

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Zāles, kas satur omega-3 taukskābju etilesterus, vairākumā Eiropas Savienības dalībvalstu ir reģistrētas sekundārai profilaksei pēc miokarda infarkta (MI) un hipertrigliceridēmijas ārstēšanai.

*Omacor* (ES atsauces zāļu) reģistrācijas pamatā bija 1999. gadā iegūti atklāta pētījuma (*GISSI-P*) dati. Šajā pētījumā vienam no diviem primārajiem nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (NNKN) mērķa kritērijiem (nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults) relatīvā riska samazinājums bija 10 % ar diezgan sliktu precizitāti (ticamības intervāla (TI) augšējā robeža 0,99), turpretim otram primārajam mērķa kritērijam, tostarp kardiovaskulārai (KV), nevis vispārējai mirstībai, statistiskā ticamība netika panākta. Tomēr vēlāki pētījumi, to vidū metaanalīzes<sup>1,2,3</sup>, nav uzrādījušas labvēlīgu ietekmi uz šo stāvokli. Zviedrijas valsts kompetentā iestāde uzskatīja, ka, ņemot vērā neseno klīnisko izpēti, atkārtoti jāizvērtē klīniskais ieguvums no omega-3 taukskābju etilesterus saturošu zāļu profilaktiskas lietošanas pēc MI.

Omega-3 taukskābju etilesteri ir garo ķēžu polinepiesātināto taukskābju etilesteri ar eikozapentaēnskābes (EPS) un dokozaheksaēnskābes (DHS) saturu ne mazāk par 85 %, kā arī EPS un DHS attiecību 0,9 pret 1,5. Šie produkti satur 18–22 oglekļa atomus un dažādu skaitu divkārsos saišus, no kurām pirmā atrodas n-3 pozīcijā. Tāpēc omega-3 taukskābes tiek dēvētas arī par n-3 polinepiesātinātajām taukskābēm (n-3 PNTS). Tās ir neaizstājamas taukskābes, kas jāuzņem ar uzturu.

Omega-3 taukskābju terapeitisko iedarbību skaidro ar to iespējamo ietekmi uz eikozanoīdu līdzsvaru, lipīdu metabolismu un šūnu membrānām. Tās arī nomāc ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (LZBL) sintēzi aknās, tādējādi pazeminot triglicerīdu koncentrāciju.

## Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Omega-3 taukskābju etilesterus saturošu zāļu lietošanas sekundārā profilaksē pēc miokarda infarkta pašreizējā apstiprinājuma pamatā ir 1999. gadā veiktā *GISSI-P* pētījuma rezultāti. Šajā pētījumā vienam no diviem koprimāriem NNKN mērķa kritērijiem relatīvā riska samazinājums bija 10 % ar diezgan sliktu precizitāti (TI augšējā robeža 0,99), bet otram līdzvērtīgajam primārajam mērķa kritērijam nav uzrādīts nozīmīgs rezultāts. Pētījums ir saistīts ar dažiem metodoloģiskiem ierobežojumiem, jo šis bija atklāts pētījums, kurā kontroles grupa nesaņēma pētījuma zāles, un tas varētu būt ietekmējis rezultātus. Problēmu izceļ tas, ka omega-3 taukskābju etilesteriem šajā pašā pētījumā bija neliela iedarbība salīdzinājumā ar E vitamīna grupu. Nav uzskatāms, ka E vitamīnam ir labvēlīga ietekme kardiovaskulāro notikumu profilaksē.

Turklāt var apšaubīt, vai rezultāti ir būtiski pašreizējā MI aprūpes standarta kontekstā, kas kopš pētījuma veikšanas ir ievērojami attīstīties, un kardiovaskulāro slimību (KVS) sekundārā profilaksē. *GISSI-P* pētījumā ne vairāk kā 5 % pacientu visu pirmo gadu saņēma lipīdu līmeni pazeminošu terapiju. Lai gan pētījuma laikā statīnu lietošana palielinājās, tā bija tikai 28–29 % pēc 6 mēnešiem un 44–46 % pēc 42 mēnešiem. Bēta blokētājus, kuru lietošana paredzēta vairākumam pacientu pēc MI, *GISSI-P* pētījumā lietoja tikai 37–44 % pacientu. Tāpēc ne vairāk kā apmēram  $\frac{1}{3}$  no 11 324 nejaušinātiem pacientiem saņēma piemērotas pamatzāles jebkurā laikā pirmajā gadā un ne vairāk kā 5 % visā pirmajā gadā. Tātad *GISSI-P* pētījumā gūtais pierādījumu līmenis, kas liecinātu par

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> 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

labvēlīgu ietekmi, lietojot omega-3 taukskābju etilesteru devu 1 g dienā sekundārai profilaksei pēc miokarda infarkta, ir nepārliecinošs. Šo pētījumu ietekmē daži metodoloģiski ierobežojumi, tāpēc rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

