõus inimravimite komitee väitega, et tõenditel, mis toetasid oomega-3-rasvhapete heakskiitmist müokardiinfarktjärgses teiseses ennetuses, oli metodoloogilisi piiranguid, et tõendid olid nõrgad ning et efektiivsust sellel näidustusel ei tõendatud järgmistes, suurema stabiilsusega kliinilistes uuringutes.

Et toetada oomega-3-rasvhapete kasulikku toimet müokardiinfarktjärgses teiseses ennetuses, kirjeldasid müügiloa hoidjad tulemusi eri randomiseeritud kontrollitud uuringutest. Eriti põhjalikult käsitlesid müügiloa hoidjad uuringuid GISSI-P ja OMEGA, mida peeti kõige asjakohasemaks.

Müügiloa hoidjate arvamuse kohaselt on uuring GISSI-P peamine tõendusalus, mis toetab oomega-3-rasvhapete kasutamise kasulikku toimet müokardiinfarktjärgses teiseses ennetuses, ning tegemist on kehtiva ja stabiilse uuringuga. Inimravimite komitee oli aga sellegipoolest arvamusel, et uuringu GISSI-P tulemused on mitme piirangu tõttu ebaselged. Selle uuringu puhul on peamine probleem asjaolu, et müokardiinfarkti ravistandard on alates uuringu GISSI-P tulemuste selgumisest arenenud, eriti statiin-, beetablokaator- ja invasiivse ravi osas. Samuti peeti uuringu probleemiks avatud ülesehitust ning seda, et kontrollrühm ei saanud platseeboravi. Statistiline analüüs ja tõlgendus ei olnud praegustest standarditest lähtudes stabiilne. Arvesse tuleb võtta, et uuringul olid koprimaarsed tulemusnäitajad ning et see hõlmas esmaste ja teiseste tulemusnäitajate hierarhilisi analüüse. Uuringu ülesehituse oli ebaõnnestunud, sest ühe koprimaarse tulemusnäitaja esmase analüüsiga ei tuvastatud statistiliselt olulist erinevust. Esmaste tulemusnäitajate muid võimalikke tõlgendusi arvestades tulnuks tulemusnäitajaid kontrollida mitmesuse suhtes, mida ei tehtud. Uuringu GISSI-P puhul ei ole tuvastatud uusi probleeme, välja arvatud müügiloa hoidjate väide, mille kohaselt tõendati uuringu GISSI-P järelanalüüsides, et samaaegne ravi trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite, beetablokaatorite, ACE-inhibiitorite ja statiinidega ei muutnud Omacori kasulikku ravitoimet. Seoses statiinraviga oli inimravimite komitee siiski arvamusel, et sellesse allrühmaanalüüsi kaasatud osalejad ei saanud optimaalset statiinravi. Ehkki selles järelanalüüsis ei tuvastatud ravi kasulikkuse erinevusi samaaegse statiinravi korral või ilma selleta, ei saa võimalikke erinevusi välistada, sest uuring ei olnud piisavalt võimas selliste erinevuste tõendamiseks. See kehtib ka nende järelanalüüsides suhtes, kuhu olid kaasatud patsiendid, kes said või ei saanud ravi trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite, beetablokaatorite või ACE-inhibiitoritega. Seetõttu säilib endiselt põhiprobleem, et müokardiinfarktjärgse ravi standard on alates uuringu GISSI-P tegemisest paranenud, eeskätt statiin- ja beetablokaatorravi ning perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI). Seoses sellega ei vasta uuringu GISSI-P tulemused nüüdisaegsele ravistandardile ega seega ka Omacori heakskiidetud näidustusel kasutamisele lisaks muule standardravile (nt statiinid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, beetablokaatorid, ACE-inhibiitorid).

