

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra omega-3 rūgščių etilo esterių, yra įregistruoti daugumoje Europos Sąjungos valstybių narių pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto ir hipertrigliceridemijos gydymo indikacijas.

Pirmas Omacor (ES įregistruoto referencinio vaistinio preparato) registracijos pažymėjimas išduotas remiantis 1999 m. atliktu atviruoju tyrimu (GISSI-P). Atliekant šį tyrimą, pagal vieną iš dviejų pirminių MACE vertinamųjų baigčių (mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ir nemirtinas insultas) nustatytas palyginti menko tikslumo (viršutinė pasikliautinojo intervalo (PI) riba – 0,99) 10 proc. santykinis rizikos sumažėjimas, o pagal kitą pirminę vertinamąją baigtį, įskaitant mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimo, o ne visų priežasčių, statistinis reikšmingumas nepasiektas. Tačiau atlikus vėlesnius tyrimus, taip pat metaanalizes^{1,2,3}, teigiama vaisto poveikio gydant šią ligą nustatyti nepavyko. Švedijos nacionalinė kompetentinga institucija laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į neseniai atliktus klinikinius tyrimus, reikėtų pakartotinai įvertinti pagal profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją vartotinių preparatų, kurių sudėtyje yra omega-3 rūgščių etilo esterių, klinikinę naudą.

Omega-3 rūgščių etilo esteriai yra ilgos grandinės polinesočiųjų riebalų rūgščių etilo esteris, kuriame yra ne mažiau kaip 85 proc. eikozapentaeno (EPA) ir dokozaheksaeno (DHA) rūgščių, kurių santykis svyruoja nuo 0,9 iki 1,5. Šiuose preparatuose yra 18–22 anglies atomų ir kintamas skaičius dvigubų jungčių, kurių pirmoji yra n-3 pozicijoje. Todėl omega-3 riebalų rūgštys taip pat vadinamos n-3 polinesočiosiomis riebalų rūgštimis (angl. n-3 PUFA). Tai itin svarbios riebalų rūgštys, kurių organizmui būtina gauti su maistu.

Gydymasis omega-3 riebalų rūgščių poveikis siejamas su galimu jų dalyvavimu užtikrinant tinkamą eikozanoidų sintezės pusiausvyrą, taip pat lipidų metabolizme ir ląstelių membranose vykstančiuose procesuose. Jos taip pat slopina labai mažo tankio lipoproteinų sintezę kepenyse, dėl to mažėja trigliceridų koncentracija.

Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

Šiuo metu galiojantis pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją vartotinių preparatų, kurių sudėtyje yra omega-3 rūgščių etilo esterių, registracijos pažymėjimas išduotas remiantis 1999 m. atlikto tyrimo GISSI-P rezultatais. Atliekant šį tyrimą, pagal vieną iš dviejų pirminių MACE vertinamųjų baigčių nustatytas 10 proc. santykinis rizikos sumažėjimas, esant palyginti menkam tikslumui (viršutinė PI riba – 0,99), o pagal kitą pirminę vertinamąją baigtį reikšmingo rezultato įrodyti nepavyko. Šiam tyrimui būdingi metodologiniai trūkumai – tai buvo atvirasis tyrimas, kurio metu kontrolinės grupės pacientai negavo tiriamojo vaisto, o tai galėjo turėti įtakos rezultatams. Problemą išryškina tai, kad omega-3 rūgščių etilo esterių poveikis, palyginti su to paties tyrimo atšaka, kurios pacientai vartojo vitaminą E, buvo nedidelis. Vitaminas E nelaikomas naudingu širdies ir kraujagyslių sistemos reikšmingų profilaktikai.

Be to, galima suabejoti, ar šie rezultatai yra aktualūs, atsižvelgiant į dabartinius miokardo infarkto gydymo standartus, kurie nuo to laiko, kai buvo atliktas tyrimas, gerokai pasikeitė, ir į antrinę širdies ir kraujagyslių sistemos ligų profilaktiką. Atliekant tyrimą GISSI-P, visus pirmus metus gydymas lipidų

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

kiekį mažinančiais vaistais buvo taikomas ne daugiau kaip 5 proc. pacientų. Nors tyrimo laikotarpiu statinų vartojimas plito, po 6 mėnesių nuo tyrimo pradžios juos vartojo tik 28–29 proc., o po 42 mėnesių – 44–46 proc. pacientų. Beta-blokatoriai, kuriuos turi vartoti dauguma miokardo infarkta patyrusių pacientų, tyrimo GISSI-P laikotarpiu vartojo tik 37–44 proc. pacientų. Todėl kuriuo nors metu pirmaisiais metais tinkamas pradinis medikamentinis gydymas buvo taikomas ne daugiau kaip maždaug trečdaliui iš 11 324 atsitiktinai atrinktų pacientų, o visus pirmuosius metus – ne daugiau kaip 5 proc. pacientų. Taigi, atlikus tyrimą GISSI-P surinkti įrodymai, kuriais siekta pagrįsta teigiamą omega-3 poveikį taikant antrinę profilaktiką po miokardo infarkto, kai vaistinis preparatas vartojamas po 1 g per parą, yra silpni. Šis tyrimas turi tam tikrų metodologinių trūkumų, todėl jo rezultatus reikėtų vertinti atsargiai.