*GISSI-P* pētījumā saskaņā ar letālu notikumu sekundārām divvirzienu analizēm novēroja pēkšņas nāves gadījumu skaita samazināšanos. *OMEGA* pētījuma primārais mērķis bija pētīt pēkšņas kardiālas nāves rādītāju, *GISSI-P* pētījumā pārbaudot vienu no omega-3 taukskābēm postulētajiem (antiaritmiskās) darbības mehānismiem. *OMEGA* pētījums bija liels, perspektīvs, dubultmaskēts, nejaušināts pētījums, ietverot mērķa populācijai ļoti reprezentatīvu populāciju, kā arī izmantojot ārstēšanu atbilstoši aprūpes standartam. Lai gan pēkšņas nāves sastopamības rādītājs, iespējams, ir bijis pārāk zems, lai izdarītu drošus secinājumus, varbūtību attiecība kopējai mirstībai bija 1,25 (0,90–1,72), bet NNKN tā bija 1,21 (0,96–1,52), tāpēc mazticams, ka labvēlīgu ietekmi būtu bijis iespējams pierādīt lielākā pētījumā. Tātad šie rezultāti neliecina par iedarbību sekundārajā profilaksē pēc MI. Tika arī argumentēts, ka *OMEGA* pētījums ir bijis pārāk īss (12 mēneši), lai novērotu labvēlīgu ietekmi. Tomēr *GISSI-P* pētījumā visizteiktākā ietekme bija agrākos laika punktos (< 12 mēneši), pēc tam tā nepalielinājās. *OMEGA* pētījuma plānojums bija pilnīgāks un adekvātāks nekā *GISSI-P* pētījuma plānojums. Tajā netika reproducēti šie konstatējumi, kā arī netika pierādīts iedarbīgums šajā indikācijā.

Turklāt citos perspektīvos, nejaušinātos pētījumos, kas veikti pēc sākotnējās reģistrācijas (pētījumi *GISSI-HF*, *ORIGIN* un *SU.FOL.OM3*, kas veikti no 2003. gada līdz 2012. gadam), kā arī metaanalīzēs (piemēram, *Aung et al.*, 2018<sup>4</sup>) nevarēja reproducēt *GISSI-P* pētījuma rezultātus. Lai gan devas un populācijas šajos pētījumos pilnībā neatbilst reģistrētajai sekundārās profilakses indikācijai, visos pētījumos bija iekļauti pacienti ar sirds un asinsvadu sistēmas slimībām, tāpēc šie pētījumi ir būtiski omega-3 taukskābju lietošanas kontekstā sekundārajā profilaksē pēc MI. Līdzīgi *OMEGA* pētījumam tika novērots ietekmes trūkums šajā indikācijā. Ja, kā ziņots, omega-3 taukskābju etilesteriem būtu bijusi būtiska labvēlīga antiaritmiskā iedarbība, tai būtu bijis jābūt būtiskai arī šajos pētījumos iekļautajām pacientu populācijām ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku. Tā kā tas tā nebija, tos var uzskatīt par tādiem, kas liecina par iedarbīguma trūkumu.

Lai gan *Aung et al.* metaanalīžu un nesenā *Cochrane* pārskata rezultāti attiecas uz pētījumiem ar zālēm, devām un populācijām, kas precīzi neatbilst reģistrētajai sekundārās profilakses indikācijai, tie ir uzskatāmi par būtiskiem, jo visos pētījumos bija iekļauti pacienti ar sirds un asinsvadu sistēmas slimībām, un tātad liecina par iedarbīguma trūkumu.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) pārskatīja rezultātus, kas iegūti 3 iesniegtajos kohortas pētījumos, kuros piedalījās pacienti, kam bijis MI, un šķiet, ka šie rezultāti atbilst *GISSI-P* pētījuma rezultātiem. Divos pētījumos (*Greene*<sup>5</sup> un *Macchia*<sup>6</sup>) piedalījās liels skaits pacientu, un otrajā no šiem pētījumiem dokumentētais visu cēloņu mirstības riska samazinājums bija 37 % (riskas koeficients 0,63, TI 0,56–0,72). Tomēr šie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi. Visos šajos pētījumos pastāv atlasas neobjektivitātes risks, ko pamato sniegtie pamatdati, piemēram, retrospektīvā kohortas pētījuma (*Polle*, 2013)<sup>7</sup> analīzē iekļāva tikai 1 % atlasīto pacientu pēc MI. Nav mēģināts koriģēt iespējamās atšķirības starp centriem attiecībā uz stratēģijām un sekundārās profilakses mērķi, kas, iespējams, rada korelācijas starp centriem. Daži rezultāti rada

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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

šaubas, vai novērotās saistības faktiski atspoguļo bioloģiski ticamu iedarbību vai drīzāk atļases neobjektivitāti. Šajās retrospektīvajās analizēs bija pieejams tikai ierobežots parametru daudzums. Šīs analīzes nebija pietiekami plašas, lai varētu pilnībā koriģēt riska profilu atšķirības vai atspoguļot reālās dzīves situācijas pēc MI (piemēram, *Macchia* pētījumā nav ziņoti dati par smēķēšanas vēsturi, ĶMI/aptaukošanos, fiziskiem vingrinājumiem). Tādējādi ar retrospektīviem datiem šajos pētījumos nebija iespējama atbilstoša neskaidrību statistiska korekcija. Pamatojoties uz šiem ierobežojumiem, nav uzskatāms, ka kohortas pētījumu rezultāti aizvieto iepriekš minēto nejaušināto pētījumu rezultātus.

