

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Omega-3-hapon etyyliestereitä sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty useimmissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa sekundaariseen ehkäisyyn sydäninfarktin jälkeen ja hypertriglyseridemian hoitoon.

Omacorin (EU:n alkuperäislääke) alkuperäinen hyväksyntä perustui vuonna 1999 tehtyyn avoimeen tutkimukseen (GISSI-P). Kyseisessä tutkimuksessa havaittiin suhteellisen riskin väheneminen 10 prosentilla yhdessä kahdesta ensisijaisesta tutkittavasta MACE-päätetapahtumasta (kuolema, muu kuin kuolemaan johtava sydäninfarkti ja muu kuin kuolemaan johtava aivohalvaus) tarkkuuden ollessa jokseenkin heikko (ylempi luottamusväli 0,99), kun taas toisen ensisijaisen tutkittavan päätetapahtuman (mukaan lukien sydämeen ja verisuonistoon liittyvä päätetapahtuma kaikkien kuolemien sijasta) osalta tilastollista merkitsevyyttä ei havaittu. Myöhemmissä tutkimuksissa, mukaan lukien meta-analyyseissa^{1,2,3}, ei ole kuitenkaan voitu osoittaa edullista vaikutusta kyseisessä tilassa. Ruotsin kansallinen toimivaltainen viranomainen katsoi, että tuoreiden kliinisten kokeiden perusteella omega-3-hapon etyyliestereitä sisältävien tuotteiden kliininen hyöty sydäninfarktin uusiutumisen ehkäisyssä olisi arvioitava uudelleen.

Omega-3-hapon etyyliesterit ovat pitkäketjuisten monitydyttymättömien rasvahappojen etyyliesteri, jonka eikosapentaeenihapon (EPA) ja dokosaheksaeenihapon (DHA) pitoisuus on vähintään 85 prosenttia ja EPA:n ja DHA:n suhde 0,9–1,5. Näissä tuotteissa on 18–22 hiiliatomia ja vaihteleva määrä kaksoissidoksia, joista ensimmäisen sijainti on n-3:ssa. Tämän takia omega-3-rasvahappoja kutsutaan myös n-3-sarjan monitydyttymättömiksi rasvahapoiksi (n-3 PUFA). Ne ovat välttämättömiä rasvahappoja, joita on saatava ravinnosta.

Omega-3-rasvahappojen terapeuttisen vaikutuksen on katsottu johtuvan niiden mahdollisesta vaikutuksesta eikosanoidien tasapainoon, rasva-aineenvaihduntaan ja solukalvoihin. Ne estävät myös erittäin alhaisen tiheyden lipoproteiinin (VLDL) synteessin maksassa, mikä vähentää triglyseridipitoisuuksia.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Tämänhetkinen omega-3-hapon etyyliestereitä sisältävien tuotteiden hyväksyntä sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen perustuu vuonna 1999 tehdyn GISSI-P-tutkimuksen tuloksiin. Kyseisessä tutkimuksessa havaittiin suhteellisen riskin väheneminen 10 prosentilla yhdessä kahdesta samanaikaisesti ensisijaisesta tutkittavasta MACE-päätetapahtumasta tarkkuuden ollessa jokseenkin heikko (ylempi luottamusväli 0,99) ja toisen samanaikaisesti ensisijaisen tutkittavan päätetapahtuman osoittamatta merkittävää tulosta. Tutkimukseen liittyi joitakin metodologisia puutteita – kyse oli avoimesta tutkimuksesta, jossa vertailuryhmä ei saanut tutkimuslääkettä, mikä on saattanut vaikuttaa tuloksiin. Asia tulee esiin siinä, että omega-3-hapon etyyliestereillä oli vähän vaikutusta verrattuna E-vitamiiniryhmään samassa tutkimuksessa. E-vitamiinia ei pidetä hyödyllisenä sydämeen ja verisuonistoon liittyvien tapahtumien ennaltaehkäisevässä hoidossa.

Lisäksi voidaan kyseenalaistaa, ovatko tulokset merkityksellisiä sydäninfarktien nykyisen hoitostandardin yhteydessä, sillä hoito on kehittynyt merkittävästi tutkimuksen tekohetken jälkeen, ja sydän- ja verisuonitautien sekundaarisen ehkäisyn yhteydessä. GISSI-P-tutkimuksessa enimmillään viisi prosenttia potilaista sai lipidejä vähentävää hoitoa koko ensimmäisen vuoden jakson ajan. Vaikka

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

statiinin käyttö kasvoi tutkimuksen aikana, se oli vain 28–29 prosenttia kuuden kuukauden kohdalla ja 44–46 prosenttia 42 kuukauden kohdalla. Beetasalpaajia, joita määrätään useimmille potilaille sydäninfarktin jälkeen, käytettiin vain 37–44 prosentissa tapauksista GISSI-P-tutkimuksessa. Tämän takia enintään noin kolmannes 11 324 satunnaistetusta potilaasta sai asianmukaista peruslääkitystä milloin tahansa ensimmäisen vuoden aikana ja enintään viisi prosenttia koko ensimmäisen vuoden aikana. Yhteenvetona todetaan, että näyttö, joka saatiin GISSI-P-tutkimuksesta ja joka tuki omega-3:n hyödyllistä vaikutusta sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen yhden gramman päivittäisenä annoksena, on heikkoa. Kyseisessä tutkimuksessa on joitakin metodologisia puutteita, ja tuloksia on tulkittava varovasti.

GISSI-P-tutkimuksessa äkillisten kuolemantapausten väheneminen havaittiin kuolemantapausten sekundaarisissa kaksisuuntaisissa analyyseissa. OMEGA-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli tutkia sydänperäisten äkkikuolemien määrää testaamalla yhtä GISSI-P-tutkimuksen omega-3:n otaksuttua vaikutusmekanismia (rytmihäiriöiden estäminen). OMEGA-tutkimus oli laaja prospektiivinen satunnaistettu kaksoissokkokoe, jossa kohdepopulaatio oli hyvin edustava, myös hoitostandardin käytön osalta. Vaikka äkillisten kuolemien ilmaantuvuus oli ehkä liian alhainen lopullisten päätelmien tekemiseksi, ristitulosuhde oli 1,25 (0,90–1,72) kokonaiskuolleisuudelle ja 1,21 MACE:lle (0,96–1,52), joten pidetään epätodennäköisenä, että hyödyllistä vaikutusta olisi voitu osoittaa laajemmassa kokeessa. Tämän takia nämä tulokset eivät tue vaikutusta sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen. On myös esitetty, että OMEGA-kokeen kesto (12 kuukautta) oli liian lyhyt hyödyllisten vaikutusten havaitsemiseksi. GISSI-P-kokeessa vaikutus oli kuitenkin selvimmillään varhaisina ajankohtina (< 12 kuukautta), eikä vaikutus sen jälkeen kasvanut. OMEGA-koe oli suunniteltu perusteellisemmin ja asianmukaisemmin kuin GISSI-P. Siinä ei voitu toistaa aiempia havaintoja, eikä sillä osoitettu tehokkuutta kyseessä olevassa käyttöaiheessa.

Lisäksi alkuperäisen hyväksynnän jälkeen tehdyissä muissa prospektiivisissa satunnaistetuissa tutkimuksissa (GISSI-HF, ORIGIN-tutkimus ja SU.FOL.OM3 vuosina 2003–2012) sekä meta-analyyseissa (esim. Aung et al. 2018⁴) ei myöskään voitu toistaa GISSI-P-tutkimuksen tuloksia. Vaikka näiden tutkimusten annokset ja populaatiot eivät edusta täysin hyväksyttyä sekundaarisen ehkäisyn käyttöaihetta, kaikissa tutkimuksissa oli mukana sydän- ja verisuonitautia sairastavia potilaita, minkä takia tutkimuksilla on merkitystä sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen käytetyn omega-3:n kannalta. OMEGA-kokeen tavoin havaintona oli, että vaikutusta ei havaittu tässä käyttöaiheessa. Jos omega-3-hapon etyyliestereillä olisi hyödyllinen vaikutus rytmihäiriöiden estämisessä, kuten on esitetty, sen olisi pitänyt olla merkityksellistä myös niille potilaille, joilla on suurentunut sydämeen ja verisuonistoon liittyvä tautiriski ja jotka olivat osa näitä tutkimuksia. Koska näin ei ollut, voidaan katsoa, että vaikutukselle ei ole voitu esittää tukea.

Aung et al.:n meta-analyyseiden tuloksia ja äskettäin tehtyä Cochranen katsausta, vaikka ne sisältävätkin kokeita sellaisilla tuotteilla, annoksilla ja populaatioilla, jotka eivät täsmälleen edusta hyväksyttyä sekundaarisen ehkäisyn käyttöaihetta, pidetään keskeisinä, sillä kaikkiin tutkimuksiin kuuluu sydän- ja verisuonitautia sairastavia potilaita ja tulokset tukevat näin ollen käsitystä siitä, että vaikutusta ei ole osoitettu.

Lääkevalmistekomitea arvioi tulokset kolmesta toimitetusta kohorttitutkimuksesta, joissa oli mukana sydäninfarktin saaneita henkilöitä, ja tulosten katsottiin vastaavan GISSI-P-tutkimuksen tuloksia. Kahdessa tutkimuksessa (Greene⁵ ja Macchia⁶) oli mukana suuri määrä osallistujia, ja tutkimuksista

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.

jälkimmäisessä dokumentoitiin riskin vähenemiseksi yleisen kuolleisuuden osalta 37 prosenttia (suhteellinen riski 0,63, luottamusväli 0,56–0,72). Näitä tuloksia on kuitenkin tulkittava varoen. Kaikissa näissä tutkimuksissa on riskinä valintaharha, mitä tukevat annetut perustiedot, esim. Pollen retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa (2013)⁷ vain yksi prosentti sydäninfarktin saaneista potilaista, jotka tarkastettiin, sisällytettiin analyysiin. Keskusten välisiä todennäköisiä eroavaisuuksia ei ole yritetty mukauttaa mitenkään sekundaarisen ehkäisyn strategioiden ja tavoitteen osalta, mistä todennäköisesti aiheutuu korrelaatioita keskusten sisällä. Jotkin tuloksista herättävät epäilyksiä siitä, kuvastavatko havaitut yhteydet biologisesti uskottavia vaikutuksia vai onko kyse pikemminkin valintaharhaan liittyvästä ongelmasta. Näissä retrospektiivisissä analyyseissa oli saatavilla vain rajallinen määrä parametreja. Niitä ei ollut riittävän runsaasti, jotta riskiprofiilien eroja voitaisiin mukauttaa täysin tai jotta todellisia sydäninfarktin jälkeisiä tilanteita voitaisiin kuvastaa (esim. Macchian tutkimuksessa ei ole tietoja tupakointitaustasta, painoindexistä/ylipainosta tai liikunnasta). Näiden tutkimusten retrospektiiviset tiedot eivät siis mahdollista asianmukaista tilastollista mukautusta tietojen yhdistelemiseksi. Näiden puutteiden perusteella kohorttitutkimusten tuloksia ei pidetä merkittävämpinä kuin edellä mainittujen satunnaistettujen tutkimusten tuloksia.

Omega-3-hapon etyyliestereitä sisältävien lääkevalmisteiden vaikutusta sydäneteisen ja sydänkammion rytmihäiriöihin selvittävässä tutkimuksessa ei osoitettu kliinisesti merkittävää rytmihäiriötä estävää vaikutusta. Eikosapentaenen hapon etyyllillä tehtävän hoidon (neljä grammaa päivässä) katsottiin liittyvän REDUCE-IT-tutkimuksessa sairaalahoidon lisääntymiseen eteisvärinän tai lepatuksen takia. Rytmihäiriötahdistinta (ICD) käytävillä potilailla tehdyissä tutkimuksissa saatiin epäjohdonmukaisia tuloksia rytmihäiriöiden estämisen tehokkuudessa (Leaf et al.⁸, 2005; Brouwer et al.⁹, 2006, Raitt et al.¹⁰, 2005; Weisman et al.¹¹, 2017).

Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että näytössä, joka tuki omega-3:n hyväksymistä sekundaariseen ehkäisyyn sydäninfarktin jälkeen, oli joitakin metodologisia puutteita, ja näyttö oli heikkoa. Vaikutusta kyseisessä käyttöaiheessa ei ole osoitettu myöhemmissä perusteellisemmissä kliinisissä kokeissa.

On myös pantava merkille, että tämänhetkisissä eurooppalaisissa ohjeissa ei suositella enää omega-3-lisää tässä käyttöaiheessa.

Lääkevalmistekomitean pyynnöstä sydän- ja verisuoniasioissa neuvoa-antava tieteellinen työryhmä (SAG CVS) kutsuttiin koolle 10. lokakuuta 2018. Tällä hetkellä saatavilla olevien tutkimustulosten perusteella asiantuntijat eivät pitäneet sopivana sellaista hoitoa, joka toteutettaisiin omega-3:a sisältävillä lääkevalmisteilla yhden gramman päivittäisenä annoksena sekundaarisen sydämeen ja verisuonistoon liittyvän ehkäisyn yhteydessä sydäninfarktin jälkeen, ottaen huomioon näkökohdat

⁶ Macchia A, Romero M, D'Ettoire 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

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

satunnaistetuista vertailevista kokeista (erityisesti OMEGA- ja GISSI-P-tutkimukset), meta-analyyseista ja retrospektiivisistä kohorttitutkimuksista.

Turvallisuuskatsauksien osalta lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi viimeisimmässä määräämiskäytännössä turvallisuuskatsauksessa (tammikuu 2017), että uusia turvallisuuteen liittyviä kysymyksiä ei ole noussut esiin. Yleisesti ottaen voidaan päätelmänä esittää, että turvallisuusprofiilin luonnehdinta vaikuttaa olevan hyvä. Edellä esitetyn mukaisesti viimeisimmässä määräämiskäytännössä turvallisuuskatsauksessa omega-3-hapon etyyliesterien havaittuihin riskeihin lisättiin pidentynyt verenvuotoaika potilailla, joilla on hemorraginen diateesi tai joita hoidetaan verenhyytymisenestoaineilla, ja lisääntyneet maksaentsyymit, joita on valvottava maksapotilailla. Verenvuotoajan pidentyminen voi olla merkityksellistä sydäninfarktin saaneilla potilailla, joista useimmat saavat yhtä tai kahta verihutieta ehkäisevää hoitoa ja/tai verenhyytymisenestoaineita sydäninfarktin jälkeen tai siihen liittyviä sairauksia varten.

Alkuperäisen hyväksynnän jälkeen saatujen kaikkien tietojen sekä GISSI-P-tutkimuksen vakavien puutteiden perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikutusta ei ole osoitettu sekundaarisessa sydämeen ja verisuonistoon liittyvässä ehkäisyssä yhden gramman päivittäisellä annoksella. Ja vaikka omega-3-hapon etyyliesterien turvallisuusprofiili onkin muuttumaton, komitea katsoi, että riski-hyötysuhde tässä käyttöaiheessa ei ole enää positiivinen.

Uudelleenarviointimenettely

Lääkevalmistekomitean joulukuussa 2018 antaman lausunnon jälkeen seuraavat menettelyssä mukana olleet myyntiluvan haltijat pysyivät uudelleenarviointia: BASF AS (edustuen seuraavia myyntiluvan haltijoita: Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A ja Strides Arcolab International Limited) ja ALFASIGMA S.p.A (seuraavien myyntiluvan haltijoiden puolesta: 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.).

BASF AF ja ALFASIGMA S.p.A ovat toimittaneet uudelleenarvioinnin perusteet edustuen 11:tä myyntiluvan haltijaa. Kummassakin uudelleenarvioinnin pyynnössä pohdittiin saatavilla olevia tietolähteitä ja niiden tulkintaa. Myyntiluvan haltijat olivat lääkevalmistekomitean kanssa eri mieltä siitä, että näytössä, joka tuki omega-3:n hyväksymistä sekundaariseen ehkäisyyn sydäninfarktin jälkeen, oli joitakin metodologisia puutteita ja näyttö oli heikkoa ja että vaikutusta kyseisessä käyttöaiheessa ei ole osoitettu myöhemmissä perusteellisemmissä kliinisissä kokeissa.

Myyntiluvan haltijat ovat kuvanneet erilaisten satunnaisten kliinisten tutkimusten tuloksia, jotka tukevat omega-3-rasvahappojen hyödyllistä vaikutusta sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen. Myyntiluvan haltijat ovat keskustelleet laajalti erityisesti GISSI-P- ja OMEGA-tutkimuksista, jotka katsottiin merkityksellisimmiksi.

Myyntiluvan haltijoiden näkemyksen mukaan GISSI -tutkimus on näytön tukipilari puoltaen omega-3-rasvahappojen käyttöä sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen ja se on pätevä ja perusteellinen tutkimus. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin edelleen, että GISSI -tutkimuksen tulokset eivät ole vakuuttavia, koska tutkimuksessa on useita puutteita. Keskeinen tutkimukseen liittyvä huolenaihe on se, että sydäninfarktin hoitostandardi on kehittynyt GISSI-P-tutkimuksen tulosten jälkeen, etenkin statiinihoito, beetasalpaajahoito ja invasiivinen hoito. Toinen tähän tutkimukseen liittyvä huolenaihe oli sen avoin tutkimusasetelma ja se, että vertailuryhmä ei saanut lumehoitoa. Tilastollinen analyysi ja tulkinta eivät olleet perusteellisia nykyisten standardien mukaan. Tutkimuksessa katsottiin olevan samanaikaisia ensisijaisia päätetapahtumia ja hierarkkisia ensisijaisen ja toissijaisen päätetapahtuman analyysseja. Tutkimus epäonnistui muodollisesti, koska yhden samanaikaisen ensisijaisen päätetapahtuman ensisijainen analyysi ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa. Ensisijaisten päätetapahtumien muunlaisessa tulkinnassa kerrannaisuutta olisi

pitänyt hillitä, mutta näin ei tehty. Mitä tulee GISSI-P-tutkimukseen, mitään uusia ongelmia ei ole havaittu, lukuun ottamatta myyntiluvan haltijoiden lausuntoa siitä, että GISSI-P- tutkimuksesta tehdyt *post hoc* -analyysit osoittivat, että verihutaleiden toimintaa estävät aineet, beetasalpaajat, ACE:n estäjät ja statiinit eivät muuttaneet Omacorin terapeuttista hyötyä. Statiinihoidon suhteen lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, etteivät tämän alaryhmäanalyysin tutkittavat saaneet parasta mahdollista statiinihoitoa. Vaikkei tämä *post hoc* -analyysi osoittanutkaan hyötyeroja hoidossa joko samanaikaisen statiinihoidon kanssa tai ilman sitä, mahdollisia eroja ei voi poissulkea, koska tutkimuksella ei ollut tarpeeksi voimaa osoittaa tällaisia eroja. Jälkimmäinen huolenaihe koskee myös *post hoc* -analyysseja potilailla, jotka joko saavat verihutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä, beetasalpaajia tai ACE:n estäjiä tai sitten eivät saa niitä. Näin ollen keskeinen huolenaihe siitä, että sydäninfarktin jälkeinen hoitostandardi on tehostunut GISSI-P-tutkimuksen tekemisen jälkeen, etenkin statiinihoito, beetasalpaajat ja pallolaajennushoito, säilyy edelleen. Tämän suhteen GISSI-P-tutkimuksen tulokset eivät ole yhdenmukaisia nykyisen hoitostandardin kanssa, eikä näin ollen Omacorin hyväksytyin käyttöaiheen ”muun standardihoidon (esim. statiinit, verihutaleita estävät lääkkeet, beetasalpaajat, ACE:n estäjät) lisäksi”.

OMEGA-tutkimuksen suhteen lääkevalmistekomitea katsoi yhdenmukaisesti tieteellisen asiantuntijaryhmän (SAG) 19. maaliskuuta 2019 antaman lausunnon kanssa, että vaikka tutkimuksen voidaan katsoa olevan heikko, tämä ei mitätöi tutkimustuloksia kokonaan. OMEGA-tutkimuksella on useita vahvuuksia GISSI-P-tutkimukseen nähden, esim. tutkimuslääkkeen anto muutaman vuorokauden sisällä sydäninfarktista, lumekontrolloitu kaksoissokkoutettu tutkimusasetelma, optimaalinen hoito lähtötilanteessa ja tutkitut päätetapahtumat. Myyntiluvan haltijoiden sitaatti asianmukaisista ohjeista ”*mukaan otettavien kliinisten tutkimusten on oltava pitkäkestoisesti kontrolloituja (yleensä vähintään 12 kuukautta), rinnakkaisryhmille tehtyjä ja mieluiten kaksoissokkoutettuja*” on paikkansapitävä. Kaksoissokkoutuksen sivuuttaminen jättämällä käyttämättä toista hoitoa vertailuhoitona (kuten GISSI-P-tutkimuksessa) sivuuttaa toisen tärkeän kliinisten tutkimusten periaatteen eli (sokkoutetun) vertailuhoidon käyttö kontrolloimaan muita kuin tutkimuslääkkeen vaikutuksia. Tästä periaatteesta poikkeamisen tulisi olla tarpeen tai soveliasta vain silloin, ”*kun sen välttäminen on vaikeaa tai mahdotonta*” (ICH E10 -ohje vertailuryhmän valinnasta kliinisissä tutkimuksissa). OMEGA-tutkimuksessa oli mukana lähes 2 000 potilasta kummassakin hoitohaarassa, ja MACE-tapahtumia ilmoitettiin yli 300. Näitä oli enemmän omega-3-ryhmässä kuin lumeryhmässä ristitulosuhteen (OR) ollessa 1,25 (0,96–1,52). Kapea luottamusväli sulkee pois kliinisesti merkittävät hyötyvaikutukset. Kokonaiskuolleisuus oli myös numeerisesti suurempi omega-3-rasvahappoja saaneessa ryhmässä ristitulosuhteen ollessa 1,25 (0,90–1,72). Vaikka nimenomaisen päätetapahtuman ”sydänperäinen äkkikuolema” tilastollinen voima puuttuu, johtopäätös merkittävän hyödyn puuttumisesta voidaan tehdä tästä tutkimuksesta tilastollisesti pätevällä tavalla, minkä osoittaa kapea luottamusväli. Tulosten perusteella on vain 2,5 %:n mahdollisuus, että MACE-tapahtumien suhteellisen riskin väheneminen on yli 4 %.

Vaikka lääkevalmistekomitea katsookin, että GISSI-P- ja OMEGA-tutkimukset ovat merkityksellisimpiä omega-3: a sisältävien valmisteiden vaikutuksen arviointiin sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen, se myös totesi, että muilla sydän- ja verisuonitautien (esim. sepelvaltimon revaskularisaatio, rasisurintakipu, iskeeminen aivohalvaus) riskiryhmillä tehdyt satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset (GISSI-HF-, ORIGIN-, SU.FOL.OM3-tutkimukset) ovat myös merkityksellisiä, koska sydän- ja verisuonitautien katsotaan edelleen olevan jatkumo. Tyypilliseen sepelvaltimotautiin (ateroskleroosiin) liittyvä akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä (ACS) on sydäninfarktin yleisin syy. Sydäninfarktin lisäksi akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä liittyy myös epävakaaseen sepelvaltimotautiin. Myöskin iskeemisen aivohalvauksen yleisin aiheuttaja on ateroskleroosi. Jos omega-3-rasvahapot ovat tehokkaita sydän- ja verisuonitapahtumien vähentämisessä sydäninfarktin jälkeen, näin ollen voidaan olettaa sydän- ja verisuonihyötyjä muilla sydän- ja verisuonitautien (esim. sepelvaltimon revaskularisaatio, rasisurintakipu, iskeeminen aivohalvaus) riskiryhmillä. Lääkevalmistekomitea toistaa edellä olevan

perusteella, että muilla sydän- ja verisuonitautien riskiryhmillä tehdyt satunnaistetut kliiniset tutkimukset ovat merkityksellisiä tukemassa omega-3-rasvahappojen tehoa (GISSI-HF, vaikkakin rajallinen eikä vakuuttava) tai tehon puutetta (ORIGIN ja SU.FOL.OM3) sydän- ja verisuonitautien sekundaarisessa ehkäisyssä.

Äskettäin julkaistut satunnaistetut kliiniset tutkimukset (ASCEND, Bowman et al. 2018¹², VITAL, Manson et al. 2019¹³, REDUCE-IT, Bhatt et al. 2019¹⁴) eivät tarjoa näyttöä omega-3:n annon (1 g vuorokaudessa) tehosta arvioitavassa käyttöaiheessa. ASCEND- ja VITAL-tutkimuksissa ei osoitettu, että omega-3-rasvahapot vaikuttaisivat ensisijaisesti tai toissijaisesti sydämeen ja verisuonistoon liittyviin päätapahtumiin ja tällaisina niiden katsottiin olevan negatiivisia tutkimuksia. REDUCE-IT-tutkimuksen tuloksilla ei ole juuri merkitystä, sillä siinä käytetty päivittäinen annos oli paljon suurempi kuin arvioitavan käyttöaiheen annos (4 g vs. 1 g) ja vaikuttava aine oli eikosapentaeenihapon etyyli, erittäin puhdas EPA:n etyyliesteri, EPA-DHA-seoksen sijaan. Lisäksi REDUCE-IT-tutkimuksen populaatio ei ole vertailukelpoinen GISSI-P-tutkimuksen populaation ja arvioitavan käyttöaiheen (potilaat, joilla on aikaisemmin ollut sydäninfarkti) kanssa, koska todetun sydän- ja verisuonitautien tai diabeteksen ja muiden riskitekijöiden lisäksi REDUCE-IT-tutkimuksen potilailla oli myös hypertriglyseridemia (> 60 %:lla potilaista TG-pitoisuus oli \geq 200 mg/dl).

Kolmessa retrospektiivisessä tutkimuksessa (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) katsotaan olevan riittävän suuri potilasjoukko, jolla on diagnosoitu akuutti sydäninfarkti; tutkimuksissa tutkittiin omega-3-rasvahappoja relevantilla annoksella 1 g päivässä ja tärkein päätapahtuma oli yleinen kuolleisuus. Vaikka retrospektiiviset kohorttitutkimukset vaikuttavatkin vahvistavan GISSI-P-tutkimuksen tulokset, niitä on tulkittava varoen ottaen huomioon retrospektiivisten kohorttitutkimusten tunnetut puutteet. Huolenaiheena on etenkin valintaharha, koska voidaan kuvitella, että omega-3-rasvahappoja määrätään tietyille potilaille (jotka eivät välittömästi tarvitse täsmällistä hoitoa). Vastaavuuspistemääriin perustuva kaltaistus (propensity score matching) oli epätäydellinen tai sitä ei edes yritetty tehdä. Lisäksi jäännösharha on aina olemassa. Näin ollen näiden tutkimusten katsotaan olevan vain tukea antavia.

Toimitetut meta-analyysit osoittivat omega-3-rasvahappohoidolla olevan sekä myönteisiä että kielteisiä vaikutuksia sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin. Eri meta-analyysien mukaan otetut tutkimukset olivat heterogeenisiä tutkimuspopulaation (esim. potilailla aiempi sydän- ja verisuonitauti tai sitä ei ollut), tutkimusasetelman (avoin tai kaksoissokkoutettu), omega-3-rasvahapon saannon lähteen (ruokavaliossa tai lääkkeenä), annoksen ja omega-3-rasvahapon koostumuksen suhteen. Asianmukaisempi olisi ollut meta-analyysi, jossa käytetään yksittäisen osallistujan tietoja (IPD), valitaan potilaat, joilla on aikaisemmin ollut sydäninfarkti ja jossa potilaita hoidetaan samalla annoksella (1 g) kuin arvioitavassa käyttöaiheessa. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että meta-analyysien validiteetti on melko vähäinen ja että meta-analyysien voidaan tulkita olevan viitteellisiä muttei vakuuttavia omega-3-rasvahappojen mahdollisen tehon tai tehon puutteen suhteen sydän- ja verisuonitapahtumien riskin vähentämisessä. Tätä varten saatavilla on tietoja satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa oli mukana riittävä määrä potilaita ja joista saatiin hoitovaikutuksen arviot riittävällä tarkkuudella.

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

ESC/EAS-ohjeet ovat hoitosuosituksia, jotka eri yhdistykset ovat laatineet kuullen toimikuntia, asiantuntijaryhmiä tai konsensuspaneelleja ja joiden tarkoituksena on auttaa lääkäreitä valitsemaan parhaat hoitostrategiat tiettyä sairautta sairastavalle yksittäiselle potilaalle ottaen huomioon vaikutuksen hoitotulokseen sekä esitettyjen diagnostisten tai hoidollisten keinojen hyöty-haittasuhteen. Näiden ohjeiden suositukset on siten laadittu tieteellisen ja lääketieteellisen tietämyksen ja ohjeen laatimisen aikaan saatavilla olevan näytön huolellisen harkinnan jälkeen. Koska eurooppalaisissa hoitosuosituksissa ei suositella omega-3-rasvahappovalmisteita, omega-3-rasvahappojen näytön tason ja suosituksen vahvuuden on ilmeisesti katsottu olevan melko heikkoja, kun niitä käytetään sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisyssä sekä sydäninfarktin saaneilla potilailla että muita sydän- ja verisuonisairauksia sairastavilla potilailla. Amerikan sydänyhdistys (American Heart Association, AHA) lisäksi toteaa, että omega-3-rasvahappolisien käytöstä potilailla, joilla on yleinen sydänsairaus, kuten sydäninfarkti, on "kohtuullista näyttöä", mikä siten osoittaa, että suosituksen vahvuus on alhainen (luokan IIa/IIb suositus). Kuten edellä on mainittu, saatavilla on tietoja satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa oli mukana riittävä määrä potilaita ja joista saatiin hoitovaikutuksen arviot riittävällä tarkkuudella.

Myyntiluvan haltijat ehdottivat osana heidän uudelleenarvioinnin perusteitaan käyttöaiheen muuttamista korkean riskin potilailla (tyypin 2 diabetes, ei akuuttia pallolaajennusta sydäninfarktin jälkeen, heikentynyt systolinen toiminta (EF < 50 %), tunnettu intoleranssi yhdelle tai useammalle hoitosuosituksessa suositelluista sydän- ja verisuonilääkkeistä). Kun otetaan huomioon se, että suuren riskin potilasryhmät, joilla on tyypin 2 diabetes, ei akuuttia pallolaajennusta sydäninfarktin jälkeen ja heikentynyt systolinen toiminta (EF < 50 %), on tunnistettu GISSI-P-tutkimuksen *post hoc* -alaryhmäanalyyseissa ja että näitä erityisryhmiä ei hoideta nykyisen hoitostandardin mukaisesti, näiden alaryhmien tulokset eivät ole edustavia eivätkä ne siten tue ehdotettua käyttöaihetta. Näytön taso näissä *post hoc* -alaryhmäanalyyseissä ei ole myöskään vahva. Mitä tulee suuren riskin potilasryhmään, jolla on tunnettu intoleranssi yhdelle tai useammalle hoitosuosituksessa suositelluista sydän- ja verisuonilääkkeistä, saatavilla ei ole tietoja, jotka tukisivat parempaa sitoutumista omega-3-rasvahapon etyyliestereihin kuin muihin lääkehoitoihin, ja näyttö Omacorin tehosta tällä erityisryhmällä puuttuu. Näin ollen lääkevalmistekomitea ei hyväksy käyttöaiheen ehdotettua muutosta.

Myyntiluvan haltijoiden pyynnöstä sydän- ja verisuoniasioissa neuvoa-antava tieteellinen työryhmä (SAG CVS) kutsuttiin koolle toisen kerran 19. maaliskuuta 2019. Ryhmän mielipide jakautui: useimmat asiantuntijat uskoivat, että GISSI-P-tutkimuksen näytön taso yhdessä OMEGA-tutkimuksen tulosten kanssa ei tue näiden valmisteiden käyttöä sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen nykyisen hoitostandardin lisäksi. He totesivat, ettei tätä hoitoa suositella Euroopan kardiologisen seuran (European Society of Cardiology, ESC) ja Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (European Atherosclerosis Society, EAS) nykyisissä hoitosuosituksissa sydän- ja verisuonitaudin ehkäisystä. Jotkin SAG:n asiantuntijoista kuitenkin pitivät sopivana sellaista hoitoa, joka toteutettaisiin omega-3: a sisältävillä lääkevalmisteilla, sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen. Potilasedustaja katsoi, että näiden valmisteiden saatavuudella ja sillä, ettei potilaiden tätä vaihtoehtoa rajoiteta, on arvoa, kun otetaan huomioon kalaöljyjen käytön pitkä historia täydentävänä hoitona ja ravintolisänä, etenkin kun ei ole näyttöä siitä, että omega-3-lisästä olisi haittaa. Asiantuntijat olivat samaa mieltä siitä, ettei tiedoissa kokonaisuudessaan ollut merkkejä haitasta mutta että omega-3-rasvahappojen hyödyllinen vaikutus saattaa olla kyseenalainen.

Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten katsottiin olevan merkityksellisimpiä omega-3-rasvahappojen tehon arvioinnissa, etenkin GISSI-P- ja OMEGA-tutkimusten tulokset. Omacorin rekisteröinti perustui GISSI-P-tutkimukseen, vaikkakin GISSI-P-tutkimuksen tulosten katsotaan olevan melko heikkoja, koska tutkimuksessa oli metodologisia puutteita. OMEGA-tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli hyväksytyyn käyttöaiheen mukainen sairaus eli sydäninfarkti ja jotka käyttivät Omacorin hyväksytyä annosta (1 g/vrk). Vaikka nimenomaisen päätetapahtuman "sydänperäinen äkkikuolema"

tilastollinen voima puuttuu, johtopäätös merkittävän hyödyn puuttumisesta voidaan tehdä tästä tutkimuksesta tilastollisesti pätevällä tavalla, minkä osoittaa kapea luottamusväli. Muut relevantit muilla sydän- ja verisuonitautien riskiryhmillä (esim. sepelvaltimon revaskularisaatio, rasisurintakipu, iskeeminen aivohalvaus) tehdyt satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset, kuten ORIGIN-, SU.FOL.OM3-, ASCEND- ja VITAL-tutkimukset, eivät myöskään ole osoittaneet omega-3-rasvahappojen tehoa ehdotetussa käyttöaiheessa. Äskettäin julkaistun REDUCE-IT-tutkimuksen tuloksilla ei ole juuri merkitystä, sillä siinä käytetty päivittäinen annos oli paljon suurempi kuin arvioitavan käyttöaiheen annos (4 g vs. 1 g) ja vaikuttava aine oli eikosapentaenihapon etyyli, erittäin puhdas EPA:n etyyliesteri, EPA–DHA-seoksen sijaan. Yhteenvetona todetaan, että tiedot kokonaisuudessaan eivät tue omega-3-rasvahappojen tehoa sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen, ei myöskään suuren riskin potilailla.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea (jäljempänä 'komitea') tarkasteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä omega-3-hapon etyyliestereitä sisältäviä lääkevalmisteita, jotka on tarkoitettu otettaviksi suun kautta sekundaariseen ehkäisyyn sydäninfarktin jälkeen.
- Komitea tarkasteli omega-3-hapon etyyliestereitä sisältävistä lääkevalmisteista toimitettuja kaikkia tietoja sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen tapahtuvan käytön osalta. Tietoihin kuuluivat myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset ja suullisessa selityksessä esitetyt vastaukset sekä 10. lokakuuta 2018 sydän- ja verisuoniasioissa neuvoa-antavan tieteellisen työryhmän kuulemisen tulokset. Lääkevalmistekomitea arvioi myös myyntiluvan haltijoiden lääkevalmistekomitean suosituksen uudelleenarvioinnin pyynnön perusteena toimittamat perusteet sekä sydän- ja verisuoniasioissa neuvoa-antavan tieteellisen työryhmän näkemykset, jotka annettiin ryhmän 19. maaliskuuta 2019 pidetyssä toisessa kokouksessa.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka tiedetäänkin, että kliininen GISSI-P-tutkimus oli perustana sekundaarisen ehkäisyn käyttöaiheen alkuperäiselle hyväksynnälle, uudempien tietojen valossa tutkimuksessa arvioidaan olevan joitakin vakavia puutteita, jotka herättävät tuloksiin liittyviä epäilyksiä. Näitä puutteita ovat avoin tutkimusasetelma, jossa vertailuryhmälle ei annettu mitään tutkimuslääkettä, vaikutuksen vähäisyys, epätavallinen ja odottamaton havainto vaikutuksesta sydämeen ja verisuonistoon liittyviin kuolemantapauksiin ilman havaintoa vaikutuksesta muihin kuin kuolemantapauksiin sekä tulosten heikko tarkkuus. Lisäksi alle viisi prosenttia kyseiseen tutkimukseen osallistuneista potilaista sai optimaalista perushoitoa koko tutkimusjakson ajan, mikä asettaa tulokset kyseenalaisiksi tämänhetkisten sekundaarista hoitoa koskevien suositusten osalta.
- Hypoteesina on esitetty, että GISSI-P-tutkimuksen tuloksiin vaikutti vähentynyt äkillisen kuoleman riski mahdollisesti omega-3:n rytmihäiriöitä estävän vaikutuksen perusteella. Tätä mahdollista positiivista vaikutusta kuolleisuuteen ei ole pystytty toistamaan myöhemmissä tutkimuksissa, eikä rytmihäiriöitä estävää vaikutusta ole vahvistettu kokeissa, joissa on tutkittu rytmihäiriötahdistinta käyttäviä potilaita.
- OMEGA-tutkimus (vuodelta 2010 sekundaarisen ehkäisyn käyttöaiheen alkuperäisen hyväksynnän jälkeen) oli hyvin toteutettu kaksoissokkotutkimus, jossa arvioitiin populaatiota, joka oli edustava tällä hetkellä hyväksytyyn sekundaarisen ehkäisyn käyttöaiheen kannalta, ottaen huomioon myös hoitostandardin käytön. Vaikka äkillisiä kuolemia esiintyikin mahdollisesti liian vähän lopullisten päätelmien tekemiseksi, ristitulosuhde MACE:lle oli yli 1,21 ja kokonaiskuolleisuudelle yli 1,25 alemman luottamusvälin ollessa lähellä yhtä, mikä ei tue vaikutusta hyväksytyssä käyttöaiheessa.

- Vaikka Aung et al.:n meta-analyysit ja äskettäin tehty Cochranen katsaus sisältävät tutkimuksia sellaisilla tuotteilla, annoksilla ja populaatioilla, jotka eivät täsmälleen edusta hyväksyttyä sekundaarisen ehkäisyn käyttöaihetta, kaikkiin tutkimuksiin kuuluu sydän- ja verisuonitautia sairastavia potilaita, ja näin ollen niiden tulosten voidaan katsoa tukevan käsitystä siitä, että vaikutusta ei ole osoitettu.
- Vaikka toimitettujen retrospektiivisten kohorttitutkimusten tulokset näyttivät vastaavan GISSI-P-tutkimuksen tuloksia, niissä oli metodologisia puutteita, joiden takia lopullisia päätelmiä ei voida tehdä, erityisesti satunnaistamisen puuttumisen, valintaharhan ja jäännössekoittuneisuuden takia.
- Alkuperäisen hyväksynnän jälkeen saatujen kaikkien tietojen sekä GISSI-P-tutkimuksen puutteiden perusteella komitea katsoi, että vaikutusta ei ole osoitettu sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen yhden gramman vuorokausiannoksella. Ja vaikka omega-3-hapon etyyliesterien turvallisuusprofiili onkin muuttumaton, komitea katsoi, että riski-hyötysuhde tässä käyttöaiheessa ei ole enää suotuisa.
- Tämän perusteella komitea katsoi, että valmistetiedoista on poistettava sekundaarista ehkäisyä sydäninfarktin jälkeen koskeva käyttöaihe (annos yksi gramma vuorokaudessa) ja että on tehtävä tästä johtuvat muut muutokset.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoo, että omega-3-hapon etyyliestereitä sisältävien, suun kautta otettavien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde sekundaarisessa ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen ei ole suotuisa.

Näin ollen komitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että myyntilupia muutetaan.