Tyrimo GISSI-P metu atlikus antrinę dvipusę mirtinų reiškinų analizę, nustatytas staigios mirties atvejų skaičiaus sumažėjimas. Pirminis tyrimo OMEGA tikslas buvo nustatyti staigios mirties dėl širdies veiklos sutrikimo atvejų skaičių, išbandant vieną iš tyrimo GISSI-P postuluotų omega-3 veikimo mechanizmų (antiaritminį poveikį). Tyrimas OMEGA buvo didelės apimties, perspektyvinis, abipusiai aklas, atsitiktinių imčių tyrimas, kurio populiacija tiksliai atitiko tikslinės populiacijos ypatumus, įskaitant pacientams taikytą standartinį gydymą. Nors staigios mirties atvejų skaičius galėjo būti per mažas tvirtoms išvadoms padaryti, bendro mirtingumo rizikos koeficientas buvo 1,25 (0,90–1,72), o MACE – 1,21 (0,96–1,52), taigi, mažai tikėtina, kad atliekant didesnės apimties tyrimą būtų pavykę įrodyti teigiamą poveikį. Todėl šiais rezultatais negalima pagrįsti šio vaistinio preparato poveikio taikant antrinę profilaktiką po miokardo infarkto. Taip pat teigta, kad tyrimas OMEGA buvo per mažos trukmės (12 mėnesių) teigiamam poveikiui nustatyti. Tačiau atliekant tyrimą GISSI-P, ryškiausias poveikis nustatytas anksčiau (praėjus ne daugiau kaip 12 mėnesių nuo gydymo pradžios), o vėliau poveikis nė kiek nesustiprėjo. Tyrimas OMEGA buvo atliekamas pagal patikimesnį ir tinkamesnį modelį nei GISSI-P. Tyrimu OMEGA nepavyko dar kartą pasiekti šių rezultatų ir įrodyti veiksmingumą esant šiai indikacijai.

Be to, atliekant kitus perspektyvinius, atsitiktinių imčių tyrimus, kurie buvo atliekami po pirmojo registracijos pažymėjimo išdavimo (tyrimai GISSI-HF, ORIGIN ir SU.FOL.OM3, jie atlikti 2003–2012 m.), ir metaanalizes (pvz., *Aung et al.*, 2018⁴), tyrimo GISSI-P rezultatų taip pat nepavyko atkartoti. Nors šių tyrimų metu vartotos dozės ir tirtos populiacijos nevisiškai atitinka patvirtintą antrinės profilaktikos indikaciją, visuose tyrimuose dalyvavo širdies ir kraujagyslių sistemos liga sergantys pacientai, todėl šie tyrimai yra aktualūs tiriant pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją vartotinų omega-3 preparatų poveikį. Panašiai, kaip ir tyrimo OMEGA metu, nustatyta, kad pagal šią indikaciją vartojamas preparatas neveiksmingas. Jeigu omega-3 rūgščių etilo esteriai būtų turėję reikšmingą teigiamą antiaritminį poveikį taip, kaip teigta, toks poveikis taip pat būtų buvęs svarbus toms į šiuos tyrimus įtrauktoms pacientų populiacijoms, kurioms yra didesnė širdies ir kraujagyslių sistemos veiklos sutrikimo rizika. Kadangi tokio poveikio nenustatyta, šiuos rezultatus galima vertinti kaip patvirtinančius vaistinio preparato neveiksmingumą.

Aung et al. atliktų metaanalizių ir *Cochrane* neseniai atliktos peržiūros rezultatai, nors į juos įtrauktų tyrimų metu vartoti vaistiniai preparatai, dozės ir tirtos populiacijos nevisiškai atitinka patvirtintą antrinės profilaktikos indikaciją, laikomi aktualiais, kadangi visuose tyrimuose dalyvavo širdies ir kraujagyslių sistemos liga sergantys pacientai, todėl šie rezultatai patvirtina vaistinių preparatų neveiksmingumą.

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.

CHMP peržiūrėjo trijų pateiktų kohortinių tyrimų, kuriuose buvo miokardo infarktą patyrusių tiriamųjų, rezultatus, kurie, atrodo, atitinka tyrimo GISSI-P rezultatus. Dviejuose iš šių tyrimų (*Greene*⁵ ir *Macchia*⁶) tokių tiriamųjų buvo daug, o pastarojo tyrimo metu nustatytas 37 proc. mirtingumo dėl įvairių priežasčių rizikos sumažėjimas (SS – 0,63, PI – 0,56–0,72). Tačiau šiuos rezultatus reikėtų vertinti atsargiai. Visiems šiems tyrimams būdinga atrankos šališkumo rizika, kurią patvirtina pateikti gydymo pradžios duomenys. Pvz., atliekant retrospektyvinį kohortinį tyrimą (*Polle*, 2013)⁷, į analizę buvo įtrauktas tik 1 proc. miokardo infarktą patyrusių pacientų, atrinktų dalyvauti tyrime. Duomenys nebuvo koreguojami atsižvelgiant į tikėtinus antrinės profilaktikos strategijų ir siekio ją taikyti skirtumus tarp centrų, dėl to veikiausiai ir atsirado koreliacijų tarp centrų. Kai kurie rezultatai verčia abejoti, ar nustatytos sąsajos faktiškai parodo biologiniu požiūriu tikėtiną poveikį, ar veikiausiai atspindi atrankos šališkumo problemą. Šiose retrospektyvinėse analizėse buvo labai nedaug parametrų. Jie buvo nepakankamai išsamūs, kad būtų galima visapusiškai pakoreguoti rizikos charakteristikų skirtumus arba atsižvelgti į realaus gyvenimo patyrus miokardo infarktą aplinkybes (pvz., *Macchia* tyrime nepateikta duomenų apie paciento rūkymo įpročius, KMI (nutukimą), fizinį aktyvumą). Taigi, retrospektyviniai šių tyrimų duomenys neleido atitinkamai pakoreguoti statistinių duomenų atsižvelgiant į iškraipiančiuosius veiksnius. Atsižvelgiant į šiuos trūkumus, laikomasi nuomonės, kad šių kohortinių tyrimų rezultatai nėra svarbesni už pirmiau minėtų atsitiktinių imčių tyrimų rezultatus.

Tyrimai, kuriuose tirtas vaistinių preparatų su omega-3 rūgščių etilo esteriais poveikis prieširdžių ir skilvelių aritmijoms, nepatvirtino kliniškai reikšmingo šių vaistinių preparatų veiksmingumo esant aritmijai. Tyrime REDUCE-IT gydymas ikozapento etilo 4 g paros dozėmis buvo siejamas su padidėjusiu dėl prieširdžių virpėjimo ar plazdėjimo hospitalizuotų pacientų skaičiumi. Su pacientais, kuriems buvo implantuotas kardioverteris-defibriliatorius, atliktų tyrimų rezultatai, susiję su veiksmingumu gydant aritmiją, buvo nenuoseklūs (*Leaf et al.*⁸, 2005; *Brouwer et al.*⁹, 2006, *Raitt et al.*¹⁰, 2005; *Weisman et al.*¹¹, 2017).

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad įrodymai, kuriais remiantis pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją įregistruoti omega-3 preparatai, turi tam tikrų metodologinių trūkumų ir yra silpni. Pagal šią indikaciją vartotinių vaistinių preparatų veiksmingumas neįrodytas tolesniais ir patikimesniais klinikiniais tyrimais.

Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad šiuo metu patvirtintose europinėse gairėse neberekomenduojama vartoti omega-3 papildų esant šiai indikacijai.

CHMP prašymu, 2018 m. spalio 10 d. buvo sušauktas širdies ir kraujagyslių veiklos sutrikimų srities mokslinių konsultacijų grupės posėdis. Remdamiesi lig šiol atliktų tyrimų rezultatais, ekspertai nusprendė, kad, atsižvelgiant į aplinkybes, susijusias su atsitiktinių imčių tyrimais (ypač tyrimais

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'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

OMEGA ir GISSI-P), metaanalize ir retrospektyviais kohortiniais tyrimais, gydymas vaistiniais preparatais su omega-3, juos vartojant po 1 g per parą, nereikalingas, kai taikoma antrinė širdies ir kraujagyslių sistemos veiklos sutrikimų profilaktika po miokardo infarkto.

Praėjusios periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų bendro vertinimo procedūros (PSUSA) metu (2017 m. sausio mėn.) PRAC priėjo prie išvados, kad naujų abejonių dėl vaistinių preparatų saugumo neiškilo. Apskritai, galima daryti išvadą, kad saugumo charakteristikos apibūdintos išsamiai. Kaip aptarta pirmiau, praėjusios PSUSA dėl omega-3 rūgščių etilo esterių metu į preparato informacinius dokumentus, kaip nustatyta rizika, buvo įtrauktas „hemoragine diateze sergančių arba antikoaguliantais gydomų pacientų kraujavimo laiko pailgėjimas“ ir „kepenų fermentų kiekio padidėjimas kepenų veiklos sutrikimų turinčių pacientų kraujyje, kurį būtina stebėti“. Kraujavimo laiko pailgėjimas gali būti reikšmingas miokardo infarktą patyrusiems pacientams, kurių daugumai dėl patirto miokardo infarkto arba susijusių ligų taikoma vienguba arba dviguba terapija trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais ir (arba) antikoaguliantais.

Atsižvelgdamas į visus duomenis, surinktus po pirmojo registracijos pažymėjimo išdavimo, taip pat į rimtus tyrimo GISSI-P trūkumus, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal antrinės širdies ir kraujagyslių sistemos veiklos sutrikimo profilaktikos indikaciją po 1 g per parą vartotino vaistinio preparato veiksmingumas neįrodytas, ir, nors omega-3 rūgščių etilo esterių saugumo charakteristikos išlieka nepakitusios, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal šią indikaciją vartotino vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

2018 m. gruodžio mėn. priėmus CHMP nuomonę, iš procedūroje dalyvavusių registruotojų – bendrovių BASF AS (atstovaujančios „Mylan Hrvatska D.O.O“, „BGP Products Ltd“, „Ferrer-Galenica S.A“ ir „Strides Arcolab International Limited“) ir ALFASIGMA S.p.A (veikiančios „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.“ vardu), gautas prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę.

Argumentus, kuriais buvo pagrįstas prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, pateikė BASF AF ir ALFASIGMA S.p.A, kurios atstovauja vienuolikai registruotojų. Abiejų bendrovių pateiktuose prašymuose aptarti esami duomenų šaltiniai ir jų vertinimas. Registruotojai nesutiko su CHMP, kad įrodymai, kuriais remiantis pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją įregistruoti omega-3 preparatai, turi tam tikrų metodologinių trūkumų ir yra silpni ir kad pagal šią indikaciją vartotinių vaistinių preparatų veiksmingumas nebuvo įrodytas tolesniais ir patikimesniais klinikiniais tyrimais.

Siekdami pagrįsti pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją vartotinių omega-3 riebalų rūgščių teigiamą poveikį, registruotojai aprašė rezultatus, gautus atlikus kitus atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus. Registruotojai išsamiai aptarė tyrimus GISSI-P ir OMEGA, kurie laikyti aktualiaisiais.

Registruotojų nuomone, tyrimas GISSI-P yra duomenų, kuriais galima įrodyti pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją vartotinių omega-3 riebalų rūgščių teigiamą poveikį, pagrindas ir tinkamas ir patikimas tyrimas. Tačiau CHMP vis tiek laikėsi nuomonės, kad tyrimo GISSI-P rezultatai yra neįtikinami, nes šis tyrimas turi trūkumų. Daugiausia abejonių dėl šio tyrimo kėlė tai, kad standartinis miokardo infarkto gydymas, ypač statinų terapija, beta blokatorių terapija ir invazinis gydymas, nuo tada, kai gauti tyrimo GISSI-P rezultatai, pasikeitė. Abejones kėlė ir tai, kad tai buvo atvirasis tyrimas ir kad kontrolinės grupės pacientams netaikytas gydymas placebo. Pagal dabartinius standartus duomenų statistinė analizė ir jų vertinimas buvo nepatikimi. Laikomasi nuomonės, kad atliekant šį tyrimą, nustatytos kelios pirminės vertinamosios baigtys, be to, pirminės ir antrinės vertinamosios baigtys vertintos atliekant hierarchinę analizę. Formaliai vertinant, tyrimas buvo

nesėkmingas, nes atlikus pirminę vieną iš kelių pirminių vertinamųjų baigčių analizę, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Kalbant apie bet kokį kitą pirminių vertinamųjų baigčių vertinimą, reikėtų paminėti, kad daugialypumas turėjo būti kontroliuojamas, o to nepadaryta. Dėl tyrimo GISSI-P jokių naujų probleminių klausimų nenustatyta, išskyrus tai, kad registruotojų teigimu, atliktos tyrimo GISSI-P duomenų *post hoc* analizės patvirtino, jog gretutinis gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais, beta blokatoriais, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais ir statiniais neturi įtakos Omacor terapinei naudai. Vis dėlto, dėl statinų terapijos CHMP priėjo prie išvados, kad į šią pogrupio analizę įtrauktiems tiramiesiems buvo taikoma neoptimali statinų terapija. Be to, nors ši *post hoc* analizė neatskleidė gydymo Omacor, kai pacientams taikoma arba netaikoma gretutinė statinų terapija, naudos skirtumų, tokių skirtumų galimybės negalima atmesti, nes šio tyrimo statistinė galia buvo nepakankama tokiems skirtumams įrodyti. Tokių abejonių kyla ir dėl pacientų, kuriems taikytas arba netaikytas gretutinis gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais, beta blokatoriais arba AKF inhibitoriais, duomenų *post hoc* analizių. Todėl pagrindinis susirūpinimas keliantis klausimas dėl to, kad, palyginti su laikotarpiu, kai buvo atliekamas tyrimas GISSI-P, šiuo metu patyrus miokardo infarktą taikomas intensyvesnis standartinis gydymas, visų pirma statinų terapija, gydymas beta blokatoriais ir perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), vis dar neišspręstas. Šiuo požiūriu tyrimo GISSI-P rezultatai nesuderinami su šiuo metu taikomu standartiniu gydymu ir dėl to neatitinka patvirtintos Omacor indikacijos, pagal kurią šis vaistas turėtų būti vartojamas kartu su kitais standartiniais vaistais (pvz., statiniais, trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais, beta blokatoriais, AKF inhibitoriais).

Dėl tyrimo OMEGA CHMP laikėsi nuomonės, kad nors šį tyrimą būtų galima vertinti, kaip turintį nepakankamą statistinę galią, remiantis 2019 m. kovo 19 d. mokslinių konsultacijų grupės posėdyje įvykusia diskusija, tai nereiškia, kad visi šio tyrimo rezultatai yra netinkami. Tyrimas OMEGA turi keletą pranašumų, palyginti su tyrimu GISSI-P, pvz., tiriamąjį vaistą pacientai pradėjo vartoti praėjus vos kelioms dienoms nuo miokardo infarkto, tyrimas buvo atliekamas pagal placebo kontroliuojamo, abipusiai aklo tyrimo modelį, nuo tyrimo pradžios pacientams taikyta optimali terapija ir buvo tiriamos reikiamos vertinamosios baigtys. Registruotojai tiksliai pacitavo atitinkamas gaires, kuriose teigiama, kad *pateikiami klinikiniai tyrimai turi būti kontroliuoti ilgą laiką (paprastai 12 mėnesių arba ilgiau) ir tai turi būti paralelinių grupių ir geriausiai abipusiai akli tyrimai*. Vis dėlto, neatsižvelgiant į rekomendaciją taikyti abipusiai aklo tyrimo modelį ir vietoj palyginamojo vaisto poveikio palyginimui nenaudojant jokio vaisto, ignoruojamas kitas svarbus klinikinų tyrimų principas, t. y. būtinybė naudoti (užkoduo) palyginamąjį vaistą, kad būtų galima nustatyti kitus reiškinius, kuriuos lemia ne tiriamasis vaistas, o kiti veiksniai, ir nukrypti nuo šio principo gali prireikti arba gali būti pagrįsta, tik *kai sunku arba neįmanoma to išvengti* (Tarptautinės tarybos dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (TSK) gairės Nr. E10 dėl kontrolinės grupės pasirinkimo atliekant kliniskus tyrimus). Į abi tyrimo OMEGA atšakas įtraukta beveik 2000 pacientų. Nustatyta per 300 prie pagrindinių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių (angl. MACE) priskiriamų reiškinių atvejų; omega-3 grupėje tokių reiškinių atvejų nustatyta daugiau nei placebo grupėje (RK – 1,25, PI –0,96-1,52). Atsižvelgiant į siaurą pasikliautinąjį intervalą, atmetama bet kokio kliniškai reikšmingo teigiamo poveikio galimybė. Omega-3 riebalų rūgščių grupėje bendras mirtingumas taip pat buvo kiekybiškai didesnis (RK – 1,25, PI –0,90–1,72). Nepaisant nepakankamos šio tyrimo statistinės galios konkrečiai vertinamajai baigčiai „staigi mirtis dėl širdies veiklos sutrikimo“ įvertinti, remiantis šiuo tyrimu išvada dėl nepakankamai didelės naudos galima padaryti statistiškai patikimu būdu, kaip matyti iš siaurų pasikliautinųjų intervalų. Remiantis šiais rezultatais, yra tik 2,5 proc. tikimybė, kad MACE rizika santykinai sumažės daugiau nei 4 proc.

Nors CHMP nuomone, GISSI-P ir OMEGA yra aktualiausi tyrimai siekiant įvertinti vaistinių preparatų su omega-3 poveikį taikant antrinę profilaktiką po miokardo infarkto, pripažįstama, kad kitose su širdies ir kraujagyslių sistema susijusios rizikos (pvz., vainikinių arterijų revaskuliarizacijos, krūtinės anginos, išeminio insulto) grupėms priskiriamose populiacijose atlikti atsitiktinių imčių tyrimai (GISSI-HF,

ORIGIN, SU.FOL.OM3) taip pat svarbūs, nes širdies ir kraujagyslių sistemos liga vis dar vertinama kaip atitinkamų sutrikimų seka. Ūminis koronarinis sindromas (ŪKS), susijęs su tipine vainikinių arterijų liga (aterosklerozė), yra dažniausia miokardo infarkto priežastis. Be miokardo infarkto, ūminis koronarinis sindromas taip pat siejamas su nestabilia angina. Be to, išeminį insultą taip pat dažniausiai sukelia aterosklerozė. Todėl, jeigu omega-3 riebalų rūgštys yra veiksmingos siekiant sumažinti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių patyrus miokardo infarktą, galima tikėtis jų naudą prieš kitų su širdies ir kraujagyslių sistema susijusių rizikos (pvz., vainikinių arterijų revaskularizacijos, krūtinės anginos, išeminio insulto) grupių priskiriamų pacientų širdies ir kraujagyslių sistemai. Remdamasis tuo, kas išdėstyta pirmiau, CHMP dar kartą patvirtina, kad kitose su širdies ir kraujagyslių sistema susijusių rizikos grupėms priskiriamose populiacijose atlikti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai yra svarbūs siekiant įrodyti, kad omega-3 riebalų rūgštys yra veiksmingos (GISSI-HF, nors dėl šio tyrimo rezultatų abejojama ir jie atrodo neįtikinami) arba neveiksmingos (ORIGIN ir SU.FOL.OM3) taikant antrinę širdies ir kraujagyslių sistemos ligos profilaktiką.

Neseniai paskelbtų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų (ASCEND, *Bowman et al. (2018)*¹², VITAL, *Manson et al. (2019)*¹³, REDUCE-IT, *Bhatt et al. (2019)*¹⁴) duomenys nepatvirtina omega-3 (1 g per parą) veiksmingumo esant peržiūrimai indikacijai. Tyrimais ASCEND ir VITAL nepavyko patvirtinti omega-3 riebalų rūgščių poveikio su širdies ir kraujagyslių sistema susijusioms pirminėms arba antrinėms vertinamosioms baigtims, todėl šie tyrimai vertinti kaip hipotezę paneigę tyrimai. Tyrimo REDUCE-IT rezultatai iš esmės nėra svarbūs, nes jo metu vartota vaisto paros dozė buvo gerokai didesnė, nei pagal peržiūrimą indikaciją vartotina dozė (4 g plg. su 1 g) ir veiklioji medžiaga buvo ikozapento etilas – labai išgrynintas EPA etilo esteris, o ne EPA ir DHA rūgščių mišinys. Be to, į tyrimą REDUCE-IT įtraukta pacientų populiacija nepanaši į tyrimo GISSI-P populiaciją ir neatitinka peržiūrimos indikacijos (patirtas miokardo infarktas), nes į tyrimą REDUCE-IT įtrauktiems pacientams, be nustatytos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos arba diabeto ir kitų rizikos veiksnių, taip pat nustatyta hipertrigliceridemija (daugiau kaip 60 proc. pacientų kraujyje trigliceridų kiekis buvo ≥ 200 mg/dl).

Trijų retrospektyvinių tyrimų (*Poole et al, 2013, Greene et al, 2016, Macchia et al, 2013*) tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas ūminis miokardo infarktas, populiacijos laikomos pakankamai didelėmis; atliekant šiuos tyrimus, buvo tiriamos atitinkamomis 1 g paros dozėmis vartojamos omega-3 riebalų rūšys ir mirtingumas dėl įvairių priežasčių buvo pasirinktas kaip pagrindinė vertinamoji baigtis. Vis dėlto, nors atrodo, kad šie retrospektyviniai kohortiniai tyrimai patvirtina tyrimo GISSI-P rezultatus, jų duomenis reikėtų vertinti atsargiai, atsižvelgiant į žinomus retrospektyvinių kohortinių tyrimų trūkumus. Visų pirma susirūpinimą kelia pacientų atrankos šališkumas, nes galima numatyti, kad omega-3 riebalų rūgštys bus išrašomos tam tikriems pacientams (kuriems nedelsiant nereikia griežto gydymo režimo). Koreliacijos vertinimas (angl. *propensity score matching*) neužbaigtas arba net neišmėgintas. Be to, liekamojo šališkumo veiksnys niekada nebus pašalintas. Todėl laikoma, kad šie tyrimai yra tik pagalbinio pobūdžio.

Pateiktos metaanalizės atskleidė tiek teigiamą, tiek neigiamą gydymo omega-3 riebalų rūgštimis poveikį širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizikai. Į įvairias metaanalizes įtraukti tyrimai yra heterogeniški tyrimo populiacijos (pvz., pacientams praeityje nustatyta arba nenustatyta širdies ir kraujagyslių sistemos liga), tyrimo modelio (atviro tyrimo arba abipusiai aklo tyrimo modelis),

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

vartojamų omega-3 riebalų rūgščių šaltinis (gaunamos su maistu arba vartojant medikamentus), omega-3 riebalų rūgšties dozės ir sudėties požiūriu. Metaanalizė, į kurią būtų įtraukti pavienių dalyvių duomenys, pasirinkus tuos pacientus, kurie praeityje patyrė miokardo infarktą ir buvo gydomi ta pačia vaisto doze, kuri vartojama esant peržiūrimai indikacijai (1 g), būtų buvusi tinkamesnė. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad, kalbant apie galimą omega-3 riebalų rūgščių veiksmingumą arba neveiksmingumą siekiant sumažinti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių riziką, šių metaanalizių tinkamumas yra pakankamai nedidelis ir kad jas galima vertinti tik kaip tam tikrų duomenų suteikiančias analizes, o ne kaip duomenų, kuriais remiantis būtų galima padaryti tam tikras išvadas, šaltinius. Šiuo tikslu galima panaudoti duomenis, gautus atlikus atsitiktinių imčių tyrimus, į kuriuos buvo įtraukta pakankamai pacientų ir kuriuos atlikus buvo pakankamai tiksliai apskaičiuoti gydymo poveikio įverčiai.

Europos kardiologų draugijos ir Europos aterosklerozės ekspertų draugijos gairės – tai įvairių draugijų rekomendacijos, kurios rengtos konsultuojantis su specialiomis darbo grupėmis, ekspertų grupėmis arba konsensuso grupėmis, siekiant padėti bendrosios praktikos gydytojams parinkti geriausią gydymo strategiją kiekvienam konkretų sutrikimą turinčiam pacientui, atsižvelgiant į konkrečių diagnostinių ar terapinių priemonių poveikį gydymo rezultatams bei jų rizikos ir naudos santykį. Todėl šiose gairėse pateikiamos rekomendacijos rengiamos atidžiai apsvarsčius mokslines ir medicininės žinias ir gairių įsigaliojimo momentu turimus įrodymus. Kadangi Europos lygmeniu patvirtintose gairėse nerekomenduojama vaistinių preparatų su omega-3 riebalų rūgštimis, tikriausiai laikytasi nuomonės, kad įrodymai dėl omega-3 riebalų rūgščių vartojimo siekiant išvengti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių patyrus miokardo infarktą bei esant kitiems širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimams yra palyginti silpni ir atitinkama rekomendacija nėra primygtina. Be to, Amerikos širdies asociacijos rekomendacijose nurodyta, kad papildus su omega-3 riebalų rūgštimis yra „pagrįsta“ vartoti tiems pacientams, kuriems diagnozuota dominuojanti koronarinė širdies liga, kaip antai miokardo infarktas; taigi, tai nėra primygtina rekomendacija (IIa / IIb klasės rekomendacija). Kaip paminėta pirmiau, yra duomenų, kurie surinkti atliekant atsitiktinių imčių tyrimus, į kuriuos buvo įtraukta pakankamai pacientų ir kuriuos atlikus buvo gana tiksliai apskaičiuoti gydymo poveikio įverčiai.

Aiškindami prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, registruotojai pasiūlė pakoreguoti indikaciją, numatant galimybę omega-3 rūgštis vartoti pacientams, kurie priskiriami prie didelės rizikos grupių, pvz., pacientams, kuriems diagnozuotas 2 tipo cukrinis diabetas, kuriems po miokardo infarkto netaikyta skubi perkutaninė koronarinė intervencija, kuriems nustatyta sutrikusi sistolinė funkcija (EF < 50 proc.), nustatytas vieno ar daugiau gairėse rekomenduojamų vaistų nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų netoleravimas. Atsižvelgiant į tai, kad prie didelės rizikos grupių priskiriamos pacientų, kuriems diagnozuotas 2 tipo cukrinis diabetas, kuriems po miokardo infarkto netaikyta skubi perkutaninė koronarinė intervencija ir kuriems nustatyta sutrikusi sistolinė funkcija (EF < 50 proc.), grupės nustatytos remiantis tyrimo GISSI-P duomenų *post hoc* pogrūpių analizėmis ir kad šios konkrečios grupės negydomos pagal dabartinius gydymo standartus, šių pogrūpių tyrimo rezultatai yra nereprezentatyvūs, todėl jais negalima pagrįsti svarstyti pateiktos indikacijos. Be to, atlikus šias *post hoc* pogrūpių analizes, surinkta nepakankamai įrodymų. Kalbant apie prie didelės rizikos grupių priskiriamus pacientus, kuriems nustatytas vieno ar daugiau gairėse rekomenduojamų vaistų nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų netoleravimas, reikėtų pažymėti, kad nėra duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti, kad vartodami omega-3 rūgščių etilo esterius, jie griežčiau laikosi gydytojų nurodymų, nei taikant kitas farmakologines intervencijas, be to, nėra duomenų, kuriais būtų galima įrodyti Omacor veiksmingumą šioje konkrečioje populiacijoje. Todėl pateiktą iš dalies pakeistą indikaciją CHMP laiko nepriimtina.

Registruotojų prašymu, 2019 m. kovo 19 d. buvo sušauktas antras širdies ir kraujagyslių veiklos sutrikimų srities mokslinių konsultacijų grupės posėdis. Grupės nuomonės išsiskyrė: dauguma ekspertų laikėsi nuomonės, kad atlikus tyrimą GISSI-P surinktais įrodymais ir tyrimo OMEGA rezultatais

negalima pagrįsti šių preparatų vartojimo taikant antrinę profilaktiką po miokardo infarkto, kai tuo pat metu taikomas šiuo metu patvirtintas standartinis gydymas. Jie atkreipė dėmesį į tai, kad toks gydymas nerekomenduojamas šiuo metu patvirtintose Europos kardiologų draugijos ir Europos aterosklerozės ekspertų draugijos gairėse dėl širdies ir kraujagyslių sistemos ligos profilaktikos. Tačiau kai kurių mokslinių konsultacijų grupės ekspertų nuomone, vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra omega-3 rūgščių, terapijos požiūriu gali būti naudingi taikant antrinę profilaktiką po miokardo infarkto. Pacientų atstovas laikėsi nuomonės, kad naudinga turėti šių preparatų rinkoje ir atsižvelgti į pacientų pasirinkimo galimybes aspektą, atsižvelgiant į ilgą žuvų taukų vartojimo pagalbinėje medicinoje ir maisto papildų forma istoriją, ypač kai nėra jokių papildomai vartojamų omega-3 rūgščių žalos įrodymų. Ekspertai sutarė, kad, atsižvelgiant į visus duomenis, nėra jokių žalingo poveikio požymių, bet dėl omega-3 riebalų rūgščių teigiamo poveikio galima suabejoti.

Atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, ypač tyrimų GISSI-P ir OMEGA rezultatai, laikyti aktualiausiais siekiant įvertinti omega-3 riebalų rūgščių veiksmingumą. Omacor įregistruotas remiantis tyrimu GISSI-P, tačiau tyrimo GISSI-P rezultatai laikomi gana silpnais, nes šis tyrimas turi tam tikrų metodologinių trūkumų. Tyrimas OMEGA buvo atliekamas su pacientais, kuriems buvo nustatyta patvirtinta indikacija, t. y. miokardo infarktas, ir jo metu buvo vartojama patvirtinta Omacor dozė (1 g per parą). Nepaisant nepakankamos šio tyrimo statistinės galios konkrečiai vertinamajai baigčiai „staigi mirtis dėl širdies veiklos sutrikimo“ įvertinti, remiantis šiuo tyrimu išvadą dėl nepakankamai didelės naudos galima padaryti statistiškai patikimu būdu, kaip matyti iš siaurų pasikliautinųjų intervalų. Omega-3 riebalų rūgščių veiksmingumas esant paraiškoje nurodytai indikacijai neįrodytas ir kitais atitinkamais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais, kurie buvo atlikti kitose su širdies ir kraujagyslių sistema susijusios rizikos (pvz., vainikinių arterijų revaskuliarizacijos, krūtinės anginos, išeminio insulto) grupėms priskiriamose populiacijose, įskaitant tyrimus ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND ir VITAL. Neseniai paskelbto tyrimo REDUCE-IT rezultatai iš esmės nėra svarbūs, nes jo metu vartota vaisto paros dozė buvo gerokai didesnė, nei pagal peržiūrimą indikaciją vartojama dozė (4 g plg. su 1 g) ir veiklioji medžiaga buvo ikozapento etilas – labai išgrynintas EPA etilo esteris, o ne EPA ir DHA rūgščių mišinys. Taigi, atsižvelgiant į visus duomenis, jais negalima pagrįsti omega-3 riebalų rūgščių veiksmingumo taikant širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų profilaktiką po miokardo infarkto, įskaitant tuos atvejus, kai gydomi prie didelės rizikos grupių priskiriami pacientai.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvaustė Direktyvos 200/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją vartotinių geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra omega-3 rūgščių etilo esterių;
- komitetas apsvaustė visus pateiktus duomenis apie vaistinius preparatus su omega-3 rūgščių etilo esteriais, susijusius su jų vartojimu pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją, įskaitant registruotojų raštu ir žodžiu pateiktus atsakymus, taip pat 2018 m. spalio 10 d. įvykusių konsultacijų su širdies ir kraujagyslių srities mokslinių konsultacijų grupe rezultatus. CHMP taip pat apsvaustė argumentus, kuriais registruotojai pagrindė savo prašymą pakartotinai išnagrinėti CHMP rekomendaciją, ir 2019 m. kovo 19 d. įvykusiame antrame širdies ir kraujagyslių srities mokslinių konsultacijų grupės posėdyje išreikštas nuomones;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad nepaisant to, jog pripažįstama, kad pirmąkart antrinės profilaktikos indikacija buvo patvirtinta remiantis klinikiniu tyrimu GISSI-P, atsižvelgiant į vėliau surinktus duomenis ir informaciją, šis tyrimas turi rimtų trūkumų, kurie kelia abejonių dėl tyrimo rezultatų. Šie trūkumai – tai atviras tyrimo modelis, taip pat tai, kad kontrolinės atšakos pacientai nevartojo tiriamojo vaisto, nustatytas nedidelis poveikis, neįprastas ir netikėtas pastebėjimas, kad poveikis mirtiniams širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniams

pasireiškia tik nesant poveikio nemirtiniems reiškiniams, taip pat menkas rezultatų tikslumas. Be to, atliekant šį tyrimą, visą tyrimo laikotarpį optimalus pradinis gydymas taikytas mažiau nei 5 proc. pacientų, dėl to, atsižvelgiant į dabartines rekomendacijas dėl antrinės terapijos, kyla abejonų dėl rezultatų;

- iškelta hipotezė, kad tyrimo GISSI-P rezultatus lėmė sumažėjusi staigios mirties rizika, galimai pagrįsta antiaritminiu omega-3 poveikiu. Šio galimo teigiamo poveikio mirtingumui nepavyko pakartotinai pasiekti tolesnių tyrimų metu, o antiaritminio poveikio nepavyko patvirtinti tyrimais su pacientais, kuriems buvo implantuotas kardioverteris-defibriliatorius;
- tyrimas OMEGA (atliktas 2010 m. po pirminio antrinės profilaktikos indikacijos patvirtinimo) buvo deramai atliktas abipusiai aklas tyrimas, kurio populiacija tiksliai atitiko šiuo metu patvirtintą antrinės profilaktikos indikaciją, įskaitant pacientams taikytą standartinį gydymą. Nors staigios mirties atvejų skaičius ir galėjo būti per mažas tvirtoms išvadoms padaryti, rizikos koeficientas pagal MACE ir pagal bendrą mirtingumą buvo atitinkamai 1,21 ir 1,25, o beveik vieneta siekianti apatinė PI riba nepatvirtino pagal patvirtintą indikaciją vartotinių vaistinių preparatų veiksmingumo;
- nors į *Aung et al.* atliktas metaanalizes ir neseniai *Cochrane* atliktą peržiūrą įtrauktų tyrimų metu naudoti preparatai, vaistinių preparatų dozės ir tirtos populiacijos neviseiškai atitinka patvirtintą antrinės profilaktikos indikaciją, visuose tyrimuose dalyvavo širdies ir kraujagyslių sistemos liga sergantys pacientai, todėl laikomasi nuomonės, kad šių tyrimų rezultatai patvirtina vaistinių preparatų neveiksmingumą;
- nors pateiktų retrospektyvinių kohortinių tyrimų rezultatai, atrodo, atitinka tyrimo GISSI-P rezultatus, šie tyrimai turi metodologinių trūkumų, dėl kurių negalima padaryti tvirtų išvadų – visų pirma dėl netaikytos atsitiktinės atrankos, atrankos šališkumo ir liekamojo iškraipymo;
- atsižvelgdamas į visus duomenis, surinktus po pirminio registracijos pažymėjimo išdavimo, taip pat į tyrimo GISSI-P trūkumus, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją po 1 g per parą vartojamo vaistinio preparato veiksmingumas neįrodytas, ir, nors omega-3 rūgščių etilo esterių saugumo charakteristikos išlieka nepakitusios, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal šią indikaciją vartotino vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas;
- dėl šių priežasčių CHMP laikėsi nuomonės, kad indikacija „Antrinė profilaktika po miokardo infarkto“, pagal kurią vaistinį preparatą buvo numatyta vartoti po 1 g per parą, turėtų būti išbraukta ir dėl to turėtų būti padaryti papildomi preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP nuomonė

Taigi, komitetas laikosi nuomonės, kad pagal antrinės profilaktikos po miokardo infarkto indikaciją vartotinių geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra omega-3 rūgščių etilo esterių, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, komitetas rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimų sąlygas.