

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Omega-3-Säurenethylester enthaltende Arzneimittel sind in den meisten Mitgliedstaaten der Europäischen Union für die Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt sowie für die Behandlung von Hypertriglyceridämie zugelassen.

Die ursprüngliche Zulassung von Omacor (Referenzarzneimittel in der EU) gründete auf einer unverblindeten Studie (GISSI-P) aus dem Jahr 1999. In dieser Studie wurde eine relative Risikoreduktion für einen der beiden primären MACE-Endpunkte (Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall) von 10 % mit einer eher schlechten Präzision (oberer KI von 0,99) ermittelt, während für den anderen primären Endpunkt, der anstelle von Tod jeglicher Ursache den kardiovaskulären Tod umfasste, keine statistische Signifikanz erreicht wurde (MACE: Major Adverse Cardiovascular Event, schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis). In späteren Studien, einschließlich Metaanalysen^{1,2,3}, wurde jedoch bei dieser Erkrankung keine positive Wirkung gezeigt. Die zuständige nationale Behörde in Schweden war der Auffassung, dass der klinische Nutzen von Omega-3-Säurenethylester enthaltenden Arzneimitteln bei der Prophylaxe nach Herzinfarkt angesichts neuer klinischer Studien erneut überprüft werden sollte.

Omega-3-Säurenethylester sind Ethylester von langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit einem Gehalt an Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) von mindestens 85 % und einem Verhältnis von EPA zu DHA von 0,9 bis 1,5. Diese Arzneimittel enthalten 18 bis 22 Kohlenstoffatome und eine variierende Anzahl von Doppelbindungen, deren erste sich an der Position n-3 befindet. Daher werden Omega-3-Fettsäuren auch als mehrfach ungesättigte n-3-Fettsäuren (n-3-PUFA) bezeichnet. Es handelt sich dabei um essentielle Fettsäuren, die über die Nahrung aufgenommen werden müssen.

Die therapeutische Wirkung von Omega-3-Fettsäuren wurde deren möglicher Rolle bei der Aufrechterhaltung der Eicosanoid-Balance, dem Lipidmetabolismus und den Zellmembranen zugeschrieben. Darüber hinaus hemmen sie die Synthese von Very Low Density Lipoprotein (VLDL) in der Leber, wodurch die Konzentrationen von Triglyceriden gesenkt werden.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Die aktuelle Zulassung von Omega-3-Säurenethylester enthaltenden Arzneimitteln bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt gründet auf den Ergebnissen der Studie GISSI-P, die im Jahr 1999 durchgeführt wurde. In dieser Studie wurde eine relative Risikoreduktion für einen der beiden co-primären MACE-Endpunkte von 10 % mit einer eher schlechten Präzision (oberer KI von 0,99) ermittelt, während für den anderen co-primären Endpunkt mit knappem Ergebnis kein signifikantes Ergebnis gezeigt werden konnte. Die Studie geht mit einigen methodischen Einschränkungen einher: Es handelte sich hierbei um eine unverblindete Studie, bei der die Kontrollgruppe kein Studienmedikament erhielt, was möglicherweise die Ergebnisse beeinflusst hat. Dieses Problem wird von der Tatsache unterstrichen, dass Omega-3-Säurenethylester in derselben Studie im Vergleich zum Vitamin-E-Arm kaum Wirkung zeigten. Vitamin E wird für die Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse nicht als nützlich angesehen.

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

Darüber hinaus ist zu bezweifeln, ob die Ergebnisse im Zusammenhang mit der aktuellen Standardversorgung für Herzinfarkte, der sich seit Durchführung der Studie erheblich weiterentwickelt hat, sowie bezüglich der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen relevant sind. In der Studie GISSI-P erhielten maximal 5 % der Patienten während des gesamten Zeitraums des ersten Jahres eine lipidsenkende Therapie. Obwohl die Anwendung von Statinen während der Studie zunahm, betrug sie lediglich 28 %–29 % nach 6 Monaten und 44 %–46 % nach 42 Monaten. Betablocker, die bei den meisten Patienten nach einem Herzinfarkt angezeigt sind, wurden in der Studie GISSI-P nur bei 37 %–44 % der Patienten angewendet. Daher erhielten höchstens ca. ein Drittel der 11 324 randomisierten Patienten eine angemessene Baseline-Medikation zu einem beliebigen Zeitpunkt im ersten Jahr, und maximal 5 % erhielten diese während des gesamten ersten Jahres. Daher ist die Datenlage, die aus der Studie GISSI-P zur Stützung einer positiven Wirkung von Omega-3 bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt bei einer Dosis von 1 g/Tag hervorgeht, schwach. Diese Studie geht mit einigen methodischen Einschränkungen einher, und die Ergebnisse sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

