

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Lægemidler, der indeholder omega-3-syreethylestere, er blevet godkendt i størstedelen af EU's medlemsstater til sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt og til behandling af hypertriglyceridæmi.

Den oprindelige godkendelse af Omacor (referencelægemiddel i EU) var baseret på et åbent studie (GISSI-P) fra 1999. I dette studie var der en relativ risikoreduktion for ét af de to primære MACE-endepunkter (død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slagtilfælde) på 10 % med en forholdsvis ringe præcision (øvre KI 0,99), mens der ikke blev opnået statistisk signifikans for det andet primære endepunkt, herunder kardiovaskulær død (i stedet for død uanset årsag). I senere studier, herunder metaanalyser<sup>1,2,3</sup>, er det imidlertid ikke lykkedes at påvise en gavnlig virkning ved denne tilstand. Den nationale kompetente myndighed i Sverige vurderede i lyset af nylige kliniske studier, at den kliniske fordel ved omega-3-syreethylester-holdige lægemidler til forebyggelse efter hjerteinfarkt bør revurderes.

Omega-3-syreethylestere er ethylestere af langkædede flerumættede fedtsyrer med et indhold af eicosapentaensyre (EPA) og docosahexaensyre (DHA) på minimum 85 % og et EPA:DHA-forhold på 0,9:1,5. Disse produkter indeholder 18-22 kulstofatomer og et forskelligt antal dobbeltbindinger, hvor den første er i position n-3. Derfor kaldes omega-3-fedtsyrer også n-3-flerumættede fedtsyrer (n-3-PUFA). Der er tale om essentielle fedtsyrer, der skal indtages gennem kosten.

Den terapeutiske effekt af omega-3-fedtsyrer menes at kunne tilskrives en mulig indvirkning på eicosan-balancen, fedtstofmetabolismen og cellemembranerne. De hæmmer også VLDL (*very low-density lipoprotein*)-syntesen i leveren, hvormed triglyceridkoncentrationen reduceres.

## Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Den aktuelle godkendelse af omega-3-syreethylester-holdige lægemidler til sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt er baseret på resultaterne af GISSI-P-studiet i 1999. I dette studie var der en relativ risikoreduktion for ét af de to co-primære MACE-endepunkter på 10 % med en forholdsvis ringe præcision (øvre KI 0,99), mens der for det andet co-primære endepunkt akkurat ikke kunne påvises et signifikant resultat. Studiet er forbundet med visse metodemæssige begrænsninger, idet det var et åbent studie, hvor kontrolgruppen ikke fik forsøgslægemidlet, hvilket kan have påvirket resultaterne. Problemstillingen understreges af det faktum, at omega-3-syreethylestere havde ringe effekt sammenholdt med den gruppe, der fik E-vitamin i samme studie. E-vitamin anses ikke som gavnligt ved forebyggelse af kardiovaskulære hændelser.

Derudover kan der sættes spørgsmålstegn ved, om resultaterne er relevante for sekundær forebyggelse af kardiovaskulære sygdomme, idet den aktuelle hjerteinfarkt-standardbehandling har udviklet sig betragteligt siden studiets gennemførelse. I GISSI-P fik højst 5 % af patienterne lipidsænkende behandling i hele det første år. Selvom forbruget af statiner steg i løbet af studiet, sås anvendelse af statiner kun hos 28-29 % efter 6 måneder og 44-46 % efter 42 måneder. Betablokkere, der er indiceret hos de fleste patienter efter hjerteinfarkt, blev kun brugt af 37-44 % i GISSI-P. Det var således højst ca. en tredjedel af de 11.324 randomiserede patienter, der fik relevante *baseline*-lægemidler på et tidspunkt i løbet af det første år, og ikke mere end 5 % fik det i hele det første år. Det må derfor konkluderes, at evidensen fra GISSI-P-studiet til støtte for en gavnlig effekt af omega-3

<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

til sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt ved en dosis på 1 g/dag er svag. Studiet har en række metodemæssige begrænsninger, og resultaterne bør derfor fortolkes med forsigtighed.

