

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Лекарствени продукти, съдържащи етилови естери на омега-3 киселини, са разрешени в по-голямата част от държавите членки на Европейския съюз за вторична профилактика след инфаркт на миокарда (ИМ) и при лечение на хипертриглицеридемия.

Първоначалното разрешение на Omacor (референтният лекарствен продукт в ЕС) се основава на открито проучване (GISSI-P) от 1999 г. В това проучване е налице относително намаляване на риска с 10 % на една от двете първични крайни точки MACE (смърт, нефатален ИМ и нефатален инсулт) с доста лоша точност (горен ДИ 0,99), докато за другата първична крайна точка, включваща сърдечносъдова смърт, вместо смърт поради всякакви причини, не е постигната статистическа значимост. По-късни проучвания обаче, включително метаанализи<sup>1,2,3</sup>, не показват благоприятен ефект при това състояние. Националният компетентен орган на Швеция счита, че в светлината на последните клинични изпитвания е необходимо отново да бъде оценена клиничната полза от продукти, съдържащи етилови естери на омега-3 киселини, за профилактика след ИМ.

Етиловите естери на омега-3 киселини са етилови естери на дълговерижни полиненаситени мастни киселини със съдържание на ейкозапентаенова киселина (EPA) и докозахексаенова киселина (DHA) не по-малко от 85 % и съотношение EPA/DHA от 0,9 до 1,5. Тези продукти съдържат 18 до 22 въглеродни атома и различен брой двойни връзки, първата от които е в n-3 позиция. Поради това омега-3 мастните киселини се наричат също n-3 полиненаситени мастни киселини (n-3 PUFA). Те са незаменими мастни киселини и трябва да се приемат с храната.

Терапевтичният ефект на омега-3 мастните киселини се приписва на възможното им участие в баланса на ейкозаноидите, липидния метаболизъм и клетъчните мембрани. Те също така инхибират синтеза на липопротеините с много ниска плътност (VLDL) в черния дроб, което намалява концентрациите на триглицериди.

## Цялостно обобщение на научната оценка

Сегашното разрешение на продукти, съдържащи етилови естери на омега-3 киселини, за вторична профилактика след инфаркт на миокарда се основава на резултатите от проучването GISSI-P, проведено през 1999 г. В това проучване е налице относително намаляване на риска с 10 % на една от двете съвместни първични крайни точки MACE с доста лоша точност (горен ДИ 0,99), като втората съвместна първична крайна точка за малко не успява да покаже значим резултат. Проучването е свързано с някои методологични ограничения — това е открито проучване, в което контролната група не получава изпитваното лекарство, което може да е повлияло на резултатите. На проблема се придава голямо значение поради факта, че ефектът на етиловите естери на омега-3 киселините е малък в сравнение с групата, получаваща витамин Е в същото изпитване. Счита се, че витамин Е няма полза за профилактиката на сърдечносъдови събития.

Освен това възниква въпросът дали резултатите са подходящи в контекста на настоящия стандарт за лечение на ИМ, който еволюира значително от времето на провеждането на проучването, и вторичната профилактика на ССЗ. В GISSI-P най-много 5 % от пациентите получават

<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

липидопонижаваща терапия през целия период на първата година. Въпреки че употребата на статини се повиши по време на проучването, тя е едва 28—29 % в 6-ия месец и 44—46 % в 42-ия месец. Бета-блокери, които са показани при повечето пациенти след ИМ, се прилагат само при 37—44 % в GISSI-P. Следователно най-много около 1/3 от 11 324 рандомизирани пациенти получават подходящо основно лекарство по всяко време през първата година и не повече от 5 % — през цялата първа година. В заключение, нивото на доказателствата от изпитването GISSI-P в подкрепа на тезата за благоприятен ефект на омега-3 за вторична профилактика след инфаркт на миокарда при доза от 1 g/ден е неубедително. Това проучване страда от някои методологични ограничения и резултатите трябва да се интерпретират с повишено внимание.