In der Studie GISSI-P wurde in sekundären zweifachen Analysen tödlicher Ereignisse eine Reduktion plötzlicher tödlicher Ereignisse festgestellt. Das primäre Ziel der Studie OMEGA war die Untersuchung der Inzidenz plötzlicher kardialer Todesfälle; dabei wurde einer der postulierten Wirkmechanismen (antiarrhythmisch) von Omega-3 in GISSI-P geprüft. Die Studie OMEGA war eine groß angelegte, prospektive, doppelblinde, randomisierte Studie mit einer für die Zielpopulation hoch repräsentativen Population, die auch die Anwendung einer Therapie im Rahmen der Standardversorgung umfasste. Zwar war die Inzidenz von plötzlichem Tod möglicherweise zu niedrig, um belastbare Schlussfolgerungen zu ziehen, jedoch lag das Chancenverhältnis bei 1,25 (0,90–1,72) für Gesamtmortalität und bei 1,21 für MACE (0,96–1,52); daher wird es als unwahrscheinlich angesehen, dass mit einer größer angelegten Studie eine positive Wirkung hätte gezeigt werden können. Daher stützen diese Ergebnisse keine Wirkung bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt. Ferner wurde argumentiert, dass die Studie OMEGA von zu kurzer Dauer (12 Monate) war, um positive Wirkungen zu beobachten. In der Studie GISSI-P war die Wirkung jedoch zu früheren Zeitpunkten (< 12 Monate) am ausgeprägtesten und stieg anschließend nicht weiter an. Die Studie OMEGA gründete auf einem belastbareren und angemesseneren Studiendesign als die Studie GISSI-P. Sie reproduzierte diese Ergebnisse nicht und zeigte keine Wirksamkeit bei dieser Indikation.

Darüber hinaus konnten die Ergebnisse aus der Studie GISSI-P in anderen prospektiven randomisierten Studien, die nach der ursprünglichen Zulassung durchgeführt wurden (Studien GISSI-HF, ORIGIN und SU.FOL.OM3, die zwischen 2003 und 2012 durchgeführt wurden), sowie in Metaanalysen (z. B. von Aung et al. 2018⁴) ebenfalls nicht reproduziert werden. Obwohl die Dosen und Populationen in diesen Studien für die zugelassene Indikation „Sekundärprophylaxe“ nicht vollständig repräsentativ sind, umfassen alle Studien Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und sind daher im Zusammenhang mit Omega-3 bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt relevant. Ähnlich wie bei der Studie OMEGA wurde in dieser Indikation eine mangelnde Wirkung beobachtet. Wenn es eine relevante positive antiarrhythmische Wirkung von Omega-3-Säurenethylestern gab, hätte diese, wie bereits erwähnt, auch für diejenigen Patientenpopulationen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko relevant sein müssen, die in diese Studien einbezogen wurden. Da dies nicht der Fall war, können diese Studien als Belege für eine mangelnde Wirksamkeit betrachtet werden.

Die Ergebnisse der Metaanalysen von Aung et al. und der kürzlich durchgeführten Cochrane-Überprüfung umfassen zwar Studien zu Arzneimitteln, Dosen und Populationen, die für die zugelassene Indikation „Sekundärprophylaxe“ nicht vollständig repräsentativ sind, werden jedoch als relevant

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.

erachtet, da alle Studien Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen umfassen und daher eine mangelnde Wirksamkeit stützen.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel überprüfte die Ergebnisse der 3 eingereichten Kohortenstudien (die Teilnehmer umfassten, bei denen ein Herzinfarkt aufgetreten war), die mit den Ergebnissen der Studie GISSI-P übereinzustimmen schienen. Zwei der Studien (Greene⁵ und Macchia⁶) umfassten eine große Anzahl von Teilnehmern, und bei letzterer betrug die dokumentierte Risikoreduktion für Gesamtmortalität 37 % (Risikoverhältnis 0,63, KI 0,56–0,72). Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. All diese Studien bergen das Risiko einer Selektionsverzerrung. Dies wird durch vorgelegte Baseline-Daten gestützt: Beispielsweise wurde in der retrospektiven Kohortenstudie von Polle (2013)⁷ nur 1 % der Patienten, die zuvor einen Herzinfarkt erlitten hatten und gescreent wurden, in die Analyse einbezogen. Es wurden keine Versuche unternommen, um eine Bereinigung um wahrscheinliche Unterschiede zwischen Prüfböden hinsichtlich Strategien und Zielen für die Sekundärprophylaxe vorzunehmen, wodurch wahrscheinlich Korrelationen innerhalb der Prüfböden entstanden sind. Einige der Ergebnisse werfen Zweifel bezüglich der Frage auf, ob die beobachteten Zusammenhänge tatsächlich biologisch plausible Wirkungen widerspiegeln oder eher auf ein Selektionsverzerrungsproblem zurückzuführen sind. Es war nur eine begrenzte Anzahl von Parametern in diesen retrospektiven Analysen verfügbar. Diese waren nicht umfangreich genug, um eine vollständige Bereinigung um die Unterschiede bei den Risikoprofilen zu ermöglichen oder um praxisnahe Situationen nach einem Herzinfarkt widerzuspiegeln (z. B. wurden in der Macchia-Studie keine Daten bezüglich Raucherkarriere, Body-Mass-Index/Adipositas und körperlicher Aktivität vorgelegt). Daher ließen die retrospektiven Daten in diesen Studien keine angemessene statistische Bereinigung um Störvariablen zu. Basierend auf diesen Einschränkungen ist man nicht der Auffassung, dass die Ergebnisse der Kohortenstudien gegenüber den Ergebnissen der oben erwähnten randomisierten Studien Vorrang haben.

