

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Léčivé přípravky obsahující ethylestery omega-3 kyselin byly ve většině členských států Evropské unie schváleny pro sekundární prevenci po infarktu myokardu a pro léčbu hypertriglyceridemie.

Původní registrace přípravku Omacor (referenční léčivý přípravek v EU) proběhla na základě otevřené studie (GISSI-P) z roku 1999. V této studii došlo ke snížení relativního rizika v rámci jednoho ze dvou primárních cílových parametrů významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (úmrť, nefatální infarkt myokardu a nefatální mozková příhoda) o 10 % s poměrně nízkou přesností (horní interval spolehlivosti 0,99), zatímco v případě ostatních primárních cílových parametrů včetně kardiovaskulárních, namísto úmrť ze všech příčin, nebylo dosaženo statistické významnosti. Pozdější studie včetně metaanalýz<sup>1,2,3</sup> však neprokázaly příznivý účinek u tohoto stavu. Švédský příslušný vnitrostátní orgán usoudil, že vzhledem k nedávným klinickým studiím by měl být klinický přínos léčivých přípravků obsahujících ethylestery omega-3 kyselin v prevenci po infarktu myokardu přehodnocen.

Ethylestery omega-3 kyselin jsou ethylestery polynenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem s nejméně 85% obsahem kyseliny eikosapentaenové (EPA) a kyseliny dokosahexaenové (DHA) a poměrem kyseliny eikosapentaenové ke kyselině dokosahexaenové 0,9 ku 1,5. Tyto přípravky obsahují 18 až 22 atomů uhlíku a různý počet dvojných vazeb, z nichž první je v poloze n-3. Proto bývají omega-3 mastné kyseliny nazývány rovněž n-3 polynenasycené mastné kyseliny. Jedná se o esenciální mastné kyseliny, které je třeba získat z potravy.

Terapeutický účinek omega-3 mastných kyselin se připisuje jejich možnému působení na rovnováhu eikosanoidů, metabolismus lipidů a buněčných membrán. Rovněž inhibují syntézu lipoproteinů s velmi nízkou hustotou v játrech, což snižuje koncentrace triglyceridů.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Stávající registrace přípravků obsahujících ethylestery omega-3 kyselin při sekundární prevenci po infarktu myokardu je založena na výsledcích studie GISSI-P provedené v roce 1999. V této studii došlo ke snížení relativního rizika v rámci jednoho ze dvou primárních cílových parametrů významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod o 10 % s poměrně nízkou přesností (horní interval spolehlivosti 0,99), přičemž v případě druhého primárního cílového parametru nebyl prokázán významný výsledek. Studie vykazuje určitá omezení z hlediska metodiky – jednalo se o otevřenou studii, kdy kontrolní skupina nedostávala léčbu používanou ve studii, což mohlo ovlivnit výsledky. Na tento problém poukazuje i skutečnost, že ethylestery omega-3 kyselin měly ve stejné studii nízký účinek, pokud byly porovnávány se skupinou užívající vitamin E. Vitamin E není považován za prospěšný v rámci profylaxe kardiovaskulárních příhod.

Navíc lze pochybovat o tom, zda jsou výsledky relevantní v kontextu současných standardů péče u infarktu myokardu, které se od doby, kdy byla studie provedena, podstatnou měrou rozvinuly, a sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění. Ve studii GISSI-P dostávalo léčbu snižující hladinu lipidů během celého prvního roku nanejvýš 5 % pacientů. Ačkoli se užívání statinů během provádění studie zvýšilo, jednalo se pouze o 28–29 % pacientů za 6 měsíců a 44–46 % za 42 měsíců provádění studie. Betablokátoři, které jsou indikovány u většiny pacientů po infarktu myokardu,

<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

užívalo ve studii GISSI-P pouze 37–44 % pacientů. Příslušné základní léčivé přípravky tedy užívala kdykoli během prvního roku nejvýše jedna třetina z 11 324 randomizovaných pacientů a během celého prvního roku je neužívalo více než 5 % pacientů. Závěrem lze tudíž říci, že míra důkazů vyplývajících ze studie GISSI-P na podporu příznivého účinku omega-3 kyselin v dávce 1 g/den v rámci sekundární prevence po infarktu myokardu je nedostatečná. Studie vykazuje určitá metodická omezení a výsledky je nutné interpretovat s opatrností.

