

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στην πλειονότητα των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχουν εγκριθεί φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων για τη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και για τη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Η αρχική έγκριση για το Omacor (το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς στην ΕΕ) βασίστηκε σε μια ανοιχτή μελέτη (GISSI-P) του 1999. Στην εν λόγω μελέτη διαπιστώθηκε σχετική μείωση του κινδύνου για ένα από τα δύο πρωτεύοντα τελικά σημεία των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων (θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο) της τάξης του 10% με μάλλον χαμηλό βαθμό ακρίβειας (άνω όριο διαστήματος εμπιστοσύνης 0,99), ενώ για το έτερο πρωτεύον τελικό σημείο, περιλαμβανομένου του θανάτου που οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο αντί οποιασδήποτε αιτιολογίας, δεν επιτεύχθηκαν σημαντικά από στατιστική άποψη αποτελέσματα. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες, μεταξύ των οποίων μετα-αναλύσεις^{1,2,3} απέτυχαν να καταδείξουν οφέλη για την εν λόγω πάθηση. Η αρμόδια εθνική αρχή της Σουηδίας θεώρησε ότι υπό το φως των πρόσφατων κλινικών δοκιμών πρέπει να επανεξεταστεί το κλινικό όφελος των προϊόντων που περιέχουν αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων στην πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Οι αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων είναι αιθυλεστέρες πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου με ένα εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και εικοσιδυαεξαενοϊκό οξύ (DHA) σε περιεκτικότητα τουλάχιστον 85% και αναλογία EPA προς DHA μεταξύ 0,9 και 1,5. Τα εν λόγω προϊόντα περιέχουν 18 έως 22 άτομα άνθρακα και μη σταθερό αριθμό διπλών δεσμών, εκ των οποίων ο πρώτος βρίσκεται στη θέση n-3. Αυτός είναι ο λόγος που τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ονομάζονται επίσης n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (n-3 PUFA). Πρόκειται για απαραίτητα λιπαρά οξέα, τα οποία προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής.

Η θεραπευτική δράση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων αποδίδεται στον πιθανό τους ρόλο στην ισορροπία των εικοσανοειδών, στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στις κυτταρικές μεμβράνες. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα αναστέλλουν επίσης τη σύνθεση λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) στο ήπαρ, μειώνοντας τη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η τρέχουσα έγκριση των προϊόντων που περιέχουν αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων για τη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης GISSI-P που πραγματοποιήθηκε το 1999. Στη συγκεκριμένη μελέτη διαπιστώθηκε σχετική μείωση του κινδύνου, της τάξης του 10%, για ένα από τα δύο συμπρωτεύοντα τελικά σημεία των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων με μάλλον χαμηλό βαθμό ακρίβειας (άνω όριο διαστήματος εμπιστοσύνης 0,99), ενώ για το έτερο συμπρωτεύον τελικό σημείο δεν επιτεύχθηκαν σημαντικά, από στατιστική άποψη, αποτελέσματα. Η μελέτη πάσχει από ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς, καθώς πρόκειται για ανοιχτή μελέτη όπου η ομάδα μαρτύρων δεν έλαβε κανένα φάρμακο. Το γεγονός αυτό ενδέχεται να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα. Οι επιφυλάξεις επιτείνονται από το γεγονός ότι οι αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων είχαν περιορισμένη δράση σε σύγκριση με αυτήν της βιταμίνης E, η οποία εξετάστηκε στην ίδια δοκιμή και η οποία δεν θεωρείται επωφελής στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Επιπλέον, είναι αμφίβολο αν τα αποτελέσματα είναι συναφή με το σύγχρονο πρότυπο φροντίδας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο έχει εξελιχθεί κατά πολύ από την εποχή που πραγματοποιήθηκε η

¹ Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012;308(10):1024-1033

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

³ Kwak et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arch Intern Med. 2012 May 12;172(9):686-694

μελέτη, καθώς και με τη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στη μελέτη GISSI-P το πολύ 5% των ασθενών έλαβε θεραπεία μείωσης των επιπέδων λιπιδίων για όλη την περίοδο του πρώτου έτους. Παρόλο που η χρήση στατίνης αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης, το ποσοστό χρήσης ήταν μόλις 28 - 29% στους 6 μήνες και 44 - 46% στους 42 μήνες. Οι βήτα-αναστολείς που ενδείκνυται στους περισσότερους ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου χρησιμοποιήθηκαν μόλις στο 37 - 44% των ασθενών της μελέτης GISSI-P. Επομένως, το πολύ το 1/3 των 11.324 τυχαιοποιημένων ασθενών έλαβε κατάλληλη βασική αγωγή οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και ποσοστό έως 5% για ολόκληρο το πρώτο έτος. Συμπερασματικά, τα στοιχεία της μελέτης GISSI-P που υποστηρίζουν το όφελος των ωμέγα-3 στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε δόση 1 g/ημέρα κρίνονται ανεπαρκή. Η μελέτη πάσχει από μεθοδολογικούς περιορισμούς και τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Στη μελέτη GISSI-P, μείωση αιφνίδιων θανάτων παρατηρήθηκε σε δευτερογενείς αναλύσεις θανατηφόρων συμβάντων με δύο παράγοντες. Ο πρωταρχικός στόχος της δοκιμής OMEGA ήταν να εξεταστεί το ποσοστό των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων μελετώντας έναν από τους μηχανισμούς δράσης (αντιαρρυθμικό) των ωμέγα-3 που διατυπώθηκαν στη μελέτη GISSI-P. Επρόκειτο για μια μεγάλης κλίμακας προοπτική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με πληθυσμό εξαιρετικά αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού-στόχου, καλύπτοντας και τη χρήση βασικής θεραπευτικής φροντίδας. Παρότι η συχνότητα εμφάνισης περιστατικών αιφνίδιου θανάτου ήταν πολύ χαμηλή ώστε να αντληθούν ασφαλή συμπεράσματα, η αναλογία πιθανοτήτων ήταν 1,25 (0,90-1,72) για τη συνολική θνησιμότητα και 1,21 για τα μείζονα καρδιακά συμβάντα (0,96-1,52), οπότε κατά πάσα πιθανότητα το όφελος δεν θα μπορούσε να καταδειχθεί ούτε από μια μεγαλύτερη δοκιμή. Επομένως, τα εν λόγω αποτελέσματα δεν τεκμηριώνουν κάποιο όφελος στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Διατυπώνεται επίσης η άποψη ότι η διάρκεια της δοκιμής OMEGA ήταν πολύ μικρή (12 μήνες) ώστε να παρατηρηθούν οφέλη. Ωστόσο, στη δοκιμή GISSI-P, το όφελος ήταν πιο εμφανές σε πρωιμότερα χρονικά σημεία (<12 μήνες) και δεν αυξήθηκε μεταγενέστερα. Η δοκιμή OMEGA βασίστηκε σε έναν πιο στέρεο και επαρκή σχεδιασμό από αυτόν της μελέτης GISSI-P, στο πλαίσιο της οποίας δεν αναπαράχθηκαν τα ευρήματα της τελευταίας και δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης GISSI-P δεν αναπαράχθηκαν ούτε από άλλες προοπτικές τυχαιοποιημένες δοκιμές που διενεργήθηκαν μετά την αρχική έγκριση (GISSI-HF, μελέτη ORIGIN και SU.FOL.OM3, από το 2003 έως το 2012), ούτε από μετα-αναλύσεις (π.χ. από τους Aung et al. 2018⁴). Παρόλο που οι δόσεις και οι πληθυσμοί στις εν λόγω μελέτες δεν αντιπροσωπεύουν πλήρως την εγκεκριμένη ένδειξη δευτερογενούς πρόληψης, όλες οι μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και, ως εκ τούτου, οι μελέτες αυτές είναι συναφείς με τη χρήση ωμέγα-3 στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όπως και με τη δοκιμή OMEGA, δεν διαπιστώθηκε όφελος για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Αν οι αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων είχαν συναφή αντιαρρυθμική επίδραση, όπως διατυπώθηκε, τότε θα είχαν συναφές όφελος και για τους πληθυσμούς ασθενών με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που μετείχαν στις συγκεκριμένες μελέτες. Καθώς δεν συμβαίνει κάτι τέτοιο, τα ως άνω στοιχεία μπορούν να θεωρηθούν υποστηρικτικά της έλλειψης αποτελεσματικότητας.

Τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων των Aung et al. και της πρόσφατης επισκόπησης Cochrane, καίτοι περιλαμβάνουν δοκιμές με προϊόντα, δοσολογίες και πληθυσμούς που δεν αντιπροσωπεύουν επακριβώς την εγκεκριμένη ένδειξη της δευτερογενούς πρόληψης, θεωρούνται συναφή, δεδομένου ότι σε όλες τις μελέτες μετείχαν ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους. Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ της έλλειψης αποτελεσματικότητας.

⁴ Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar 1;3(3):225-34.

Η CHMP εξέτασε τα αποτελέσματα των 3 υποβληθεισών μελετών κούρτης στις οποίες μετείχαν άτομα που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα των μελετών φαίνεται να συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης GISSI-P. Στις δύο από τις μελέτες (Greene⁵ και Macchia⁶) εξετάστηκε μεγάλο δείγμα συμμετεχόντων, στη δε τρίτη μελέτη η καταγεγραμμένη μείωση του κινδύνου θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν της τάξης του 37% (αναλογία κινδύνου 0,63, διάστημα εμπιστοσύνης 0,56-0,72). Τα αποτελέσματα όμως αυτά πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες υπάρχει κίνδυνος σφάλματος επιλογής, βάσει των αρχικών δεδομένων που υποβλήθηκαν. Για παράδειγμα, στην ανάλυση της αναδρομικής μελέτης κοόρτης Polle (2013)⁷ συμπεριλήφθηκε μόλις το 1% των εξετασθέντων ασθενών που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν έγινε καμία προσπάθεια προσαρμογής των πιθανών διαφορών μεταξύ των κέντρων όσον αφορά τις στρατηγικές και τους στόχους για τη δευτερογενή πρόληψη, προκαλώντας ενδεχομένως συσχετισμούς μεταξύ των κέντρων. Κάποια από τα αποτελέσματα εγείρουν επιφυλάξεις ως προς το αν οι συσχετισμοί που διαπιστώθηκαν αντανακλούν όντως εύλογες από βιολογικής άποψης επιδράσεις ή αν, κατά πάσα πιθανότητα, αντανακλούν σφάλμα επιλογής. Στις εν λόγω αναδρομικές αναλύσεις ο αριθμός των παραμέτρων ήταν περιορισμένος, με αποτέλεσμα να μην επιτρέπουν την πλήρη προσαρμογή των διαφορών στις εικόνες κινδύνου ή να μην αντανακλούν πραγματικές καταστάσεις μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (για παράδειγμα στη μελέτη Macchia δεν αναφέρθηκαν δεδομένα σχετικά με το ιστορικό καπνίσματος, τον ΔΜΣ / την παχυσαρκία και τη σωματική άσκηση). Επομένως, τα αναδρομικά δεδομένα των εν λόγω μελετών δεν επιτρέπουν τη διενέργεια κατάλληλης στατιστικής προσαρμογής για την άρση των επιφυλάξεων. Με δεδομένους τους ως άνω περιορισμούς, τα αποτελέσματα των μελετών κούρτης δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι υπερισχύουν των αποτελεσμάτων των τυχαιοποιημένων δοκιμών που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