Pētījumos, kur pētīja omega-3 taukskābju etilesterus saturošo zāļu ietekmi uz priekškambaru un kambaru aritmiju, nepierādīja klīniski nozīmīgu antiaritmisku iedarbību. *REDUCE-IT* pētījumā ārstēšanu ar ikozapentetilū pa 4 g dienā saistīja ar biežāku hospitalizāciju priekškambaru fibrilācijas vai plandīšanās dēļ. Pētījumos pacientiem ar implantējamu kardioversijas defibrilatoru (IKD) iegūtie rezultāti par antiaritmisku iedarbību bija pretrunīgi (*Leaf et al.*<sup>8</sup>, 2005; *Brouwer et al.*,<sup>9</sup> 2006; *Raitt et al.*<sup>10</sup>, 2005; *Weisman et al.*<sup>11</sup>, 2017).

Ņemot vērā visus pieejamos datus, *CHMP* uzskatīja, ka pierādījumus, ar ko pamatoja reģistrāciju omega-3 taukskābju lietošanai sekundārā profilaksē pēc MI, ir ietekmējuši daži metodoloģiski ierobežojumi un tie ir nepārliciecināmi. Iedarbīgums šajā indikācijā netika pierādīts turpmākajā un pilnīgākā klīniskajā izpētē.

Jāievēro arī tas, ka pašreizējās Eiropas pamatnostādnes vairs neiesaka šajā indikācijā lietot omega-3 piedevas.

Pēc *CHMP* pieprasījuma 2018. gada 10. oktobrī tika sasaukta zinātniskās padomdevējas grupas kardiovaskulāros jautājumos (*Scientific Advisory Group on Cardiovascular Issues, SAG CVS*) sanāksme. Pamatojoties uz šobrīd pieejamajiem pētījumu rezultātiem un ņemot vērā apsvērumus par nejaušinātiem kontrolētiem pētījumiem (jo īpaši *OMEGA* un *GISSI-P* pētījumiem), metaanalīzi un retrospektīviem kohortas pētījumiem, eksperti nesaskatīja pamatojumu ārstēšanai ar omega-3 taukskābes saturošām zālēm devā 1 g dienā sekundārās kardiovaskulāro notikumu profilakses pēc MI kontekstā.

Attiecībā uz drošumu Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) pēdējā periodiski atjaunināmo drošuma ziņojumu vienotā novērtējumā (*PSUSA*) (2017. gada janvāris) secināja, ka nav radušies nekādi jauni drošuma jautājumi. Kopumā var secināt, ka drošības profils ir labi raksturots. Kā minēts iepriekš, omega-3 taukskābju etilesteru jaunākajā *PSUSA* kā identificētie riski iekļauta "ilgāka asiņošana pacientiem ar hemorāģisku diatēzi vai pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju" un "aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, kas jākontrolē pacientiem ar aknu darbības traucējumiem". Ilgāka asiņošana var būt būtiska pacientiem pēc MI, jo lielākā daļa pēc MI vai saistītu slimību ārstēšanai lieto vienu vai divus antiagregantus un/vai antikoagulantus.

Pamatojoties uz visiem datiem, kas iegūti pēc sākotnējās apstiprināšanas, kā arī *GISSI-P* pētījuma nopietnajiem ierobežojumiem, *CHMP* secināja, ka sekundārajā kardiovaskulāro notikumu profilaksē,

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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

lietojot 1 g dienā, efektivitāte nav pierādīta, un, tā kā omega-3 taukskābju etilesteru drošības profils ir nemainīgs, CHMP secināja, ka ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā vairs nav labvēlīga.

### **Atkārtotas pārskatīšanas procedūra**

Pēc CHMP atzinuma pieņemšanas 2018. gada decembrī no procedūrā iesaistītajiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem *BASF AS* (pārstāv *Mylan Hrvatska D.O.O.*, *BGP Products Ltd*, *Ferrer-Galenica S.A* un *Strides Arcolab International Limited*) un *ALFASIGMA S.p.A* (*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.* vārdā) tika saņemts atkārtotas pārskatīšanas lūgums.

Atkārtotas pārskatīšanas pamatojumu iesniedza *BASF AF* un *ALFASIGMA S.p.A*, pārstāvot vienpadsmit reģistrācijas apliecības īpašniekus. Abos iesniegumos tika iztirzāti pieejamie datu avoti un to interpretācija. Reģistrācijas apliecības īpašnieki nepiekrita CHMP, ka pierādījumiem, pamatojoties uz kuriem omega-3 taukskābes reģistrētas sekundārai profilaksei pēc MI, būtu kādi metodoloģiski ierobežojumi un tie būtu vāji, un ka efektivitāte šīs indikācijas gadījumā turpmākās un pilnīgākās klīniskās pārbaudēs nav pierādīta.

Lai apliecinātu omega-3 taukskābju labvēlīgo ietekmi, lietojot tās sekundārai profilaksei pēc MI, reģistrācijas apliecības īpašnieki aprakstīja citu nejaušinātu kontrolētu pētījumu rezultātus. Reģistrācijas apliecības īpašnieki īpaši plaši iztirzāja par nozīmīgākajiem uzskatīto *GISSI-P* un *OMEGA* pētījumu rezultātus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki uzskata, ka *GISSI-P* ir pierādījumu stūrakmens, kas atbalsta omega-3 taukskābju lietošanu sekundārai profilaksei pēc MI, un ka tas ir derīgs un pilnīgs pētījums. Taču CHMP aizvien uzskatīja, ka *GISSI-P* pētījuma rezultāti ir nepārliecinoši, jo pētījumam ir vairāki ierobežojumi. Galvenās ar šo pētījumu saistītās bažas ir par to, ka aprūpes standarts, ārstējot MI, kopš *GISSI-P* pētījuma rezultātu iegūšanas ir mainījies, īpaši attiecībā uz statīnu terapiju, bēta blokētāju lietošanu un invazīvu iejaukšanos. Bažas saistībā ar šo pētījumu radīja arī tā atklātais plānojums un fakts, ka kontroles grupas dalībnieki nesaņēma placebo. Statistiskā analīze un tās rezultātu interpretācija nebija pilnīga atbilstoši spēkā esošajiem standartiem. Tiek uzskatīts, ka pētījumam bija līdzvērtīgi primārie mērķa kritēriji un hierarhiskas primārā un sekundārā mērķa kritērija analīzes. Formāli šis pētījums nebija izdevies, jo, veicot viena līdzvērtīgā primārā mērķa kritērija primāro analīzi, netika konstatēta statistiski ticama atšķirība. Izmantojot jebkādu citu primāro mērķa kritēriju interpretāciju, būtu jākontrolē kardinalitāte, kas nav darīts. Attiecībā uz *GISSI-P* pētījumu jaunas problēmas netika konstatētas, izņemot reģistrācijas apliecības īpašnieku paziņojumu, ka *GISSI-P* veiktās *post-hoc* analīzes liecināja, ka vienlaicīga ārstēšana ar antiagregantiem, bēta blokētājiem, AKE inhibitoriem un statīniem nemaina *Omacor* terapeitisko ieguvumu. Taču attiecībā uz statīnu terapiju CHMP secināja, ka pētāmās personas šajā apakšgrupas analīzē nesaņēma optimālu statīnu terapiju. Lai gan šajā *post-hoc* analīzē ieguvuma atšķirības vienlaikus ar statīnu terapiju vai bez tās nekonstatēja, iespējamās atšķirības nevar izslēgt, jo pētījums nebija pietiekami spēcīgs, lai pierādītu šādas atšķirības. Šis pats apsvērums attiecināms arī uz *post-hoc* analīzēm pacientiem, kuri lieto vai nelieto antiagregantus, bēta blokētājus vai AKE inhibitorus. Tādēļ galvenās bažas par to, ka standarta aprūpe pēc MI kopš *GISSI-P* pētījuma norises laika ir kļuvusi intensīvāka, īpaši attiecībā uz statīnu terapiju, bēta blokētāju lietošanu un PKI, aizvien saglabājas. No šāda viedokļa *GISSI-P* pētījuma rezultāti neatbilst pašreizējam aprūpes standartam un līdz ar to arī apstiprinātajai *Omacor* indikācijai "papildus citiem standartterapijas līdzekļiem (piemēram, statīniem, antiagregantiem, bēta blokētājiem, AKE inhibitoriem)".

Attiecībā uz *OMEGA* pētījumu CHMP uzskatīja, ka, lai gan pētījumu varētu uzskatīt par nepietiekami spēcīgu, saskaņā ar *SAG* 2019. gada 19. martā pausto šis fakts nepadara nelietojamus visus pētījuma rezultātus. *OMEGA* pētījumam ir vairākas priekšrocības, salīdzinot ar *GISSI-P* pētījumu, piemēram, pētījuma zāļu lietošana dažu dienu laikā pēc MI, ar placebo kontrolēts dubultmaskēts plānojums, optimāla sākotnējā terapija un pētītie mērķa kritēriji. Reģistrācijas apliecības īpašnieku izvēlētais

attiecīgo pamatnostādņu citāts "ietvertajām klīniskajām pārbaudēm jābūt ilgtermiņa kontrolētām (parasti 12 mēnešus ilgiem vai ilgākiem) paralēlu grupu un vēlams dubultmaskētiem pētījumiem" ir pareizs. Taču, ignorējot dubulto maskēšanu, salīdzināšanai neizmantojot terapiju (kā tas ir *GISSI-P* pētījumā), tiek ignorēta vēl viena nozīmīga klīnisko pētījumu koncepcija, t. i., (maskēta) salīdzinājuma līdzekļa lietošana citu ietekmju, ne tikai pētāmo zāļu kontrolēšanai, un novirze no šā principa nepieciešama vai piemērota vienīgi tad "kad no tā ir grūti vai neiespējami izvairīties" (*ICH E10* pamatnostādnes par kontroles grupas izvēli klīniskajās pārbaudēs). Abās *OMEGA* pētījuma grupās bija iekļauti gandrīz 2000 pacientu un tika ziņots par vairāk nekā 300 NNKN gadījumiem, omega-3 grupā biežāk nekā placebo grupā, varbūtību attiecība 1,25 (0,96–1,52). Šaurais ticamības intervāls izslēdz jebkādu klīniski nozīmīgu labvēlīgu ietekmi. Arī kopējā mirstība omega-3 taukskābju grupā bija skaitliski lielāka, varbūtību attiecība 1,25 (0,90–1,72). Neraugoties uz to, ka nebija statistiskā spēka attiecībā uz specifisku "pēkšņas kardiālas nāves" mērķa kritēriju, secinājumu par būtiska ieguvuma trūkumu šajā pētījumā var izdarīt statistiski ticamā veidā, par ko liecina šauri ticamības intervāli. Pamatojoties uz rezultātiem, ir tikai 2,5 % iespēja, ka NNKN relatīvā riska samazinājums pārsniedz 4 %.

Lai gan *CHMP* uzskata, ka *GISSI-P* un *OMEGA* pētījumi ir nozīmīgākie, vērtējot omega-3 taukskābes saturošo zāļu iedarbīgumu sekundārajā profilaksē pēc MI, tā arī atzīst, ka nozīmīgi ir arī citām KV riska populācijām (piemēram, koronārā revaskularizācija, stenokardija, išēmisks insults) veiktie nejaušinātie kontrolētie pētījumi (*GISSI-HF*, *ORIGIN*, *SU.FOL.OM3*), jo KV slimību aizvien uzskata par vienu veselumu. Biežākais MI cēlonis ir ar tipisku koronāro artēriju slimību (aterosklerozi) saistīts akūts koronārs sindroms (AKS). Līdztekus MI AKS ir saistīts arī ar nestabilu stenokardiju. Turklāt arī išēmisku insultu visbiežāk izraisa ateroskleroze. Tādēļ, ja omega-3 taukskābes ir efektīvas, mazinot kardiovaskulāros traucējumus pēc MI, paredzami kardiovaskulāri ieguvumi arī citām KV riska populācijām (piemēram, koronāra revaskularizācija, stenokardija, išēmisks insults). Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* atkārtoti uzsver, ka omega-3 taukskābju efektivitātes (*GISSI-HF*, lai gan ar ierobežotu vērtību un neviennozīmīgiem rezultātiem) vai neefektivitātes (*ORIGIN* un *SU.FOL.OM3*) apstiprināšanai kardiovaskulāras slimības sekundārā profilaksē nozīmīgi ir arī citām KV riska populācijām veiktie nejaušinātie kontrolētie pētījumi.

Nesen publicētie nejaušinātie kontrolētie pētījumi (*Bowman et al* veiktais *ASCEND*, 2018 <sup>12</sup>, *Manson et al* veiktais *VITAL*, 2019 <sup>13</sup>, *Bhatt et al* veiktais *REDUCE-IT*, 2019 <sup>14</sup>) nesniedz pierādījumus par omega-3 lietošanas (pa 1 g dienā) efektivitāti pārskatāmās indikācijas gadījumā. *ASCEND* un *VITAL* pētījumi neliecināja par omega-3 taukskābju ietekmi uz primāriem un sekundāriem kardiovaskulāriem mērķa kritērijiem un līdz ar to tika uzskatīti par negatīviem pētījumiem. *REDUCE-IT* pētījuma rezultātu nozīme ir ierobežota, jo dienas deva bija daudz lielāka nekā pārskatītajai indikācijai lietotā deva (4 g salīdzinājumā ar 1 g), un aktīvā viela bija ikozapentēils, ļoti attīrīts EPS etilesteris, nevis EPS un DHS maisījums. Turklāt *REDUCE-IT* pētījumā iekļautā populācija nav salīdzināma ar *GISSI-P* pētījuma populāciju un pārskatāmo indikāciju (pacienti ar MI anamnēzē), jo papildus pierādītai kardiovaskulārai slimībai vai cukura diabētam un citiem riska faktoriem *REDUCE-IT* pētījumā iekļautajiem pacientiem bija arī hipertrigliceridēmija (> 60 % pacientu TG līmenis bija  $\geq$  200 mg/dl).