Ve studii GISSI-P bylo v sekundárních oboustranných analýzách smrtelných příhod zaznamenáno snížení počtu náhlých úmrtí. Primárním cílem studie OMEGA bylo zkoumat míru výskytu náhlé srdeční smrti prostřednictvím testování jednoho z předpokládaných mechanismů (antiarytmického) účinku omega-3 kyselin ze studie GISSI-P. Studie OMEGA byla rozsáhlá prospektivní, dvojitě zaslepená, randomizovaná studie zahrnující populaci, která je vysoce reprezentativní pro cílovou populaci včetně použití standardů péče. Přestože mohl být výskyt náhlé smrti příliš nízký na to, aby bylo možné vyvodit přesvědčivé závěry, dosahoval poměr pravděpodobnosti 1,25 (0,90–1,72) pro celkovou úmrtnost a 1,21 pro významné nežádoucí kardiovaskulární příhody (0,96–1,52), tudíž je nepravděpodobné, že by příznivý účinek mohl mít prokázán v rozsáhlejší studii. Tyto výsledky proto nepodporují účinek při sekundární prevenci po infarktu myokardu. Rovněž zazněla námitka, že pro zaznamenání příznivých účinků měla studie OMEGA příliš krátké trvání (12 měsíců). Ve studii GISSI-P byl nicméně účinek nejvýraznější v počátečních časových bodech (< 12 měsíců), kdežto později už k dalšímu zvýšení nedošlo. Studie OMEGA byla založena na robustnějším a adekvátnějším uspořádání než studie GISSI-P. Nevedla ke stejným výsledkům a neprokázala účinnost přípravku v této indikaci.

Kromě toho se v dalších prospektivních randomizovaných studiích provedených po původním schválení (studie GISSI-HF, ORIGIN a SU.FOL.OM3 provedené v letech 2003 až 2012) ani v metaanalýzách (např. Aung a kol., 2018<sup>4</sup>) nepodařilo získat stejné výsledky jako ve studii GISSI-P. Ačkoli dávky a populace v těchto studiích zcela nereprezentují schválenou indikaci pro sekundární prevenci, všechny studie zahrnovaly pacienty s kardiovaskulárním onemocněním, a proto jsou relevantní v souvislosti s omega-3 kyselinami při sekundární prevenci po infarktu myokardu. Podobně jako ve studii OMEGA byl u této indikace pozorován nedostatečný účinek. Jestliže byl prospěšný antiarytmický účinek ethylesterů kyseliny omega-3 relevantní, jak bylo uvedeno, měl by být rovněž relevantní pro populace pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem zahrnuté v těchto studiích. Vzhledem k tomu, že tomu tak nebylo, lze to považovat za ukazatel nedostatečné účinnosti.

Výsledky metaanalýz autorů Aunga a kol. a nedávný přehled organizace Cochrane – byť zahrnují studie s přípravky, dávkami a populacemi, které zcela přesně nereprezentují schválenou indikaci pro sekundární prevenci – jsou považovány za relevantní, neboť všechny studie zahrnují pacienty s kardiovaskulárním onemocněním, a tudíž podporují neúčinnost.

Výbor CHMP přezkoumal výsledky tří předložených kohortových studií zahrnujících také subjekty, které prodělaly infarkt myokardu, přičemž tyto výsledky se zdají být v souladu s výsledky studie GISSI-P. Dvě ze studií (autorů Greena<sup>5</sup> a Macchii<sup>6</sup>) zahrnovaly vysoký počet subjektů a v případě druhé uvedené studie bylo zaznamenáno snížení rizika úmrtnosti ze všech příčin o 37 % (RR 0,63, interval spolehlivosti 0,56–0,72). Tyto výsledky je však třeba interpretovat s opatrností. Všechny uvedené studie s sebou nesou riziko zkreslení výběru, což podporují předložené základní údaje,

---

<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.

<sup>6</sup> Macchia A, Romero M, D'Etto 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.

např. retrospektivní kohortová studie Polleho (2013)<sup>7</sup>, v níž bylo do analýzy zařazeno pouze 1 % vyšetřených pacientů po infarktu myokardu. Nebyla provedena žádná úprava podle pravděpodobných rozdílů mezi centry, pokud jde o strategie a cíl sekundární prevence, což pravděpodobně vytváří korelace v rámci center. Některé výsledky vyvolávají pochybnosti ohledně toho, zda zaznamenané souvislosti skutečně odrážejí biologicky přijatelné účinky, nebo spíše problém zkresleného výběru. V těchto retrospektivních analýzách bylo k dispozici pouze omezené množství parametrů. Tyto parametry nebyly dostatečně bohaté na to, aby umožnily kompletní úpravu podle rozdílů v rizikových profilech nebo úpravu odrážející skutečnou situaci po infarktu myokardu (např. ve studii autora Macchii nebyly uvedeny údaje o kouření v anamnéze, BMI/obezitě či fyzickém cvičení). Retrospektivní charakter údajů v těchto studiích proto neumožnil provést příslušnou statistickou úpravu zkreslení. Na základě těchto omezení se výsledky kohortových studií nepovažují za nadřazené výsledkům výše uvedených randomizovaných studií.

Studie zkoumající účinek léčivých přípravků obsahujících ethylestery omega-3 kyselin na síňové a komorové arytmie neprokázaly klinicky významnou antiarytmickou účinnost. Ve studii REDUCE-IT byla léčba látkou ikosapentethyl 4 g/den spojena s nárůstem hospitalizací kvůli fibrilaci nebo flutteru síní. Studie u pacientů s implantabilním kardioverter-defibrilátorem vykazovaly nekonzistentní výsledky týkající se antiarytmického účinku (Leaf a kol.<sup>8</sup>, 2005; Brouwer a kol.<sup>9</sup> 2006; Raitt a kol.<sup>10</sup>, 2005; Weisman a kol.<sup>11</sup>, 2017).

Vzhledem k dostupným údajům měl výbor CHMP za to, že důkazy, které podporovaly schválení omega-3 kyselin pro sekundární prevenci po infarktu myokardu, vykazovaly určitá metodická omezení a byly nedostatečné. Účinnost přípravků v této indikaci nebyla prokázána ani v dalších robustnějších klinických studiích.

Rovněž je nutno poznamenat, že aktuální evropské pokyny již doplňky s omega-3 kyselinami v této indikaci nedoporučují.

Na žádost výboru CHMP bylo na 10. října 2018 svoláno zasedání vědecké poradní skupiny pro kardiovaskulární problematiku (SAG CVS). Na základě výsledků studií, které jsou nyní k dispozici, nepovažovali odborníci léčbu léčivými přípravky obsahujícími omega-3 kyseliny v dávce 1 g/den v rámci sekundární kardiovaskulární prevence po infarktu myokardu za odůvodněnou s ohledem na zjištění vyplývající z randomizovaných kontrolovaných studií (zejména studie OMEGA a GISSI-P), metaanalýzy a retrospektivních kohortových studií.

Pokud jde o bezpečnost, dospěl výbor PRAC v rámci posledního posuzování pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUSA) (v lednu 2017) k závěru, že se neobjevily žádné nové bezpečnostní problémy. Obecně lze konstatovat, že profil bezpečnosti je velmi dobře charakterizován. Jak je uvedeno výše, v rámci posledního PSUSA pro ethylestery omega-3 kyselin byla jako identifikovaná rizika zahrnuta toto: „prodloužení doby krvácení u pacientů s hemoragickou diatézou nebo léčbou antikoagulancí“ a „zvýšení jaterních enzymů, které vyžadují sledování u pacientů s jaterními

<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, Shneider 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

onemocněními“. Prodloužení doby krvácení může být relevantní u pacientů po infarktu myokardu, z nichž většina je po infarktu myokardu nebo z důvodu přidružených onemocnění léčena jedním nebo dvěma antiagregačními a/nebo antikoagulačními léčivými přípravky.

Na základě všech údajů, které se objevily po původním schválení, a vzhledem k závažným omezením studie GISSI-P dospěl výbor CHMP k závěru, že účinnost při sekundární kardiovaskulární prevenci v dávce 1 g/den není stanovena, a konstatoval, že poměr přínosů a rizik v této indikaci již není příznivý, ačkoli bezpečnostní profil ethylesterů omega-3 kyselin zůstává nezměněn.

### **Postup přezkoumání**

V návaznosti na přijetí stanoviska výboru CHMP v prosinci 2018 podali žádost o přezkoumání držitelé rozhodnutí o registraci zapojení do řízení, společnosti BASF AS (zastupující společnosti Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A a Strides Arcolab International Limited) a ALFASIGMA S.p.A (jménem společností 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.).

Důvody pro opětovné přezkoumání předložily společnosti BASF AF a ALFASIGMA S.p.A, které zastupují jedenáct držitelů rozhodnutí o registraci. Obě podání se zabývala dostupnými zdroji údajů a jejich výkladem. Držitelé rozhodnutí o registraci nesouhlasili s výborem CHMP, že důkazy, které podpořily registraci přípravků obsahujících omega-3 kyseliny pro sekundární prevenci po infarktu myokardu, trpěly některými metodickými omezeními a byly nedostatečné a že účinnost při této indikaci nebyla v následných a robustnějších klinických studiích prokázána.

Držitelé rozhodnutí o registraci popsali výsledky různých randomizovaných kontrolovaných studií, které podporují příznivý účinek omega-3 mastných kyselin v sekundární prevenci po infarktu myokardu. Držitelé rozhodnutí o registraci podrobně projednali zejména studie GISSI-P a OMEGA, které byly považovány za nejdůležitější.

Podle názoru držitelů rozhodnutí o registraci představuje studie GISSI-P hlavní důkaz ve prospěch používání omega-3 mastných kyselin v sekundární prevenci po infarktu myokardu a je platnou a robustní studií. Výbor CHMP přesto dospěl k závěru, že výsledky studie GISSI-P jsou neprůkazné, jelikož studie má několik omezení. Hlavním problémem této studie je to, že se standard péče při léčbě infarktu myokardu od dokončení studie GISSI-P zvýšil, zejména pokud jde o léčbu statiny, betablokátory a invazivní léčbu. Dalším problémem této studie byla její otevřenost a skutečnost, že kontrolní skupina nebyla léčena placebem. Statistická analýza a interpretace nebyly podle stávajících standardů robustní. Má se za to, že studie měla koprimární cílové parametry a hierarchické analýzy primárních a sekundárních parametrů. Studie byla z formálního hlediska neúspěšná, protože primární analýza jednoho z koprimárních cílových parametrů nevykázala statisticky významný rozdíl. Při jakékoli jiné interpretaci primárních parametrů by měla být kontrolována multiplicita, což se nestalo. Pokud jde o studii GISSI-P, nebyly zjištěny žádné nové skutečnosti, s výjimkou prohlášení držitelů rozhodnutí o registraci, že analýzy *post-hoc* provedené u studie GISSI-P prokázaly, že souběžná léčba antiagregancii, betablokátory, inhibitory ACE a statiny neměla vliv na léčebný přínos přípravku Omacor. Pokud však jde o léčbu statiny, dospěl výbor CHMP k závěru, že subjektům v této dílčí analýze nebyla poskytnuta optimální léčba statiny. Kromě toho, ačkoli tato analýza *post-hoc* neprokázala rozdíly v přínosu u souběžné léčby statiny nebo bez ní, nebylo možné potenciální rozdíly vyloučit, protože studie byla poddimenzovaná k prokázání těchto rozdílů. Posledně uvedená skutečnost se vztahuje rovněž na analýzy *post-hoc* u pacientů užívajících nebo neužívajících antiagregancia, betablokátory nebo inhibitory ACE. Proto stále přetrvává hlavní problém, totiž že se standard péče po infarktu myokardu od doby, kdy byla provedena studie GISSI-P, zvýšil, zejména pokud jde o léčbu statiny, betablokátory a PCI. V tomto ohledu nejsou výsledky studie GISSI-P v souladu se stávajícím standardem péče, a tudíž se schválenou indikací přípravku Omacor „vedle jiné standardní léčby (např. statiny, antiagregancii, betablokátory, inhibitory ACE)“.

Pokud jde o studii OMEGA, výbor CHMP v souladu se závěry skupiny pro kardiovaskulární problematiku ze dne 19. března 2019 usoudil, že ačkoli lze hodnocení považovat za poddimenzované, neznamená to, že výsledky studie jsou zcela neplatné. Studie OMEGA má v porovnání se studií GISSI-P několik silných stránek, např. podávání léčivého přípravku ve studii do několika dnů od infarktu myokardu, placebem kontrolované dvojité zaslepené uspořádání, optimální základní léčbu a zkoumané cílové parametry. Citace příslušných pokynů uvedená držiteli rozhodnutí o registraci: „*zahrnuté klinické studie musí být dlouhodobé a kontrolované (obvykle 12 měsíců nebo déle), paralelní a pokud možno dvojité zaslepené*“ je správná. Při ignorování dvojité zaslepeného uspořádání, kdy se nepoužije žádná léčba jako komparátor (stejně jako v případě studie GISSI-P), se však nebere v úvahu další důležitá koncepce klinických studií, tj. použití (zaslepeného) srovnávacího přípravku, aby bylo možné kontrolovat jiné účinky než zkoumaný léčivý přípravek, přičemž nedodržení této zásady by mělo být nezbytné nebo vhodné pouze „*v případě, že je obtížné nebo nemožné to vyloučit*“ (pokyny ICH E10 týkající se výběru kontrolní skupiny v klinických studiích). Studie OMEGA zahrnovala v obou skupinách téměř 2 000 pacientů v obou ramenech, přičemž hlášeno bylo více než 300 významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, a to více ve skupině užívající omega-3 kyseliny než ve skupině užívající placebo, přičemž poměr pravděpodobnosti činil 1,25 (0,96–1,52). Úzký interval spolehlivosti vylučuje jakékoli klinicky významné příznivé účinky. Celková úmrtnost byla rovněž vyšší z hlediska číselného vyjádření ve skupině užívající omega-3 mastné kyseliny, poměr pravděpodobnosti činil 1,25 (0,90–1,72). I přes malou statistickou váhu specifického cílového parametru „náhlá srdeční smrt“ je možné na základě této studie statisticky platným způsobem konstatovat, že nedochází k podstatnému přínosu, jak dokládají úzké intervaly spolehlivosti. Na základě výsledků existuje pravděpodobnost pouze 2,5 %, že relativní snížení rizika významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod přesáhne 4 %.

Přestože se výbor CHMP domnívá, že studie GISSI-P a OMEGA jsou nejrelevantnější pro hodnocení účinku přípravků obsahujících omega-3 kyseliny v sekundární prevenci po infarktu myokardu, uznává rovněž, že randomizované kontrolované studie (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) prováděné v jiných populacích s kardiovaskulárním rizikem (např. koronární revaskularizace, angina pectoris, ischemická mozková příhoda), jsou stejně relevantní, neboť kardiovaskulární onemocnění je stále považováno za trvalé. Nejčastější příčinou infarktu myokardu je akutní koronární syndrom související s typickou ischemickou chorobou srdeční (aterosklerózou). Kromě infarktu myokardu je akutní koronární syndrom spojen také s nestabilní anginou pectoris. Dále je aterosklerózou velmi často způsobována ischemická mozková příhoda. Pokud jsou tedy mastné kyseliny omega-3 účinné při snižování výskytu kardiovaskulárních příhod po infarktu myokardu, lze předpokládat kardiovaskulární přínosy i v jiných populacích s kardiovaskulárním rizikem (např. koronární revaskularizace, angina pectoris, ischemická mozková příhoda). Na základě výše uvedeného výbor CHMP opakuje, že randomizované kontrolované studie provedené u jiných populací s kardiovaskulárním rizikem jsou relevantním ukazatelem účinnosti (studie GISSI-HF, i když je hraniční a neprůkazná) nebo neúčinnosti (ORIGIN a SU.FOL.OM3) omega-3 mastných kyselin v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

V nedávné době zveřejněné randomizované kontrolované studie (ASCEND autorů Bowman a kol., 2018<sup>12</sup>, VITAL autorů Manson a kol., 2019<sup>13</sup>, REDUCE-IT autorů Bhatt a kol., 2019<sup>14</sup>) neposkytují důkazy o účinnosti podávání omega-3 kyselin (1 g denně) pro zkoumanou indikaci. Studie ASCEND

<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

a VITAL neprokázaly účinek omega-3 mastných kyselin na primárních ani sekundárních kardiovaskulárních cílových parametrech a jako takové byly považovány za negativní studie. Výsledky studie REDUCE-IT mají jen omezenou relevanci, neboť denní dávka byla mnohem vyšší než dávka u zkoumané indikace (4 g oproti 1 g) a léčivou látkou byl ikosapentethyl, vysoce purifikovaný ethylester EPA, místo směsi EPA a DHA. Navíc populace zahrnutá do studie REDUCE-IT není srovnatelná s populací ve studii GISSI-P a zkoumanou indikací (pacienti s infarktem myokardu v anamnéze), neboť kromě stanoveného kardiovaskulárního onemocnění nebo diabetu a jiných rizikových faktorů měli pacienti ve studii REDUCE-IT také hypertriglyceridemii (> 60 % pacientů mělo hladiny TG  $\geq$  200 mg/dl).

Za studie s dostatečně velkými populacemi subjektů s diagnostikovaným akutním infarktem myokardu, které zkoumaly omega-3 mastné kyseliny v relevantní dávce 1 g denně s hlavním cílovým parametrem úmrtnost ze všech příčin, jsou považovány tři retrospektivní studie (Poole a kol., 2013, Greene a kol., 2016, Macchia a kol., 2013). I když se zdá, že retrospektivní kohortové studie potvrzují výsledky studie GISSI-P, měly by být interpretovány opatrně vzhledem ke známým omezením retrospektivních kohortových studií. Důvodem k obavám je zejména zkreslení výběru, neboť lze předpokládat, že omega-3 mastné kyseliny budou předepisovány určitým pacientům (kteří okamžitě nepotřebují přísnou léčbu). Porovnání bodového hodnocení trendů bylo neúplné nebo vůbec žádné. Kromě toho bude vždy přítomno zbytkové zkreslení. Proto se má za to, že tyto studie jsou pouze podpůrné.

Předložené metaanalýzy prokázaly pozitivní i negativní účinky léčby omega-3 mastnými kyselinami na riziko kardiovaskulárních příhod. Studie zahrnuté do různých metaanalýz jsou heterogenní, pokud jde o zkoumanou populaci (např. pacienti s kardiovaskulárním onemocněním nebo bez něj v anamnéze), uspořádání studie (otevřená nebo dvojité zaslepená), zdroj příjmu omega-3 mastných kyselin (ve stravě nebo formou medikační intervence), dávku i složení omega-3 mastných kyselin. Vhodnější by byla metaanalýza za použití údajů o jednotlivých účastnících studie a výběr pacientů s infarktem myokardu v anamnéze léčených stejnou dávkou jako u zkoumané indikace (1 g). Výbor CHMP proto zastává názor, že platnost metaanalýz je spíše omezená a že metaanalýzy lze vykládat pouze jako orientační, nikoli však průkazné, pokud jde o možnou účinnost nebo nedostatečnou účinnost omega-3 mastných kyselin při snižování rizika kardiovaskulárních příhod. K tomu jsou k dispozici údaje z randomizovaných kontrolovaných studií, které zahrnovaly dostatečný počet pacientů a vedly k odhadům léčebného účinku s dostatečnou přesností.

Pokyny ESC/EAS jsou doporučení různých společností po konzultaci s pracovními skupinami, odbornými skupinami nebo komisemi k nalezení shody s cílem pomoci lékařům při výběru nejlepších strategií léčby pro jednotlivé pacienty s daným onemocněním s přihlédnutím k dopadu na výsledek, jakož i k poměru rizik a přínosů konkrétních diagnostických nebo terapeutických prostředků. Doporučení uvedená v těchto pokynech jsou proto vypracována po pečlivém zvážení vědeckých a lékařských poznatků a důkazů, které byly v době jejich vydání k dispozici. Evropské pokyny nedoporučují léčivé přípravky obsahující omega-3 kyseliny, zjevně tedy považují úroveň důkazů a pádnost doporučení u omega-3 mastných kyselin v prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů po infarktu myokardu i u pacientů s jinými kardiovaskulárními onemocněními za nedostatečné. Kromě toho Americká kardiologická asociace uvádí, že suplementace omega-3 mastných kyselin je „opodstatněná“ u pacientů s prevalentní ischemickou chorobou srdeční, jako je například infarkt myokardu, což svědčí o tom, že pádnost doporučení je tudíž malá (doporučení třídy IIa/IIb). Jak je uvedeno výše, jsou k dispozici údaje z randomizovaných kontrolovaných studií, které zahrnovaly dostatečný počet pacientů a vedly k odhadům léčebného účinku s dostatečnou přesností.

Držitelé rozhodnutí o registraci v rámci zdůvodnění opětovného přezkoumání navrhli změnu indikace pro použití u vysoce rizikových pacientů, tj. u pacientů s diabetem 2. typu, bez akutního PCI po infarktu myokardu, se zhoršenou systolickou funkcí (EF < 50 %), známou intolerancí jednoho nebo více kardiovaskulárních léčivých přípravků doporučených v pokynech. Vzhledem k tomu, že vysoce

rizikové skupiny pacientů s diabetem 2. typu, pacientů bez akutního PCI po infarktu myokardu a pacientů se zhoršenou systolickou funkcí (EF < 50 %) byly identifikovány na základě analýz podskupin provedených *post-hoc* u studie GISSI-P, a vzhledem k tomu, že tyto specifické skupiny nejsou léčeny podle současného standardu péče, nejsou výsledky těchto podskupin reprezentativní, a proto navrhovanou indikaci nepodporují. Kromě toho není úroveň důkazů v těchto analýzách podskupin *post-hoc* silná. Pokud jde o vysoce rizikovou skupinu se známou intolerancí jednoho nebo více kardiovaskulárních léčivých přípravků doporučených v pokynech, nejsou k dispozici žádné údaje, které by podpořily lepší výsledek ethylesterů kyseliny omega-3 ve srovnání s jinými farmakologickými intervencemi, a chybí důkazy o účinnosti přípravku Omacor u této specifické populace. Navrhovaná úprava indikace proto není pro výbor CHMP přijatelná.

Na žádost držitelů rozhodnutí o registraci bylo na 19. března 2019 svoláno druhé zasedání vědecké poradní skupiny pro kardiovaskulární problematiku. Názor skupiny nebyl jednotný: většina odborníků se domnívala, že úroveň důkazů ze studie GISSI-P spolu s výsledky studie OMEGA nepodporují používání těchto přípravků v sekundární prevenci po infarktu myokardu vedle stávajícího standardu péče. Konstatovali, že tato léčba není doporučena v současných pokynech pro prevenci kardiovaskulárního onemocnění Evropskou kardiologickou společností ani Evropskou společností pro aterosklerózu. Někteří odborníci z vědecké poradní skupiny však zastávali názor, že léčivé přípravky obsahující omega-3 kyseliny mají v sekundární prevenci po infarktu myokardu své místo. Zástupce pacientů uvedl, že stojí za to, aby tyto přípravky byly k dispozici, a že vzhledem k dlouhé historii používání rybích olejů jako doplňkové léčby a doplňků stravy by od této možnosti volby pacientů nemělo být odrazováno, zejména proto, že neexistují žádné důkazy o škodlivosti suplementace omega-3 kyselinami. Odborníci se shodli na tom, že z celkových údajů nevyplývají žádné známky škodlivosti, ale že příznivý účinek přípravků s omega-3 kyselinami lze zpochybnit.

Za nejdůležitější pro hodnocení účinnosti omega-3 mastných kyselin byly považovány randomizované kontrolované studie, zejména výsledky studií GISSI-P a OMEGA. Registrace přípravku Omacor vycházela ze studie GISSI-P, výsledky studie GISSI-P jsou však považovány za nedostatečné, jelikož studie má metodická omezení. Studie OMEGA byla provedena u pacientů se schválenou indikací, tj. s infarktem myokardu, za použití schválené dávky přípravku Omacor (1 g/den). I přes malou statistickou váhu specifického cílového parametru náhlá srdeční smrt je možné na základě této studie statisticky platným způsobem konstatovat, že nedochází k podstatnému přínosu, jak dokládají úzké intervaly spolehlivosti. Účinnost omega-3 mastných kyselin v požadované indikaci nebyla prokázána ani v jiných relevantních randomizovaných kontrolovaných studiích provedených u jiných populací s kardiovaskulárním rizikem (např. koronární revaskularizace, angina pectoris, ischemická mozková příhoda), jako jsou studie ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND a VITAL. Výsledky nedávno zveřejněné studie REDUCE-IT mají jen omezenou relevanci, neboť denní dávka byla mnohem vyšší než dávka u zkoumané indikace (4 g oproti 1 g) a léčivou látkou byl ikosapentethyl, vysoce purifikovaný ethylester EPA, místo směsi EPA a DHA. Závěrem lze říci, že souhrn údajů nepodporuje účinnost omega-3 mastných kyselin v prevenci po infarktu myokardu, a to ani u vysoce rizikových pacientů.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro perorální léčivé přípravky obsahující ethylestery omega-3 kyselin při sekundární prevenci po infarktu myokardu.
- Výbor CHMP zohlednil veškeré údaje předložené pro léčivé přípravky obsahující ethylestery omega-3 kyselin s ohledem na jejich použití při sekundární prevenci po infarktu myokardu. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné formě a během ústního vysvětlení a rovněž výsledky konzultace s vědeckou poradní skupinou pro



kardiovaskulární problematiku ze dne 10. října 2018. Výbor CHMP rovněž posoudil důvody předložené držiteli rozhodnutí o registraci pro jejich žádost o nové přezkoumání doporučení výboru a také stanoviska druhého zasedání vědecké poradní skupiny pro kardiovaskulární problematiku, které se konalo dne 19. března 2019.

- Výbor CHMP usoudil, že ačkoli je třeba uznat, že základem pro původní registraci indikace sekundární prevence byla klinická studie GISSI-P, s ohledem na novější údaje a informace se má za to, že studie vykazuje určitá závažná omezení, která vyvolávají pochybnosti o jejich výsledcích. K těmto omezením patří otevřené uspořádání studie, kdy kontrolní rameno nebylo léčeno přípravkem používaným ve studii, malý rozsah účinku, neobvyklé a neočekávané pozorování účinku pouze na fatální kardiovaskulární příhody při absenci jakéhokoli účinku na nefatální příhody a nízká přesnost výsledků. Kromě toho užívalo optimální základní léčbu po celou dobu trvání této studie méně než 5 % pacientů zařazených do studie, což zpochybňuje výsledky v souvislosti se současnými doporučeními pro sekundární léčbu.
- Předpokládá se, že výsledky studie GISSI-P byly dány snížením rizika náhlého úmrtí, potenciálně na základě antiarytmického účinku omega-3 kyselin. Tento potenciální příznivý účinek na úmrtnost nebyl v dalších studiích reprodukován a antiarytmický účinek nebyl ve studiích zkoumajících pacienty s implantabilním kardioverter-defibrilátorem potvrzen.
- Studie OMEGA (provedená v roce 2010 po původním schválení indikace při sekundární prevenci) byla dobře provedená, dvojitě zaslepená studie hodnotící populaci vhodně reprezentující aktuálně schválenou indikaci při sekundární prevenci včetně použití standardů péče. Přestože mohla být incidence náhlé smrti příliš nízká na to, aby bylo možné vyvodit přesvědčivé závěry, byl poměr pravděpodobnosti u významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a celkové úmrtnosti nad 1,21, respektive 1,25 s nižší hodnotou intervalu spolehlivosti blízkou 1, což nepodporuje účinek při schválené indikaci.
- Přestože metaanalýza autorů Aunga a kol. a nedávný přehled organizace Cochrane zahrnují studie s přípravky, dávkami a populacemi, které přesně nereprezentují schválenou indikaci pro sekundární prevenci, všechny studie zahrnují pacienty s kardiovaskulárním onemocněním, a tudíž se má za to, že výsledky podporují nedostatečnou účinnost.
- Výsledky předložených retrospektivních kohortových studií se sice zdály být v souladu s výsledky studie GISSI-P, vykazovaly nicméně metodická omezení, na jejichž základě nebylo možné dospět k definitivním závěrům, a to zejména kvůli nedostatečné randomizaci, zkreslení výběru a zbytkovému zkreslení.
- Na základě všech údajů, které se objevily po původním schválení, a vzhledem k omezením studie GISSI-P dospěl výbor CHMP k závěru, že účinnost při sekundární prevenci po infarktu myokardu v dávce 1 g/den není stanovena, a konstatoval, že poměr přínosů a rizik v této indikaci již není příznivý, ačkoli bezpečnostní profil ethylesterů omega-3 kyselin zůstává nezměněn.
- Proto výbor CHMP usoudil, že indikace „sekundární prevence po infarktu myokardu“ v dávce 1 g/den by měla být vymazána a měly by být provedeny další související změny v informacích o přípravku.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor se tudíž domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ethylestery omega-3 kyselin pro perorální podání při sekundární prevenci po infarktu myokardu není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje pozměnit registraci těchto léčivých přípravků.