Οι μελέτες που εξέτασαν την επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία περιέχουν αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων στις κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες δεν κατέδειξαν κλινικά συναφή αντιαρρυθμική δράση. Στη δοκιμή REDUCE-IT η θεραπεία με Icosapent ethyl 4g/ημέρα συνδέθηκε με αύξηση της νοσηλείας για κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό. Οι μελέτες σε ασθενείς με εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα-απινιδωτή παρουσίασαν μη συνεκτικά αποτελέσματα όσον αφορά την αντιαρρυθμική δράση (Leaf et al.⁸, 2005, Brouwer et al.⁹ 2006, Raitt et al.¹⁰, 2005, Weisman et al.¹¹, 2017).

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP έκρινε ότι τα στοιχεία που υποστηρίζουν την έγκριση των ωμέγα-3 στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πάσχουν από ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς και είναι ανεπαρκή. Η αποτελεσματικότητα για την εν λόγω ένδειξη δεν καταδείχθηκε από μεταγενέστερες και πιο αξιόπιστες κλινικές δοκιμές.

⁵ Greene SJ, Temporelli PL, Campia U, Vaduganathan M, Degli Esposti L, Buda S. Effects of Polyunsaturated Fatty Acid Treatment on Post discharge Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2016 Feb 1; 117(3):340-6.

⁶ Macchia A, Romero M, D'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.

⁷ Poole CD, Halcox JP, Jenkins-Jones S, Carr ES, Schifflers MG, Ray KK, et al. Omega-3 Fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective, matched-cohort study. *Clin Ther.* 2013 Jan; 35(1): 40-51

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

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

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

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

Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι υφιστάμενες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές δεν συνιστούν πλέον τα συμπληρώματα ωμέγα-3 για την εν λόγω ένδειξη.

Στις 10 Οκτωβρίου 2018 συγκλήθηκε, κατόπιν αιτήματος της CHMP, συνεδρίαση της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας για καρδιαγγειακά ζητήματα (SAG CVS). Με βάση τα αποτελέσματα των μέχρι σήμερα διαθέσιμων μελετών, οι εμπειρογνώμονες δεν διαπίστωσαν την ανάγκη συμπερίληψης της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ωμέγα-3 σε δόση 1 g/ημέρα στο πλαίσιο της δευτερογενούς καρδιαγγειακής πρόληψης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεδομένων των επιφυλάξεων σε σχέση με τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (ιδίως τις μελέτες OMEGA και GISSI-P), τις μετα-αναλύσεις και τις αναδρομικές μελέτες κοόρτης.

Όσον αφορά την ασφάλεια, η PRAC έκρινε στην τελευταία ενιαία αξιολόγηση της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (Ιανουάριος 2017) ότι δεν ανέκυψαν ζητήματα ασφάλειας. Σε γενικές γραμμές, μπορεί να θεωρηθεί ότι η εικόνα ασφάλειας φαίνεται επαρκώς χαρακτηρισμένη. Όπως προαναφέρθηκε, στην τελευταία ενιαία αξιολόγηση της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για τους αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων έχει συμπεριληφθεί στους προσδιορισμένους κινδύνους η «αύξηση του χρόνου αιμορραγίας στους ασθενείς με αιμορραγική διάθεση ή στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτικά», καθώς και η «αύξηση των ηπατικών ενζύμων που απαιτεί παρακολούθηση των ασθενών με ηπατικά προβλήματα». Η αύξηση του χρόνου αιμορραγίας ενδέχεται να συνδέεται με ασθενείς των οποίων η πλειονότητα λαμβάνει απλή ή διπλή αντιαίμοπεταλιακή θεραπεία και/ή αντιπηκτικά φάρμακα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή για σχετικές παθήσεις.

Βάσει του συνόλου των δεδομένων που ανέκυψαν μετά την αρχική έγκριση και των σοβαρών περιορισμών της μελέτης GISSI-P, η CHMP έκρινε ότι δεν τεκμηριώνεται η αποτελεσματικότητα της δόσης 1 g/ημέρα για τη δευτερογενή καρδιαγγειακή πρόληψη και, παρόλο που το προφίλ ασφάλειας των αιθυλεστέρων των ωμέγα-3 οξέων παραμένει αμετάβλητο, αποφάνθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για την εν λόγω ένδειξη δεν είναι πλέον θετική.

Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά την έκδοση της γνώμης της CHMP τον Δεκέμβριο του 2018, οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας (KAK) που μετείχαν στη διαδικασία, η BASF AS (εκπροσωπώντας τη Mylan Hrvatska D.O.O, τη BGP Products Ltd, τη Ferrer-Galenica S.A και τη Strides Arcolab International Limited) και η ALFASIGMA S.p.A (για λογαριασμό των 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.) υπέβαλαν αίτημα επανεξέτασης.