В GISSI-P се наблюдава намаляване на събития, водещи до внезапна смърт, при вторични двустранни анализи на фатални събития. Основната цел на изпитването OMEGA е да се проучи процентът на внезапна сърдечна смърт при изследване на един от възможните механизми на действие (антиаритмичният) на Омега-3 в GISSI-P. Изпитването OMEGA е голямо, проспективно, двойно сляпо, рандомизирано проучване, включващо популация, която е много представителна за целевата популация, включително използването на стандартно лечение. Въпреки че честотата на внезапна смърт може да е твърде ниска, за да се направят категорични заключения, OR е 1,25 (0,90—1,72) за обща смъртност и 1,21 за MACE (0,96—1,52), така че се счита за малко вероятно благоприятен ефект да бъде показан при по-голямо изпитване. Следователно тези резултати не подкрепят ефекта при вторична профилактика след ИМ. Също така се твърди, че изпитването OMEGA е твърде кратко (12 месеца), за да се наблюдават благоприятни ефекти. В изпитването GISSI-P обаче ефектът е най-силно изразен в по-ранни времеви точки (<12 месеца), без да се увеличава след това. Изпитването OMEGA се основава на по-надежден и подходящ проект, отколкото този на GISSI-P. То не възпроизвежда тези находки и не показва ефикасност при това показание.

Освен това в други проспективни рандомизирани изпитвания, проведени след първоначалното разрешение (проучвания GISSI-HF, ORIGIN и SU.FOL.OM3, проведени между 2003 г. и 2012 г.), както и при метаанализи (например от Aung et al. 2018<sup>4</sup>), резултатите от проучването GISSI-P също не могат да бъдат възпроизведени. Въпреки че дозите и популациите в тези проучвания не представят напълно разрешеното показание за вторична профилактика, всички проучвания включват пациенти със сърдечносъдово заболяване и следователно тези проучвания имат значение в контекста на използването на омега-3 за вторична профилактика след ИМ. Подобно на изпитването OMEGA, наблюдава се липса на ефект при това показание. Ако има съответен благоприятен антиаритмичен ефект на етиловите естери на омега-3 киселини, както се посочва, той също следва да има значение за онези пациенти с повишен сърдечносъдов риск, включени в тези проучвания. Тъй като това не е така, фактите могат да се вземат предвид в подкрепа на липсата на ефикасност.

Резултатите от метаанализи на Aung et al. и последният преглед на Cochrane, макар че включват изпитвания с продукти, дози и популации, които не отразяват напълно разрешеното показание за вторична профилактика, се считат за подходящи, тъй като всички проучвания включват пациенти със сърдечносъдово заболяване и следователно подкрепят липсата на ефикасност.

CHMP преразглежда резултатите от 3-те представени кохортни проучвания, включващи участници, които са претърпели ИМ, които изглежда съответстват на резултатите от проучването GISSI-P. Две от проучванията (Greene<sup>5</sup> и Macchia<sup>6</sup>) включват голям брой участници, а за последното —

<sup>4</sup> 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.

<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.

документираното намаляване на риска от смърт поради всякакви причини е 37 % (RR 0,63 ДИ 0,56—0,72). Тези резултати обаче трябва да се тълкуват предпазливо. Всички тези проучвания носят риска от отклонение при подбора, който се подкрепя от предоставените основни данни, напр. в ретроспективното кохортно проучване на Polle (2013 г.)<sup>7</sup> само 1 % от пациентите след прекаран ИМ, които са преминали скрининг, са включени в анализа. Не са правени опити за коригиране на вероятните различия между центровете по отношение на стратегии и амбиции за вторична профилактика, което вероятно създава корелации в рамките на центровете. Някои от резултатите поставят под съмнение дали наблюдаваните връзки действително отразяват биологично правдоподобни ефекти или по-вероятно отразяват проблем с отклонение при подбора. В тези ретроспективни анализи са налични само ограничен брой параметри. Те не са достатъчно богати, за да позволят пълна корекция на разликите в профилите на риска или да отразят ситуации от реалния живот след ИМ (напр. в проучването Macchia не се съобщават данни за анамнеза за тютюнопушене, ИТМ/затлъстяване, физическо натоварване). По този начин ретроспективните данни в тези проучвания не позволяват подходяща статистическа корекция за объркване. Въз основа на тези ограничения се счита, че резултатите от кохортните проучвания не заместват резултатите от рандомизираните изпитвания, посочени по-горе.

Проучванията, изследващи ефекта на лекарствените продукти, съдържащи етилови естери на омега-3 киселини, върху предсърдни и вентрикуларни аритмии, не показват клинично значима антиаритмична ефикасност. Лечението с икосапент етил 4 g/ден се свързва с увеличен брой хоспитализации при предсърдно мъждане или трептене в изпитването REDUCE-IT. Проучванията при пациенти с имплантируем кардиовертерен дефибрилатор (ICD) показват противоречиви резултати по отношение на антиаритмичната ефикасност (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).