In Studien zur Untersuchung der Wirkung von Omega-3-Säurenethylester enthaltenden Arzneimitteln auf atriale und ventrikuläre Arrhythmien wurde keine klinisch relevante antiarrhythmische Wirksamkeit gezeigt. Die Behandlung mit Icosapent-Ethyl 4 g/Tag war in der Studie REDUCE-IT mit einer erhöhten Anzahl von Krankenhausaufnahmen wegen Vorhofflimmerns oder Vorhofflatterns assoziiert. Studien an Patienten mit implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD) zeigten in Bezug auf eine antiarrhythmische Wirksamkeit inkonsistente Ergebnisse (Leaf et al.⁸, 2005; Brouwer et al.⁹ 2006, Raitt et al.¹⁰, 2005; Weisman et al.¹¹, 2017).

Angesichts aller verfügbaren Daten war der Ausschuss für Humanarzneimittel der Auffassung, dass die Datenlage, die die Zulassung von Omega-3 bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt stützte, mit

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'Etorre 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, MacMurphy 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

einigen methodischen Einschränkungen einherging und schwach war. Die Wirksamkeit bei dieser Indikation wurde in nachfolgenden und belastbareren klinischen Studien nicht nachgewiesen.

Es gilt außerdem zu beachten, dass die aktuellen europäischen Richtlinien eine Omega-3-Supplementierung bei dieser Indikation nicht mehr empfehlen.

Auf Antrag des Ausschusses für Humanarzneimittel wurde am 10. Oktober 2018 eine Sitzung der wissenschaftlichen Beratergruppe für kardiovaskuläre Fragen (SAG CVS) einberufen. Auf Grundlage der aktuell verfügbaren Studien sahen die Experten angesichts der Überlegungen bezüglich randomisierter klinischer Studien (insbesondere der Studien OMEGA und GISSI-P), Metaanalysen und retrospektiver Kohortenstudien keinen Platz für eine Therapie mit Omega-3 enthaltenden Arzneimitteln in einer Dosierung von 1 g/Tag im Zusammenhang mit der kardiovaskulären Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt.

Im Hinblick auf die Sicherheit gelangte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz im letzten PSUSA-Verfahren (Januar 2017) zu dem Schluss, dass keine neuen Sicherheitsprobleme aufgetreten sind. Im Allgemeinen lässt sich schlussfolgern, dass das Sicherheitsprofil gut beschrieben zu sein scheint. Wie vorstehend erörtert, wurden im letzten PSUSA-Verfahren für Omega-3-Säurenethylester „eine Erhöhung der Blutungszeit bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder bei Patienten, die eine Behandlung mit Antikoagulanzen erhalten“ sowie „eine Erhöhung der Leberenzyme, die bei Leberpatienten überwacht werden müssen“ als identifizierte Risiken aufgenommen. Die Erhöhung der Blutungszeit kann für Patienten nach einem Herzinfarkt, die in den meisten Fällen eine Therapie mit einer einfachen oder zweifachen Thrombozytenaggregationshemmung und/oder nach einem Herzinfarkt Antikoagulanzen erhalten, oder aber für assoziierte Erkrankungen relevant sein.

Basierend auf der Gesamtheit der Daten, die nach der ursprünglichen Zulassung ermittelt wurden, sowie auf den schwerwiegenden Einschränkungen der Studie GISSI-P gelangte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit bei der kardiovaskulären Sekundärprophylaxe bei einer Dosis von 1 g/Tag nicht erwiesen ist, und obwohl das Sicherheitsprofil von Omega-3-Säurenethylestern unverändert ist, schlussfolgerte der Ausschuss für Humanarzneimittel, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser Indikation nicht mehr positiv ist.

Verfahren zur erneuten Überprüfung

Nach der Annahme des Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel im Dezember 2018 ist von den am Verfahren beteiligten Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen, BASF AS (als Vertreter für Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A und Strides Arcolab International Limited) und ALFASIGMA S.p.A (im Auftrag von 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.) ein Ersuchen um eine erneute Überprüfung eingegangen.

Begründungen für die erneute Überprüfung wurden von BASF AF und ALFASIGMA S.p.A, die elf Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vertreten, eingereicht. Beide Einreichungen befassten sich mit den verfügbaren Datenquellen und deren Interpretation. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen widersprachen dem Ausschuss für Humanarzneimittel, dass die Datenlage, die die Zulassung von Omega-3 bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt stützte, mit einigen methodischen Einschränkungen einherging und schwach war sowie dass die Wirksamkeit in dieser Indikation in nachfolgenden und belastbareren klinischen Studien nicht nachgewiesen wurde.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben die Ergebnisse aus verschiedenen randomisierten klinischen Studien beschrieben, um die positive Wirkung von Omega-3-Fettsäuren bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt zu stützen. Insbesondere wurden die Studien GISSI-P und

OMEGA, die als am relevantesten erachtet wurden, von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen umfangreich erörtert.

Nach Auffassung der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bildete GISSI-P die Hauptbeweisstütze zugunsten der Anwendung von Omega-3-Fettsäuren bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt und ist eine gültige und belastbare Studie. Der Ausschuss für Humanarzneimittel war jedoch nach wie vor der Auffassung, dass die Ergebnisse der Studie GISSI-P unschlüssig sind, da die Studie mit mehreren Einschränkungen einhergeht. Das zu dieser Studie vorgebrachte Hauptbedenken ist, dass sich die Standardversorgung für die Behandlung von Herzinfarkten seit den Ergebnissen der Studie GISSI-P weiterentwickelt hat, und zwar insbesondere die Therapie mit Statinen und Beta-Blockern sowie invasive Behandlungen. Ein weiteres Bedenken in Bezug auf diese Studie waren ihr unverblindetes Design und die Tatsache, dass die Kontrollgruppe keine Placebo-Behandlung erhielt. Die statistische Analyse und Interpretation waren gemäß aktuellen Standards nicht belastbar. Es wird berücksichtigt, dass die Studie co-primäre Endpunkte sowie hierarchische primäre und sekundäre Endpunkt-Analysen hatte. Die Studie schlug formell fehl, weil die primäre Analyse eines der co-primären Endpunkte keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigte. Bei allen anderen Interpretationen zu den primären Endpunkten hätte die Multiplizität kontrolliert sein müssen, was nicht der Fall war. Im Hinblick auf die Studie GISSI-P wurden keine neuen Probleme identifiziert, mit Ausnahme der Aussage der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass in Bezug auf GISSI-P durchgeführte *Post-hoc*-Analysen gezeigt hätten, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, Beta-Blockern, ACE-Hemmern und Statinen den therapeutischen Nutzen von Omacor nicht verändern würden. Im Hinblick auf die Statin-Therapie gelangte der Ausschuss für Humanarzneimittel jedoch zu dem Schluss, dass Patienten in dieser Subgruppen-Analyse keine optimale Statin-Therapie erhielten. Des Weiteren konnten, obwohl diese *Post-hoc*-Analyse keine Unterschiede bezüglich des Nutzens mit oder ohne gleichzeitige Statin-Therapie zeigte, potenzielle Unterschiede nicht ausgeschlossen werden, da die Studie für den Nachweis derartiger Unterschiede eine zu geringe Teststärke aufwies. Letzteres Bedenken gilt auch für die *Post-hoc*-Analysen bei Patienten mit oder ohne Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, Beta-Blockern oder ACE-Hemmern. Daher bleibt das Hauptbedenken bestehen, dass sich die Standardversorgung für die Therapie nach Herzinfarkt seit der Studie GISSI-P intensiviert hat, und zwar insbesondere die Therapie mit Statinen und Beta-Blockern sowie die perkutane koronare Intervention (Percutaneous Coronary Intervention, PCI). In dieser Hinsicht stehen die Ergebnisse der Studie GISSI-P nicht im Einklang mit der aktuellen Standardversorgung und somit auch nicht mit der zugelassenen Indikation von Omacor „zusätzlich zu sonstiger Standardtherapie (z. B. Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker, ACE-Hemmer)“.

Im Hinblick auf die Studie OMEGA war der Ausschuss für Humanarzneimittel der Auffassung, dass die Studie zwar als im Hinblick auf ihre Teststärke unzureichend angesehen werden könnte, dies aber die Studienergebnisse nicht vollständig ungültig macht (gemäß Stellungnahme der SAG vom 19. März 2019). Die Studie OMEGA hat im Vergleich zur Studie GISSI-P mehrere Stärken, z. B. die Anwendung des Prüfpräparats innerhalb weniger Tage nach einem Herzinfarkt, ein placebokontrolliertes, doppelblindes Design, optimale Baseline-Therapie und die untersuchten Endpunkte. Das von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen angeführte Zitat der einschlägigen Leitlinie, *„eingeschlossene klinische Prüfungen müssen langfristig kontrolliert (in der Regel 12 Monate oder länger), parallel aufgebaut und vorzugsweise doppelblind sein“*, ist korrekt. Durch das Ignorieren des Aspekts „doppelblind“, indem keine Behandlung als Vergleichspräparat verwendet wird (wie in GISSI-P), wird ein weiteres wichtiges Konzept in klinischen Prüfungen ignoriert, d. h. die Anwendung eines (verblindeten) Vergleichspräparats, um eine Kontrolle der anderen Wirkungen als denen des Prüfpräparats zu implementieren; eine Abweichung von diesem Prinzip sollte nur notwendig oder geeignet sein, *„wenn diese schwierig oder unmöglich zu vermeiden ist“* (ICH E10-Leitlinie zur Auswahl von Kontrollgruppen in klinischen Prüfungen). Die Studie OMEGA enthielt 2.000 Patienten in beiden

Armen, und es wurden über 300 MACE-Ereignisse gemeldet, davon mehr in der Omega-3-Gruppe als in der Placebogruppe; Chancenverhältnis 1,25 (0,96–1,52). Das schmale Konfidenzintervall schließt alle klinisch relevanten positiven Wirkungen aus. Die Gesamtmortalität war in der Gruppe, die Omega-3-Fettsäuren erhielt, ebenfalls numerisch höher; Chancenverhältnis 1,25 (0,90–1,72). Trotz der mangelnden Teststärke für den spezifischen Endpunkt „plötzliche kardiale Todesfälle“ lässt sich aus dieser Studie auf statistisch gültige Weise der Schluss eines fehlenden wesentlichen Nutzens ziehen, wie die schmalen Konfidenzintervalle zeigen. Basierend auf den Ergebnissen besteht lediglich eine 2,5%ige Wahrscheinlichkeit, dass die relative Risikoreduktion für MACE 4 % übersteigt.

Zwar ist der Ausschuss für Humanarzneimittel der Auffassung, dass die Studien GISSI-P und OMEGA die relevantesten für die Bewertung der Wirkung von Omega 3 enthaltenden Arzneimitteln bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt sind, jedoch wird auch zur Kenntnis genommen, dass randomisierte klinische Studien (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3), die in anderen Populationen mit kardiovaskulärem Risiko durchgeführt wurden (z. B. koronare Revaskularisation, Angina pectoris, ischämischer Schlaganfall), ebenfalls relevant sind, da kardiovaskuläre Erkrankungen nach wie vor als ein zusammenhängendes Krankheitsbild angesehen werden. Akutes Koronarsyndrom (Acute Coronary Syndrome, ACS), das mit der typischen Koronaren Herzerkrankung (Atherosklerose) assoziiert ist, ist die häufigste Ursache eines Herzinfarkts. Neben Herzinfarkt ist ACS auch mit instabiler Angina pectoris assoziiert. Des Weiteren wird der ischämische Schlaganfall ebenfalls in den meisten Fällen durch Atherosklerose verursacht. Wenn Omega-3-Fettsäuren kardiovaskuläre Ereignisse nach einem Herzinfarkt wirksam reduzieren, kann daher auch in anderen Populationen mit kardiovaskulärem Risiko (z. B. koronare Revaskularisation, Angina pectoris, ischämischer Schlaganfall) mit positiven kardiovaskulären Auswirkungen gerechnet werden. Auf der Grundlage des Vorstehenden betont der Ausschuss für Humanarzneimittel erneut, dass randomisierte klinische Studien, die in anderen Populationen mit kardiovaskulärem Risiko durchgeführt wurden, für die Stützung der Wirksamkeit (GISSI-HF, obwohl grenzwertig und unschlüssig) oder mangelnden Wirksamkeit (ORIGIN und SU.FOL.OM3) von Omega-3-Fettsäuren bei der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen relevant sind.

Kürzlich veröffentlichte randomisierte klinische Studien (ASCEND von Bowman et al. 2018¹², VITAL von Manson et al. 2019¹³, REDUCE-IT von Bhatt et al. 2019¹⁴) liefern keine Hinweise für die Wirksamkeit einer Gabe von Omega-3 (1 g täglich) für die zu prüfende Indikation. Die Studien ASCEND und VITAL zeigten keine Wirkung von Omega-3-Fettsäuren im Hinblick auf die primären oder sekundären kardiovaskulären Endpunkte und wurden daher als negative Studien gewertet. Die Ergebnisse der Studie REDUCE-IT sind von begrenzter Relevanz, da die Tagesdosis viel höher war als die Dosis der zu prüfenden Indikation (4 g vs. 1 g) und da der Wirkstoff Icosapent-Ethyl war, ein hochreiner EPA-Ethylester, und kein Gemisch aus EPA und DHA. Darüber hinaus ist die in der Studie REDUCE-IT enthaltene Population nicht mit der Population der Studie GISSI-P und der zu prüfenden Indikation (Patienten mit Herzinfarkt in der Anamnese) vergleichbar, da Patienten in der Studie REDUCE-IT zusätzlich zu einer/einem nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankung/Diabetes und anderen Risikofaktoren außerdem an Hypertriglyceridämie litten (> 60 % der Patienten hatten Triglyceridwerte \geq 200 mg/dl).

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

Man ist der Auffassung, dass die drei retrospektiven Studien (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) ausreichend große Patientenpopulationen mit der Diagnose akuter Herzinfarkt haben, und in diesen Studien wurden Omega-3-Fettsäuren in der relevanten Dosis von 1 g täglich mit Gesamtmortalität als Hauptendpunkt untersucht. Zwar scheinen die retrospektiven Kohortenstudien die Ergebnisse der Studie GISSI-P zu bestätigen, jedoch sollten sie angesichts der bekannten Einschränkungen retrospektiver Kohortenstudien mit Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere die Selektionsverzerrung gibt Anlass zu Bedenken, da abzusehen ist, dass Omega-3-Fettsäuren bestimmten Patienten verschrieben werden (die nicht sofort eine strenge Behandlung benötigen). Das Propensity Score Matching (Vergleichsgruppen-Analyse) war unvollständig oder wurde erst gar nicht versucht. Des Weiteren wird immer eine Restverzerrung vorhanden sein. Daher ist man der Auffassung, dass diese Studien lediglich eine stützende Funktion haben.

Die vorgelegten Metaanalysen zeigten sowohl positive als auch negative Wirkungen einer Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse. Die Studien, die Teil der verschiedenen Metaanalysen sind, sind heterogen im Hinblick auf Studienpopulation (z. B. Patienten mit oder ohne kardiovaskulären Erkrankungen in der Anamnese), Studiendesign (offen oder doppelblind), Quelle der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren (Ernährung oder medikamentöse Intervention), Dosis und Zusammensetzung der Omega-3-Fettsäuren. Eine Metaanalyse unter Verwendung individueller Teilnehmerdaten, bei der Patienten ausgewählt werden, die einen Herzinfarkt in der Anamnese haben und mit derselben Dosis wie für die zu prüfende Indikation (1 g) behandelt werden, wäre angemessener gewesen. Daher ist der Ausschuss für Humanarzneimittel der Auffassung, dass die Gültigkeit der Metaanalysen eher begrenzt ist und dass die Metaanalysen im Hinblick auf die potenzielle Wirksamkeit oder die mangelnde Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei der Reduzierung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse lediglich als Hinweise liefernd, nicht aber als schlüssig interpretiert werden können. Zu diesem Zweck sind randomisierte klinische Studien verfügbar, in die eine ausreichende Anzahl von Patienten aufgenommen wurde und die zu ausreichend genauen Schätzungen des Behandlungseffekts geführt haben.

Die Leitlinien der ESC/EAS sind von verschiedenen Gesellschaften in Beratung mit Arbeitsgruppen, Expertengruppen oder Konsensgremien ausgearbeitete Empfehlungen mit dem Ziel, Ärzte bei der Auswahl der besten Behandlungsstrategien für individuelle Patienten mit einer bestimmten Erkrankung zu unterstützen, unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf das Ergebnis sowie des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bestimmter diagnostischer oder therapeutischer Methoden. Die Empfehlungen in diesen Leitlinien werden daher nach sorgfältiger Berücksichtigung des wissenschaftlichen und medizinischen Wissenstands und der zum Zeitpunkt des Inkrafttretens verfügbaren Datenlage ausgearbeitet. Da die europäischen Leitlinien keine Omega-3-Fettsäuren enthaltenden Arzneimittel empfehlen, werden in diesen anscheinend die Datenlage und die Stärke der Empfehlung von Omega-3-Fettsäuren bei der Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse sowohl bei Patienten nach einem Herzinfarkt als auch bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen als eher schwach angesehen. Darüber hinaus erklärt die American Heart Association, dass die Anwendung von Omega-3-Fettsäuren enthaltenden Nahrungsergänzungsmitteln für Patienten mit verbreiteten koronaren Herzerkrankungen wie Herzinfarkt „angemessen ist“; dies ist ein Hinweis darauf, dass die Stärke der Empfehlung daher gering ist (Empfehlung der Klasse IIa/IIb). Wie oben erwähnt, sind randomisierte klinische Studien verfügbar, in die eine ausreichende Anzahl von Patienten aufgenommen wurde und die zu ausreichend genauen Schätzungen des Behandlungseffekts geführt haben.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben als Teil Ihrer Begründung für die erneute Überprüfung eine Änderung der Indikation zur Anwendung bei Hochrisikopatienten vorgeschlagen, z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes, Patienten ohne PCI nach Herzinfarkt, Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion (Ejektionsfraktion < 50 %) oder Patienten mit bekannter Unverträglichkeit gegenüber einem oder mehreren der in den Leitlinien empfohlenen kardiovaskulären

Medikamente. Angesichts der Tatsache, dass basierend auf *post hoc* an GISSI-P durchgeführten Subgruppenanalysen die Hochrisikogruppen Patienten mit Typ-2-Diabetes, Patienten ohne akute PCI nach Herzinfarkt und Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion (Ejektionsfraktion < 50 %) identifiziert wurden und dass diese bestimmten Gruppen nicht gemäß der aktuellen Standardversorgung behandelt werden, sind die Ergebnisse dieser Subgruppen nicht repräsentativ und unterstützen daher nicht die vorgeschlagene Indikation. Darüber hinaus ist die Datenlage in diesen Post-hoc-Subgruppenanalysen nicht stark. Im Hinblick auf die Hochrisikogruppe mit bekannter Unverträglichkeit gegenüber einem oder mehreren in den Leitlinien empfohlenen Medikamenten sind keine Daten zur Stützung einer besseren Therapietreue bei Anwendung von Omega-3-Säurenethylestern im Vergleich zu anderen pharmakologischen Interventionen verfügbar, und die Datenlage zur Wirksamkeit von Omacor in dieser speziellen Population ist mangelhaft. Daher wird die vorgeschlagene Änderung der Indikation vom Ausschuss für Humanarzneimittel nicht akzeptiert.

Auf Ersuchen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde am 19. März 2019 eine zweite Sitzung der SAG CVS einberufen. Die Meinung der Gruppe war geteilt: Die meisten Experten waren der Auffassung, dass die Datenlage aus GISSI-P zusammen mit den Ergebnissen aus OMEGA die Anwendung dieser Arzneimittel bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt zusätzlich zur aktuellen Standardversorgung nicht stützt. Sie stellten fest, dass diese Behandlung in den aktuellen Leitlinien zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft nicht empfohlen wird. Einige Experten in der SAG sahen jedoch eine Therapiefunktion von Omega-3 enthaltenden Arzneimitteln bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt. Der Patientenvertreter war der Auffassung, dass die Verfügbarkeit dieser Arzneimittel einen gewissen Wert habe und dass der Gesichtspunkt der Wahlmöglichkeiten der Patienten angesichts der langjährigen Anwendung von Fischölen in der adjuvanten Medizin sowie als Nahrungsergänzungsmittel nicht zu vernachlässigen sei, insbesondere deshalb, weil keine Hinweise auf schädliche Wirkungen durch eine Supplementierung mit Omega-3 vorlägen. Die Experten waren sich einig, dass in der Gesamtheit der Daten keine Hinweise auf schädliche Wirkungen vorliegen, aber dass die positive Wirkung von Omega-3-Präparaten infrage gestellt werden kann.

Die randomisierten klinischen Studien wurden als für die Bewertung der Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren am relevantesten erachtet, und zwar insbesondere die Ergebnisse der Studien GISSI-P und OMEGA. Die Registrierung von Omacor basierte auf der Studie GISSI-P, allerdings werden die Ergebnisse der Studie GISSI-P als eher schwach angesehen, da die Studie mit methodischen Einschränkungen einhergeht. Die Studie OMEGA wurde bei Patienten mit der zugelassenen Indikation, d. h. Herzinfarkt, durchgeführt, und in ihr wurde die zugelassene Omacor-Dosis (1 g/Tag) angewendet. Trotz der mangelnden Teststärke für den spezifischen Endpunkt „plötzliche kardiale Todesfälle“ lässt sich aus dieser Prüfung auf statistisch gültige Weise der Schluss eines Mangels eines wesentlichen Nutzens ziehen, wie die schmalen Konfidenzintervalle zeigen. Die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren in der aufgeführten Indikation wurde von anderen relevanten randomisierten klinischen Studien, die an anderen Populationen mit kardiovaskulärem Risiko durchgeführt wurden (z. B. koronare Revaskularisation, Angina pectoris, ischämischer Schlaganfall), darunter ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND und VITAL, ebenfalls nicht nachgewiesen. Die Ergebnisse der vor kurzem veröffentlichten Studie REDUCE-IT sind von begrenzter Relevanz, da die Tagesdosis viel höher war als die Dosis der zu prüfenden Indikation (4 g vs. 1g) und da der Wirkstoff Icosapent-Ethyl war, ein hochreiner EPA-Ethylester, und kein Gemisch aus EPA und DHA. Schlussfolgerung: Die Gesamtheit der Daten unterstützt nicht die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei der Prophylaxe nach Herzinfarkt, auch nicht bei Hochrisikopatienten.

Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Omega-3-Säurenethylester enthaltende Arzneimittel zum Einnehmen bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt berücksichtigt.
- Der Ausschuss für Humanarzneimittel hat die Gesamtheit der für Omega-3-Säurenethylester enthaltende Arzneimittel im Hinblick auf deren Anwendung bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt vorgelegten Daten geprüft. Dies beinhaltete die Antworten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und durch mündliche Erklärung eingereicht wurden, sowie das Ergebnis der Konsultation der wissenschaftlichen Beratergruppe für kardiovaskuläre Fragen am 10. Oktober 2018. Der Ausschuss für Humanarzneimittel berücksichtigte außerdem die Begründungen, die die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen als Grundlage für ihr Ersuchen um erneute Überprüfung der Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel vorgelegt haben, sowie die in einer zweiten Sitzung der wissenschaftlichen Beratergruppe für kardiovaskuläre Fragen am 19. März 2019 vorgebrachten Ansichten.
- Zwar wird anerkannt, dass die klinische Studie GISSI-P die Grundlage für die ursprüngliche Zulassung der Indikation „Sekundärprophylaxe“ war, jedoch war der Ausschuss für Humanarzneimittel angesichts aktuellerer Daten und Informationen der Auffassung, dass die Studie als mit schwerwiegenden Einschränkungen behaftet anzusehen ist, die Zweifel bezüglich der Ergebnisse aufwerfen. Diese Einschränkungen beinhalten das unverblindete Studiendesign ohne Gabe von Studienmedikamenten im Kontrollarm, das geringe Ausmaß der Wirkung, die Tatsache, dass ungewöhnlicher- und unerwarteterweise nur eine Wirkung auf tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, nicht aber auf nicht tödliche Ereignisse beobachtet wurde, sowie die geringe Präzision der Ergebnisse. Darüber hinaus erhielten weniger als 5 % der in diese Studie aufgenommenen Patienten eine optimale Baseline-Therapie während der gesamten Studiendauer, was die Ergebnisse im Zusammenhang mit den aktuellen Empfehlungen für die Sekundärtherapie infrage stellt.
- Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Ergebnisse der Studie GISSI-P maßgeblich von einem reduzierten Risiko für plötzlichen Tod beeinflusst wurden, welches möglicherweise auf eine antiarrhythmische Wirkung von Omega-3 zurückzuführen war. Diese potenzielle positive Wirkung auf die Mortalität wurde in nachfolgenden Studien nicht reproduziert, und die antiarrhythmische Wirkung wurde in Studien zur Untersuchung von Patienten mit implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD) nicht bestätigt.
- Die Studie OMEGA (die im Jahr 2010 nach der ursprünglichen Zulassung der Indikation „Sekundärprophylaxe“ durchgeführt wurde) war eine ordnungsgemäß durchgeführte doppelblinde Studie zur Untersuchung einer Population, die für die aktuell zugelassene Indikation „Sekundärprophylaxe“, einschließlich der Anwendung einer Standardtherapie, durchaus repräsentativ ist. Obwohl die Inzidenz von plötzlichem Tod möglicherweise zu gering war, um belastbare Schlussfolgerungen zu ziehen, lag das Chancenverhältnis für MACE und Gesamtmortalität bei über 1,21 bzw. 1,25, mit einem unteren KI von nahezu 1, was eine Wirkung in der zugelassenen Indikation nicht stützt.
- Obwohl die Metaanalysen von Aung et al. und die kürzlich durchgeführte Cochrane-Überprüfung Studien zu Arzneimitteln, Dosen und Populationen enthalten, die für die zugelassene Indikation „Sekundärprophylaxe“ nicht vollständig repräsentativ sind, umfassen alle Studien Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, und die Ergebnisse werden daher als eine mangelnde Wirksamkeit stützend erachtet.
- Während die Ergebnisse der eingereichten retrospektiven Kohortenstudien mit den Ergebnissen der Studie GISSI-P übereinzustimmen schienen, gingen sie mit methodischen Einschränkungen

einher, die endgültige Schlussfolgerungen unmöglich machen, und zwar insbesondere der Mangel an Randomisierung, die Selektionsverzerrung und restliche Störvariablen.

- Basierend auf der Gesamtheit der Daten, die nach der ursprünglichen Zulassung ermittelt wurden, sowie auf den Einschränkungen der Studie GISSI-P gelangte der Ausschuss für Humanarzneimittel zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt bei einer Dosis von 1 g/Tag nicht erwiesen ist, und obwohl das Sicherheitsprofil von Omega-3-Säurenethylestern unverändert ist, schlussfolgerte der Ausschuss für Humanarzneimittel, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser Indikation nicht mehr positiv ist.
- Daher war der Ausschuss für Humanarzneimittel der Auffassung, dass die Indikation „Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt“ bei einer Dosis von 1 g/Tag zu löschen ist und daraus folgend weitere Änderungen an der Produktinformation vorzunehmen sind.

Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

Im Ergebnis erachtet der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Omega-3-Säurenethylester enthaltenden Arzneimitteln zum Einnehmen bei der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt als nicht positiv.

Daher empfiehlt der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.