Der blev i studiet observeret et fald i antallet af pludselige dødsfald i sekundære tovejsanalyser af fatale hændelser. Det primære formål med OMEGA-studiet var at undersøge forekomsten af pludselig hjertedød ved at teste én af de formodede virkningsmekanismer (antiarytmisk effekt) for omega-3 i GISSI-P. OMEGA-studiet var et stort prospektivt, dobbeltblindet, randomiseret studie med deltagelse af en gruppe forsøgspersoner, der var meget repræsentativ for målpopulationen, herunder i forhold til brugen af standardbehandling. Selvom incidensen af pludselig død kan have været for lav til at drage endelige konklusioner, var OR 1,25 (0,90-1,72) for samlet dødelighed og 1,21 for MACE (0,96-1,52), og det anses derfor for usandsynligt, at en gavnlige effekt kunne være blevet påvist i et større studie. Resultaterne understøtter derfor ikke en virkning ved sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt. Der har også været argumenteret for, at OMEGA-studiet havde en for kort varighed (12 måneder) til at observere gavnlige virkninger. I GISSI-P-studiet var virkningen dog mest udtalt på tidlige tidspunkter (< 12 måneder) uden nogen efterfølgende stigning. OMEGA-studiet var baseret på et mere robust og hensigtsmæssigt design end GISSI-P. Det kunne ikke genskabe disse fund og påviste ikke nogen virkning i denne indikation.

Desuden kunne resultaterne fra GISSI-P-studiet heller ikke genskabes i andre prospektive, randomiserede studier, der blev gennemført efter den oprindelige godkendelse (GISSI-HF-, ORIGIN- og SU.FOL.OM3-studierne (2003-2012)), eller i metaanalyser (f.eks. ved Aung *et al.*, 2018<sup>4</sup>). Selvom doserne og populationerne i disse studier ikke fuldt ud repræsenterer den godkendte indikation (sekundær forebyggelse), omfattede alle studierne patienter med kardiovaskulær sygdom, og de var derfor relevante i forhold til anvendelse af omega-3 til sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt. Ligesom i OMEGA-studiet blev der observeret en mangel på virkning i denne indikation. Hvis der var en relevant, gavnlige, antiarytmisk virkning af omega-3-syreethylestere, som det er blevet anført, burde den også have været relevant for de patientpopulationer med forhøjet kardiovaskulær risiko, som var inkluderet i disse studier. Da det ikke var tilfældet, kan resultaterne anses for at understøtte en manglende virkning.

Resultaterne af metaanalyserne, som Aung *et al.* har udført, og den nylige Cochrane-gennemgang (om end der er tale om studier med produkter, doser og populationer, der ikke fuldt ud repræsenterer den godkendte indikation (sekundær forebyggelse) anses som relevante, da alle studier omfatter patienter med kardiovaskulær sygdom og derfor understøtter en manglende virkning.

CHMP gennemgik resultaterne af de 3 indsendte kohortestudier, herunder for forsøgspersoner, der havde haft et hjerteinfarkt, og de synes at være i overensstemmelse med resultaterne af GISSI-P-studiet. To af studierne (Greene<sup>5</sup> og Macchia<sup>6</sup>) omfattede et stort antal forsøgspersoner, og for sidstnævntes vedkommende var den dokumenterede risikoreduktion for død uanset årsag 37 % (RR 0,63, KI 0,56-0,72). Disse resultater bør dog fortolkes med forsigtighed. Alle disse studier har en indbygget risiko for udvælgelsesbias, som understøttes af de fremlagte baseline-data; f.eks. blev kun 1 % af de screenede patienter i det retrospektive kohortestudie (Polle, 2013)<sup>7</sup>, der havde haft et hjerteinfarkt, medtaget i analysen. Der er ikke gjort forsøg på at justere for sandsynlige forskelle

---

<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.

<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

mellem centrene med hensyn til strategier og ambition for sekundær forebyggelse, hvilket sandsynligvis skaber korrelationer inden for det enkelte center. Nogle af resultaterne står tvivl om, hvorvidt de observerede forbindelser rent faktisk afspejler biologisk plausible virkninger eller måske snarere afspejler et problem med udvælgelsesbias. Der var kun et begrænset antal parametre tilgængelige i disse retrospektive analyser. Dette var ikke nok til at tillade en fuld justering for forskelle i risikoprofiler eller afspejle situationer fra det virkelige liv efter et hjerteinfarkt (f.eks. var der ingen data for rygehistorie, BMI/fedme og fysisk aktivitet i Macchia-studiet). Retrospektive data fra disse studier tillod derfor ikke at foretage en hensigtsmæssig statistisk tilpasning for forstyrrende faktorer. Som følge af disse begrænsninger anses resultaterne af kohortestudierne ikke for at tilsidesætte resultaterne af ovennævnte randomiserede studier.

Studier, der undersøgte virkningen af omega-3-syreethylester-holdige lægemidler på atrielle og ventrikulære arytmier, påviste ikke en klinisk relevant antiarytmisk virkning. Behandling med icosapentethyl 4 g/dag blev forbundet med en stigning i indlæggelse for atrieflimren eller atrieflagen i REDUCE-IT-studiet. Studier af patienter med en implanterbar defibrillator (ICD) viste inkonsistente resultater vedrørende antiarytmisk effekt (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).

På grundlag af de tilgængelige data vurderede CHMP, at den evidens, der understøttede godkendelsen af omega-3 til sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt, havde en række metodemæssige begrænsninger, og at den var svag. Virkningen i denne indikation blev ikke påvist i efterfølgende, mere robuste kliniske studier.

Det bør også bemærkes, at de aktuelle europæiske retningslinjer ikke længere anbefaler omega-3-tilskud i denne indikation.

På CHMP's anmodning afholdt den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende kardiovaskulære sygdomme et møde den 10. oktober 2018. På grundlag af de studieresultater, der er tilgængelige i dag, fandt eksperterne ikke, at omega-3-holdige lægemidler i en dosis på 1 g/dag har nogen berettigelse som sekundær kardiovaskulær forebyggelse efter hjerteinfarkt, jf. overvejelserne vedrørende de randomiserede kontrollerede studier (især OMEGA og GISSI-P), metaanalyserne og de retrospektive kohortestudier.

Hvad angår sikkerhed, konkluderede PRAC i den seneste PSUSA (januar 2017), at der ikke var fundet nye sikkerhedsproblemer. Det kan generelt konkluderes, at sikkerhedsprofilen er godt karakteriseret. I den seneste PSUSA for omega-3-syreethylestere, jf. ovenfor, blev "stigning i blødningstid hos patienter med hæmoragisk diatese eller i behandling med antikoagulantia" og "stigning i leverenzymmer, der kræver overvågning af patienter med leverproblemer" medtaget som identificerede risici. Stigningen i blødningstid kan være relevant for patienter, der har haft et hjerteinfarkt, da de fleste af dem får enkeltstofs- eller dobbeltstofsbehandling med antitrombotika og/eller antikoagulantia efter hjerteinfarkt eller for relaterede sygdomme.

---

<sup>8</sup> Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, Cox B, Zhang H, Schoenfeld D; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005 Nov 1;112(18):2762-8.

<sup>9</sup> Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RN, Wever EF, Dullemeijer C, Ronden JE, Katan MB, Lubinski A, Buschler H, Schouten EG; SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*. 2006 Jun 14;295(22):2613-9.

<sup>10</sup> Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, McClelland J, Cook J, MacMurdy K, Swenson R, Connor SL, Gerhard G, Kraemer DF, Oseran D, Marchant C, Calhoun D, Shnider R, McNulty J. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2884-91.

<sup>11</sup> Weisman D, Beinart R, Erez A, Koren-Morag N, Goldenberg I, Eldar M, Glikson M, Luria D. Effect of supplemented intake of omega-3 fatty acids on arrhythmias in patients with ICD: fish oil therapy may reduce ventricular arrhythmia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017 Sep;49(3):255-261

På grundlag af de samlede data, der er fremkommet efter den oprindelige godkendelse, samt de alvorlige begrænsninger i GISSI-P-studiet konkluderede CHMP, at virkningen ikke er fastslået i indikationen sekundær kardiovaskulær forebyggelse ved en dosis på 1 g/dag, og selvom sikkerhedsprofilen for omega-3-syreethylestere er uændret, er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet i denne indikation ikke længere er positivt.

### **Revurderingsprocedure**

Efter vedtagelse af CHMP's udtalelse i december 2018 blev der indsendt en anmodning om revurdering fra de berørte indehavere af markedsføringstilladelse, nemlig BASF AS (som repræsentant for Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A og Strides Arcolab International Limited) og ALFASIGMA S.p.A (på vegne af DOC GENERICI S.r.l., EG S.p.A., IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.r.l., PFIZER ITALIA S.r.l. og SPA SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A.).

Begrundelserne for revurdering er indsendt af BASF AF og ALFASIGMA S.p.A, som repræsenterer 11 indehavere af markedsføringstilladelse. I begge anmodninger drøftes de tilgængelige datakilder og fortolkningen heraf. Indehaverne af markedsføringstilladelse er ikke enige med CHMP i, at den evidens, der understøttede godkendelsen af omega-3 til sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt, havde metodemæssige begrænsninger og var svag, eller at virkningen i denne indikation ikke er blevet påvist i efterfølgende, mere robuste kliniske studier.

Indehaverne af markedsføringstilladelse har beskrevet resultaterne fra forskellige randomiserede kontrollerede studier til påvisning af den gavnlige effekt af omega-3-fedtsyrer til sekundær forebyggelse efter et hjerteinfarkt. Navnlig studierne GISSI-P og OMEGA, der blev anset for at være de mest relevante, er blevet grundigt drøftet af indehaverne af markedsføringstilladelse.

Ifølge indehaverne af markedsføringstilladelse udgør GISSI-P i sin egenskab af et validt og robust studie den væsentligste evidens for en gavnlige effekt af omega-3-fedtsyrer til sekundær forebyggelse efter et hjerteinfarkt. CHMP vurderer imidlertid fortsat, at resultaterne af GISSI-P er inkonklusive, da der er adskillige begrænsninger ved studiet. Det største problem ved GISSI-P er, at standardbehandlingen af hjerteinfarkt har udviklet sig siden udfaldet af studiet, navnlig med henblik på statiner, betablokkere og invasive indgreb. En anden betænkelighed ved dette studie er det åbne design og det faktum, at kontrolgruppen ikke fik nogen placebo-behandling. Den statistiske analyse og fortolkningen var ikke robust ifølge gængse standarder. Det vurderes, at studiet havde co-primære endepunkter og hierarkiske primære og sekundære effektanalyser. Studiet har fejlet formelt, fordi den primære analyse af et af de co-primære endepunkter ikke viste en statistisk signifikant forskel. Ved enhver anden fortolkning af det primære endepunkt ville der være gennemført multiplicitetskontrol, hvilket ikke er sket her. Hvad angår GISSI-P, er der ikke fundet nye problemer, bortset fra påstanden fra indehaverne af markedsføringstilladelse om, at *post hoc*-analyserne i GISSI-P viste, at samtidig behandling med trombocythæmmende midler, betablokkere, ACE-hæmmere og statiner ikke ændrede den terapeutiske fordel ved Omacor. Hvad angår statin-behandling, vurderer CHMP imidlertid, at forsøgspersonerne i denne delgruppeanalyse ikke fik optimal statin-behandling. Derudover skal det bemærkes, at selvom disse *post hoc*-analyser ikke viste fordelsmæssige forskelle med og uden samtidig statin-behandling, kan potentielle forskelle ikke udelukkes, da studiet ikke havde styrke til at påvise sådanne forskelle. Sidstnævnte problem gælder også *post hoc*-analyser hos patienter med og uden trombocythæmmende midler, betablokkere eller ACE-hæmmere. Det er derfor stadig en væsentlig indvending, at standardbehandling efter hjerteinfarkt har udviklet sig, siden GISSI-P-studiet blev gennemført, navnlig i form af statin-behandling, betablokkere og PCI. Hvad det angår, er resultaterne af GISSI-P-studiet ikke i overensstemmelse med den gængse standardbehandling og dermed den godkendte indikation for Omacor "i tillæg til anden standardbehandling (f.eks. statiner, trombocythæmmende midler, betablokkere og ACE-hæmmere)".

Med hensyn til OMEGA-studiet vurderer CHMP, at selvom studiet kan anses for ikke at have tilstrækkelig styrke, kan det ikke ugyldiggøre studiets resultater fuldstændigt, jf. den videnskabelige rådgivende gruppes møde den 19. marts 2019. OMEGA-studiet har mange styrker sammenholdt med GISSI-P -studiet, f.eks. administration af forsøgslægemiddel inden for få dage efter et hjerteinfarkt, et placebo-kontrolleret dobbeltblindet design, optimal *baseline*-behandling og undersøgte endepunkter. Markedsføringstilladelsesindehavernes henvisning til relevant retningslinje "*herunder kliniske studiers behov for at være langvarige, kontrollerede (typisk 12 måneder eller længere), parallelle og gerne dobbeltblindede*" er korrekt. Ved at tilsidesætte dobbeltblinding og ikke gøre brug af en komparatorbehandling (som det er tilfældet i GISSI-P) tilsidesætter man imidlertid et andet vigtigt aspekt af kliniske studier, nemlig brug af en (blindet) komparator med henblik på at undersøge andre virkninger end forsøgslægemidlets effekt; en afvigelse fra dette princip bør kun anses som nødvendig eller acceptabel, "*når den er vanskelig eller umulig at undgå*" (ICH E10-retningslinjen om valg af kontrolgruppe i kliniske forsøg). OMEGA-studiet omfattede ca. 2.000 patienter i de to behandlingsgrupper, og der blev rapporteret om over 300 MACE-hændelser, flere i omega-3-gruppen end i placebo-gruppen (OR 1,25 (0,96-1,52)). Det snævre konfidensinterval udelukker enhver klinisk relevant gavnlige effekt. Den samlede dødelighed var også numerisk højere i den gruppe, der fik omega-3-fedtsyrer (OR 1,25 (0,90-1,72)). På trods af den manglende statistiske styrke for det specifikke endepunkt "pludselig hjertedød" kan det konkluderes, at der ikke er opnået nogen væsentlig fordel i forsøget på en statistisk valid måde, jf. de snævre konfidensintervaller. Baseret på resultaterne er der kun 2,5 % sandsynlighed for, at den relative risikoreduktion for MACE overstiger 4 %.

Selvom CHMP vurderer, at GISSI-P og OMEGA er de mest relevante studier til vurdering af virkningen ved omega-3-holdige produkter til sekundær forebyggelse efter et hjerteinfarkt, anerkendes det også, at randomiserede kontrollerede studier (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3), der er udført hos andre populationer med kardiovaskulær risiko (f.eks. koronar revaskularisering, angina pectoris, iskæmisk slagtilfælde), også er relevante, da kardiovaskulær sygdom stadig anses som et kontinuum. Akut koronart syndrom i forbindelse med typisk koronararteriesygdom (aterosklerose (åreforkalkning)) er den hyppigste årsag til hjerteinfarkt. Akut koronart syndrom er ud over hjerteinfarkt også forbundet med ustabil angina. Iskæmisk slagtilfælde er også oftest forårsaget af aterosklerose. Hvis omega-3-fedtsyrer er effektive til at reducere kardiovaskulære hændelser efter et hjerteinfarkt, må man derfor forvente at se kardiovaskulære fordele i andre populationer med kardiovaskulær risiko (f.eks. koronar revaskularisering, angina pectoris, iskæmisk slagtilfælde). På baggrund af ovenstående vil CHMP endnu en gang understrege, at randomiserede kontrollerede studier, der er udført hos andre populationer med kardiovaskulær risiko, er relevante til understøttelse af en effekt (GISSI-HF, om end resultaterne er borderline og inkonklusive) eller en manglende effekt (ORIGIN og SU.FOL.OM3) af omega-3-fedtsyrer til sekundær forebyggelse af kardiovaskulær sygdom.

I nyligt offentliggjorte randomiserede kontrollerede studier (ASCEND af Bowman *et al.* 2018<sup>12</sup>, VITAL af Manson *et al.* 2019<sup>13</sup>, REDUCE-IT af Bhatt *et al.* 2019<sup>14</sup>) er der ikke evidens for effekt af omega-3-indgift (1 g dagligt) i den omhandlede indikation. I ASCEND og VITAL blev der ikke påvist nogen effekt af omega-3-fedtsyrer, hvad angår de primære og sekundære kardiovaskulære endepunkter, og disse

<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

studier blev som sådan betragtet som negative. Resultaterne af RECUCE-IT-studiet har begrænset relevans, da den daglige dosis var meget højere end dosen i den omhandlede indikation (4 g vs. 1 g), og da det aktive stof var icosapentethyl, en stærkt oprenset EPA-ethylester, og ikke en blanding af EPA og DHA. Desuden kan populationen og indikationen i REDUCE-IT ikke sammenlignes med populationen og indikationen i GISSI-P (patienter med tidligere hjerteinfarkt), da patienterne i REDUCE-IT ud over konstateret kardiovaskulær sygdom eller diabetes og andre risikofaktorer også led af hypertriglyceridæmi (> 60 % af patienterne havde TG-niveauer på  $\geq 200$  mg/dl).

De tre retrospektive studier (Poole *et al.* 2013, Greene *et al.* 2016 og Macchia *et al.* 2013) vurderes at have tilstrækkeligt store populationer af patienter med diagnosticeret akut hjerteinfarkt, og de undersøgte omega-3-fedtsyrer i den relevante dosis på 1 g dagligt med død uanset årsag som vigtigste endepunkt. Selvom de retrospektive kohortestudier synes at bekræfte resultaterne af GISSI-P-studiet, bør de imidlertid fortolkes med forsigtighed i betragtning af de kendte begrænsninger ved kohortestudierne. Navnlige er udvælgelsesbias bekymrende, da det kan forventes, at omega-3-fedtsyrer vil blive ordineret til visse patienter (der ikke har brug for fuld behandling med det samme). Matchning af tendensscorer var ikke fyldestgørende eller slet ikke forsøgt. Desuden vil der altid være resterende bias. Derfor anses disse studier kun for at være understøttende.

De fremlagte metaanalyser viste både positive og negative effekter ved behandling med omega-3-fedtsyrer, hvad angår risikoen for kardiovaskulære hændelser. Studierne i de forskellige metaanalyser er ikke ens med hensyn til studiepopulation (f.eks. patienter med eller uden tidligere kardiovaskulær sygdom), studiedesign (åbent eller dobbeltblindet), kilden til omega-3-fedtsyrer (via kosten eller som præparat), dosen og sammensætningen af omega-3-fedtsyrer. En metaanalyse med anvendelse af individuelle patientdata, hvor der var udvalgt patienter med tidligere hjerteinfarkt, som var behandlet med den samme dosis som dosen for den omhandlede indikation (1 g), ville have været mere passende. Derfor mener CHMP, at metaanalysernes validitet er ret begrænset, og at de kun kan anses som indikative og ikke konklusive, hvad angår en potentiel virkning eller mangel på virkning ved omega-3-fedtsyrer med henblik på at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser. I den forbindelse foreligger der data fra randomiserede kontrollerede studier, der omfatter et tilstrækkeligt antal patienter, og som har resulteret i estimer af behandlingseffekt med tilstrækkelig nøjagtighed.

Retningslinjerne fra ESC/EAS er anbefalinger, der er udarbejdet af en række foreninger i samråd med arbejdsgrupper, ekspertgrupper eller konsensuspaneler med henblik på at hjælpe læger med at vælge de bedste behandlingsstrategier til de enkelte patienter med en given sygdom under hensyn til indvirkningen på udfaldet samt benefit/risk-forholdet for specifikke diagnostiske eller terapeutiske midler. Anbefalingerne i disse retningslinjer er således udarbejdet efter omhyggelig inddragelse af den videnskabelige og lægefaglige viden og den tilgængelige evidens på tidspunktet for ikrafttrædelse. Da de europæiske retningslinjer ikke anbefaler brug af lægemidler, der indeholder omega-3-fedtsyrer, må det betyde, at evidensen for og styrken af anbefalingen om omega-3-fedtsyrer til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser både hos patienter med tidligere hjerteinfarkt og hos patienter med andre kardiovaskulære sygdomme vurderes at være ret svag. Desuden anfører den amerikanske hjerteforening (American Heart Association), at brug af omega-3-fedtsyretilskud er "fornuftigt" for patienter med prævalent koronar hjertesygdom som f.eks. hjerteinfarkt, hvilket indikerer, at anbefalingens styrke er lav (klasse IIa/IIb-anbefaling). Som nævnt ovenfor foreligger der data fra randomiserede kontrollerede studier, der omfatter et tilstrækkeligt antal patienter, og som har resulteret i estimer af behandlingseffekt med tilstrækkelig nøjagtighed.

Som led i deres begrundelser for revurdering foreslog indehaverne af markedsføringstilladelse en ændring af indikationen, hvad angår brug hos højrisikopatienter, dvs. ved type 2-diabetes, ingen akut PCI efter hjerteinfarkt, nedsat systolisk funktion (EF < 50 %) og kendt intolerance over for et eller flere af de hjertelægemidler, der anbefales i retningslinjerne. I betragtning af, at højrisikogrupperne af patienter med type 2-diabetes, patienter uden akut PCI efter hjerteinfarkt og patienter med nedsat

systolisk funktion (EF < 50 %) er identificeret på grundlag af *post hoc*-delgruppeanalyser fra GISSI-P-studiet, og at disse specifikke grupper ikke får den gængse standardbehandling, er delgrupperesultaterne ikke repræsentative; de understøtter således ikke den ansøgte indikation. Desuden er evidensen i disse *post hoc*-delgruppeanalyser ikke stærk. Hvad angår hjøriskogruppen med kendt intolerance over for et eller flere af de hjertelægemedler, der anbefales i retningslinjerne, foreligger der ingen data, som understøtter bedre kompliance med omega-3-syreethylestere sammenholdt med andre farmakologiske behandlinger, idet der mangler evidens for effekt ved Omacor i denne specifikke population. Derfor kan CHMP ikke acceptere den ansøgte ændring af indikationen.

På anmodning fra indehaverne af markedsføringstilladelse afholdt den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende kardiovaskulære sygdomme endnu et møde den 19. marts 2019. Der var delte meninger i gruppen; de fleste eksperter vurderede, at evidensen fra GISSI-P sammen med resultaterne fra OMEGA ikke understøtter brug af disse produkter til sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt i tillæg til gængs standardbehandling. De bemærkede, at sådan behandling ikke anbefales i de gældende retningslinjer for forebyggelse af kardiovaskulære sygdomme fra det europæiske hjerteselskab (European Society of Cardiology) og den europæiske aterosklerose-forening (European Atherosclerosis Society). Nogle af eksperterne i den videnskabelige rådgivende gruppe mente dog, at behandling med omega-3-holdige lægemidler til sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt kan have sin berettigelse. Patientrepræsentanten vurderede, at det kan være værdifuldt, at disse produkter er tilgængelige, og at man ikke bør fraråde patienterne at tage fiskeolie, da der er en lang tradition for fiskeolie som tillægsbehandling og som kosttilskud, og da der navnlig ikke er nogen evidens for skade ved omega-3-tilskud. Eksperterne var enige om, at der ikke er fundet evidens for skade i de samlede data, men at den gavnlige effekt af omega-3-fedtsyrer kan diskuteres.

De randomiserede kontrollerede studier blev anset for at være yderst relevante for evalueringen af effekten ved omega-3-fedtsyrer, navnlig resultaterne af GISSI-P og OMEGA. Godkendelsen af Omacor er baseret på GISSI-P; resultaterne af GISSI-P anses imidlertid for at være ret svage, da studiet har metodemæssige begrænsninger. OMEGA-studiet omfattede patienter med den godkendte indikation, dvs. hjerteinfarkt, og man anvendte den godkendte dosis Omacor (1 g/dag). På trods af den manglende statistiske styrke for det specifikke endepunkt "pludselig hjertedød" kan det konkluderes, at der ikke er opnået nogen væsentlig fordel i forsøget på en statistisk valid måde, jf. de snævre konfidensintervaller. Effekten ved omega-3-fedtsyrer i den ansøgte indikation er heller ikke blevet påvist i andre relevante randomiserede kontrollerede studier hos andre populationer med kardiovaskulær risiko (f.eks. koronar revaskularisering, angina pectoris, iskæmisk slagtilfælde), herunder ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND og VITAL. Resultaterne af det nyligt offentliggjorte REDUCE-IT-studie har begrænset relevans, da den daglige dosis var meget højere end dosen i den omhandlede indikation (4 g vs. 1 g), og da det aktive stof var icosapentethyl, en stærkt oprenset EPA-ethylester, og ikke en blanding af EPA og DHA. Det må derfor konkluderes, at de samlede data ikke understøtter en effekt ved omega-3-fedtsyrer til forebyggelse efter hjerteinfarkt, herunder hos hjøriskopatienter.

### **Begrundelse for CHMP's udtalelse**

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Lægemedler til Mennesker (CHMP) gennemførte proceduren vedrørende omega-3-syreethylester-holdige lægemidler til oral anvendelse som sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.
- CHMP vurderede de samlede oplysninger, der var fremlagt vedrørende omega-3-syreethylester-holdige lægemidler til brug ved sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt. De omfattede blandt andet de svar, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde fremsendt på skrift og afgivet mundtligt under en høring, samt udfaldet af samrådet med den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende kardiovaskulære sygdomme den 10. oktober



2018. CHMP gennemgik også de begrundelser, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde anført til støtte for deres anmodning om revurdering af CHMP's anbefaling, samt resultaterne fra det møde, som den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende kardiovaskulære sygdomme afholdt den 19. marts 2019.

- CHMP konkluderede, at selvom det anerkendes, at det kliniske GISSI-P-studie var grundlaget for den oprindelige godkendelse af indikationen sekundær forebyggelse, må studiet i lyset af de nyere data og oplysninger anses for at have en række alvorlige begrænsninger, der sår tvivl om resultaterne. Disse begrænsninger omfatter det åbne studiedesign uden forsøgslægemiddel i kontrolgruppen, effektens beskedne omfang, den usædvanlige og uventede observation af en virkning, hvad angår fatale kardiovaskulære hændelser alene, og manglende effekt ved ikke-fatale hændelser samt den ringe præcision af resultaterne. Derudover fik færre end 5 % af patienterne i studiet optimal *baseline*-behandling i hele studieperioden, hvilket sår tvivl om resultaterne, hvad angår de aktuelle anbefalinger i forbindelse med sekundær forebyggelse.
- Der har været fremsat en hypotese om, at resultaterne af GISSI-P-studiet var drevet af en reduceret risiko for pludselig død, muligvis på grund af en antiarytmisk virkning ved omega-3. Denne mulige positive virkning på dødelighed har ikke kunnet genskabes i efterfølgende studier, og den antiarytmiske virkning er ikke blevet bekræftet i studier af patienter med implanterbar defibrillator (ICD).
- OMEGA-studiet (der blev gennemført i 2010 efter den oprindelige godkendelse af indikationen sekundær forebyggelse) var et veludført, dobbeltblindet studie til undersøgelse af en population, der var meget repræsentativ for den aktuelt godkendte indikation sekundær forebyggelse, herunder brug af standardbehandling. Selvom incidensen af pludselig død kan have været for lav til at drage endelige konklusioner, var OR for MACE og samlet dødelighed over hhv. 1,21 og 1,25 med et lavere KI tæt på 1, som ikke understøttede en virkning i den godkendte indikation.
- Selvom metaanalyserne af Aung *et al.* og den nylige Cochrane-gennemgang omfatter studier med produkter, doser og populationer, der ikke fuldt ud repræsenterer den godkendte indikation sekundær forebyggelse, omfatter alle studier patienter med kardiovaskulær sygdom, og derfor anses resultaterne for at indikere manglende virkning.
- Resultaterne af de fremsendte retrospektive kohortestudier stemmer overens med resultaterne af GISSI-P-studiet, men de rummer en række metodemæssige begrænsninger, der gør det umuligt at drage endelige konklusioner, især manglen på randomisering, udvælgelsesbias og *residual confounding*.
- På grundlag af de samlede data, der er fremkommet efter den oprindelige godkendelse, samt begrænsningerne i GISSI-P-studiet konkluderede CHMP, at virkningen af omega-3-syreethylestere i en dosis på 1 g/dag som sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt ikke er fastslået, og selvom sikkerhedsprofilen for omega-3-syreethylestere er uændret, er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet i denne indikation ikke længere er positivt.
- Følgelig vurderede CHMP, at indikationen "sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt" ved en dosis på 1 g/dag bør slettes fra produktinformationen, ligesom der bør indføres deraf følgende ændringer.

### **CHMP's udtalelse**

CHMP vurderer, jf. ovenstående, at benefit/risk-forholdet for omega-3-syreethylester-holdige lægemidler til oral anvendelse til sekundær forebyggelse efter hjerteinfarkt ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor ændring af markedsføringstilladelseerne.