Предвид всички налични данни СНМР счита, че доказателствата, които подкрепят разрешаването на омега-3 за употреба при вторична профилактика след ИМ, страдат от някои методологични ограничения и са неубедителни. Ефикасността при това показание не се демонстрира в следващите и по-надеждни клинични изпитвания.

Следва да се отбележи също, че настоящите европейски указания вече не препоръчват добавка на омега-3 при това показание.

По искане на СНМР, на 10 октомври 2018 г. се свика заседание на научно-консултативна група (SAG) по ССЗ. Въз основа на резултатите от наличните проучвания днес експертите считат, че терапията с лекарствени продукти, съдържащи омега-3 в доза от 1 g/ден, няма място в контекста на вторичната сърдечносъдова профилактика след ИМ предвид съображенията относно

---

<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

<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, 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.

<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

рандомизираните контролирани проучвания (RCT) (особено проучванията OMEGA и GISSI-P), метаанализите и ретроспективните кохортни проучвания.

По отношение на безопасността PRAC заключи в последната PSUSA (януари 2017 г.), че не са възникнали нови проблеми, свързани с безопасността. Като цяло може да се заключи, че профилът на безопасност изглежда добре характеризирани. Както е обсъдено по-горе, в последната PSUSA за етилови естери на омега-3 киселини като идентифицирани рискове са включени „увеличаване на времето на кървене при пациенти с хеморагична диатеза или на лечение с антикоагуланти“ и „повишаване на чернодробните ензими, които изискват наблюдение при пациенти с чернодробни проблеми“. Увеличаването на времето на кървене може да има значение за пациенти след ИМ, повечето от които са на еднократна или двойна антитромбоцитна терапия и/или на антикоагуланти след ИМ или за свързани заболявания.

Въз основа на всички данни, получени след първоначалното разрешение, както и на сериозните ограничения на изпитването GISSI-P, CHMP заключи, че ефикасността не е установена за вторична сърдечносъдова профилактика при доза от 1 g/ден и като има предвид, че профилът на безопасност на етилови естери на омега-3-киселини е непроменен, CHMP заключи, че съотношението полза/риск при това показание вече не е благоприятно.

### **Процедура по преразглеждане**

След приемането на становището на CHMP през декември 2018 г. се получи искане за преразглеждане от страна на ПРУ, включени в процедурата, BASF AS (представляваща Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A и Strides Arcolab International Limited) и ALFASIGMA S.p.A (от името на DOC Generici S.r.l., EG S.p.A., IBSA Farmaceutici ITALIA S.r.l., PFISER ITALIA S.r.l., SPA SOCIETÀ PROTEIBIOTICI S.p.A.).

Основания за преразглеждане са представени от BASF AF и ALFASIGMA S.p.A, представляващи единадесет ПРУ. И двете становища обсъждат наличните източници на данни и тяхното тълкуване. ПРУ не се съгласяват със CHMP, че доказателствата, които подкрепят разрешаването на омега-3 за вторична профилактика след ИМ, страдат от някои методологични ограничения и са неубедителни, както и че ефикасността при това показание не се демонстрира при последващи и по-надеждни клинични изпитвания.

ПРУ описват резултатите от различни RCT в подкрепа на благоприятния ефект на омега-3 мастните киселини за вторична профилактика след ИМ. По-специално ПРУ обсъждат подробно изпитванията GISSI-P и OMEGA, които се считат за най-важни.

Според ПРУ GISSI-P представя основата на доказателствата в полза на използването на омега-3 мастни киселини за вторичната профилактика след ИМ и то е валидно и надеждно проучване. Въпреки това CHMP все пак счита, че резултатите от изпитването GISSI-P са неубедителни, тъй като проучването има няколко ограничения. Основното опасение за това проучване е, че стандартът на грижи за лечението на ИМ еволюира след резултатите от изпитването GISSI-P, в частност терапията със статини, бета-блокери и инвазивното лечение. Другото опасение за това проучване е неговият отворен проект, както и фактът, че контролната група не получава лечение с плацебо. Статистическият анализ и тълкуването не са надеждни според настоящите стандарти. Счита се, че проучването има съвместни първични крайни точки и йерархични анализи на първичните и вторичните крайни точки. Проучването формално е неуспешно, тъй като първичният анализ на една от съвместните първични крайни точки не показва статистически значима разлика. При всяко друго тълкуване на първичните крайни точки многостранността трябва да се контролира, което не е така. По отношение на изпитването GISSI-P не са идентифицирани нови проблеми, с изключение на твърдението на ПРУ, че *post-hoc* анализите, проведени за GISSI-P, показват, че съпътстващото лечение с антитромбоцитни средства, бета-

блокери, ACE инхибитори и статини не променя терапевтичната полза на Омасог. По отношение на терапията със статини обаче CHMP заключи, че участниците в анализа на тази подгрупа не получават оптимална терапия със статини. Освен това, въпреки че този *post-hoc* анализ не показва различия в ползата от съпътстваща терапия със или без статини, потенциалните разлики не може да се изключат, тъй като проучването не е с достатъчна мощност за доказване на такива разлики. Последното опасение се отнася и за *post-hoc* анализите при пациенти, които приемат или не приемат антитромбоцитни лекарствени продукти, бета-блокери или ACE инхибитори. Поради това основното опасение, че стандартът на грижи след ИМ е еволюирал след провеждането на проучването GISSI-P, в частност терапията със статини, бета-блокери и PCI, все още продължава да е налице. В това отношение резултатите от изпитването GISSI-P не са в съответствие с настоящия стандарт на грижи и, следователно, с разрешеното показание на Омасог „в допълнение към друга стандартна терапия (напр. статини, антитромбоцитни лекарствени продукти, бета-блокери, ACE инхибитори“.

Що се отнася до проучването OMEGA, CHMP счита, че макар да се смята, че изпитването няма достатъчна мощност, това не прави резултатите от проучването изцяло невалидни, в съответствие със заседанието на SAG на 19 март 2019 г. Проучването OMEGA има няколко силни страни в сравнение с проучването GISSI-P, напр. приложение на изпитваното лекарство в рамките на няколко дни след ИМ, плацебо-контролиран, двойно слеп проект, оптимална основна терапия и изследвани крайни точки. Цитираното от ПРУ съответно указание „*включените клинични изпитвания трябва да се контролират в дългосрочен план (обикновено 12 месеца или повече), да са паралелни и за предпочитане двойно-слепи*“ е правилно. При все това игнорирането на двойното заслепяване чрез неизползването на контролно лечение (както в GISSI-P) изключва друга важна концепция в клиничните изпитвания, т.е. използването на (заслепено) контролно средство с цел контролиране на другите ефекти, които не са от изпитваното лекарство, и отклонението от този принцип, е необходимо или подходящо само „*когато това е трудно или невъзможно да се избегне*“ (указание E10 на ICH относно избора на контролна група в клинични изпитвания). Проучването OMEGA включва близо 2000 пациенти в двете рамена и съобщава за над 300 MACE събития: повече в групата на омега-3, отколкото в групата на плацебо OR 1,25 (0,96—1,52). Тесният доверителен интервал изключва каквито и да е клинично значими благоприятни ефекти. Общата смъртност също е по-висока в групата на омега-3 мастни киселини OR 1,25 (0,90—1,72). Въпреки липсата на статистическа мощност за конкретната крайна точка „внезапна сърдечна смърт“, може да се направи заключение за липсата на съществена полза от това изпитване по статистически валиден начин, както се доказва от тесните доверителни интервали. Въз основа на резултатите е налице едва 2,5 % вероятност относителното намаляване на риска за MACE да надхвърли 4 %.

Въпреки че CHMP счита, че изпитванията GISSI-P и OMEGA са от най-голямо значение за оценката на ефекта на продукти, съдържащи омега-3, за вторичната профилактика след ИМ, също така се признава, че RCT (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3), проведени в други групи със сърдечносъдов риск (напр. коронарна реваскуларизация, ангина пекторис, исхемичен инсулт), също имат значение, тъй като ССЗ все още се считат за континуум. Острият коронарен синдром (ОКС), свързан с типична коронарна артериална болест (атеросклероза), е най-честата причина за ИМ. Освен с ИМ ОКС се свързва и с нестабилна ангина. В допълнение исхемичният инсулт също най-често се причинява от атеросклероза. Следователно, ако омега-3 мастните киселини са ефективни за намаляване на сърдечносъдовите събития след ИМ, може да се очакват сърдечносъдови ползи при другите популации със сърдечносъдов риск (напр. коронарна реваскуларизация, ангина пекторис, исхемичен инсулт). Въз основа на гореизложеното CHMP отново заявява, че RCT, проведени в други групи със сърдечносъдов риск, имат значение за подкрепата на ефикасността (GISSI-HF, макар гранично и неопределено) или липсата на

ефикасност (ORIGIN и SU.FOL.O3) на омега-3 мастните киселини за вторична профилактика на сърдечносъдови заболявания.

Наскоро публикуваните RCT (ASCEND от Bowman et al. 2018<sup>12</sup>, VITAL от Manson et al. 2019<sup>13</sup>, REDUCE-IT от Bhatt et al. 2019<sup>14</sup>) не предоставят доказателства за ефикасността на приложението на омега-3 (1 g дневно) за разглежданото показание. В проучванията ASCEND и VITAL не се наблюдава ефект на омега-3 мастните киселини върху първичните или вторичните сърдечносъдови крайни точки и, поради това, те се считат за отрицателни проучвания.

Резултатите от проучването REDUCE-IT имат ограничено значение, тъй като дневната доза е много по-висока от дозата за разглежданото показание (4 g спрямо 1 g), а активното вещество е икосапент етил, високо пречистен етилов естер на EPA вместо смес от EPA и DHA. Освен това популацията, включена в изпитването REDUCE-IT, не е сравнима с популацията на изпитването GISSI-P и разглежданото показание (пациенти с анамнеза за ИМ), тъй като в допълнение към установеното сърдечносъдово заболяване или диабет и други рискови фактори пациентите в изпитването REDUCE-IT страдат също от хипертриглицеридемия (> 60% от пациентите са имали нива на TG  $\geq$  200 mg/dl).

Счита се, че трите ретроспективни проучвания (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) имат достатъчно големи популации от участници, диагностицирани с остър ИМ, и изследвани омега-3-мастни киселини в съответната доза от 1 g дневно, със смъртност поради всякакви причини като основна крайна точка. Въпреки това, макар че ретроспективните кохортни проучвания изглежда потвърждават резултатите от проучването GISSI-P, те следва да се тълкуват предпазливо предвид известните ограничения на ретроспективните кохортни проучвания. Особено опасение предизвиква отклонението при подбора, тъй като може да се очаква, че омега-3 мастните киселини ще бъдат предписани на определени пациенти (които не се нуждаят незабавно от стриктно лечение). Съпоставянето на данните за тенденция е непълно или дори не е направен опит за това. Освен това винаги ще е налице остатъчно отклонение. Поради това се счита, че тези проучвания са само подкрепящи.

Предоставените метаанализи показват както положителни, така и отрицателни ефекти на лечението с омега-3 мастни киселини върху риска от сърдечносъдови събития. Проучванията, включени в различните метаанализи, са разнородни по отношение на популацията на проучването (напр. пациенти със или без анамнеза за сърдечносъдово заболяване), проект на проучването (отворено или двойно сляпо), източник на приема на омега-3 мастни киселини (хранителен режим или лекарствена интервенция), доза и състав на омега-3 мастните киселини. Метаанализът с използване на данни на отделни участници (IPD), при който се избират пациенти с анамнеза за ИМ и се лекуват със същата доза, като тази за разглежданото показание (1 g), е по-подходящ. Поради това CHMP счита, че валидността на метаанализите е доста ограничена и че метаанализите могат да се тълкуват само като ориентировъчни, но не окончателни, по отношение на потенциалната ефикасност или липсата на ефикасност на омега-3 мастните киселини за намаляване на риска от сърдечносъдови събития. За тази цел са налични данни от RCT, които включват достатъчен брой пациенти и водят до оценки на ефекта от лечението с достатъчна точност.

<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 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>.

<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 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

<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

Указанията на Европейското дружество по кардиология/Европейското дружество по атеросклероза (ESC/EAS) представляват препоръки, направени от различни общества след консултации с работни групи, експертни групи или групи за постигане на консенсус, с цел подпомагане на лекарите при избора на най-добрите стратегии за лечение за даден пациент с определено състояние, с отчитане на въздействието върху резултата, както и на съотношението риск/полза от определени диагностични или терапевтични средства. Поради това препоръките в тези указания са разработени след внимателно разглеждане на научните и медицинските знания и данните, налични по време на влизането им в сила. Тъй като европейските указания не препоръчват лекарствени продукти, съдържащи омега-3 мастни киселини, те очевидно разглеждат нивото на доказателствата и силата на препоръката на омега-3 мастните киселини за профилактика на сърдечносъдови събития както при пациенти след ИМ, така и при пациенти с други ССЗ, като доста неубедителни. Освен това Американската асоциация по кардиология посочва, че употребата на добавки с омега-3 мастни киселини е „разумна“ за пациентите с преобладаващ коронарна болест на сърцето като ИМ, поради което силата на препоръката е слаба (препоръка от клас IIa/IIб). Както се посочва по-горе, има налични данни от RCT, които включват достатъчен брой пациенти и водят до оценки на ефекта от лечението с достатъчна точност.

ПРУ предлагат, като част от техните основания за преразглеждане, промяна на показанието за употреба при високорискови пациенти, т.е. с диабет тип 2, липса на остра PCI след ИМ, нарушена систолна функция ( $EF < 50\%$ ), известна непоносимост към едно или повече от препоръчаните в указанията сърдечносъдови лекарства. Като се има предвид, че групите на високорискови пациенти с диабет тип 2, пациенти без остра PCI след ИМ и пациенти с нарушена систолна функция ( $EF < 50\%$ ) са определени въз основа на *post-hoc* анализи на подгрупа, проведени в GISSI-P, и че тези специфични групи не се лекуват в съответствие с настоящия стандарт за грижи, резултатите от тези подгрупи не са представителни и следователно не подкрепят предложеното показание. Освен това равнището на доказателствата в тези *post-hoc* анализи на подгрупа не е убедително. По отношение на групата с висока степен на риск поради непоносимост към едно или повече от препоръчителните сърдечносъдови лекарства липсват данни в подкрепа на по-доброто придържане към етилови естери на омега-3 киселини в сравнение с други фармакологични интервенции и липсват доказателства за ефикасността на Omacor в тази специфична популация. Поради това предложеното изменение на показанието не се приема от CHMP.

По искане на ПРУ, на 19 март 2019 г. се свика втора среща на SAG по ССЗ. Мнението на групата се раздели: повечето експерти са на мнение, че нивото на доказателства от GISSI-P заедно с резултатите от OMEGA не подкрепя използването на тези продукти за вторична профилактика след ИМ в допълнение към настоящия стандарт на грижи. Те отбелязват, че това лечение не се препоръчва в настоящите указания за профилактика на ССЗ на Европейското дружество по кардиология и Европейското дружество по атеросклероза. Въпреки това някои експерти от групата смятат че съдържащите омега-3 лекарствени продукти имат място в терапията за вторична профилактика след ИМ. Представителят на пациентите счита, че е ценно тези продукти да са на разположение и да не се обезкуражава този аспект от избора на пациентите, имайки предвид дългата история на употребата на рибени масла като допълнителна терапия и хранителни добавки, особено поради факта, че няма доказателства за вреда при употребата на добавки с омега-3. Експертите се съгласиха, че няма признаци за вреда във всички данни, но благоприятният ефект на съдържащите омега-3 продукти може да бъде поставен под въпрос.

Рандомизираните контролирани изпитвания се считат за най-важни за оценката на ефикасността на омега-3 мастните киселини, в частност резултатите от изпитванията GISSI-P и OMEGA. Регистрацията на Omacor се основава на проучването GISSI-P, но резултатите от изпитването



GISSI-P се смятат по-скоро за неубедителни, тъй като проучването има методологични ограничения. Изпитването OMEGA се провежда при пациенти с разрешеното показание, т.е. ИМ, и използва разрешената доза Omacor (1 g/ден). Въпреки липсата на статистическа мощност за конкретната крайна точка „внезапна сърдечна смърт“, може да се направи заключение за липсата на съществена полза по статистически валиден начин, както се доказва от тесните доверителни интервали. Ефикасността на омега-3 мастните киселини при заявеното показание не е доказана и в други подходящи RCT, проведени в други популации със сърдечносъдов риск (напр. коронарна реваскуларизация, ангина пекторис, исхемичен инсулт), включително ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND и VITAL. Резултатите от наскоро публикуваното изпитване REDUCE-IT имат ограничено значение, тъй като дневната доза е много по-висока от дозата на разглежданото показание (4 g спрямо 1 g), а активното вещество е икосапент етил, високо пречистен етилов естер на EPA, вместо смес от EPA и DHA. В заключение, съвкупността от данни не подкрепят ефикасността на омега-3 мастните киселини за профилактика след инфаркт на миокарда, включително при пациенти с висок риск.

### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че:

- Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) разгледа процедурата по член 31 на Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи етилови естери на омега-3 киселини, за перорална употреба при вторична профилактика след инфаркт на миокарда.
- CHMP взе предвид всички данни, представени за лекарствените продукти с етилови естери на омега-3 киселини, по отношение на тяхната употреба за вторична профилактика след инфаркт на миокарда. Това включва отговорите, предоставени от притежателите на разрешение за употреба в писмен вид и по време на устно обяснение, както и резултатите от консултацията с научно-консултативната група по сърдечносъдови заболявания, проведена на 10 октомври 2018 г. CHMP също така разгледа основанията, представени от ПРУ като основа на искането им за преразглеждане на препоръката на CHMP, както и становищата на втора научно-консултативна група по сърдечносъдови заболявания, която проведе среща на 19 март 2019 г.
- CHMP счита, че макар да се признава, че клиничното изпитване GISSI-P е в основата на първоначалното разрешение на показанието за вторична профилактика, в светлината на по-новите данни и информация се счита, че проучването има някои сериозни ограничения, които пораждаат съмнения относно резултатите. Тези ограничения включват отворения проект на проучването без изпитвано лекарство в контролната група, малката величина на ефекта, необичайното и неочаквано наблюдение на ефект върху фатални сърдечносъдови събития само при липсата на какъвто и да е ефект върху нефаталните събития и ниска точност на резултатите. Освен това по-малко от 5 % от пациентите, включени в това проучване, получават оптимална основна терапия през целия период на проучването, което поставя под въпрос резултатите в контекста на настоящите препоръки за вторична терапия.
- Хипотезата е, че резултатите от изпитването GISSI-P се дължат на намален риск от внезапна смърт, който вероятно се базира на антиаритмичен ефект на омега-3. Този потенциален положителен ефект върху смъртността не се възпроизвежда в последващи изпитвания, а антиаритмичният ефект не се потвърждава при изпитвания, които изследват пациенти с ICD.

- Изпитването OMEGA (проведено през 2010 г. след първоначалното разрешение на показанието за вторична профилактика) е добре проведено, двойно сляпо изпитване, оценяващо популация, която е достатъчно представителна за разрешеното понастоящем показание за вторична профилактика, включително използването на стандарт за лечение. Въпреки че случаите на внезапна смърт може да са твърде малко, за да се направят категорични заключения, OR за MACE и общата смъртност са съответно над 1,21 и 1,25, с долен ДИ близък до 1, който не подкрепя ефект за разрешеното показание.
- Въпреки че метаанализите на Aung et al. и последният преглед на Cochrane включват изпитвания с продукти, дози и популации, които не представляват точно разрешеното показание за вторична профилактика, всички проучвания включват пациенти със сърдечносъдово заболяване и поради това резултатите се считат за подкрепящи липсата на ефикасност.
- Въпреки че резултатите от представените ретроспективни кохортни проучвания изглежда са в съответствие с резултатите от проучването GISSI-P, те имат методологични ограничения, които не позволяват да се направят категорични заключения, по-специално липсата на рандомизация, отклонение при подбора и остатъчно объркване.
- Въз основа на всички данни, появили се след първоначалното разрешение, както и въз основа на ограниченията на изпитването GISSI-P, CHMP заключи, че ефикасността не е установена за вторична профилактика след инфаркт на миокарда при доза от 1 g/ден и, въпреки че профилът на безопасност на етилови естери на омега-3-киселини е непроменен, CHMP заключи, че съотношението полза/риск при това показание вече не е благоприятно.
- Вследствие на това CHMP счита, че показанието „Вторична профилактика след инфаркт на миокарда“ в доза 1 g/ден трябва да бъде изтрито с допълнителни последващи промени в продуктовата информация.

### **Становище на CHMP**

Вследствие на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи етилови естери на омега-3 киселини, за перорално приложение при вторична профилактика след инфаркт на миокарда не е благоприятно.

Поради това, съгласно член 116 на Директива 2001/83/ЕО, Комитетът препоръчва промяна на разрешенията за употреба.