

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Lijekovi koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina odobreni su u većini država članica Europske unije za sekundarnu prevenciju nakon infarkta miokarda (IM) te u liječenju hipertrigliceridemije.

Prvobitno odobrenje lijeka Omacor (referentni lijek u Europskoj uniji) temeljilo se na otvorenom ispitivanju (GISSI-P) iz 1999. godine. U tom je ispitivanju zabilježeno smanjenje relativnog rizika od 10 % u jednoj od dvije mjere primarnog ishoda velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (MACE) (smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda) uz prilično slabu preciznost (gornja granica intervala pouzdanosti od 0,99), dok za ostale mjere primarnog ishoda, uključujući kardiovaskularnu smrt umjesto one bilo kojeg uzroka, statistička značajnost nije dostignuta. Međutim, kasnija ispitivanja, uključujući metaanalize<sup>1,2,3</sup>, nisu uspjela pokazati koristan učinak u liječenju ove bolesti. Švedsko nadležno nacionalno tijelo smatralo je da je u svjetlu novijih kliničkih ispitivanja potrebno ponovno procijeniti kliničku korist lijekova koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina za prevenciju nakon infarkta miokarda.

Etilni esteri omega-3 kiselina etilni su esteri dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina koji sadrže eikosapentaenoatnu kiselinu (EPA) i dokosaheksaenoatnu kiselinu (DHA) u količini ne manjoj od 85 % s omjerom kiselina EPA i DHA od 0,9 do 1,5. Ovi lijekovi sadrže od 18 do 22 atoma ugljika i različit broj dvostrukih veza, od kojih je prvi u položaju n-3. Stoga se omega-3 masne kiseline nazivaju i n-3 polinezasićene masne kiseline (n-3 PUFA). One su esencijalne masne kiseline i moraju se dobiti iz prehrane.

Terapijski učinak omega-3 masnih kiselina pripisuje se njihovom mogućem djelovanju na ravnotežu eikosanoida, metabolizam lipida i stanične membrane. One također inhibiraju sintezu lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) u jetri, što smanjuje koncentracije triglicerida.

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Sadašnje odobrenje za primjenu lijekova koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina u sekundarnoj prevenciji nakon infarkta miokarda temelji se na rezultatima ispitivanja GISSI-P provedenog 1999. godine. U ovom je ispitivanju zabilježeno relativno smanjenje rizika u jednoj od dvije mjere koprimarnog ishoda MACE od 10 % s prilično slabom preciznošću (gornja granica intervala pouzdanosti 0,99), dok druga mjera koprimarnog ishoda nije uspjela pokazati značajan rezultat. Ispitivanje uključuje neka metodološka ograničenja – radilo se o otvorenom ispitivanju u kojem kontrolna skupina nije primala ispitivani lijek, što je možda utjecalo na rezultate. Tome se dodaje i činjenica da je učinak etilnih estera omega-3 kiselina bio mali u usporedbi sa skupinom koja je u istom ispitivanju primala vitamin E. Smatra se da vitamin E nije koristan u profilaksi kardiovaskularnih događaja.

Nadalje, postavlja se pitanje jesu li rezultati relevantni u kontekstu sada važeće standardne skrbi infarkta miokarda koja se značajno razvila od vremena provedbe ispitivanja i sekundarne prevencije kardiovaskularne bolesti. U ispitivanju GISSI-P, najviše 5 % bolesnika primalo je terapiju za snižavanje lipida tijekom cijele prve godine. Iako se uporaba statina povećala tijekom ispitivanja, iznosila je samo 28 – 29 % nakon 6 mjeseci i 44 – 46 % nakon 42 mjeseca. Beta-blokatori, koji su indicirani u većine bolesnika nakon infarkta miokarda, primjenjivani su u ispitivanju GISSI-P u svega 37 – 44 % bolesnika. Dakle, od 11 324 randomizirana bolesnika, odgovarajuće osnovne lijekove primalo je u

<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

nekom trenutku tijekom prve godine najviše oko 1/3 bolesnika i ne više od 5 % bolesnika tijekom cijele prve godine. Konačno, dokazi koji proizlaze iz ispitivanja GISSI-P i podržavaju koristan učinak omega-3 za sekundarnu prevenciju nakon infarkta miokarda u dozi od 1 g na dan, slabe su razine. Ovo ispitivanje ima određena metodološka ograničenja pa rezultate treba tumačiti s oprezom.

U ispitivanju GISSI-P, u sekundarnim dvosmjernim analizama smrtnih ishoda opaženo je smanjenje broja iznenadnih smrtnih slučajeva. Primarni cilj ispitivanja OMEGA bilo je ispitati stopu iznenadne srčane smrti testiranjem jednog od pretpostavljenih mehanizama djelovanja (antiaritmičko) Omega-3 u ispitivanju GISSI-P. Ispitivanje OMEGA bilo je veliko prospektivno, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje koje je obuhvatilo populaciju visoko reprezentativnu za ciljnu populaciju, uključujući liječenje standardnom skrbi. Iako je incidencija iznenadne smrti možda bila preniska da bi se došlo do čvrstih zaključaka, omjer izgleda (OR) iznosio je 1,25 (0,90 – 1,72) za ukupnu smrtnost i 1,21 za MACE (0,96 – 1,52), tako da se smatra malo vjerojatnim da bi se koristan učinak pokazao u većem ispitivanju. Stoga ti rezultati ne podržavaju učinak u sekundarnoj prevenciji nakon infarkta miokarda. Također se tvrdilo da je ispitivanje OMEGA trajalo prekratko (12 mjeseci) da bi se uočili korisni učinci. Međutim, u ispitivanju GISSI-P, učinak je bio najizraženiji u početnim vremenskim točkama (< 12 mjeseci), a kasnije se nije povećavao. Ispitivanje OMEGA bilo je robusnijeg i primjerenijeg nacrta nego ispitivanje GISSI-P. Ono nije ponovilo te rezultate i nije pokazalo djelotvornost u ovoj indikaciji.

Osim toga, rezultati ispitivanja GISSI-P nisu mogli biti ponovljeni ni drugim prospektivnim randomiziranim ispitivanjima provedenima nakon prvobitnog odobrenja (ispitivanja GISSI-HF, ORIGIN i SU.FOL.OM3 provedena su između 2003. i 2012. godine), kao ni metaanalizama (npr. one koju su proveli Aung et al. 2018.<sup>4</sup> godine). Iako doze i populacije u ovim ispitivanjima ne opisuju u potpunosti odobrenu indikaciju sekundarne prevencije, sva ispitivanja uključuju bolesnike s kardiovaskularnim bolestima; stoga su ova ispitivanja relevantna u kontekstu primjene omega-3 za sekundarnu prevenciju nakon infarkta miokarda. Slično kao i u ispitivanju OMEGA, opažen je nedostatak učinka u ovoj indikaciji. Da je ustanovljen relevantan koristan antiaritmički učinak etilnih estera omega-3 kiselina, kao što je navedeno, taj bi učinak bio relevantan i za populacije bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom koje su bile uključene u ova ispitivanja. Budući da to nije bio slučaj, može se smatrati da ta ispitivanja govore u prilog nedostatku djelotvornosti.

Rezultati metaanaliza koje su proveli Aung et al. te pregled novije Cochraneove baze podataka, iako se odnose na ispitivanja u kojima lijekovi, doze i populacije nisu točno reprezentativni za indikaciju sekundarne prevencije, smatraju se važnima jer sva ispitivanja uključuju bolesnike s kardiovaskularnim bolestima i stoga podržavaju nedostatak djelotvornosti.

CHMP je pregledao dostavljene rezultate za 3 podnesena kohortna ispitivanja, uključujući ispitanike koji su imali infarkt miokarda, i izgleda da su oni u skladu s rezultatima ispitivanja GISSI-P. Dva ispitivanja (Greene<sup>5</sup> i Macchia<sup>6</sup>) uključivala su veliki broj ispitanika, a za drugo od njih dokumentirano je smanjenje rizika od smrtnosti svih uzroka od 37 % (RR 0,63 CI 0,56 – 0,72). Ove rezultate ipak treba tumačiti s oprezom. Sva ova ispitivanja nose rizik od pristranog izbora ispitanika, što podupiru i osnovni podatci iz npr. retrospektivnog kohortnog Polleovog ispitivanja (2013.)<sup>7</sup> u kojem je od bolesnika na probiru, u analizu bio uključen samo 1 % bolesnika nakon infarkta miokarda. Nije bilo

<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'Ettorre 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

pokušaja da se moguće razlike između centara u pogledu strategija i ambicija za sekundarnu prevenciju prilagode, što bi vjerojatno dovelo do povezanosti unutar centara. Neki od rezultata dovode u sumnju pokazuju li opažene povezanosti stvarno biološki prihvatljive učinke ili, vjerojatnije, odražavaju problem pristranog izbora ispitanika. Za ove retrospektivne analize bio je dostupan samo ograničeni broj parametara, a oni nisu bili dovoljno izdašni da bi omogućili potpuno usklađivanje razlika u profilima rizika ili odrazili stvarni život u situacijama nakon infarkta miokarda (npr. podatci o povijesti pušenja, indeksu tjelesne mase / pretilosti, tjelesnoj aktivnosti nisu zabilježeni u Macchiaovom ispitivanju). Prema tome, retrospektivni podatci u ovim ispitivanjima nisu omogućili odgovarajuću statističku prilagodbu u pogledu zbunjujuće varijable. Na temelju ovih ograničenja, smatra se da rezultati kohortnih ispitivanja ne nadjačavaju rezultate navedenih randomiziranih ispitivanja.

Ispitivanja koja su istraživala učinak lijekova koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina na atrijske i ventrikularne aritmije nisu pokazala klinički relevantnu djelotvornost protiv aritmija. U ispitivanju REDUCE-IT liječenje ikosapent etilom, u dozi od 4 g dnevno, bilo je povezano s većim brojem hospitalizacija zbog fibrilacije atrijske ili nepravilnog ritma. Ispitivanja provedena u bolesnika s ugradbenim kardioverterskim defibrilatorom (ICD) pokazala su nedosljedne rezultate u pogledu djelotvornosti protiv aritmija (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).

S obzirom na sve dostupne podatke, CHMP je smatrao da su dokazi koji podupiru odobrenje omega-3 za sekundarnu prevenciju nakon infarkta miokarda imali stanovita metodološka ograničenja i da su bili slabe razine. Djelotvornost u ovoj indikaciji nije dokazana u kasnijim i robusnijim kliničkim ispitivanjima.

Također, treba napomenuti da sadašnje europske smjernice više ne preporučuju nadomjestak omega-3 u ovoj indikaciji.

Na zahtjev CHMP-a, 10. listopada 2018. održan je sastanak Znanstvene savjetodavne skupine za kardiovaskularna pitanja (SAG CVS). Na temelju rezultata danas dostupnih ispitivanja te s obzirom na razmatranja o randomiziranim kliničkim ispitivanjima (posebice ispitivanjima OMEGA i GISSI-P), metaanalizu i retrospektivna kohortna ispitivanja, stručnjaci su zaključili da terapija lijekovima koji sadrže omega-3 u dozi od 1 g na dan nije prikladna u kontekstu sekundarne kardiovaskularne prevencije nakon infarkta miokarda.

S obzirom na sigurnost, u posljednjem postupku PSUSA (siječanj 2017.) Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) zaključio je da se nisu pojavila nova pitanja sigurnosti. Općenito se može zaključiti da se sigurnosni profil čini dobro opisanim. Prema gore navedenom, u posljednjem postupku PSUSA za etilne estere omega-3 kiselina, kao prepoznati rizici uključeni su „produljenje vremena krvarenja u bolesnika s hemoragijskom dijatezom ili tijekom liječenja antikoagulansima“ i „povišenje jetrenih enzima koje zahtijeva praćenje bolesnika s bolestima jetre“. Produljeno vrijeme krvarenja može biti relevantno za bolesnike nakon infarkta miokarda, od kojih većina prima jednostruku ili dvostruku terapiju antitromboticima i/ili antikoagulansima nakon infarkta miokarda ili za srodne bolesti.

---

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

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

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

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

Na temelju ukupnih podataka koji su se pojavili nakon prvobitnog odobrenja, kao i ozbiljnih ograničenja ispitivanja GISSI-P, CHMP je zaključio da djelotvornost nije utvrđena u sekundarnoj kardiovaskularnoj prevenciji u dozi od 1 g na dan. Budući da je, uz sve to, sigurnosni profil etilnih estera omega-3 kiselina ostao nepromijenjen, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za ovu indikaciju više nije povoljan.

### **Postupak preispitivanja**

Nakon prihvaćanja mišljenja CHMP-a u prosincu 2018., zahtjev za preispitivanje mišljenja uputili su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet uključeni u postupak: BASF AS (predstavlja tvrtke Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A i Strides Arcolab International Limited) i ALFASIGMA S.p.A (u ime 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.).

Razloge za preispitivanje mišljenja dostavile su tvrtke BASF AF i ALFASIGMA S.p.A kao predstavnice jedanaestero nositelja odobrenja za stavljanje u promet. U oba zahtjeva razmatraju se dostupni izvori podataka i njihovo tumačenje. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet nisu se složili s CHMP-om da dokaz na koji se oslanja dano odobrenje za primjenu omega-3 u sekundarnoj prevenciji nakon infarkta miokarda ima stanovita metodološka ograničenja, da je dokaz slab i da djelotvornost u toj indikaciji nije dokazana kasnijim robusnijim kliničkim ispitivanjima.

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet opisali su rezultate različitih randomiziranih kliničkih ispitivanja kako bi potkrijepili koristan učinak omega-3 masnih kiselina u sekundarnoj prevenciji nakon infarkta miokarda. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet osobito su opsežno razmatrali ispitivanja GISSI-P i OMEGA, koja su se smatrala najvažnijima.

Prema mišljenju nositelja odobrenja, ispitivanje GISSI-P glavno je uporište dokaza u prilog primjene omega-3 masnih kiselina za sekundarnu prevenciju nakon infarkta miokarda, a to je valjano i robusno ispitivanje. Međutim, CHMP je ipak smatrao da rezultati ispitivanja GISSI-P nisu omogućili donošenje zaključaka jer ispitivanje ima nekoliko ograničenja. Ključno sporno pitanje u odnosu na to ispitivanje bio je razvoj standardne skrbi za liječenje infarkta miokarda koji je uslijedio nakon rezultata ispitivanja GISSI-P, posebice terapija statinima, terapija beta-blokatorima i invazivno liječenje. Drugo pitanje povezano s tim ispitivanjem bilo je to što je ono otvorenog nacrta te kontrolna skupina nije primala placebo. Prema sadašnjim standardima, statistička analiza i tumačenje rezultata nisu bili robusni. Smatra se da je ispitivanje imalo koprimaryne ishode i hijerarhijske analize primarnih i sekundarnih ishoda. Ispitivanje formalno nije uspjelo jer primarna analiza jedne od mjera koprimarynih ishoda nije pokazala statistički značajnu razliku. Uz bilo koje drugo tumačenje mjera primarnih ishoda, mnogostrukost je trebala biti kontrolirana, a to nije bio slučaj. U pogledu ispitivanja GISSI-P, nisu ustanovljena nova sporna pitanja, osim tvrdnje nositelja odobrenja da su *post hoc* analize provedene za ispitivanje GISSI-P pokazale da istodobno liječenje antitromboticima, beta-blokatorima, ACE inhibitorima i statinima nije promijenilo terapijsku dobrobit lijeka Omacor. Međutim, za terapiju statinima CHMP je zaključio da ispitanici u toj analiziranoj podskupini nisu primali optimalnu terapiju statinima. Nadalje, iako ta *post hoc* analiza nije pokazala razlike u dobrobiti lijeka uz istodobnu terapiju statinima ili bez nje, potencijalne razlike ne mogu se isključiti jer je ispitivanje bilo premale snage da takve razlike pokaže. To pitanje odnosi se i na *post hoc* analize podataka bolesnika koji su primali ili nisu primali antitrombotike, beta-blokatore ili ACE inhibitore. Prema tome, i dalje kao ključno pitanje ostaje to što se od vremena kad je provedeno ispitivanje GISSI-P standardna skrb bolesnika nakon infarkta miokarda pojačala, a posebice terapija statinima, beta-blokatorima i perkutana koronarna intervencija. U tom smislu, rezultati ispitivanja GISSI-P nisu u skladu sa sada važećom standardnom skrbi, a time ni s odobrenom indikacijom za Omacor „osim druge standardne terapije (npr. statini, antitrombotici, beta-blokatori, ACE inhibitori)“.

U pogledu ispitivanja OMEGA, CHMP smatra da iako se može smatrati da je ispitivanje male statističke snage dokaza, rezultati ispitivanja nisu potpuno nevažeci, što je u skladu s mišljenjem Znanstvene savjetodavne skupine od 19. ožujka 2019. Ispitivanje OMEGA ima nekoliko jakih strana u usporedbi s ispitivanjem GISSI-P, npr. primjena ispitivanog lijeka u roku od nekoliko dana od infarkta miokarda, nacrt dvostruko slijepog ispitivanja kontroliranog placebo, optimalna osnovna terapija i ispitivane mjere ishoda. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet točno navode da prema relevantnoj smjernici „uključena klinička ispitivanja moraju biti dugoročno kontrolirana (obično 12 mjeseci ili dulje), usporedna i po mogućnosti dvostruko slijepa”. Međutim, zanemarivanjem potrebe da ispitivanje bude dvostruko slijepo i nepostojanjem terapije usporednim lijekom (kao u ispitivanju GISSI-P), zanemaruje se još jedan važan koncept u kliničkim ispitivanjima, tj. primjena (maskiranog) usporednog lijeka kako bi se kontrolirali i drugi učinci osim onih ispitivanog lijeka, a odstupanje od tog načela potrebno je ili prikladno samo onda „kada je to teško ili nemoguće izbjeći” (smjernica E10 ICH o izboru kontrolne skupine u kliničkim ispitivanjima). Ispitivanje OMEGA uključivalo je gotovo 2 000 bolesnika u obje skupine i zabilježeno je više od 300 MACE događaja, s tim da je broj slučajeva u skupini koja je primala omega-3 bio veći nego u onoj koja je primala placebo, omjer rizika 1,25 (0,96 – 1,52). Uzak interval pouzdanosti isključuje sve klinički važne korisne učinke. Ukupna smrtnost također je bila brojčano veća u skupini koja je primala omega-3 masne kiseline, omjer rizika 1,25 (0,90 – 1,72). Iako mjera ishoda „iznenadna srčana smrt” nije imala statističku snagu, iz ovog se ispitivanja na statistički valjani način može zaključiti o nedostatku stvarne dobrobiti, kao što to dokazuju uski intervali pouzdanosti. Prema rezultatima, samo je 2,5 % izgleda da smanjenje relativnog rizika za MACE premaši 4 %.

Iako CHMP smatra da su ispitivanja GISSI-P i OMEGA najvažnija za procjenu učinka lijekova koji sadrže omega-3 za sekundarnu prevenciju nakon infarkta miokarda, također je potvrđeno da su važna i randomizirana klinička ispitivanja (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) provedena u populacijama s drugim kardiovaskularnim rizikom (npr. koronarna revaskularizacija, angina pektoris, ishemijski moždani udar) jer se kardiovaskularna bolest i dalje smatra kontinuumom. Akutni koronarni sindrom, povezan s tipičnom bolešću koronarnih arterija (ateroskleroza), najčešći je uzrok infarkta miokarda. Osim s infarktomiokarda, akutni koronarni sindrom povezan je s nestabilnom anginom pektoris. Nadalje, ishemijski moždani udar također je najčešće prouzročen aterosklerozom. Stoga se, ako omega-3 masne kiseline učinkovito smanjuju kardiovaskularne događaje nakon infarkta miokarda, korisni kardiovaskularni učinci mogu očekivati i u populacijama s drugim kardiovaskularnim rizikom (npr. koronarna revaskularizacija, angina pektoris, ishemijski moždani udar). Na temelju navedenog, CHMP ponavlja da su randomizirana klinička ispitivanja provedena u populacijama s drugim kardiovaskularnim rizikom, važna kao potvrda djelotvornosti (ispitivanje GISSI-HF, iako granično i ne omogućuje donošenje zaključaka) ili nedostatka djelotvornosti (ispitivanja ORIGIN i SU.FOL.OM3) omega-3 kiselina za sekundarnu prevenciju kardiovaskularne bolesti.

Novija objavljena randomizirana klinička ispitivanja (ASCEND autora Bowman et al. 2018<sup>12</sup>, VITAL autora Manson et al. 2019<sup>13</sup>, REDUCE-IT autora Bhatt et al. 2019<sup>14</sup>) ne pružaju dokaze o djelotvornosti primjene omega-3 (1 g dnevno) za indikaciju koja se razmatra. Ispitivanja ASCEND i VITAL nisu pokazala učinak omega-3 masnih kiselina na mjere primarnog i sekundarnog kardiovaskularnog ishoda

<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

i zbog toga se smatraju negativnim ispitivanjima. Rezultati ispitivanja REDUCE-IT ograničene su važnosti jer je dnevna doza bila mnogo viša od one za razmatranu indikaciju (4 g naspram 1 g), a djelatna je tvar bila ikosapent etil, visoko pročišćen EPA etilni ester umjesto mješavine kiselina EPA i DHA. Osim toga, populacija uključena u ispitivanje REDUCE-IT nije usporediva s populacijom iz ispitivanja GISSI-P i indikacijom koja se razmatra (bolesnici s infarktom miokarda u povijesti bolesti) jer su bolesnici u ispitivanju REDUCE-IT, osim ustanovljene kardiovaskularne bolesti ili dijabetesa i drugih čimbenika rizika, imali i hipertrigliceridemiju (> 60% bolesnika imalo je razine triglicerida  $\geq 200$  mg/dl).

Za tri retrospektivna ispitivanja (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) smatra se da su obuhvatila dovoljno velike populacije ispitanika kojima je dijagnosticiran akutni infarkt miokarda, kojima su ispitivane omega-3 masne kiseline davane u relevantnoj dozi od 1 g dnevno, a glavna mjera ishoda bila je smrtnost svih uzroka. Međutim, iako se čini da retrospektivna kohortna ispitivanja potvrđuju rezultate ispitivanja GISSI-P, s obzirom na poznata ograničenja takvih ispitivanja rezultate treba tumačiti s oprezom. Posebno je zabrinjavajući otklon zbog pristranog izbora ispitanika, jer se može predvidjeti da će omega-3 masne kiseline biti propisivane određenim bolesnicima (kojima nije odmah potrebno strogo određeno liječenje). Uparivanje prema sklonosti (eng. „propensity score matching“) nije bilo potpuno ili se čak nije ni pokušavalo provesti. Nadalje, rezidualni otklon uvijek će biti prisutan. Stoga se smatra da su ta ispitivanja samo potporna.

Provedene metaanalize pokazale su da terapija omega-3 masnim kiselinama ima i pozitivne i negativne učinke na rizik od kardiovaskularnih događaja. Ispitivanja za koja su provedene različite metaanalize heterogena su s obzirom na ispitivanu populaciju (npr. bolesnici s kardiovaskularnom bolesti u povijesti bolesti ili bez nje), nacrt ispitivanja (otvoreno ili dvostruko slijepo), izvor unosa omega-3 masne kiseline (prehrana ili lijek), doza i sastav omega-3 masne kiseline. Bila bi prikladnija metaanaliza podataka pojedinačnih ispitanika izborom bolesnika s infarktom miokarda u povijesti bolesti i liječenih dozom jednakom onoj određenoj za indikaciju koja se razmatra (1 g). Stoga CHMP smatra da je valjanost metaanaliza prilično ograničena i da se metaanalize mogu tumačiti samo kao indikativne ali ne i konačne u pogledu potencijalne djelotvornosti ili nedostatka djelotvornosti omega-3 masnih kiselina za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja. U tom smislu, dostupni su podatci randomiziranih kliničkih ispitivanja u koja je bio uključen dovoljno veliki broj bolesnika, a dobivene procjene učinka liječenja zadovoljavajuće su preciznosti.

Smjernice Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu (ESC/EAS) preporuke su različitih stručnih udruženja izrađene u konzultaciji s radnim skupinama, skupinama stručnjaka ili panela za postizanje konsenzusa, s namjerom da se liječnicima pomogne u izboru najboljih strategija liječenja svakog pojedinog bolesnika s tom bolešću, vodeći računa o utjecaju na ishod kao i o omjeru koristi i rizika određenih dijagnostičkih ili terapijskih načina. Stoga su preporuke sadržane u tim smjernicama rezultat pažljivog razmatranja znanstvenih i medicinskih saznanja i dokaza, dostupnih u trenutku stupanja smjernica na snagu. Budući da europske smjernice ne preporučuju lijekove koji sadrže omega-3 masne kiseline, očigledno smatraju da su razina dokaza i snaga preporuke za primjenu omega-3 masnih kiselina u prevenciji kardiovaskularnih događaja u bolesnika nakon infarkta miokarda kao i u bolesnika s drugim kardiovaskularnim bolestima, prilično slabe. Nadalje, Američko udruženje za bolesti srca navodi da je uzimanje dodataka prehrani s omega-3 masnim kiselinama „opravdano“ u bolesnika u kojih prevladava koronarna bolest srca kao što je infarkt miokarda, što ukazuje na to da je snaga preporuke mala (preporuka klase IIa/IIb). Kao što je prethodno navedeno, dostupni su podatci randomiziranih kliničkih ispitivanja u koja je bio uključen dovoljno veliki broj bolesnika, a dobivene procjene učinka liječenja zadovoljavajuće su preciznosti.

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet predložili su, u razlozima za preispitivanje mišljenja, promjenu indikacije za upotrebu u visokorizičnih bolesnika, tj. bolesnika s dijabetesom tipa 2, bez akutne perkutane koronarne intervencije nakon infarkta miokarda, s oštećenom sistoličkom funkcijom

(EF < 50 %), poznatom netolerancijom jednog ili više kardiovaskularnih lijekova preporučenih u smjernicama. Uzevši u obzir da su na temelju *post hoc* analiza podskupina provedenih za ispitivanje GISSI-P ustanovljene visokorizične skupine bolesnika s dijabetesom tipa 2, bolesnici kojima nije bila provedena akutna koronarna intervencija nakon infarkta miokarda i bolesnici s oštećenom sistoličkom funkcijom (EF < 50 %), i da te specifične skupine nisu liječene prema sada važećoj standardnoj skrbi, rezultati za te podskupine nisu reprezentativni i stoga ne mogu potkrijepiti predloženu indikaciju. Osim toga, te *post hoc* analize podskupina nisu pokazale snažnu razinu dokaza. U pogledu visokorizičnih skupina za koje je poznata netolerancija jednog ili više kardiovaskularnih lijekova preporučenih u smjernicama, nema podataka koji u većoj mjeri potkrepljuju primjenu etilnih estera omega-3 kiselina u usporedbi s drugim farmakološkim intervencijama i dokaz djelotvornosti lijeka Omacor u ovoj specifičnoj populaciji nedostaje. Stoga CHMP smatra da predložena promjena indikacije nije prihvatljiva.

Na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet dogovoren je drugi sastanak Znanstvene savjetodavne skupine za kardiovaskularna pitanja (SAG CVS) 19. ožujka 2019. Mišljenje Skupine bilo je podijeljeno: većina stručnjaka smatrala je da razina dokaza iz ispitivanja GISSI-P zajedno s rezultatima ispitivanja OMEGA, ne podupiru primjenu ovih lijekova u sekundarnoj prevenciji nakon infarkta miokarda uz sadašnju standardnu skrb. Napomenuli su da se takvo liječenje ne preporučuje u važećim smjernicama za sprječavanje kardiovaskularne bolesti Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu. Ipak, neki stručnjaci iz Znanstvene savjetodavne skupine smatrali su da i za lijekove koji sadrže omega-3 ima mjesta u terapiji sekundarne prevencije nakon infarkta miokarda. Mišljenje predstavnika bolesnika bilo je da te lijekove vrijedi imati na raspolaganju, i da ne treba obeshrabriti taj aspekt bolesnikova izbora uzimajući u obzir dugu povijest ribljeg ulja kao pomoćnog lijeka i dodatka prehrani, a osobito zato što nema dokaza da je dodavanje omega-3 škodljivo. Stručnjaci su se složili da u ukupnim podacima nema znaka škodljivosti, ali je koristan učinak omega-3 masnih kiselina možda upitan.

Randomizirana kontrolirana ispitivanja smatrala su se najznačajnija za procjenu djelotvornosti omega-3 masnih kiselina, a osobito rezultati ispitivanja GISSI-P i OMEGA. Registracija lijeka Omacor temeljila se na ispitivanju GISSI-P, međutim, rezultati tog ispitivanja smatraju se prilično slabe snage dokaza zbog metodoloških ograničenja ispitivanja. Ispitivanje OMEGA provedeno je u bolesnika s odobrenom indikacijom, tj. infarkt miokarda i uz primjenu odobrene doze lijeka Omacor (1 g dnevno). Iako specifična mjera ishoda „iznenadna srčana smrt“ nije imala statističku snagu, iz ovog se ispitivanja na statistički valjani način može zaključiti o nedostatku stvarne dobrobiti, kao što to dokazuju uski intervali pouzdanosti. Djelotvornost omega-3 masnih kiselina u spornoj indikaciji nisu dokazala ni druga relevantna randomizirana kontrolirana ispitivanja provedena u populacijama s drugim kardiovaskularnim rizikom (npr. koronarna revaskularizacija, angina pectoris, ishemijski moždani udar), uključujući ispitivanja ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND i VITAL. Rezultati nedavno objavljenog ispitivanja REDUCE-IT ograničenog su značaja jer je dnevna doza mnogo viša od one za razmatranu indikaciju (4 g naspram 1 g), a djelatna je tvar bila ikosapent etil, visoko pročišćen EPA etilni ester umjesto mješavine kiselina EPA i DHA. Kao zaključak, ukupni podatci ne podupiru djelotvornost omega-3 masnih kiselina u prevenciji nakon infarkta miokarda, uključujući visokorizične bolesnike.

### **Obrazloženje mišljenja CHMP-a**

Budući da:

- Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) razmotrio je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina za peroralnu primjenu u sekundarnoj prevenciji nakon infarkta miokarda.
- CHMP je razmotrio sve podatke dostavljene za lijekove koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina u pogledu njihove primjene u sekundarnoj prevenciji nakon infarkta miokarda. To je



uključivalo odgovore nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, dostavljene u pisanom obliku i iznesene tijekom usmenog obrazloženja, kao i rezultat konzultacija sa Znanstvenom savjetodavnom skupinom za kardiovaskularna pitanja 10. listopada 2018. CHMP je također razmotrio razloge koje su dostavili nositelji odobrenja kao temelj zahtjeva za preispitivanje preporuka CHMP-a kao i mišljenja Znanstvene savjetodavne skupine iznesena na drugom sastanku 19. ožujka 2019.

- CHMP smatra da, iako je priznato da je kliničko ispitivanje GISSI-P bilo osnova za prvobitno davanje odobrenja u indikaciji sekundarne prevencije, u svjetlu novijih podataka i informacija smatra se da ispitivanje ima stanovita ozbiljna ograničenja koja rezultate dovode u sumnju. Ta se ograničenja odnose na nacrt otvorenog ispitivanja bez ispitivanog lijeka u kontrolnoj skupini, mali opseg učinka, neobično i neočekivano opažanje učinka samo u slučaju smrtonosnih kardiovaskularnih događaja, a nepostojanje učinka u slučaju događaja koji nisu smrtonosni te lošu preciznost rezultata. Nadalje, manje od 5 % bolesnika uključenih u ovo ispitivanje primalo je optimalnu osnovnu terapiju tijekom cijelog razdoblja ispitivanja, što dovodi u pitanje rezultate u kontekstu trenutačno važećih preporuka za sekundarnu terapiju.
- Pretpostavlja se da su rezultati GISSI-P ispitivanja bili potaknuti smanjenim rizikom od iznenadne smrti, koji su se potencijalno temeljili na antiaritmičkom učinku omega-3. Ovaj potencijalni pozitivni učinak na smrtnost nije ponovljen u kasnijim ispitivanjima, a antiaritmički učinak nije potvrđen u ispitivanjima koja su obuhvaćala bolesnike s ugradbenim kardioverterskim defibrilatorom.
- Ispitivanje OMEGA (provedeno 2010. godine nakon prvobitnog odobrenja indikacije sekundarne prevencije) bilo je dobro provedeno, dvostruko slijepo ispitivanje u kojem se procjenjivala populacija koja je bila zadovoljavajuće reprezentativna za trenutačno odobrenu indikaciju sekundarne prevencije, uključujući i liječenje standardnom skrbi. Iako je incidencija iznenadne smrti možda bila preniska da bi se došlo do čvrstih zaključaka, omjer rizika za MACE i ukupna smrtnost bila je iznad 1,21 odnosno 1,25 s nižim intervalom pouzdanosti blizu 1, koji ne podupire učinak za odobrenu indikaciju.
- Iako metaanaliza koju su proveli Aung et al. i noviji pregled Cochraneove baze podataka uključuju ispitivanja s lijekovima, dozama i populacijama koji nisu točno reprezentativni za odobrenu indikaciju sekundarne prevencije, sva ispitivanja uključuju bolesnike s kardiovaskularnom bolešću i stoga se smatra da rezultati podržavaju nedostatak djelotvornosti.
- Premda su rezultati dostavljenih retrospektivnih kohortnih ispitivanja naizgled bili u skladu s rezultatima ispitivanja GISSI-P, imali su stanovita metodološka ograničenja koja onemogućavaju izvođenje konačnih zaključaka, a to su posebice nepostojanje randomizacije, pristrani izbor ispitanika i rezidualni zbunjujući čimbenici.
- Na temelju ukupnih podataka koji su se pojavili nakon prvobitnog davanja odobrenja, kao i zbog ograničenja ispitivanja GISSI-P, CHMP je zaključio da nije utvrđena djelotvornost za sekundarnu prevenciju nakon infarkta miokarda u dozi od 1 g na dan. Budući da je, uz sve to, sigurnosni profil etilnih estera omega-3 kiselina ostao nepromijenjen, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za ovu indikaciju više nije povoljan.
- Posljedično tomu, CHMP smatra da indikaciju „sekundarna prevencija nakon infarkta miokarda” u dozi od 1 g na dan treba izbrisati, a u informacije o lijeku unijeti dodatne promjene koje iz toga proizlaze.

Odbor posljedično smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina za peroralnu primjenu u sekundarnoj prevenciji nakon infarkta miokarda nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, Odbor preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet.