

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los medicamentos que contienen ésteres etílicos de los ácidos omega 3 están aprobados en la mayoría de los Estados miembros de la Unión Europea para la prevención secundaria después del infarto de miocardio (IM) y para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

La aprobación original de Omacor (el medicamento de referencia en la UE) se basó en un estudio abierto (GISSI-P) de 1999. En este estudio se observó una reducción del riesgo relativo de uno de los dos criterios principales de valoración de complicaciones cardíacas graves-MACE (muerte, IM no mortal e ictus no mortal) del 10 % con una precisión relativamente baja (IC superior: 0,99), mientras que para el otro criterio principal de valoración, que incluía la mortalidad de origen cardiovascular (CV), en lugar de la mortalidad global, no se alcanzó la significación estadística. Sin embargo, estudios posteriores, incluidos metaanálisis^{1,2,3}, no han demostrado un efecto beneficioso en esta enfermedad. La autoridad nacional competente sueca consideró que, a la luz de los ensayos clínicos recientes, debía volver a evaluarse el beneficio clínico de los ésteres etílicos de los ácidos omega 3 en la prevención después de un IM.

Los ésteres etílicos de los ácidos omega 3 son ésteres etílicos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga con un ácido eicosapentaenoico (EPA), un contenido de ácido docosahexaenoico (DHA) no inferior al 85 % y una proporción EPA-DHA de 0,9 a 1,5. Estos productos contienen entre 18 y 22 átomos de carbono y un número variable de enlaces dobles, el primero de los cuales se encuentra en la posición n-3. Por consiguiente, los ácidos grasos omega 3 también se denominan ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA n-3). Son ácidos grasos esenciales y deben obtenerse de la dieta.

El efecto terapéutico de los ácidos grasos omega 3 se ha atribuido a su posible participación en el equilibrio de eicosanoides, el metabolismo lipídico y las membranas celulares. También inhiben la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que reduce las concentraciones de triglicéridos.

Resumen general de la evaluación científica

La aprobación actual de los medicamentos que contienen ésteres etílicos de los ácidos omega 3 para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio se basa en los resultados del estudio GISSI-P, realizado en 1999. En este estudio se observó una reducción del riesgo relativo de uno de los dos criterios principales de valoración de complicaciones cardíacas graves (MACE) del 10 % con una precisión relativamente baja (IC superior: 0,99) y el segundo criterio principal de valoración no logró demostrar un resultado significativo. El estudio adolece de algunas limitaciones metodológicas; fue un estudio abierto en el que el grupo de control no recibió la medicación del estudio, lo que podría haber influido en los resultados. Esta cuestión se pone de relieve en el hecho de que los ésteres etílicos de los ácidos omega 3 tuvieron un efecto escaso en comparación con el grupo que recibió vitamina E en el mismo ensayo. La vitamina E no se considera beneficiosa en la profilaxis de los episodios cardiovasculares.

Además, cabe cuestionarse si los resultados son relevantes en el contexto del tratamiento de referencia actual para el IM, que ha evolucionado sustancialmente desde el momento en que se realizó el estudio, y de la prevención secundaria de la ECV. En el estudio GISSI-P, como mucho el 5 % de los

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

pacientes recibió tratamiento hipolipemiente durante todo el periodo del primer año. Aunque el uso de estatinas aumentó durante el estudio, fue solo del 28-29 % a los 6 meses y del 44-46 % a los 42 meses. Los betabloqueantes que están indicados en la mayoría de los pacientes después de un IM solo se utilizaron en el 37-44 % de los casos en el GISSI-P. Por consiguiente, como máximo un tercio de los 11 324 pacientes aleatorizados recibieron la medicación basal adecuada en algún momento durante el primer año y no más del 5 % durante todo el primer año. En conclusión, el nivel de evidencia obtenido en el ensayo GISSI-P para apoyar un efecto beneficioso de los omega 3 en la dosis de 1 g/día para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio es débil. Este estudio adolece de algunas limitaciones metodológicas y los resultados deben interpretarse con precaución.

En el estudio GISSI-P se observó una reducción de los episodios de muerte súbita en los análisis bilaterales secundarios de los episodios mortales. El objetivo principal del ensayo OMEGA era estudiar la tasa de muerte súbita de origen cardíaco mediante la evaluación de uno de los mecanismos de acción propuestos (antiarrítmico) de los omega 3 en el estudio GISSI-P. El ensayo OMEGA fue un gran estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado en el que se incluyó una población altamente representativa de la población destinataria, incluido el uso del tratamiento de referencia. Aunque la incidencia de muerte súbita podría haber sido demasiado baja para extraer conclusiones firmes, la OR fue de 1,25 (0,90-1,72) para la mortalidad total y de 1,21 para las complicaciones cardíacas graves MACE (0,96-1,52), por lo que se considera improbable que se hubiera podido demostrar un efecto beneficioso con un ensayo más extenso. Por consiguiente, estos resultados no respaldan un efecto en la prevención secundaria después de un IM. También se ha argumentado que el ensayo OMEGA tuvo una duración demasiado breve (12 meses) para observar efectos beneficiosos. Sin embargo, en el estudio GISSI-P, el efecto más pronunciado se observó en los puntos temporales iniciales (< 12 meses) sin ningún incremento posterior. El ensayo OMEGA se basó en un diseño más robusto y adecuado que el GISSI-P. No reprodujo estos resultados y no demostró eficacia en esta indicación.

Además, los resultados del estudio GISSI-P tampoco pudieron reproducirse en otros ensayos aleatorizados prospectivos realizados después de la aprobación original (GISSI-HF, estudio ORIGIN y SU.FOL.OM3, realizados entre 2003 y 2012) ni en metanálisis (p. ej., Aung et al. 2018⁴). Aunque las dosis y las poblaciones de estos estudios no representan plenamente la indicación aprobada para la prevención secundaria, todos los estudios incluyen pacientes con enfermedad cardiovascular y, por tanto, estos estudios son relevantes en el contexto de la prevención secundaria después de un IM con ácido omega 3. Al igual que en el ensayo OMEGA, se observó una falta de efecto en esta indicación. Si existiera un efecto antiarrítmico beneficioso relevante de los ésteres etílicos de los ácidos omega 3, como se ha afirmado, también debería haber sido relevante para las poblaciones de pacientes con mayor riesgo cardiovascular incluidas en estos estudios. Dado que no fue así, puede considerarse que estos datos respaldan la falta de eficacia.

Pese a que incluyen ensayos con productos, dosis y poblaciones que no representan exactamente la indicación aprobada de prevención secundaria, los resultados de los metaanálisis de Aung et al. y la reciente revisión Cochrane se consideran relevantes, ya que todos los estudios incluyen pacientes con enfermedad cardiovascular y, por tanto, respaldan la falta de eficacia.

El CHMP examinó los resultados de los 3 estudios de cohorte presentados, en los que se incluyeron sujetos que habían sufrido un IM, que parecen coincidir con los resultados del estudio GISSI-P. Dos de los estudios (Greene⁵ y Macchia⁶) incluyeron un gran número de sujetos y, en el segundo de ellos, la

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.

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.

reducción del riesgo documentada de mortalidad global fue del 37 % (RR: 0,63, IC: 0,56-0,72). No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela. Todos estos estudios entrañan el riesgo de un sesgo selectivo, respaldado por los datos basales aportados, por ejemplo, en el estudio de cohortes retrospectivo de Polle (2013)⁷, en el que solo se incluyó en el análisis al 1 % de los pacientes con IM previo sometidos a las evaluaciones de selección. No se ha intentado hacer ajustes respecto a las posibles diferencias entre los centros por lo que se refiere a estrategias y ambición para la prevención secundaria, lo que probablemente crea correlaciones dentro de los centros. Algunos de los resultados plantean dudas sobre si las asociaciones observadas reflejan realmente efectos biológicamente verosímiles o si con mayor probabilidad son el reflejo de un problema de sesgo selectivo. En estos análisis retrospectivos solo se disponía de una cantidad limitada de parámetros. Dichos parámetros no eran lo suficientemente ricos como para permitir un ajuste completo de las diferencias en los perfiles de riesgo ni para reflejar situaciones reales posteriores a un IM (p. ej., en el estudio de Macchia no se comunicaron datos sobre antecedentes de tabaquismo, IMC/obesidad, ejercicio físico). Por tanto, los datos retrospectivos de estos estudios no permitieron un ajuste estadístico adecuado con respecto a variables de confusión. Basándose en estas limitaciones, no se considera que los resultados de los estudios de cohortes anulen los resultados de los ensayos aleatorizados mencionados anteriormente.

Los estudios que investigaron el efecto de los medicamentos que contienen ésteres etílicos de los ácidos omega 3 sobre las arritmias auriculares y ventriculares no demostraron una eficacia antiarrítmica clínicamente relevante. El tratamiento con 4 g/día de etilo de icosapento se asoció a un aumento de las hospitalizaciones por fibrilación auricular o aleteo auricular en el ensayo REDUCE-IT. Los estudios realizados en pacientes con desfibrilador cardioversor implantable (DCI) revelaron resultados contradictorios en cuanto a eficacia antiarrítmica (Leaf et al.⁸, 2005; Brouwer et al.⁹, 2006, Raitt et al.¹⁰, 2005; Weisman et al.¹¹, 2017).

A la vista de todos los datos disponibles, el CHMP consideró que las pruebas que respaldaban la autorización de los omega 3 en la prevención secundaria después de un IM adolecían de algunas limitaciones metodológicas y eran débiles. La eficacia en esta indicación no quedó demostrada en ensayos clínicos posteriores y más sólidos.

También hay que señalar que las directrices europeas actuales ya no recomiendan los suplementos con omega 3 en esta indicación.

A petición del CHMP, se convocó una reunión del subgrupo de enfermedades cardiovasculares (CVS) del Grupo de Asesoramiento Científico (SAG) el 10 de octubre de 2018. A tenor de los resultados de los estudios disponibles en la actualidad, los expertos consideran que no hay lugar para el tratamiento con medicamentos que contienen omega 3 en una dosis de 1 g/día en el contexto de la prevención cardiovascular secundaria después de un IM, teniendo en cuenta las consideraciones relacionadas con

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, 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.

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

los ECA (sobre todo los estudios OMEGA y GISSI-P), los metaanálisis y los estudios de cohortes retrospectivos.

Con respecto a la seguridad, el PRAC concluyó en el último PSUSA (enero de 2017) que no había surgido ningún problema de seguridad nuevo. En general, puede concluirse que el perfil de seguridad parece bien caracterizado. Como se ha comentado anteriormente, en el último PSUSA de los ésteres etílicos de los ácidos grasos omega 3, se incluyeron como riesgos identificados el «aumento del tiempo de hemorragia en pacientes con diátesis hemorrágica o en tratamiento con anticoagulantes» y el «aumento de las enzimas hepáticas con necesidad de vigilancia en pacientes hepáticos». El aumento del tiempo de hemorragia puede ser importante en los pacientes que han sufrido un IM, la mayoría de los cuales reciben tratamiento antiagregante plaquetario simple o doble y/o anticoagulantes después del IM o por enfermedades asociadas.

Basándose en la totalidad de los datos obtenidos después de la aprobación original y en las graves limitaciones del ensayo GISSI-P, el CHMP concluyó que no se ha establecido la eficacia en la prevención cardiovascular secundaria con la dosis de 1 g/día; y si bien el perfil de seguridad de los ésteres etílicos de los ácidos grasos omega 3 no se ha modificado, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio en esta indicación ya no es favorable.

Procedimiento de revisión

Tras la adopción del dictamen del CHMP en diciembre de 2018, se recibió una solicitud de revisión por parte de los TAC implicados en el procedimiento, BASF AS (en representación de Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A y Strides Arcolab International Limited) y ALFASIGMA S.p.A (en representación de 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.).

BASF AF y ALFASIGMA S.p.A., en representación de once TAC, presentaron los motivos para solicitar la revisión. En ambas presentaciones se comentaron tanto las fuentes de datos disponibles como su interpretación. Los TAC no compartían la opinión del CHMP de que las pruebas que respaldaron la autorización de los omega 3 en la prevención secundaria del IM adolecían de algunas limitaciones metodológicas y eran débiles, y que la eficacia en esta indicación no había quedado demostrada en ensayos clínicos posteriores y más sólidos.

Los TAC han descrito los resultados de diferentes EAC para respaldar el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega 3 en la prevención secundaria después de un IM. En particular, los TAC analizaron en profundidad los estudios GISSI-P y OMEGA, que se consideraban los más relevantes.

En opinión de los TAC, el ensayo GISSI-P constituía la base de los datos favorables al uso de ácidos grasos omega 3 en la prevención secundaria después de un IM y es un estudio válido y sólido. Sin embargo, el CHMP seguía considerando que los resultados del ensayo GISSI-P no eran concluyentes, ya que el estudio adolece de diversas limitaciones. La principal preocupación de este estudio es que el tratamiento de referencia del IM ha evolucionado desde el resultado del ensayo GISSI-P, en concreto, con las estatinas, los betabloqueantes y el tratamiento invasivo. Otro problema de este estudio fue su diseño abierto y que el grupo de control no recibió tratamiento con placebo. El análisis estadístico y la interpretación no fueron sólidos de acuerdo con las normas actuales. Se considera que el estudio presentaba varios criterios de valoración principales y análisis jerárquicos de los criterios de valoración principales y secundarios. El estudio fracasó formalmente porque el análisis principal de uno de los criterios de valoración principales no mostró una diferencia estadísticamente significativa. Con cualquier otra interpretación sobre los criterios de valoración principales, debería haberse controlado la multiplicidad, cosa que no sucedió. Con respecto al ensayo GISSI-P, no se han identificado nuevos problemas, con la excepción de la declaración de los TAC en el sentido de que los análisis a posteriori realizados con los datos del GISSI-P demostraron que el tratamiento concomitante con antiagregantes

plaquetarios, betabloqueantes, inhibidores IECA y estatinas no altera la ventaja terapéutica de Omacor. Sin embargo, con respecto al tratamiento con estatinas, el CHMP concluyó que los sujetos de este análisis de subgrupos no recibían un tratamiento óptimo con estatinas. Además, aunque este análisis a posteriori no reveló diferencias en los beneficios con o sin tratamiento concomitante con estatinas, no pudo descartarse que hubiera diferencias, ya que el estudio carecía de potencia estadística suficiente para demostrar tales diferencias. Esta última preocupación también se aplica a los análisis a posteriori en pacientes con o sin tratamiento con antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes o inhibidores IECA. Por consiguiente, subsiste la preocupación fundamental de que el tratamiento de referencia después de un IM se ha intensificado desde el momento del estudio GISSI-P, en particular con las estatinas, los betabloqueantes y la ICP. En este sentido, los resultados del ensayo GISSI-P no concuerdan con el tratamiento de referencia actual y, por tanto, con la indicación aprobada de Omacor «en combinación con los tratamientos de referencia (incluyendo estatinas, medicamentos antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores IECA)».

En relación con el estudio OMEGA, el CHMP señaló que, aunque se podría considerar que el ensayo carecía de potencia, esto no invalida totalmente los resultados del estudio, lo que coincide con la opinión del SAG de 19 de marzo de 2019. El estudio OMEGA tiene varios puntos fuertes en comparación con el estudio GISSI-P, por ejemplo, la administración del fármaco del estudio pocos días después de un IM, un diseño doble ciego y controlado con placebo, un tratamiento basal óptimo y los criterios de valoración investigados. La cita de los TAC de la directriz de interés «*los ensayos clínicos incluidos deben ser controlados a largo plazo (habitualmente 12 meses o más), con grupos paralelos y preferiblemente doble ciego*» es correcta. Sin embargo, cuando se prescinde del diseño doble ciego al no utilizar ningún tratamiento como comparador (como en el estudio GISSI-P), se prescinde de otro concepto importante en los ensayos clínicos, es decir, el uso de un comparador (enmascarado) a fin de controlar los demás efectos aparte del fármaco en investigación, y la desviación de este principio solo es necesaria o adecuada «*cuando es difícil o imposible de evitar*» (directriz E10 de la ICH sobre la elección del grupo de control en ensayos clínicos). En el estudio OMEGA participaron cerca de 2 000 pacientes en ambos grupos y se notificaron más de 300 complicaciones cardíacas graves, más en el grupo de omega 3 que en el de placebo, OR: 1,25 (0,96-1,52). El estrecho intervalo de confianza excluye cualquier efecto beneficioso clínicamente relevante. La mortalidad total también fue numéricamente mayor en el grupo tratado con ácidos grasos omega 3. OR: 1,25 (0,90-1,72). A pesar de la falta de potencia estadística para el criterio de valoración específico de «muerte súbita de origen cardíaco», puede concluirse de forma estadísticamente válida que este ensayo carece de efectos beneficiosos sustanciales, como ponen de relieve los estrechos intervalos de confianza. Según los resultados, solo hay una probabilidad del 2,5 % de que la reducción del riesgo relativo de complicaciones cardíacas graves supere el 4 %.

Aunque el CHMP considera que los ensayos GISSI-P y OMEGA son los más relevantes para evaluar el efecto de los productos que contienen omega 3 en la prevención secundaria después de un IM, también se reconoce que los ECA (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) realizados en otras poblaciones de riesgo CV (p. ej., revascularización coronaria, angina de pecho, ictus isquémico) son asimismo relevantes, ya que las enfermedades CV siguen considerándose un proceso continuo. El síndrome coronario agudo (SCA) asociado a la enfermedad coronaria típica (aterosclerosis) es la causa más frecuente del IM. Además de IM, el SCA también está asociado a angina inestable. Además, el ictus isquémico también está causado con mucha frecuencia por la aterosclerosis. Por consiguiente, si los ácidos grasos omega 3 son eficaces para reducir los episodios cardiovasculares después de un IM, cabe prever efectos beneficiosos cardiovasculares en otras poblaciones de riesgo CV (p. ej., revascularización coronaria, angina de pecho, ictus isquémico). Basándose en lo anterior, el CHMP recuerda que los ECA realizados en otras poblaciones de riesgo CV son relevantes para respaldar la eficacia (GISSI-HF, aunque los resultados fueron dudosos y no concluyentes) o la falta de eficacia

(ORIGIN y SU.FOL.OM3) de los ácidos grasos omega 3 en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

Los ECA publicados recientemente (ASCEND de Bowman et al. 2018¹², VITAL de Manson et al. 2019¹³, REDUCE-IT de Bhatt et al. 2019¹⁴) no aportan pruebas de la eficacia de administrar omega 3 (1 g al día) para la indicación que se está revisando. Los estudios ASCEND y VITAL no mostraron ningún efecto de los ácidos grasos omega 3 en los criterios de valoración cardiovasculares principales o secundarios y, por tanto, se consideraron estudios negativos. Los resultados del estudio REDUCE-IT tienen un interés limitado porque la dosis diaria fue mucho mayor que la dosis para la indicación objeto de revisión (4 g frente a 1 g) y el principio activo fue el etilo de icosapento, un éster etílico de EPA muy purificado, en lugar de una mezcla de EPA y DHA. Además, la población incluida en el ensayo REDUCE-IT no es comparable con la población del ensayo GISSI-P ni con la indicación en revisión (pacientes con antecedentes de IM), ya que además de enfermedad cardiovascular establecida o diabetes y otros factores de riesgo, los pacientes del ensayo REDUCE-IT también presentaban hipertrigliceridemia (> 60 % de los pacientes tenían niveles de TG \geq 200 mg/dl)

Se considera que los tres estudios retrospectivos (Poole et al. 2013, Greene et al. 2016, Macchia et al. 2013) tenían poblaciones suficientemente grandes de sujetos diagnosticados de IM agudo y estudiaron los ácidos grasos omega 3 en la dosis relevante de 1 g al día, siendo la mortalidad global el criterio de valoración principal. Sin embargo, aunque los estudios de cohortes retrospectivos parecen confirmar los resultados del estudio GISSI-P, estos resultados deben interpretarse con precaución dadas las limitaciones conocidas de los estudios de cohortes retrospectivos. El sesgo de selección es especialmente preocupante, ya que cabe prever que se recetarán ácidos grasos omega 3 a determinados pacientes (que no necesitan un tratamiento estricto de inmediato). La armonización de las puntuaciones de propensión fue incompleta o incluso ni siquiera se intentó. Además, siempre habrá un sesgo residual. Por consiguiente, se considera que estos estudios son solo de apoyo.

Los metanálisis presentados demostraron efectos tanto positivos como negativos del tratamiento con ácidos grasos omega 3 en el riesgo de episodios cardiovasculares. Los estudios incluidos en los diferentes metaanálisis son heterogéneos en cuanto a la población del estudio (p. ej., pacientes con o sin antecedentes de enfermedad cardiovascular), el diseño del estudio (abierto o doble ciego), la fuente de ácidos grasos omega 3 (intervención dietética o farmacológica), la dosis y la composición del ácido graso omega 3. Hubiera resultado más apropiado un metaanálisis con datos de participantes individuales (DPI), seleccionando a pacientes con antecedentes de IM y tratados con la misma dosis que la propuesta para la indicación objeto de revisión (1 g). Por consiguiente, el CHMP considera que la validez de los metanálisis es relativamente limitada y que los metaanálisis solo pueden interpretarse como indicativos, pero no concluyentes, de la posible eficacia o la falta de eficacia de los ácidos grasos omega 3 para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares. Por esto, se dispone de datos de ECA que incluyeron un número suficiente de pacientes y que permitieron hacer estimaciones del efecto del tratamiento con una precisión suficiente.

Las directrices de la ESC/EAS son recomendaciones formuladas por diversas sociedades tras consultar a grupos de trabajo, grupos de expertos o grupos de consenso, con el fin de ayudar a los médicos a

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 Friedenber, 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

elegir las mejores estrategias de tratamiento para un paciente concreto con una enfermedad determinada teniendo en cuenta la repercusión en el resultado y la relación entre ventajas y riesgos de medios diagnósticos o terapéuticos concretos. Por consiguiente, las recomendaciones de estas directrices se formulan tras valorar detenidamente los conocimientos científicos y médicos y las pruebas disponibles en el momento de su entrada en vigor. Dado que las directrices europeas no recomiendan los medicamentos que contienen ácidos grasos omega 3, al parecer consideran bastante débiles el nivel de evidencia y la solidez de la recomendación de los ácidos grasos omega 3 en la prevención de episodios cardiovasculares tanto en pacientes que han sufrido un IM como en pacientes con otras enfermedades CV. Además, la Asociación Estadounidense de Cardiología afirma que el uso de suplementos con ácidos grasos omega 3 es «razonable» en los pacientes con una enfermedad cardíaca coronaria prevalente, como el IM, un indicio de que la solidez de la recomendación es, por tanto, baja (recomendación de clase IIa/IIb). Como ya se ha señalado anteriormente, se dispone de datos de ECA que incluyeron un número suficiente de pacientes y que permitieron hacer estimaciones sobre el efecto del tratamiento con una precisión suficiente.

Los TAC propusieron, dentro de sus motivos para la revisión, una modificación de la indicación de uso en pacientes de alto riesgo, es decir, diabetes de tipo II, sin ICP aguda después del IM, deterioro de la función sistólica (FE < 50 %) o intolerancia conocida a uno o más medicamentos cardiovasculares recomendados por las directrices. Teniendo en cuenta que los grupos de alto riesgo de pacientes con diabetes de tipo II, los pacientes sin ICP aguda después del IM y los pacientes con alteración de la función sistólica (FE < 50 %) se han identificado basándose en análisis de subgrupos a posteriori realizados con los datos del GISSI-P y que estos grupos específicos no se tratan con arreglo a la asistencia habitual actual, los resultados de estos subgrupos no son representativos y, por tanto, no respaldan la indicación propuesta. Además, el nivel de evidencia en estos análisis de subgrupos a posteriori no es sólido. Con respecto al grupo de alto riesgo de intolerancia conocida a uno o más medicamentos cardiovasculares recomendados por las directrices, no se dispone de datos que confirmen un mejor cumplimiento de los ésteres etílicos del ácido omega 3 en comparación con otras intervenciones farmacológicas, y no se dispone de pruebas de la eficacia de Omacor en esta población específica. Por consiguiente, el CHMP no acepta la modificación propuesta de la indicación.

A petición de los TAC, se convocó una segunda reunión del subgrupo de enfermedades cardiovasculares (CVS) del Grupo de Asesoramiento Científico (SAG) el 19 de marzo de 2019. La opinión del grupo estaba dividida: la mayoría de los expertos creían que el nivel de evidencia del GISSI-P, junto con los resultados del OMEGA, no apoya el uso de estos productos en la prevención secundaria del IM en combinación con el tratamiento de referencia actual. Señalaron que este tratamiento no está recomendado en las directrices actuales para la prevención de la ECV de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis. Sin embargo, algunos expertos del SAG consideran que los medicamentos que contienen omega 3 tienen un lugar en la prevención secundaria del IM. El representante de los pacientes consideró que era útil disponer de estos productos y no se debía rechazar este aspecto de la elección de los pacientes dada la larga historia del uso de los aceites de pescado en la medicina complementaria y como suplementos dietéticos, sobre todo porque no había indicios de daños con los suplementos con omega 3. Los expertos coincidieron en que la totalidad de los datos no muestran señales de daños, pero que el efecto beneficioso de los omega 3 es cuestionable.

Los ensayos controlados y aleatorizados se consideraron los más útiles para evaluar la eficacia de los ácidos grasos omega 3, en particular, los resultados de los ensayos GISSI-P y OMEGA. El registro de Omacor se basó en el estudio GISSI-P; sin embargo, los resultados del estudio GISSI-P se consideran bastante débiles, ya que el estudio adolece de limitaciones metodológicas. El ensayo OMEGA se llevó a cabo en pacientes con la indicación aprobada, es decir, IM, y utilizó la dosis aprobada de Omacor (1 g/día). A pesar de la falta de potencia estadística para el criterio de valoración específico de

«muerte súbita de origen cardíaco», puede concluirse de forma estadísticamente válida que este ensayo carece de efectos beneficiosos sustanciales, como demuestran los estrechos intervalos de confianza. La eficacia de los ácidos grasos omega 3 en la indicación solicitada tampoco ha quedado demostrada en otros ECA relevantes realizados en otras poblaciones de riesgo CV (p. ej., revascularización coronaria, angina de pecho, ictus isquémico), como ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND y VITAL. Los resultados del ensayo REDUCE-IT recién publicado tienen un interés limitado porque la dosis diaria fue mucho mayor que la dosis para la indicación objeto de revisión (4 g frente a 1 g) y el principio activo fue el etilo de icosapento, un éster etílico de EPA muy purificado, en lugar de una mezcla de EPA y DHA. En conclusión, la totalidad de los datos no respalda la eficacia de los ácidos grasos omega 3 en la prevención después de un infarto de miocardio, incluidos los pacientes de alto riesgo.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE relativa a los medicamentos que contienen ésteres etílicos de los ácidos omega 3 por vía oral para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio.
- El CHMP examinó la totalidad de los datos presentados sobre los medicamentos que contienen ésteres etílicos de los ácidos omega 3 en relación con su uso en la prevención secundaria después de un infarto de miocardio. Estos datos englobaron las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización por escrito y durante las alegaciones verbales, así como el resultado de la consulta con el Grupo de Asesoramiento Científico en Enfermedades Cardiovasculares el 10 de octubre de 2018. El CHMP también examinó los motivos presentados por los TAC en los que fundamentó su solicitud de revisión de la recomendación del CHMP, así como las opiniones de una segunda reunión del Grupo de Asesoramiento Científico en Enfermedades Cardiovasculares celebrada el 19 de marzo de 2019.
- El CHMP consideró que, aunque se reconoce que el ensayo clínico GISSI-P fue la base para la aprobación original de la indicación de prevención secundaria, a la luz de los datos y la información más recientes, se considera que este estudio presenta algunas limitaciones graves que plantean dudas sobre los resultados. Estas limitaciones comprenden el diseño abierto del estudio sin medicación del estudio en el grupo de control, la pequeña magnitud del efecto, la observación poco común e inesperada de un efecto en los episodios cardiovasculares mortales únicamente en ausencia de efectos sobre los episodios no mortales y la escasa precisión de los resultados. Además, menos del 5 % de los pacientes incluidos en este estudio recibieron un tratamiento basal óptimo durante todo el periodo del estudio, lo que cuestiona los resultados en el contexto de las recomendaciones actuales sobre tratamiento secundario.
- Se ha planteado la hipótesis de que los resultados del ensayo GISSI-P obedecieron a una reducción del riesgo de muerte súbita, basada posiblemente en un efecto antiarrítmico de los omega 3. Este posible efecto positivo sobre la mortalidad no se ha reproducido en ensayos posteriores y el efecto antiarrítmico no se ha confirmado en ensayos en los que se examinaron pacientes con DCI.
- El ensayo OMEGA (realizado en 2010 tras la aprobación original de la indicación de prevención secundaria) fue un ensayo doble ciego bien realizado en el que se evaluó una población muy representativa de la indicación de prevención secundaria aprobada actualmente, incluido el uso del tratamiento de referencia. Aunque la incidencia de muerte súbita podría haber sido

demasiado baja para extraer conclusiones firmes, la OR de complicaciones cardíacas graves (MACE) y de mortalidad total fue superior a 1,21 y 1,25, respectivamente, y el IC inferior cercano a 1 no respaldó un efecto en la indicación aprobada.

- Aunque los metanálisis de Aung et al. y la reciente revisión Cochrane incluyen ensayos con productos, dosis y poblaciones que no representan exactamente la indicación aprobada de prevención secundaria, todos los estudios incluyen pacientes con enfermedad cardiovascular y, por consiguiente, se considera que los resultados respaldan la falta de eficacia.
- Pese a que los resultados de los estudios de cohortes retrospectivos presentados parecían estar en consonancia con los del estudio GISSI-P, adolecían de limitaciones metodológicas que impiden extraer conclusiones definitivas, en particular, la falta de aleatorización, el sesgo de selección y los factores de confusión residual.
- Basándose en la totalidad de los datos obtenidos después de la aprobación original y en las limitaciones del ensayo GISSI-P, el CHMP concluyó que no se ha establecido la eficacia en la prevención secundaria después de un infarto de miocardio con la dosis de 1 g/día; y aunque el perfil de seguridad de los ésteres etílicos de los ácidos grasos omega 3 no ha variado, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio en esta indicación ya no es favorable.
- En consecuencia, el CHMP consideró que debía eliminarse la indicación «Prevención secundaria después de un infarto de miocardio» con la dosis de 1 g/día, e introducirse los cambios adicionales consiguientes en la información sobre el producto.

Dictamen del CHMP

En consecuencia, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen ésteres etílicos de los ácidos omega 3 por vía oral en la prevención secundaria después de un infarto de miocardio no es favorable.

Por consiguiente, de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomienda la modificación de las autorizaciones de comercialización.