<sup>12</sup> 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 Diabetized: 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>.

<sup>13</sup> 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 Friedenber, 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

<sup>14</sup> 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

Uzskata, ka trim retrospektīviem pētījumiem (*Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013*) ir pietiekami lielas tādu pētāmo personu populācijas, kurām ir diagnosticēts akūts MI un omega-3 taukskābes pētītas atbilstošā devā pa 1 g dienā, par galveno mērķa kritēriju izmantojot jebkāda cēloņa mirstību. Taču, lai gan šķiet, ka retrospektīvie kohortas pētījumi apstiprina *GISSI-P* pētījuma rezultātus, tie jāinterpretē piesardzīgi, ņemot vērā retrospektīvo kohortas pētījumu zināmos ierobežojumus. Īpašas bažas rada atlases neobjektivitāte, jo paredzams, ka omega-3 taukskābes tiks parakstītas noteiktiem pacientiem (kuriem nekavējoties nav nepieciešama strikta terapija). Tendences vērtējuma salāgošana bija nepilnīga vai pat netika īstenota. Turklāt vienmēr saglabāsies nenovērtēta neobjektivitāte. Tādēļ uzskata, ka šie pētījumi sniedz tikai papildinošu informāciju.

Iesniegtās metaanalīzes liecināja gan par omega-3 taukskābju lietošanas labvēlīgu, gan par nelabvēlīgu ietekmi uz kardiovaskulāro traucējumu risku. Citā metaanalīzē iekļautie pētījumi ir heterogēni, vērtējot pētījuma populāciju (piemēram, pacienti, kuriem anamnēzē ir vai nav kardiovaskulāra slimība), pētījuma plānojumu (atklāts vai dubultmaskēts), omega-3 taukskābes uzņemšanas avotu (ar uzturu vai zālēm), omega-3 taukskābes devu un sastāvu. Piemērotāka būtu metaanalīze, izmantojot atsevišķu dalībnieku datus (ADD) un atlasot pacientus, kuriem anamnēzē ir MI un kuri tiek ārstēti ar tādu pašu devu kā pārskatāmās indikācijas gadījumā (1 g). Tādēļ *CHMP* uzskata, ka, vērtējot omega-3 taukskābju iespējamo efektivitāti vai neefektivitāti kardiovaskulāru traucējumu riska mazināšanā, metaanalīžu derīgums ir diezgan ierobežots un ka metaanalīžu rezultātus iespējams interpretēt vienīgi kā norādošus, nevis viennozīmīgus. Attiecībā uz šo ir pieejami nejaušinātos kontrolētos pētījumos iegūti dati. Šajos pētījumos bija iekļauts pietiekams skaits pacientu, un to rezultātā tika iegūti pietiekami precīzi terapijas efektivitātes aprēķini.

*ESC/EAS* pamatnostādnes ir ieteikumi, kurus sagatavojušas dažādas biedrības, konsultējoties ar darba grupām, ekspertu grupām vienošanās panelgrupām, lai palīdzētu ārstiem izvēlēties labāko ārstēšanas stratēģiju konkrētam pacientam noteiktas slimības gadījumā, ņemot vērā ietekmi uz iznākumu, kā arī konkrēto diagnostisko vai terapeitisko līdzekļu riska un ieguvuma attiecību. Tādēļ šajās pamatnostādnēs iekļautie ieteikumi ir izstrādāti, rūpīgi izvērtējot zinātniskos un medicīniskos faktus un spēkā stāšanās laikā pieejamos pierādījumus. Tā kā Eiropā spēkā esošajās pamatnostādnēs nav ieteikts lietot omega-3 taukskābes saturošas zāles, to autori acīmredzot uzskata, ka pierādījumu līmenis un ieteikumu spēks par omega-3 taukskābju lietošanu kardiovaskulāru traucējumu profilaksei gan pacientiem pēc MI, gan pacientiem ar citiem KV traucējumiem, ir diezgan nepietiekams. Amerikas Sirds slimību asociācija norāda, ka omega-3 taukskābju papildterapija pacientiem ar prevalējošu koronāro sirds slimību, piemēram, MI gadījumā, ir pamatota, tādējādi norādot, ka ieteikuma spēks ir neliels (IIa/IIb klases ieteikums). Kā norādīts iepriekš, ir pieejami nejaušinātos kontrolētos pētījumos iegūti dati. Šajos pētījumos bija iekļauts pietiekams skaits pacientu un to rezultātā tika iegūti pietiekami precīzi terapijas efektivitātes aprēķini.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki atkārtotas izvērtēšanas pamatojumā ierosināja mainīt lietošanas indikāciju augsta riska grupas pacientiem, t. i., pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, pacientiem bez akūtas PKI pēc MI, pacientiem ar traucētu sistolisko funkciju (IF < 50 %), zināmu vienu vai vairāku pamatnostādnēs ieteikto kardiovaskulāro līdzekļu nepanesamību. ņemot vērā, ka augsta riska grupas, kurās iekļauti pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, pacienti bez akūtas PKI pēc MI un pacienti ar traucētu sistolisko funkciju (IF < 50 %), tika identificētas, pamatojoties uz *GISSI-P* pētījumā veiktajām *post-hoc* apakšgrupu analīzēm, un ka šīs specifiskās grupas netiek ārstētas atbilstoši spēkā esošajam aprūpes standartam, šo apakšgrupu rezultāti nav reprezentatīvi un līdz ar to neatbalsta ierosināto indikāciju. Turklāt pierādījumu līmenis šajās *post-hoc* apakšgrupu analīzēs nav spēcīgs. Attiecībā uz augsta riska grupu, kurā iekļautajiem pacientiem ir zināma vienu vai vairāku pamatnostādnēs ieteikto kardiovaskulāro līdzekļu nepanesamība, nav pieejami dati, kas apliecinātu labāku omega-3 taukskābju etilesteru lietošanas norādījumu ievērošanu salīdzinājumā ar cita veida farmakoloģisko iejaukšanos, un

nav pierādījumu par *Omacor* efektivitāti šajā konkrētajā populācijā. Tādēļ ierosinātās indikācijas izmaiņas *CHMP* nav pieņemamas.

Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieku pieprasījuma 2019. gada 19. martā tika sasaukta otrā zinātniskās padomdevējas grupas kardiovaskulāros jautājumos (*SAG*) sanāksme. Grupas dalībnieku domas dalījās: lielākā daļa ekspertu uzskatīja, ka *GISSI-P* pierādījumu līmenis un *OMEGA* rezultāti neaplicina, ka šīs zāles būtu lietojamas sekundārai profilaksei pēc MI papildus pašreizējam aprūpes standartam. Viņi ņēma vērā, ka šāda veida ārstēšana pašlaik spēkā esošajās Eiropas Kardiologu biedrības un Eiropas Aterosklerozes biedrības sagatavotajās pamatnostādnēs par KVS profilaksi, netiek ieteikta. Taču daži *SAG* eksperti uzskatīja, ka omega-3 taukskābes saturošām zālēm ir sava vieta sekundārajā profilaksē pēc MI. Pacientu pārstāvis uzskatīja, ka šo zāļu pieejamība ir vērtējama atzinīgi un nevajadzētu ignorēt pacientu izvēles aspektu, jo zivju eļļa kā papildlīdzeklis un uztura bagātinātājs tiek lietota ļoti sen un jo īpaši tādēļ, ka nav pierādījumu par omega-3 taukskābju papildterapijas kaitīgumu. Eksperti piekrita, ka visu datu kopums neliecina par kaitējumu, bet ka omega-3 taukskābju labvēlīgā ietekme var būt diskutabla.

Par nozīmīgākajiem omega-3 taukskābju efektivitātes vērtēšanai atzina nejaušinātus kontrolētus pētījumus, jo īpaši *GISSI-P* un *OMEGA* pētījumu rezultātus. *Omacor* reģistrācija tika pamatota ar *GISSI-P* pētījumu, taču *GISSI-P* pētījuma rezultāti tiek uzskatīti par diezgan vājiem, jo pētījumam ir metodoloģiski ierobežojumi. *OMEGA* pētījumu veica pacientiem ar apstiprinātu indikāciju, t. i., MI, un tajā lietoja reģistrēto *Omacor* devu (1 g dienā). Neraugoties uz to, ka nebija statistiskā spēka attiecībā uz specifisku "pēkšņas kardiālas nāves" mērķa kritēriju, secinājumu par būtiska ieguvuma trūkumu šajā pētījumā var izdarīt statistiski ticamā veidā, par ko liecina šauri ticamības intervāli. Omega-3 taukskābju efektivitāti ierosinātās indikācijas gadījumā nepierāda arī citi nozīmīgi nejaušināti kontrolēti pētījumi, kas veikti citām KV riska populācijām (piemēram, koronārā revaskularizācija, stenokardija, išēmisks insults), to vidū *ORIGIN*, *SU.FOL.OM3*, *ASCEND* un *VITAL*. Nesen publicēto *REDUCE-IT* pētījuma rezultātu nozīme ir ierobežota, jo dienas deva bija daudz lielāka nekā pārskatītajai indikācijai lietotā deva (4 g salīdzinājumā ar 1 g), un aktīvā viela bija ikozapentetils, ļoti attīrīts EPS etilesteris, nevis EPS un DHS maisījums. Viss datu kopums neaplicina omega-3 taukskābju efektivitāti profilaksei pēc miokarda infarkta, tai skaitā augsta riska grupas pacientiem.

### **Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) izskatīja Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā paredzēto procedūru attiecībā uz omega-3 taukskābju etilesterus saturošām zālēm iekšējai lietošanai sekundārā profilaksē pēc miokarda infarkta.
- *CHMP* izskatīja iesniegto datu kopumu par omega-3 taukskābju etilesterus saturošām zālēm attiecībā uz to lietošanu sekundārā profilaksē pēc miokarda infarkta. Tas ietvēra atbildes, ko tirdzniecības atļaujas īpašnieki sniedza rakstveida un mutvārdu skaidrojuma laikā, kā arī rezultātus, kas gūti konsultācijās ar Kardiovaskulāro zinātnisko padomdevēju grupu 2018. gada 10. oktobrī. *CHMP* ņēma vērā arī pamatojumu, ko reģistrācijas apliecības īpašnieki bija iesnieguši kopā ar lūgumu vēlreiz pārskatīt *CHMP* ieteikumu, kā arī Kardiovaskulārās zinātniskās padomdevēju grupas otrās, 2019. gada 19. martā notikušās, sanāksmes ieteikumus.
- *CHMP* uzskatīja, ka, lai arī ir atzīts, ka *GISSI-P* klīniskā pārbaude bija pamats sekundārās profilakses indikācijas sākotnējai reģistrācijai, tomēr, ņemot vērā jaunākos datus un informāciju, uzskatāms, ka pārbaudei ir daži nopietni ierobežojumi, kas rada šaubas par rezultātiem. Šie ierobežojumi ietver atklāto pētījuma plānojumu bez pētījuma zālēm kontroles grupā, nelielo iedarbības apjomu, neparasto un neparedzēto novērojumu par ietekmi uz



letāliem kardiovaskulāriem notikumiem tikai tad, ja nav nekādas ietekmes uz neletāliem notikumiem, un rezultātu slikto precizitāti. Turklāt mazāk nekā 5 % šajā pētījumā iekļauto pacientu visu pētījuma laiku saņēma optimālu pamatterapiju, kas pašreizējo sekundārās terapijas ieteikumu kontekstā liek apšaubīt rezultātus.

- Tika izvirzīta hipotēze, ka *GISSI-P* pētījuma rezultātus ietekmēja mazāks pēkšņas nāves risks, kura pamatā, iespējams, ir omega-3 taukskābju antiaritmiskā iedarbība. Šī iespējamā pozitīvā ietekme uz mirstību netika reproducēta turpmākajos pētījumos, un antiaritmiskā iedarbība nav apstiprināta pētījumos pacientiem ar IKS.
- *OMEGA* pētījums (ko veica 2010. gadā pēc sekundārās profilakses indikācijas sākotnējās reģistrācijas) bija labi izpildīts, dubultmaskēts pētījums, kurā novērtēja pašlaik apstiprinātajai sekundārās profilakses indikācijai ļoti tipisku populāciju, tostarp izmantojot ārstēšanu atbilstoši aprūpes standartam. Lai gan pēkšņas nāves sastopamības radītājs, iespējams, varēja būt pārāk zems, lai izdarītu drošus secinājumus, NNKN un kopējās mirstības varbūtību attiecība bija virs attiecīgi 1,21 un 1,25, TI apakšējā robeža bija tuvu 1, kas neliecina par iedarbību apstiprinātajā indikācijā.
- Lai gan *Aung et. al* veiktās metaanalīzes un nesenais *Cochrane* pārskats attiecas uz pētījumiem ar zālēm, devām un populācijām, kas precīzi neatbilst reģistrētajai sekundārās profilakses indikācijai, visos pētījumos bija iekļauti pacienti ar sirds un asinsvadu sistēmas slimībām un tāpēc uzskatāms, ka rezultāti liecina par iedarbīguma trūkumu.
- Lai gan šķiet, ka iesniegtie retrospektīvo kohortas pētījumu rezultāti atbilst *GISSI-P* pētījuma rezultātiem, tos ir ietekmējuši metodoloģiski ierobežojumi (īpaši nejaušināšanas neesība, atlases neobjektivitāte un atlikušās neskaidrības), kas neļauj izdarīt galīgus secinājumus.
- Pamatojoties uz to datu kopumu, kas iegūti pēc sākotnējās reģistrācijas, kā arī *GISSI-P* pētījuma ierobežojumiem, *CHMP* secināja, ka sekundārajā profilaksē pēc miokarda infarkta, lietojot 1 g dienā, efektivitāte nav pierādīta, un, kaut arī omega-3 taukskābju etilesteru drošuma profils ir nemainīgs, *CHMP* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā vairs nav labvēlīga.
- Līdz ar to *CHMP* uzskatīja, ka indikācija "sekundārā profilakse pēc miokarda infarkta", lietojot 1 g dienā, ir jādzēš un zāļu aprakstā jāievieš papildu izrietošas izmaiņas.

### **Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums**

Tāpēc Komiteja uzskata, ka omega-3 taukskābju etilesterus saturošo zāļu iekšķīgai lietošanai sekundārā profilaksē pēc miokarda infarkta ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja iesaka Kopienas reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.