Uuringu OMEGA küsimuses oli inimravimite komitee arvamusel, et ehkki uuringut võib pidada nõrgaks, ei sea see kahtluse alla kõiki uuringutulemusi, nagu järeldati teadusnõuanderühma 19. märtsi 2019. aasta koosolekul. Uuringul OMEGA on võrreldes uuringuga GISSI-P mitu eelist, nt asjaolu, et uuringuravimit manustati paari päeva jooksul pärast müokardiinfarkti, topeltpime platseebokontrolliga

ülesehitus, optimaalne algne raviskeem ja uuritud tulemusnäitajad. Müügiloo hoidjad viitasid õigesti asjaomasele juhendile, mille kohaselt peavad kliinilised uuringud hõlmama pikaajaliselt (tavaliselt 12 kuud või rohkem) uuritavaid kontroll- ja paralleelrühmi ning olema eelistatavalt topeltpimedate ülesehitusega. Kui aga uuring ei ole topeltpimedate ülesehitusega ning võrdlusrühmaks on ravitavaid patsiendid, nagu uuringu GISSI-P korral, eiratakse sellega veel üht olulist kliiniliste uuringute kontseptsiooni, st (pimendatud) võrdlusrühma kasutamine, et selgitada lisaks uuritava ravimi toimele välja muud toimed; erandid sellest põhimõttest peaksid olema vajalikud või asjakohased üksnes keerukates või vältimatutes olukordades (ICH E10 suunis kontrollrühma valiku kohta kliinilistes uuringutes). Uuringus OMEGA oli mõlemas ravirühmas peaaegu 2000 patsienti ning teatati üle 300 raskest kardiovaskulaarsest tüsistusest, kusjuures oomega-3-rasvhapete rühmas esines neid rohkem kui platseeborühmas (OR 1,25; 0,96...1,52). Kitsas usaldusvahemik välistab võimalikud kliiniliselt olulised kasulikud toimed. Kogusuremus oli samuti arvuliselt suurem oomega-3-rasvhapete rühmas (OR 1,25; 0,90...1,72). Vaatamata kardiaalse äkksurma tulemusnäitaja statistilise võimsuse puudumisele saab olulise kasulikkuse puudumist sellest uuringust järeldada statistiliselt kehtival viisil, võttes arvesse kitsaid usaldusvahemikke. Tulemuste alusel on tõenäosus, et suhteline risk väheneb MACE korral rohkem kui 4%, vaid 2,5%.

Ehkki inimravimite komitee on arvamisel, et uuringud GISSI-P ja OMEGA on oomega-3-rasvhappeid sisaldavate ravimite müokardiinfarktjärgses teiseses ennetuses avaldatava toime hindamiseks kõige asjakohasemad, tunnistatakse samuti, et samuti on asjakohased muudes kardiovaskulaarse riski populatsioonides (nt pärgarterite revaskularisatsioon, stenokardia, isheemiline insult) tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringud (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3), sest kardiovaskulaarhaigust käsitatakse endiselt kontiinumina. Müokardiinfarkti kõige sagedam põhjus on tüüpilise koronaarhaigusega (ateroskleroos) seostatav äge koronaarsündroom. Lisaks müokardiinfarktile seostatakse ägedat koronaarsündroomi ka ebastabiilse stenokardiaga. Isheemiline insult on samuti kõige sagedamini põhjustatud ateroskleroosist. Kui oomega-3-rasvhapped on efektiivsed kardiovaskulaarsete sündmuste riski vähendamisel pärast müokardiinfarkti, võib eeldada kasulikku kardiovaskulaarset toimet ka muudes kardiovaskulaarse riski populatsioonides (nt pärgarterite revaskularisatsioon, stenokardia, isheemiline insult). Eespool kirjeldatud arvesse võttes märgib inimravimite komitee veel kord, et muudes kardiovaskulaarse riski populatsioonides tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringud on asjakohased oomega-3-rasvhapete efektiivsuse tõendamisel (GISSI-HF, ehkki tulemused on piiripealsed ja ebaselged) või efektiivsuse puudumise tõendamisel (ORIGIN ja SU.FOL.OM3) kardiovaskulaarhaiguse teisese ennetuse korral.

Hiljuti avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringutes (ASCEND: Bowman *et al.*, 2018¹²; VITAL: Manson *et al.*, 2019¹³; REDUCE-IT: Bhatt *et al.*, 2019¹⁴) ei ole tõendatud oomega-3-rasvhapete manustamise (annuses 1 g ööpäevas) efektiivsust hinnataval näidustusel. Uuringutes ASCEND ja VITAL ei tõendatud oomega-3-rasvhapete toimet esmastele või teistele kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele ning seega käsitatakse neid negatiivsete uuringutena. Uuringu REDUCE-IT tulemuste asjakohasus on piiratud, sest ööpäevane annus oli märksa suurem kui hinnatava näidustuse korral kasutatav annus (vastavalt 4 g ja 1 g) ning EPA ja DHA segu asemel kasutati toimeainena ülipuhastatud EPA etüülestrit ikosapentetüüli. Peale selle ei ole uuringu REDUCE-IT populatsioon

¹² Louise Bowman, Marion Mafham, William Stevens, Richard Haynes, Theingi Aung, Fang Chen, Georgina Buck, Rory Collins, and Jane Armitage, The ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.12.006>.

¹³ JoAnn E. Manson, Nancy R. Cook, I-Min Lee, William Christen, Shari S. Bassuk, Samia Mora, Heike Gibson, Christine M. Albert, David Gordon, Trisha Copeland, Denise D'Agostino, Georgina Friedenberg, Claire Ridge, Vadim Bubes, Edward L. Giovannucci, Walter C. Willett, and Julie E. Buring, for the VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403

¹⁴ Deepak L. Bhatt, P. Gabriel Steg, Michael Miller, Eliot A. Brinton, Terry A. Jacobson, Steven B. Ketchum, Ralph T. Doyle, Jr., Rebecca A. Juliano, Lixia Jiao, Craig Granowitz, Jean-Claude Tardif, and Christie M. Ballantyne, for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792

võrreldav uuringu GISSI-P ega hinnatava näidustuse populatsiooniga (patsiendid, kellel on anamneesis müokardiinfarkt), sest lisaks kinnitatud kardiovaskulaarhaigusele või diabeedile ja muudele riskifaktoritele oli uuringus REDUCE-IT osalenud patsientidel ka hüpertriglütserideemia (> 60%-l patsientidest oli triglütseriidide sisaldus ≥ 200 mg/dl).

Kolme retrospektiivse uuringu (Poole *et al.*, 2013; Greene *et al.*, 2016; Macchia *et al.*, 2013) korral leitakse, et ägeda müokardiinfarkti diagnoosiga osalejate populatsioonid olid piisavalt suured ning et oomega-3-rasvhapete annus oli uuringutes asjakohane (1 g ööpäevas), kusjuures peamine tulemusnäitaja oli üldsuremus. Kuigi retrospektiivsete kohortuuringute tulemused näivad kinnitavat uuringu GISSI-P tulemusi, tuleks neid tõlgendada ettevaatusega, arvestades retrospektiivsete kohortuuringute teadaolevaid piiranguid. Eeskätt tõstatab kahtlust valikunihe, sest arvatavalt kirjutatakse oomega-3-rasvhappeid välja teatud patsientidele (kes ei vaja kohe ranget raviskeemi). Tõenäosuspõhine sobitamine (*propensity score matching*) oli puudulik või ei kasutatud seda üldse. Peale selle tuleb alati arvestada teatava jääknihkega. Seetõttu järeldatakse, et need uuringud on üksnes toetavat laadi.

Esitatud metaanalüüside kohaselt avaldas ravi oomega-3-rasvhapetega nii positiivset kui ka negatiivset mõju kardiovaskulaarsete sündmuste riskile. Eri metaanalüüsidesse kaasatud uuringud on heterogeensed populatsiooni (nt patsiendid, kellel on või ei ole anamneesis kardiovaskulaarhaigus), ülesehituse (avatud või topeltpime), oomega-3-rasvhapete omastamise allika (toidust või ravimist), oomega-3-rasvhapete annuse ja koostise osas. Asjakohasem olnuks metaanalüüs, mis põhineb andmetel üksikosalejate kohta, kellel on anamneesis müokardiinfarkt ja kes saavad ravi samas annuses (1 g) nagu hinnatava näidustuse korral. Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et metaanalüüside kehtivus on üsna piiratud ning et nende tulemuste alusel on võimalik teha üksnes eelduslikke, kuid mitte lõplikke järeldusi seoses oomega-3-rasvhapete võimaliku efektiivsuse või efektiivsuse puudumisega kardiovaskulaarsete sündmuste riski vähendamisel. Selleks on olemas andmed randomiseeritud kontrollitud uuringutest, milles osales piisaval arvul patsiente ja milles ravitoimet hinnati piisava täpsusega.

Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) / Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (EAS) juhendid sisaldavad soovitusi, mille eri seltsid on välja töötanud rakkerühmade, eksperdirühmade ja vaekogudega konsulteerimise tulemusena, et aidata arstidel valida parim ravistrateegia kindla haigusseisundiga üksikpatsiendile, võttes arvesse konkreetsete diagnostiliste või ravimeetodite mõju tulemusele ning ka nende riski ja kasulikkuse suhet. Nendes juhendites sisalduvad soovitused on seega koostatud teadus- ja meditsiiniteadmiste ning jõustumise ajal olemas olnud tõendusmaterjali hoolika arvestamise tulemusena. Kuna Euroopa ravijuhendites ei soovitata oomega-3-rasvhappeid sisaldavaid ravimeid, on ilmne, et nendes peetakse tõendite taset ja soovitusi tugevust kasutada oomega-3-rasvhappeid kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamisel müokardiinfarktjärgsetel patsientidel ning muude kardiovaskulaarsete haigusseisunditega patsientidel pigem nõrgaks. Lisaks on Ameerika Südameassotsiatsioon väljendanud seisukohta, et oomega-3-rasvhapete preparaate kasutamine on südame isheemiatõve sagedase avaldumisvormiga (nt müokardiinfarkt) patsientide puhul „mõistlik“, mis viitab soovitusi nõrgale tugevusele (IIa/IIb klassi soovitus). Nagu eespool märgitud, on olemas andmed randomiseeritud kontrollitud uuringutest, milles osales piisaval arvul patsiente ja ravitoimet hinnati piisava täpsusega.

Müügiloa hoidjad tegid taastlõikuvõtmise põhjendustes ettepaneku muuta näidustust, et see hõlmaks kasutamist suure riskiga patsientidel, st patsientidel, kellel on 2. tüüpi diabeet, kellele ei ole pärast müokardiinfarkti tehtud perkutaanset koronaarinterventsiooni ägeda haigusseisundi tõttu, kellel on halvenenud süstoolne funktsioon (EF < 50%) või kes teadaolevalt ei talu üht või mitut ravijuhendis soovitatavat kardiovaskulaarset ravimit. Võttes arvesse, et suure riskiga patsientide rühmad (patsiendid, kellel on 2. tüüpi diabeet, kellele ei ole pärast müokardiinfarkti tehtud perkutaanset koronaarinterventsiooni ägeda haigusseisundi tõttu, kellel on halvenenud süstoolne funktsioon (EF

< 50%)) tehti kindlaks uuringu GISSI-P allrühmapõhiste järelanalüüside alusel ning et nende konkreetsete rühmade patsiendid ei saanud praegusele ravistandardile vastavat ravi, ei ole nende allrühmade tulemused representatiivsed ega toeta seega kavandatavat näidustust. Peale selle ei ole nendest allrühmapõhistest järelanalüüsides saadud tõendid tugevad. Arvestades suure riskiga patsientide rühma, kes teadaolevalt ei talu üht või mitut ravijuhendis soovitatavat kardiovaskulaarset ravimit, puuduvad andmed, mis toetaks eeldust, et oomega-3-rasvhapete etüülestritega oleks raviskeemi järgimine parem kui muude farmakoloogiliste sekkumiste korral ning puuduvad tõendid Omacori efektiivsuse kohta selles populatsioonis. Seetõttu ei ole esitatud ettepanek näidustuse muudatuse kohta inimravimite komiteele vastuvõetav.

Müügiloa hoidjate taotlusel toimus 19. märtsil 2019 teine kardiovaskulaarhaiguste teadusnõuanderühma (SAG CVS) koosolek. Rühma liikmete arvamused lahkesid: enamik eksperte oli arvamusel, et uuringust GISSI-P saadud tõendid koostoimes uuringu OMEGA tulemustega ei toeta nende ravimite kasutamist müokardiinfarktjärgses teiseses ennetuses lisaks praegusele standardravile. Nad märkisid, et seda ravi ei soovitata Euroopa Kardioloogide Seltsi ega Euroopa Ateroskleroosi Ühingu kehtivates kardiovaskulaarhaiguse ennetamise juhendites. Osa teadusnõuanderühma eksperte pooldas oomega-3-rasvhappeid sisaldavate ravimite võimalikku kasutamist müokardiinfarktjärgses teiseses ennetuses. Patsientide esindaja oli arvamusel, et need ravimid tasub hoida turul kättesaadavana ning patsientide valikuid selles osas ei tohiks piirata, võttes arvesse, et kalaõli on lisaravina ja toidulisandina kasutatud juba kaua aega, sest ei ole tõendatud, et oomega-3-rasvhapete lisamanustamisel oleks kahjulikku toimet. Ekspertid nõustusid, et kogu andmekogum ei tõenda kahjulikku toimet, kuid oomega-3-rasvhapete kasulik toime võib olla küsitav.

Oomega-3-rasvhapete efektiivsuse hindamisel peeti kõige asjakohasemaks randomiseeritud kontrollitud uuringuid, eeskätt uuringute GISSI-P ja OMEGA tulemusi. Omacor registreeriti uuringu GISSI-P alusel, kuid uuringu GISSI-P tulemusi peetakse pigem nõrgaks, sest uuringul olid teatavad metodoloogilised piirangud. Uuringus OMEGA kasutasid patsiendid Omacori heakskiidetud näidustusel (st müokardiinfarkt) ja annuses (1 g ööpäevas). Vaatamata kardiaalse äkksurma tulemusnäitaja statistilise võimsuse puudumisele on olulise kasulikkuse puudumist selle uuringu alusel võimalik järeldada statistiliselt kehtival viisil, võttes arvesse kitsaid usaldusvahemikke. Peale selle ei ole oomega-3-rasvhapete efektiivsust taotletaval näidustusel tõendatud muudes asjakohastes kardiovaskulaarse riski populatsioonides (nt pärgarterite revaskularisatsioon, stenokardia, isheemiline insult) läbiviidud randomiseeritud kontrollitud uuringutes, sh uuringud ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND ja VITAL. Uuringu REDUCE-IT hiljuti avaldatud tulemused ei ole piisavalt asjakohased, sest ööpäevane annus oli palju suurem kui hinnatava näidustuse korral kasutatav annus (vastavalt 4 g ja 1 g) ning EPA ja DHA segu asemel kasutati toimeainena ülipuhastatud EPA etüülestrit ikosapentetüüli. Kokkuvõttes ei toeta andmed tervikuna oomega-3-rasvhapete efektiivsust müokardiinfarktjärgses ennetuses, sh suure riskiga patsientidel.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust seoses oomega-3-rasvhapete etüülestreid sisaldavate suukaudsete ravimite kasutamisega teiseses ennetuses pärast müokardiinfarkti.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kõik andmed, mis esitati oomega-3-rasvhapete etüülestreid sisaldavate ravimite kohta seoses nende kasutamisega teiseses ennetuses pärast müokardiinfarkti. See hõlmas müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke ja suulisi vastuseid ning kardiovaskulaarhaiguste teadusnõuanderühmaga 10. oktoobril 2018 peetud konsultatsiooni tulemusi. Inimravimite komitee võttis arvesse ka põhjendusi, mille müügiloa hoidjad esitasid

komitee soovitus taasläbivaatamise taotluse toetuseks, samuti kardiovaskulaarhaiguste teadusnõuanderühma 19. märtsil 2019 peetud teisel koosolekul väljendatud arvamusi.

- Inimravimite komitee leidis, et kuigi on teada, et algse teisese ennetuse näidustuse aluseks oli kliiniline uuring GISSI-P, leitakse uuemate andmete ja teabe alusel, et uuringul olid olulised piirangud, mis seavad kahtluse alla selle tulemused. Need piirangud on muu hulgas avatud ülesehitus ja uuringuravimi puudumine kontrollrühmas, toime vähesus, ebatavaline ja ootamatu täheldus, et mõju fataalsetele kardiovaskulaarsetele sündmustele esineb ainult juhul, kui puudub mõju mittefataalsetele sündmustele, ning tulemuste väike täpsus. Lisaks sai alla 5% uuringus osalenud patsientidest kogu uuringuperioodi jooksul optimaalset algset ravi, mis seab tulemused praegusi teisese ravi soovitusi arvesse võttes kahtluse alla.
- On püstitatud hüpotees, et uuringu GISSI-P tulemusi mõjutas äkksurma vähenenud risk, mis võis põhineda oomega-3-rasvhapete antiarütmilisel toimel. Seda võimalikku positiivset mõju suuremusele ei ole järgmistes uuringutes reprodutseeritud ja antiarütmilist toimet ei ole kinnitatud uuringutes implanteeritud kardioverter-defibrillaatoritega patsientidel.
- Uuring OMEGA (toimus 2010. aastal, pärast teisese ennetuse näidustuse algset heakskiitmist) oli hästi korraldatud topeltpime uuring, milles hinnati heakskiidetud teisese ennetuse näidustuse, sealhulgas standardravi kasutamise suhtes piisaval määral representatiivset populatsiooni. Kuigi äkksurma sagedus võis kindlate järelduste tegemiseks olla liiga väike, oli riskisuhe (OR) MACE ja kogusuremuse korral vastavalt üle 1,21 ja 1,25 (usaldusvahemiku alampiir peaaegu 1), mis ei toeta toimet heakskiidetud näidustusel.
- Ehkki Aung *et al.* metaanalüüsid ja hiljutine Cochrane'i ülevaade kajastavad uuringuid ravimite, annuste ja populatsioonidega, mis täpselt ei esinda heakskiidetud teisese ennetuse näidustust, hõlmasid kõik uuringud kardiovaskulaarhaigusega patsiente ning seetõttu järeldatakse, et tulemused toetavad efektiivsuse puudumist.
- Kuigi esitatud retrospektiivsete kohortuuringute tulemused näisid olevat kooskõlas uuringu GISSI-P tulemustega, olid neil lõplike järelduste tegemist takistavad metodoloogilised piirangud, eelkõige randomiseerimise puudumine, valikunihe ja segavate jääktegurite olemasolu.
- Arvestades kõiki pärast algset heakskiitmist ilmnenuid andmeid ning ka uuringu GISSI-P piiranguid, järeldas inimravimite komitee, et efektiivsus müokardiinfarktjärgses teiseses ennetuses annuses 1 g ööpäevas ei ole tõendatud, ja kuigi oomega-3-rasvhapete etüülestriite ohutusprofiil ei ole muutunud, järeldas inimravimite komitee, et kasulikkuse ja riski suhe sellel näidustusel ei ole enam soodne.
- Inimravimite komitee oli seega arvamusel, et näidustus „teisene ennetus pärast müokardiinfarkti“ annuses 1 g ööpäevas tuleb kustutada ja teha sellest tulenevalt täiendavad muudatused ravimiteabes.

Inimravimite komitee arvamus

Komitee on seisukohal, et oomega-3-rasvhapete etüülestreid sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe teiseses ennetuses pärast müokardiinfarkti ei ole soodne.

Seetõttu soovitab komitee müügilube direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel muuta.