Οι λόγοι της επανεξέτασης υποβλήθηκαν από τη BASF AF και την ALFASIGMA S.p.A, εκπροσωπώντας έντεκα KAK. Αμφότερα τα αιτήματα επανεξέτασης περιείχαν τις διαθέσιμες πηγές δεδομένων και την ερμηνεία τους. Οι KAK διαφώνησαν με την CHMP ότι τα αποδεικτικά στοιχεία προς στήριξη της έγκρισης των ωμέγα-3 στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πάσχουν από ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς και ότι είναι ανεπαρκή, καθώς και ως προς το ότι η αποτελεσματικότητα στη συγκεκριμένη ένδειξη δεν καταδείχθηκε από μεταγενέστερες και πιο αξιόπιστες κλινικές δοκιμές.

Οι KAK περιέγραψαν τα αποτελέσματα των διαφόρων τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών για τη στήριξη της ευεργετικής επίδρασης των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ειδικότερα οι δοκιμές GISSI-P και OMEGA, οι οποίες κρίθηκαν ως οι πιο συναφείς, αναλύθηκαν λεπτομερώς από τους KAK.

Σύμφωνα με την άποψη των KAK, η δοκιμή GISSI-P αποτελεί τον βασικό άξονα τεκμηρίωσης υπέρ της χρήσης των ωμέγα -3 λιπαρών οξέων για τη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και αποτελεί μια έγκυρη και εμπεριστατωμένη μελέτη. Ωστόσο, η CHMP εξακολούθησε να θεωρεί ότι τα αποτελέσματα της δοκιμής GISSI-P δεν είναι πειστικά, κρίνοντας ότι η μελέτη πάσχει από αρκετούς περιορισμούς. Η βασική ανησυχία σχετικά με την εν λόγω μελέτη είναι ότι το πρότυπο φροντίδας για τη θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει εξελιχθεί αφότου διενεργήθηκε η δοκιμή GISSI-P,

όπως ειδικότερα η θεραπεία με στατίνη, η θεραπεία με βήτα αποκλειστές και η επεμβατική θεραπεία. Μια άλλη ανησυχία σχετικά με τη συγκεκριμένη μελέτη ήταν ο ανοιχτός σχεδιασμός της και το γεγονός ότι η ομάδα μαρτύρων δεν έλαβε εικονική θεραπεία. Η στατιστική ανάλυση και η ερμηνεία δεν ήταν εμπειριστωμένες βάσει των εν ισχύι προτύπων. Θεωρείται ότι η μελέτη διέθετε συμπρωτεύοντα τελικά σημεία και διενεργήθηκε ιεραρχική ανάλυση πρωτεύοντων και δευτερευόντων τελικών σημείων. Η μελέτη απέτυχε τυπικά επειδή η πρωτεύουσα ανάλυση ενός εκ των συμπρωτεύοντων τελικών σημείων δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Οιαδήποτε άλλη ερμηνεία των πρωτεύοντων τελικών σημείων θα είχε θέσει υπό έλεγχο την πολλαπλότητα, κάτι που δεν ισχύει. Σε ό,τι αφορά τη δοκιμή GISSI-P, δεν διαπιστώθηκαν νέα ζητήματα, με εξαίρεση τη δήλωση των ΚΑΚ ότι οι εκ των υστέρων αναλύσεις που διενεργήθηκαν για τη μελέτη GISSI-P κατέδειξαν ότι η συντρέχουσα θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, βήτα αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και στατίνες δεν μεταβάλλει το θεραπευτικό όφελος του Omacor. Ωστόσο, σε ό,τι αφορά τη θεραπεία με στατίνες, η CHMP απεφάνθη ότι τα υποκείμενα της υποομάδας που μετείχαν στη συγκεκριμένη ανάλυση δεν λάμβαναν τη βέλτιστη θεραπεία με στατίνες. Επιπλέον, παρότι οι εκ των υστέρων αναλύσεις δεν κατέδειξαν ευεργετικές διαφορές με ή χωρίς συντρέχουσα θεραπεία με στατίνες, οι δυνητικές διαφορές δεν μπορούν να αποκλειστούν, καθώς η στατιστική ισχύς της μελέτης ήταν ανεπαρκής για την κατάδειξη των εν λόγω διαφορών. Η τελευταία ανησυχία αφορά επίσης τις εκ των υστέρων αναλύσεις σε ασθενείς με ή χωρίς αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, βήτα αποκλειστές ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ). Ως εκ τούτου, καθώς το πρότυπο φροντίδας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει εξελιχθεί από τότε που διενεργήθηκε η μελέτη GISSI-P, ειδικότερα με τη θεραπεία με στατίνες, βήτα αποκλειστές και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, η βασική ανησυχία εξακολουθεί να υφίσταται. Συναφώς, τα αποτελέσματα της δοκιμής GISSI-P δεν συνάδουν με τα ισχύοντα πρότυπα φροντίδας και, κατ' επέκταση, με την εγκεκριμένη ένδειξη του Omacor «συμπληρωματικά με άλλες συνήθεις θεραπείες (π.χ. στατίνες, αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα, βήτα αποκλειστές, αναστολείς ΜΕΑ)».

Σε ό,τι αφορά τη μελέτη OMEGA, η CHMP έκρινε ότι παρότι η δοκιμή μπορεί να χαρακτηριστεί ανεπαρκής από άποψη στατιστικής ισχύος, αυτό δεν ακυρώνει πλήρως τα αποτελέσματα της μελέτης, σύμφωνα με την άποψη που διατύπωσε η επιστημονική συμβουλευτική ομάδα στις 19 Μαρτίου 2019. Η μελέτη OMEGA έχει αρκετά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τη μελέτη GISSI-P, π.χ. χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου εντός λίγων ημερών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, διπλός τυφλός σχεδιασμός ελεγχόμενος με εικονικό φάρμακο, βέλτιστη βασική αγωγή και έρευνα των τελικών σημείων. Η αναφορά της σχετικής κατευθυντήριας γραμμής «*οι συμπεριληφθείσες κλινικές δοκιμές πρέπει να ελέγχονται για μεγάλο χρονικό διάστημα (συνήθως 12 μήνες ή περισσότερο), να είναι παράλληλες και κατά προτίμηση διπλές τυφλές*» εκ μέρους των ΚΑΚ είναι ορθή. Ωστόσο, η παράβλεψη της διπλής τυφλοποίησης λόγω μη χρήσης συγκριτικής θεραπείας (όπως στην GISSI-P) παραβλέπει μια άλλη σημαντική έννοια των κλινικών δοκιμών, ήτοι τη χρήση (τυφλοποιημένου) συγκριτή για τον έλεγχο των λοιπών επιδράσεων πέραν αυτών του υπό διερεύνηση φαρμάκου, η δε παρέκκλιση από τη συγκεκριμένη αρχή κρίνεται απαραίτητη ή κατάλληλη μόνο «*όταν είναι δύσκολο ή αδύνατον να αποφευχθεί*» (κατευθυντήρια γραμμή E10 της Διεθνούς Διάσκεψης Εναρμόνισης (ICH) για την επιλογή ομάδας ελέγχου (μάρτυρες) στις κλινικές δοκιμές). Στη μελέτη OMEGA μετείχαν περίπου 2000 ασθενείς σε αμφότερα τα σκέλη και αναφέρθηκαν περισσότερα από 300 μείζονα καρδιακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE), περισσότερα στην ομάδα που έλαβε ωμέγα-3 από ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου με αναλογία πιθανοτήτων 1,25 (0,96-1,52). Το στενό διάστημα εμπιστοσύνης αποκλείει οποιοσδήποτε κλινικά σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις. Η συνολική θνησιμότητα ήταν επίσης αριθμητικά μεγαλύτερη στην ομάδα των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, με αναλογία πιθανοτήτων 1,25 (0,90-1,72). Παρά την έλλειψη στατιστικής ισχύος του συγκεκριμένου τελικού σημείου «*αιφνίδιος καρδιακός θάνατος*», η έλλειψη ουσιαστικού οφέλους μπορεί να συναχθεί από την ως άνω δοκιμή με στατιστικά έγκυρο τρόπο, όπως αποδεικνύεται από το στενό διάστημα εμπιστοσύνης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, υπάρχει μόνο 2,5% πιθανότητα η μείωση του σχετικού κινδύνου μείζονων καρδιακών ανεπιθύμητων συμβάντων να υπερβαίνει το 4%.

Παρότι η CHMP θεωρεί ότι οι δοκιμές GISSI-P και OMEGA είναι οι πλέον συναφείς για την αξιολόγηση της επίδρασης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ωμέγα-3 στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, είναι επίσης αποδεκτό ότι οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) που διενεργήθηκαν σε άλλους πληθυσμούς με καρδιαγγειακούς κινδύνους (π.χ. στεφανιαία επαναγγείωση, στηθάγχη, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) είναι εξίσου συναφείς, καθώς η καρδιαγγειακή νόσος θεωρείται μια διαρκής κατάσταση. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που σχετίζεται με τυπική στεφανιαία νόσο (αθηροσκλήρωση) αποτελεί τη συχνότερη αιτία εμφράγματος του μυοκαρδίου. Εκτός από το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σχετίζεται επίσης με ασταθή στηθάγχη. Επιπλέον, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλείται συχνότερα από αθηροσκλήρωση. Συνεπώς, εάν τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι αποτελεσματικά στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, τότε αναμένονται καρδιαγγειακά οφέλη και σε άλλους πληθυσμούς καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. στεφανιαία επαναγγείωση, στηθάγχη, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η CHMP επαναλαμβάνει ότι οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που διενεργήθηκαν για πληθυσμούς με άλλους καρδιαγγειακούς κινδύνους είναι συναφείς για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας (GISSI-HF παρότι οριακή και αβέβαιη) ή την κατάδειξη της ελλιπούς αποτελεσματικότητας (ORIGIN και SU.FOL.OM3) των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων.

Οι πρόσφατα δημοσιευμένες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (ASCEND από τους Bowman et al. 2018¹², VITAL από τους Manson et al. 2019¹³, REDUCE-IT από τους Bhatt et al. 2019¹⁴) δεν παρέχουν αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ωμέγα-3 (1 g ημερησίως) για την υπό εξέταση ένδειξη. Οι μελέτες ASCEND και VITAL δεν κατέδειξαν κάποια επίδραση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στα πρωτεύοντα ή δευτερεύοντα καρδιαγγειακά τελικά σημεία και, κατά συνέπεια, θεωρήθηκαν αρνητικές μελέτες. Τα αποτελέσματα της μελέτης REDUCE-IT κρίνονται περιορισμένης συνάφειας καθώς η ημερήσια δόση ήταν κατά πολύ υψηλότερη από τη δόση στην υπό εξέταση ένδειξη (4 g έναντι 1 g), η δε δραστική ουσία ήταν η icosapent ethyl, ένας εξαιρετικά κεκαθαρμένος αιθυλεστέρας εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA), αντί του μείγματος EPA και DHA. Επιπλέον, ο πληθυσμός που μετείχε στη δοκιμή REDUCE-IT δεν είναι συγκρίσιμος με τον πληθυσμό της δοκιμής GISSI-P και της υπό εξέταση ένδειξης (ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου), καθώς πέραν από τη διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο ή τον διαβήτη και άλλους παράγοντες κινδύνου, οι ασθενείς που μετείχαν στη δοκιμή REDUCE-IT έπασχαν επίσης από υπερτριγλυκεριδαιμία (> 60% των ασθενών είχαν επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG) \geq 200 mg/dL).

Στις τρεις αναδρομικές μελέτες (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) θεωρείται ότι μετείχε επαρκώς μεγάλος πληθυσμός υποκειμένων με διαγνωσμένο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και εξετάστηκε η χρήση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη σχετική δόση του 1 g ημερησίως, με κύριο τελικό σημείο τη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Ωστόσο, παρότι οι αναδρομικές μελέτες κοόρτης φαίνεται να επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα της μελέτης GISSI-P, πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, δεδομένων των γνωστών περιορισμών των αναδρομικών μελετών κοόρτης. Ειδικότερα, ανησυχία εγείρει το σφάλμα επιλογής, καθώς μπορεί να εικαστεί ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα θα συνταγογραφούνται σε ορισμένους ασθενείς (που δεν χρήζουν άμεσα αυστηρής θεραπείας). Η αντιστοιχισμένη με τη χρήση της

¹² Louise Bowman, Marion Mafham, William Stevens, Richard Haynes, Theingi Aung, Fang Chen, Georgina Buck, Rory Collins, and Jane Armitage, The ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.12.006>.

¹³ JoAnn E. Manson, Nancy R. Cook, I-Min Lee, William Christen, Shari S. Bassuk, Samia Mora, Heike Gibson, Christine M. Albert, David Gordon, Trisha Copeland, Denise D'Agostino, Georgina Friedenberg, Claire Ridge, Vadim Bubes, Edward L. Giovannucci, Walter C. Willett, and Julie E. Buring, for the VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403

¹⁴ Deepak L. Bhatt, P. Gabriel Steg, Michael Miller, Eliot A. Brinton, Terry A. Jacobson, Steven B. Ketchum, Ralph T. Doyle, Jr., Rebecca A. Juliano, Lixia Jiao, Craig Granowitz, Jean-Claude Tardif, and Christie M. Ballantyne, for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792

βαθμολογίας τάσεων ήταν ατελής ή δεν πραγματοποιήθηκε καθόλου. Επιπλέον, θα υπάρχει πάντα υπολειμματικό σφάλμα. Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι οι εν λόγω μελέτες είναι μόνο υποστηρικτικές.

Οι υποβληθείσες μετα-αναλύσεις έδειξαν τόσο θετικές όσο και αρνητικές επιδράσεις της θεραπείας με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στις διάφορες μετα-αναλύσεις είναι ετερογενείς ως προς τους πληθυσμούς της μελέτης (π.χ. ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου), τον σχεδιασμό της μελέτης (ανοιχτή ή διπλή τυφλή), την πηγή πρόσληψης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (διατροφική ή φαρμακευτική παρέμβαση), τη δόση και τη σύνθεση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων. Η μετα-ανάλυση με τη χρήση δεδομένων από μεμονωμένους συμμετέχοντες, καθώς και η επιλογή ασθενών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου οι οποίοι έχουν λάβει την ίδια δόση με αυτήν της υπό εξέταση ένδειξης (1 g) θα ήταν πιο κατάλληλες επιλογές. Ως εκ τούτου, η CHMP θεωρεί ότι η εγκυρότητα των μετα-αναλύσεων είναι μάλλον περιορισμένη και ότι οι μετα-αναλύσεις μπορούν να θεωρούνται απλώς ως ενδεικτικές, όχι όμως ως καθοριστικές σε ό,τι αφορά τη δυνητική αποτελεσματικότητα ή την έλλειψη αποτελεσματικότητας των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων. Για τον λόγο αυτό, υπάρχουν τα δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, στις οποίες μετείχε επαρκής αριθμός ασθενών και προέκυψαν ακριβείς εκτιμήσεις σχετικά με την επίδραση της θεραπείας.

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC)/Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (EAS) αποτελούν συστάσεις που διατυπώνονται από διάφορες επιστημονικές ενώσεις σε διαβούλευση με ομάδες δράσης, ομάδες εμπειρογνομόνων ή ομάδες συναίνεσης, με στόχο να βοηθήσουν τους ιατρούς να επιλέγουν τις βέλτιστες στρατηγικές διαχείρισης ξεχωριστά για κάθε ασθενή που πάσχει από συγκεκριμένη πάθηση λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση στην έκβαση και τη σχέση οφέλους-κινδύνου συγκεκριμένων διαγνωστικών ή θεραπευτικών μέσων. Συνεπώς, οι συστάσεις των εν λόγω κατευθυντήριων γραμμών αναπτύσσονται μετά από προσεκτική εξέταση της επιστημονικής και ιατρικής γνώσης και των αποδείξεων που είναι διαθέσιμες κατά την έναρξη ισχύος των κατευθυντήριων γραμμών. Καθώς οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές δεν συνιστούν φαρμακευτικά προϊόντα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, προφανώς θεωρούν μάλλον ασθενή την αποδεικτική ισχύ και την ένταση των συστάσεων της χρήσης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων τόσο σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου όσο και σε ασθενείς με λοιπές καρδιαγγειακές παθήσεις. Επιπλέον, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία δηλώνει ότι η χρήση συμπληρωμάτων ωμέγα-3 λιπαρών οξέων είναι «εύλογη» σε ασθενείς με επικρατούσα στεφανιαία καρδιακή νόσο, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ότι η σύσταση έχει χαμηλή ισχύ (συστάσεις κατηγορίας IIa/IIb). Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, υπάρχουν τα δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών -στις οποίες μετείχε επαρκής αριθμός ασθενών- με ακριβείς εκτιμήσεις σχετικά με την επίδραση της θεραπείας.

Οι ΚΑΚ πρότειναν, στους λόγους επανεξέτασης που υπέβαλαν, τροποποίηση της ένδειξης «για χρήση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ήτοι με διαβήτη τύπου 2, χωρίς οξεία διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, με συστολική δυσλειτουργία (EF < 50%), γνωστή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες καρδιαγγειακές φαρμακευτικές αγωγές που προτείνονται στις κατευθυντήριες γραμμές». Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου με διαβήτη τύπου 2, οι ασθενείς χωρίς οξεία διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία (EF < 50%) έχουν προσδιορισθεί με βάση εκ των υστέρων αναλύσεις υποομάδων που διενεργήθηκαν στο πλαίσιο της GISSI-P, καθώς και ότι οι εν λόγω συγκεκριμένες ομάδες δεν λαμβάνουν θεραπεία με βάση το ισχύον πρότυπο φροντίδας, τα αποτελέσματα των εν λόγω υποομάδων δεν είναι αντιπροσωπευτικά και, ως εκ τούτου δεν υποστηρίζουν την προτεινόμενη ένδειξη. Επιπλέον, η αποδεικτική ισχύς στις εν λόγω εκ των υστέρων αναλύσεις υποομάδων είναι ανεπαρκής. Όσον αφορά την ομάδα υψηλού κινδύνου με γνωστή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες καρδιαγγειακές φαρμακευτικές αγωγές που προτείνονται στις κατευθυντήριες γραμμές, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη στήριξη του οφέλους των αιθυλεστέρων ωμέγα-3 οξέων σε

σύγκριση με άλλες φαρμακολογικές παρεμβάσεις, τα δε αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του Omacor στον συγκεκριμένο πληθυσμό είναι ανεπαρκή. Συνεπώς, η προτεινόμενη τροποποίηση της ένδειξης δεν γίνεται αποδεκτή από τη CHMP.

Στις 19 Μαρτίου 2019 συγκλήθηκε, κατόπιν αιτήματος των ΚΑΚ, δεύτερη συνεδρίαση της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας για καρδιαγγειακά ζητήματα (SAG CVS). Οι απόψεις της επιστημονικής ομάδας διίσταντο: οι περισσότεροι εμπειρογνώμονες θεωρούσαν ότι τα αποδεικτικά στοιχεία της GISSI-P σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της μελέτης OMEGA δεν στηρίζουν τη χρήση των εν λόγω προϊόντων μαζί με το ισχύον πρότυπο θεραπείας για τη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όπως επισήμαναν, η συγκεκριμένη θεραπεία δεν συνιστάται στις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, ορισμένοι εμπειρογνώμονες της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας αποδέχτηκαν τη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ωμέγα-3 για τη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο εκπρόσωπος των ασθενών έκρινε ότι η ύπαρξη αυτών των προϊόντων είναι σημαντική και δεν θα έπρεπε να αποθαρρύνεται η δυνατότητα επιλογής που έχουν οι ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη τη μακρά ιστορία χρήσης των ιχθυελαίων ως συμπληρωματικής θεραπείας και ως διατροφικών συμπληρωμάτων, καθώς δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι τα συμπληρώματα ωμέγα-3 είναι βλαβερά. Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις επιβλαβούς δράσης στο σύνολο των δεδομένων, ωστόσο η ευεργετική επίδραση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μπορεί να αμφισβητηθεί.

Οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές κρίθηκαν πιο συναφείς για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, ειδικότερα τα αποτελέσματα των δοκιμών GISSI-P και OMEGA. Η καταχώριση του Omacor βασίστηκε στη μελέτη GISSI-P. Ωστόσο, τα αποτελέσματά της κρίθηκαν μάλλον ανεπαρκή, καθώς η μελέτη παρουσίαζε μεθοδολογικούς περιορισμούς. Η δοκιμή OMEGA διενεργήθηκε σε ασθενείς με την εγκεκριμένη ένδειξη, ήτοι έμφραγμα του μυοκαρδίου και χρησιμοποιήθηκε η εγκεκριμένη δόση του Omacor (1 g/ημέρα). Παρά την έλλειψη στατιστικής ισχύος για το συγκεκριμένο τελικό σημείο του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, η έλλειψη ουσιαστικού οφέλους μπορεί να εξαχθεί από τη συγκεκριμένη δοκιμή με στατιστικά έγκυρο τρόπο, όπως αποδεικνύεται από το στενό διάστημα εμπιστοσύνης. Η αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην αιτούμενη ένδειξη δεν έχει τεκμηριωθεί ούτε από άλλες συναφείς τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που διενεργήθηκαν σε πληθυσμούς με άλλους καρδιαγγειακούς κινδύνους (π.χ. στεφανιαία επαναγγείωση, στηθάγχη, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο), περιλαμβανομένων των δοκιμών ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND, και VITAL. Τα αποτελέσματα της προσφάτως δημοσιευθείσας δοκιμής REDUCE-IT είναι περιορισμένης συνάφειας καθώς η ημερήσια δόση ήταν πολύ υψηλότερη από τη δόση της υπό εξέταση ένδειξης (4 g έναντι 1 g) και η δραστική ουσία ήταν η icosapent ethyl, ένας εξαιρετικά κεκαθαμένος αιθυλεστέρας εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA), αντί του μείγματος EPA και DHA. Συμπερασματικά, το σύνολο των δεδομένων δεν υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιλαμβανομένων των ασθενών υψηλού κινδύνου.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας ότι

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων για χρήση από το στόμα για δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων αναφορικά με τη χρήση τους στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονται και οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας τόσο γραπτώς όσο

και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, καθώς και το πόρισμα της διαβούλευσης με την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα για καρδιαγγειακά ζητήματα της 10ης Οκτωβρίου 2018. Η CHMP εξέτασε επίσης τους λόγους που υπέβαλλαν οι ΚΑΚ ως βάση για το αίτημα επανεξέτασης της σύστασης της CHMP, καθώς και τις απόψεις της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας για καρδιαγγειακά ζητήματα που συνεδρίασε για δεύτερη φορά στις 19 Μαρτίου 2019.

- Η CHMP έκρινε ότι, παρόλο που η κλινική μελέτη GISSI-P αποτέλεσε τη βάση για την αρχική έγκριση για την ένδειξη της δευτερογενούς πρόληψης, υπό το φως πιο πρόσφατων δεδομένων και πληροφοριών η μελέτη θεωρείται ότι πάσχει από ορισμένους σοβαρούς περιορισμούς οι οποίοι εγείρουν αμφιβολίες για τα αποτελέσματα. Μεταξύ των περιορισμών συγκαταλέγεται ο σχεδιασμός της μελέτης ως ανοιχτού τύπου χωρίς θεραπευτική αγωγή στο σκέλος μαρτύρων της μελέτης, το μικρό μέγεθος της δράσης, η ασυνήθιστη και απρόσμενη παρατήρηση της επίδρασης μόνο στα θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια χωρίς καμία άλλη επίδραση στα μη θανατηφόρα συμβάντα και η ανεπαρκής ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, λιγότερο από το 5% των ασθενών που μετείχαν στη μελέτη έλαβε τη βέλτιστη βασική αγωγή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, γεγονός που θέτει εν αμφιβόλω τα αποτελέσματα με βάση τις ισχύουσες συστάσεις δευτερογενούς θεραπείας.
- Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι τα αποτελέσματα της μελέτης GISSI-P συσχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου, βάσει ενδεχομένως της αντιαρρυθμικής δράσης των ωμέγα-3. Η εν λόγω πιθανή θετική επίδραση στη θνησιμότητα δεν αναπαράχθηκε σε μεταγενέστερες μελέτες, ενώ η αντιαρρυθμική δράση δεν επιβεβαιώθηκε σε μελέτες που εξέτασαν ασθενείς με εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα-απινιδωτή.
- Η μελέτη OMEGA (η οποία διενεργήθηκε το 2010, ήτοι μετά την αρχική έγκριση για την ένδειξη της δευτερογενούς πρόληψης) ήταν μια καλά εκτελεσθείσα διπλή τυφλή δοκιμή με την οποία εξετάστηκε πληθυσμός αντιπροσωπευτικός της ισχύουσας εγκεκριμένης ένδειξης της δευτερογενούς πρόληψης και η οποία έλαβε υπόψη την παροχή της βασικής θεραπευτικής φροντίδας. Παρότι η συχνότητα αιφνίδιου θανάτου ήταν πολύ χαμηλή για να αντληθούν ασφαλή συμπεράσματα, η αναλογία πιθανοτήτων για τα μείζονα καρδιακά συμβάντα και για τη συνολική θνησιμότητα ήταν μεγαλύτερη του 1,21 και 1,25, αντίστοιχα, το δε κάτω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης ήταν περίπου 1 και δεν συνηγορεί υπέρ της δράσης για την εγκεκριμένη ένδειξη.
- Παρόλο που οι μετα-αναλύσεις των Aung et al. και η πρόσφατη επισκόπηση Cochrane περιλαμβάνουν δοκιμές με προϊόντα, δοσολογίες και πληθυσμούς που δεν αντιπροσωπεύουν επακριβώς την εγκεκριμένη ένδειξη της δευτερογενούς πρόληψης, σε όλες τις μελέτες μετείχαν ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους και, επομένως, τα αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ της έλλειψης αποτελεσματικότητας.
- Ενώ τα αποτελέσματα των υποβληθεισών αναδρομικών μελετών κοόρτης φαίνεται να συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης GISSI-P, πάσχουν από μεθοδολογικούς περιορισμούς που δεν επιτρέπουν την άντληση αδιαμφισβήτητων συμπερασμάτων, οι οποίοι συνίστανται ιδίως στην έλλειψη τυχαιοποίησης, σε σφάλμα επιλογής και σε εκκρεμότητες σχετικά με την επίδραση.
- Βάσει του συνόλου των δεδομένων που ανέκυψαν μετά την αρχική έγκριση και των περιορισμών της μελέτης GISSI-P, η CHMP έκρινε ότι δεν τεκμηριώνεται η αποτελεσματικότητα της δόσης 1 g/ημέρα στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και, παρότι το προφίλ ασφάλειας των αιθυλεστέρων των ωμέγα-3 οξέων παραμένει αμετάβλητο, αποφάνθηκε ότι η σχέση οφέλους κινδύνου για την εν λόγω ένδειξη δεν είναι πλέον θετική.

- Συνεπώς, η CHMP έκρινε ότι η ένδειξη «Δευτερογενής πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου» σε δόση 1 g/ημέρα πρέπει να διαγραφεί και να γίνουν οι επακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος.

Γνώμη της CHMP

Συνεπώς, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αιθυλεστέρες των ωμέγα-3 οξέων για χρήση από το στόμα στη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας.