

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az omega-3-sav-etil-észter tartalmú gyógyszereket az Európai Unió legtöbb tagállamában engedélyezték lezajlott myocardialis infarctus (MI) utáni szekunder prevencióra, valamint a hypertriglyceridaemia kezelésére.

Az Omacor (EU referencia-gyógyszer) eredeti jóváhagyása egy 1999-ben publikált nyílt vizsgálat (GISSI-P) eredményein alapult. Ebben a vizsgálatban a két elsődleges MACE (major adverse cardiovascular event, jelentős nemkívánatos cardiovascularis esemény) végpont (elhalálozás, nem halálos kimenetelű MI és nem halálos stroke) egyikének 10%-os relatív kockázatcsökkenését tapasztalták, viszonylag gyenge pontossággal (felső CI 0,99), míg a másik elsődleges végpontra vonatkozóan, amelyben a bármilyen okú halálozás helyett a cardiovascularis (CV) eredetű halálesetek szerepeltek, statisztikai szignifikanciát nem sikerült elérni. Későbbi vizsgálatok, illetve metaanalízisek azonban^{1,2,3} nem mutattak ki semmilyen előnyös hatást erre az állapotra vonatkozóan. A svéd nemzeti illetékes hatóság úgy ítélte meg, hogy a közelmúltbeli klinikai vizsgálatok fényében újra kell értékelni az omega-3-sav-etil-észter tartalmú készítmények klinikai előnyeit az MI-t követő megelőzésben.

Az omega-3-sav-etil-észterek hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak etil-észterei, legalább 85%-os eikozapentaénsav (EPA) és dokozahexénsav (DHA) tartalommal és 0,9–1,5 EPA:DHA aránnyal. Ezek a termékek 18–22 szénatomot és változó számú kettős kötést tartalmaznak, amelyek közül az első az n-3 pozícióban van. Ezért az omega-3 zsírsavakat n-3 többszörösen telítetlen zsírsavaknak (n-3 PUFA-nak) is nevezik. Ezek esszenciális zsírsavak, és a szervezet kizárólag a táplálékból juthat hozzájuk.

Az omega-3 zsírsavak terápiás hatását az eikozanoid-egyensúlyban, a lipidanyagcserében és a sejtmembránokban lévő lehetséges szerepüknek tulajdonítják. Gátolják a very-low-density lipoprotein (VLDL) szintézisét a májban, ami csökkenti a trigliceridkoncentrációt.

A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

Az omega-3-sav-etil-észter tartalmú készítmények MI-t követő szekunder prevencióban történő alkalmazásának érvényes jóváhagyása az 1999-ben publikált GISSI-P vizsgálat eredményein alapul. Ebben a vizsgálatban a két elsődleges kombinált MACE végpont egyikének relatív kockázata viszonylag gyenge pontossággal (felső CI 0,99) 10%-kal csökkent, míg a második elsődleges összetett végpontban nem mutattak ki szignifikáns eredményt. A vizsgálatnak azonban vannak bizonyos módszertani korlátai – ez ugyanis egy olyan nyílt vizsgálat volt, amelyben a kontrollcsoport nem kapott vizsgálati készítményt, ami befolyásolhatta az eredményeket. A problémát kiemeli az a tény, hogy az omega-3-etil-észtereknek csekély hatása volt a vizsgálat E-vitaminos karjával összehasonlítva. Az E-vitamint nem tekintik előnyösnek a cardiovascularis események megelőzésében.

Ezenkívül megkérdőjelezhető, hogy az eredmények relevánsak-e a jelenlegi - a vizsgálat időpontja óta jelentős fejlődésen keresztülment - standard MI-ellátás és másodlagos cardiovascularis betegség-prevenció fényében. A GISSI-P vizsgálatban a teljes első év folyamán a betegek legfeljebb 5%-a kapott lipidcsökkentő terápiát. Bár a sztatinhasználat a vizsgálat során nőtt, mindössze 28–29% volt 6 hónap után és 44–46% 42 hónap után. Az MI után a legtöbb betegnél javasolt béta-blokkolókat a

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

GISSI-P vizsgálatban csak 37–44%-ban alkalmazták. Ezért a 11.324 randomizált beteg legfeljebb 1/3-a részesült megfelelő gyógyszeres alapkezelésben az első év során bármikor vizsgálva, a teljes első év során pedig nem több mint 5%-uk. Összefoglalva, a GISSI-P vizsgálatból származó bizonyítékok gyengék az 1 g/nap dózisú omega-3 myocardialis infarctus utáni másodlagos megelőzésre gyakorolt hatásának alátámasztásához. A vizsgálat eredményeit, annak módszertani korlátai miatt fenntartásokkal kell kezelni.

A GISSI-P vizsgálatban a végzetes események másodlagos kétirányú elemzése alapján a hirtelen halálesetek számának csökkenése volt megfigyelhető. Az OMEGA vizsgálat elsődleges célja az omega-3 GISSI-P vizsgálat alapján feltételezett egyik hatásmechanizmusának (az antiarrhythmias hatásnak) vizsgálata volt a szíveredetű hirtelen halálozás aránya alapján. Az OMEGA egy nagyméretű, prospektív, kettős-vak, randomizált vizsgálat volt, amelyet a célpopulációt a standard kezelés alkalmazása vonatkozásában is rendkívül jól reprezentáló betegcsoporton végeztek. Annak ellenére, hogy a hirtelen halál incidenciája túl alacsony volt ahhoz, hogy határozott következtetéseket lehessen levonni, az OR értéke 1,25 (0,90–1,72) volt a teljes mortalitásra és 1,21 a MACE szempontjából (0,96–1,52), ezért nem valószínű, hogy az előnyös hatást egy nagyobb vizsgálat ki lehetett volna mutatni. Ennek alapján ezek az eredmények nem támasztják alá az omega-3 MI utáni másodlagos megelőzésben való hatásosságát. Felmerült az is, hogy az Omega vizsgálat túl rövid (12 hónapos) lett volna az előnyös hatás megfigyeléséhez. A GISSI-P vizsgálatban azonban a hatás leginkább a korábbi időpontokban (12 hónapnál korábban) volt megfigyelhető, a későbbiekben nem fokozódott. Az OMEGA vizsgálat elrendezése robusztusabb és megfelelőbb volt, mint a GISSI-P vizsgálaté, mégsem reprodukálta a GISSI-P vizsgálat megállapításait, és nem mutatta ki a hatásosságot ebben az indikációban.

Ezen kívül az eredeti jóváhagyás után végzett más prospektív randomizált vizsgálatok (a 2003 és 2012 között végzett GISSI-HF, ORIGIN és SU.FOL.OM3 vizsgálatok), illetve metaanalízisek (pl. Aung et al. által, 2018⁴) során sem tudták a GISSI-P vizsgálat eredményeit reprodukálni. Bár ezekben a vizsgálatokban a dózisok és populációk nem felelnek meg teljes mértékben a jóváhagyott másodlagos prevenció indikációnak, minden vizsgálatban részt vettek szív- és érrendszeri betegségben szenvedő betegek, ezért ezek a vizsgálatok alkalmasak az omega-3 MI utáni másodlagos megelőzésben mutatott hatásának értékelésére. Az OMEGA vizsgálatához hasonlóan hatástalanságot figyeltek meg ebben az indikációban. Ha az omega-3-sav-etil-észterek az állításnak megfelelően valóban releváns jótékony antiarrhythmias hatással rendelkeznének, akkor az ezen vizsgálatokba bevont, fokozott cardiovascularis kockázatú betegcsoportok esetén is releváns hatást kellett volna eredményezniük. Mivel ez nem így történt, ezek a tények a hatástalanság bizonyítékának tekinthetők.

Bár az Aung et al. által végzett metaanalízis és a legfrissebb Cochrane áttekintő közlemények eredményei olyan készítményekkel, dózisokkal és betegcsoportokkal végzett vizsgálatok alapján készültek, amelyek nem pontosan felelnek meg a jóváhagyott másodlagos prevenció indikációnak, mégis relevánsnak tekinthetők, mivel minden vizsgálatban részt vettek szív- és érrendszeri betegségben szenvedő betegek, így ennek értelmében alátámasztják a hatástalanságot.

A CHMP (az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága, Committee for Medicinal Products for Human Use) áttekintette az MI-n átesett betegekre is kiterjedő 3 benyújtott kohorszvizsgálat eredményét, amelyek úgy tűnik, hogy megfelelnek a GISSI-P vizsgálat eredményeinek. A vizsgálatok közül kettő (Greene⁵ és Macchia⁶) nagyszámú alanyra terjedt ki, és az utóbbi esetében a bármilyen

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.

⁶ Macchia A, Romero M, D'Etto A, Tognoni G, Mariani J. Exploratory analysis on the use of statins with or without n-3 PUFA and major events in patients discharged for acute myocardial infarction: an observational retrospective study. *PLoS One.* 2013; 8(5):e62772.

okból bekövetkezett halálzásra vonatkozó dokumentált kockázatcsökkenés 37% volt (Relatív kockázat: 0,63 CI 0,56-0,72). Ezeket az eredményeket azonban fenntartásokkal kell kezelni. E vizsgálatok a beválasztás alapján létrejött torzítás kockázatát hordozzák, amit a kiindulási adatok támasztanak alá, pl. Polle retrospektív kohorszvizsgálatában (2013)⁷ a lezajlott MI-t követően szűrt betegeknek csak 1%-át vették be az elemzésbe. Nem törekedtek arra, hogy a központok között a másodlagos prevenció stratégiák és ambíciók tekintetében meglévő, a központokon belül valószínűleg korrelációt eredményező valószínű különbségeket figyelembe vegyék. Az eredmények némelyike alapján felmerül a kérdés, hogy vajon a megfigyelhető kapcsolatok ténylegesen a biológiailag kézenfekvő hatásokat tükrözik-e, vagy inkább a beválasztás során létrejött torzítást. Ezekben a retrospektív elemzésekben csak korlátozott számú paraméter állt rendelkezésre, amelyek nem voltak elég sokrétűek a kockázati profilok közötti különbségek teljeskörű értékelhetőségéhez, illetve nem tükrözték a valós életből vett MI utáni helyzeteket (pl. a Macchia vizsgálatban nem számoltak be a dohányzási előzményekről, a BMI/obezitási, illetve a testmozgási adatokról). Így ezekben a vizsgálatokban a retrospektív adatok miatt nem volt lehetőség a zavaró hatások kiküszöböléséhez szükséges megfelelő statisztikai korrekcióra. Ezek miatt a korlátok miatt a kohorszvizsgálatok eredményei nem írják felül a fenti randomizált vizsgálatok eredményeit.

Az omega-3-etil-észter tartalmú gyógyszerek pitvari és kamrai ritmuszavarokra gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokban nem mutattak ki klinikailag releváns antiarrhythmias hatást. A REDUCE-IT vizsgálatban az etil-eikozapentaénsavval végzett 4 g/nap dózisú kezelés a pitvarfibrilláció vagy pitvarlebegés miatti fokozott hospitalizációval társult. Implantálható cardioverter defibrillátorral (ICD-vel) rendelkező betegeknél végzett vizsgálatok eredményei ellentmondásosak az antiarrhythmia gyakorolt hatás tekintetében (Leaf et al.⁸, 2005; Brouwer et al.⁹ 2006, Raitt et al.¹⁰, 2005; Weisman et al.¹¹, 2017).

Az összes rendelkezésre álló adat alapján a CHMP úgy ítélte meg, hogy az omega-3 MI utáni szekunder prevenció indikációban történő engedélyezését alátámasztó bizonyítékok gyengék, és módszertanilag is megkérdőjelezhetők. A hatásosságot ebben az indikációban nem igazolták későbbi és robusztusabb klinikai vizsgálatok sem.

Azt is érdemes megemlíteni, hogy a friss európai irányelvek már nem javasolják az omega-3 kiegészítést ebben az indikációban.

A CHMP kérésére 2018. október 10-ére egy SAG CVS (kardiovaszkuláris kérdések tudományos tanácsadó csoportja, Scientific Advisory Group on Cardiovascular Issues) ülést hívtak össze. A jelenleg rendelkezésre álló vizsgálatok eredményei alapján, figyelembe véve a randomizált kontrollált vizsgálatok (különösen az OMEGA és a GISSI-P vizsgálatok), a metaanalízisek és retrospektív kohorszvizsgálatok eredményeit, a szakértők nem tartják indokoltnak a másodlagos kardiovaszkuláris prevenció érdekében adott omega-3-tartalmú készítmények 1 g/nap dózisban történő adagolását.

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

A biztonság tekintetében a PRAC az utolsó PSUSA során (2017. január) megállapította, hogy új biztonságossági problémák nem merültek fel. Általánosságban elmondható, hogy a biztonságossági profil megfelelően jellemzettnek tűnik. Az omega-3-sav-etil-észterekre vonatkozó fent említett utolsó PSUSA-ba a „hemorrhagiás diathesisben vagy antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknek a vérzési idő megnyúlása” és a „májbetegség monitorozását igénylő májenzim szint-növekedés” bekerültek azonosított kockázatként. A vérzés időtartamának megnyúlása fontos lehet a jelentős részben egy vagy két tromboticitaaggregáció-gátló kezelésben részesülő, MI-n átesett betegek és/vagy MI vagy ahhoz kapcsolódó betegségek esetén adott antikoaguláns kezelés esetén.

Az eredeti jóváhagyás után keletkezett adatok összességének vizsgálata és a GISSI-P vizsgálat jelentős korlátai alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a másodlagos kardiovaszkuláris prevencióban nem állapítható meg az 1 g/nap dózis hatásossága, és mivel az omega-3-sav-etil-észterek biztonságossági profilja változatlan, a CHMP azon a véleményen van, hogy az előny-kockázat profil ebben az indikációban már nem kedvező.

Felülvizsgálati eljárás

A CHMP 2018 decemberében kiadott állásfoglalását követően felülvizsgálati kérelem érkezett az eljárásban érintett forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait képviselő BASF AS (Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A és Strides Arcolab International Limited) és ALFASIGMA S.p.A (DOC GENERICI S.r.l., EG S.p.A., IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.r.l., PFIZER ITALIA S.r.l. és SPA SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A.) cégektől.

A felülvizsgálati kérelem indoklását a forgalomba hozatali engedély 11 jogosultját képviselő BASF AF és ALFASIGMA S.p.A, cégek nyújtották be. Mindkét kérelem tartalmazta a rendelkezésre álló adatok forrását és azok értelmezését. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai nem értettek egyet a CHMP-vel abban, hogy az omega-3 MI utáni szekunder prevenció indikációban történő engedélyezését alátámasztó bizonyítékok gyengék, és módszertanilag is korlátozottak, illetve, hogy a hatásosságot ebben az indikációban nem igazolták későbbi és robusztusabb klinikai vizsgálatok.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak véleménye szerint a különböző randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményei alátámasztják az omega-3 zsírsavak lezajlott MI utáni másodlagos prevenció indikációban kifejtett jótékony hatásait. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai különösen a legjelentősebbnek tekintett GISSI-P és az OMEGA vizsgálatok eredményeit tárgyalták részletesen.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai szerint a GISSI-P vizsgálat érvényes és robusztus vizsgálat, amely az omega-3 zsírsavak lezajlott MI utáni másodlagos prevenció indikációban kifejtett jótékony hatásainak legfőbb bizonyítékát képviseli. A CHMP azonban továbbra is úgy látja, hogy a GISSI-P vizsgálat eredményei alapján nem vonhatók le következtetések, mivel a vizsgálat érvényessége több szempontból is megkérdőjelezhető. A vizsgálat leglényegesebb gyenge pontja, hogy az MI standard kezelése a GISSI-P vizsgálat óta fejlődött, különösen a sztatin-, a béta-blokkoló és invazív kezelés tekintetében. A vizsgálatot kapcsolatos másik probléma, hogy nyílt vizsgálat volt és a kontrollcsoport nem kapott placebót. A statisztikai elemzés és annak értékelése a legfrissebb standardok alapján nem volt robusztus. A vizsgálatban összetett elsődleges végpontok szerepeltek, de hierarchikus elsődleges és másodlagos végponti elemzéseket végeztek. A vizsgálat hivatalosan sikertelen, mivel az egyik összetett elsődleges végpont elsődleges elemzése során nem volt statisztikailag szignifikáns a kapott különbség. Az elsődleges végpontok bármilyen más értelmezése esetén multiplicitás-korrekciót kellett volna végezni, ez azonban nem történt meg. A GISSI-P vizsgálatot kapcsolatban a kérelmezők új szempontot nem mutattak be attól eltekintve, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai szerint a GISSI-P vizsgálat *post-hoc* elemzései azt mutatták ki, hogy a trombocita-aggregáció gátlókkal, béta-blokkolókkal, ACE-gátlókkal és sztatinnal végzett egyidejű kezelés nem változtatta meg az Omacor terápiás előnyét. Ezzel szemben a CHMP a sztatinkezelésre vonatkozóan azt állapította meg, hogy az ebben az alcsoportban szereplő betegek nem részesültek optimális sztatinkezelésben.

Emellett, bár ebben a *post-hoc* elemzésben nem mutatkozott az előnyre vonatkozó eltérés az egyidejű sztatinkezelésben részesülő, illetve nem részesülő csoportok között, azonban a lehetséges eltérés fennállását mégsem lehet kizárni, mivel a vizsgálat nem rendelkezett megfelelő statisztikai erővel az ilyen jellegű különbségek kimutatásához. Ez a szempont ugyanúgy érvényes az egyidejű thrombocytá-aggregáció gátló, béta-blokkoló és ACE-gátló kezelésben részesülő, illetve kezelés nélküli csoportok *post-hoc* elemzésére is. Így az abból eredő kulcsfontosságú probléma, hogy az MI standard kezelése a GISSI-P vizsgálat ideje óta fokozottabb lett, különösen a sztatín- és a béta-blokkoló kezelés, valamint a PCI vonatkozásában, továbbra is fennáll. Ebből a szempontból a GISSI-P vizsgálat eredményei nincsenek összhangban a jelenlegi standard ellátással, és ennek megfelelően az Omacor jóváhagyott „a standard kezelés (pl. sztatínok, thrombocytá-aggregáció gátlók, béta-blokkolók, ACE-gátlók) mellett” indikációjával.

Az OMEGA vizsgálat tekintetében a CHMP úgy véli, hogy bár a vizsgálat nem feltétlenül rendelkezik megfelelő statisztikai erővel, ez azonban nem érvényteleníti teljes mértékben az eredményeket, a 2019. március 19-i SAG ülés eredményeivel összhangban. Az OMEGA vizsgálat sok szempontból jobb a GISSI-P vizsgálatnál, pl. a vizsgálati készítmény adagolását az MI lezajlása után néhány nappal megkezdték, placebo kontrollós és kettős vak elrendezésű volt, az alapkezelés optimális volt, és a végpontokat megfelelő módszerrel vizsgálták. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai helyesen hivatkoznak a vonatkozó irányelvre „a hivatkozott klinikai vizsgálatok hosszú távú (legalább 12 hónapos vagy hosszabb), kontrollált, párhuzamos csoportos és lehetőség szerint kettős vak vizsgálatok legyenek”. Azonban a kettős-vak kritérium elhagyásával oly módon, hogy nem alkalmaznak komparátor készítményt (ahogyan a GISSI-P vizsgálatban), nem veszik figyelembe a klinikai vizsgálatok egy másik fontos koncepcióját, azaz a (vak) kontrollkészítmény használatát, amellyel kontrollálhatók a vizsgálati készítmény szedése melletti egyéb hatások; és ettől az elvtől kizárólag akkor lehet eltérni, „ha nehéz vagy nem megoldható” (az ICH klinikai vizsgálati kontrollcsoport kiválasztására vonatkozó E10 irányelve szerint). Az OMEGA vizsgálat mindkét karjába közel 2000 beteget vontak be és több mint 300 MACE (major adverse cardiovascular event, jelentős nemkívánatos cardiovascularis esemény) fordult elő, az omega-3 csoportban több, mint a placebo csoportban OR 1,25 (0,96-1,52). A kis konfidenciaintervallum miatt bármilyen klinikailag jelentős előnyös hatás kizárható. A teljes mortalitás számszerűen szintén nagyobb volt az omega-3 zsírsavak csoportban OR 1,25 (0,90-1,72). A jelentős előnyös hatás hiánya a vizsgált „hirtelen szívhalál” végpont nem megfelelő statisztikai ereje ellenére is statisztikailag érvényes módon megállapítható ebből a vizsgálatból a kis konfidenciaintervallumok alapján. Az eredmények alapján csak 2,5% az esélye annak, hogy a MACE-re vonatkozó relatív kockázat csökkenése meghaladja a 4%-ot.

Bár a CHMP a GISSI-P és az OMEGA vizsgálatokat tekinti az omega-3 tartalmú termékek lezajlott MI után, másodlagos prevencióként történő alkalmazásának értékelése szempontjából a leginkább relevánsnak, léteznek más CV kockázatú (pl. koronária revaszkularizáción átesett, angina pectorisban szenvedő, ischaemiás stroke-os) populációkon végzett további randomizált, kontrollált vizsgálatok is (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3), amelyek szintén relevánsak, mivel a betegség kontinuumnak tekintendő. Az MI leggyakoribb oka az akut koronária szindróma (ACS) jellegzetes koronária atherosclerosis. Az ACS az MI mellett instabil anginát is okozhat. Emellett az atherosclerosis az ischaemiás stroke egyik leggyakoribb oka is. Ezért, ha az omega-3 zsírsavak hatékonyan csökkentik az MI utáni cardiovascularis események előfordulási gyakoriságát, akkor az egyéb szempontból fokozott cardiovascularis kockázatnak kitett (pl. koronária revascularisáción átesett, angina pectorisban szenvedő vagy ischaemiás stroke-os) populációknál is várható előnyös hatás. A fentiek alapján a CHMP ismét megerősíti, hogy az egyéb szempontból fokozott cardiovascularis kockázatnak kitett populációkon végzett randomizált, kontrollált vizsgálatok relevánsak az omega-3 zsírsavak cardiovascularis betegségek másodlagos megelőzésére gyakorolt hatás alátámasztásában (GISSI-HF, bár határeset és nem vonható le belőle következtetés), illetve a hatástalanság kimutatásában (ORIGIN és SU.FOL.OM3).

Frissen megjelent randomizált, kontrollált vizsgálatok (ASCEND - Bowman et al. 2018¹², VITAL - Manson et al. 2019¹³, REDUCE-IT - Bhatt et al. 2019¹⁴) nem támasztják alá (a napi 1 g-os dózisban alkalmazott) omega-3 hatásosságát a vizsgált indikációban. Az ASCEND és a VITAL vizsgálatokban az omega-3 zsírsavak nem bizonyultak hatásosnak az elsődleges és a másodlagos cardiovascularis végpontok tekintetében, és ennek alapján ezek negatív eredményű vizsgálatnak tekintendők. A REDUCE-IT vizsgálat eredményeinek relevanciája korlátozott, mivel a napi adag jóval meghaladta vizsgált indikációban használt adagot (4 g az 1 g helyett), és a hatóanyag az EPA és DHA keverék helyett egy nagymértékben tisztított EPA-etil-észter, az etil-eikozapentaénsav volt. Emellett a REDUCE-IT és a GISSI-P vizsgálatba bevont populációk, valamint a vizsgált indikáció (az anamnézisben szereplő MI) nem volt összehasonlítható, mivel a REDUCE-IT vizsgálatban a diagnosztizált cardiovascularis betegség vagy diabetes, illetve egyéb kockázati tényezők mellett a betegek hypertriglyceridaemiában is szenvedtek (a betegek 60%-ánál volt ≥ 200 mg/dl trigliceridszint)

A három retrospektív vizsgálatban (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) megfelelően nagyra tekinthető, akut MI-vel diagnosztizált betegek bevonásával képzett populáción végezték az omega-3 zsírsavak 1 g-os adagjával a vizsgálatot és a fő végpont a bármilyen okú halálozás volt. Azonban bár úgy tűnik, hogy mindhárom retrospektív kohorszvizsgálat a GISSI-P vizsgálat eredményeit támasztja alá, azokat fenntartásokkal kell kezelni a retrospektív kohorszvizsgálatok ismert korlátai miatt. Különösen a beválasztás alapján létrejött torzítás aggályos, mivel előre látható, hogy az omega-3 zsírsavakat csak bizonyos betegeknek fogják felírni (akiknek nincs szükségük azonnal szigorú kezelésre). A becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás nem volt teljes vagy meg sem történt. Emellett a reziduális torzítás mindig jelen van. Ezért ezek a vizsgálatok csak szupportív vizsgálatoknak tekinthetők.

Az elkészült metaanalízisek pozitív és negatív hatásokat is kimutattak az omega-3 zsírsavakkal végzett kezelés cardiovascularis események kockázatára gyakorolt hatásának vonatkozásában. A különböző metaanalízisekbe bevont vizsgálatok heterogének voltak a vizsgálati populáció (pl. cardiovascularis betegség előfordult-e az anamnézisben vagy sem), a felépítés (nyílt vagy kettős-vak), az omega-3 zsírsavforrás (étrend vagy gyógyszeres kezelés) és az omega-3 zsírsav adagja és összetétele szempontjából. Az egyes résztvevők adatait (individual participant data, IPD) vizsgáló metaanalízis - válogatott betegekkel, akiknek kórelőzményében MI szerepel és a vizsgált adaggal kezelték (1 g) - helyénvalóbb lett volna. Ezért a CHMP úgy ítéli meg, hogy a metaanalízisek érvényessége inkább korlátozott és azok csak úgy értékelhetők, mint jelző és nem mint következtetésre alapot adó vizsgálatok az omega-3 zsírsavak cardiovascularis események kockázatának csökkentésében mutatott hatásosságának vagy hatástalanságának kimutatásában. Ehhez rendelkezésre állnak megfelelő mennyiségű betegen végzett, randomizált, kontrollált vizsgálatok adatai, amelyek alapján megfelelő pontossággal becsülhető meg a kezelés hatása.

Az ESC/EAS irányelvek különböző társaságok és munkacsoportok, szakértői csoportok vagy konszenzus panelek által adott javaslatok összességei, amelyeket azzal a céllal állítanak össze, hogy segítsék az orvosok számára a legjobb kezelési stratégia kiválasztását az adott állapotban szenvedő egy konkrét beteg számára, figyelembe véve az egyes diagnosztikus, illetve terápiás eszköz kimenetelre gyakorolt hatását, valamint előny-kockázat profilt. Az ezekben az irányelvekben szereplő

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

javaslatokat ennek megfelelően alapos tudományos és orvosi megfontolás alapján állították össze az adott időpontban rendelkezésre álló bizonyítékok alapján. Mivel az európai irányelvek nem tartalmazzák az omega-3 zsírsavtartalmú gyógyszerek alkalmazását, ezért nyilvánvaló, hogy az irányelveket összeállító szakemberek az omega-3 zsírsavak lezajlott MI után, illetve egyéb CV betegségben a cardiovascularis események megelőzésére történő alkalmazását alátámasztó bizonyítékokat és az ajánlhatóságot elégtelennek tekintik. Emellett az Amerikai Szív Társaság (American Heart Association) szerint az omega-3 zsírsav kiegészítők használata „elfogadható” a prevalens koronáriabetegségben, pl. MI-ben szenvedő betegek esetén, ami arra utal, hogy ez az ajánlás nem túl erős (IIa/IIb osztályú ajánlás). A fentiek szerint a rendelkezésre álló randomizált, kontrollált, megfelelő számú beteg bevonásával végzett vizsgálatok adatai lehetővé teszik a kezelés hatásainak megfelelő pontossággal történő becslését.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai a felülvizsgálat indoklásának részeként javasolták a javallat módosítását: nagy kockázatú, azaz 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek, MI utáni akut PCI-ben nem részesült betegek, károsodott systolés funkciójú (EF < 50%), az irányelvekben szereplő javasolt cardiovascularis gyógyszerek egyikére vagy többre ismerten intoleráns betegek körében történő alkalmazásra. Tekintettel arra, hogy a nagy kockázatú, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket, MI utáni akut PCI-ben nem részesült betegeket és a károsodott systolés funkciójú (EF < 50%) betegeket a GISSI-P vizsgálat *post-hoc* alcsoportos elemzése során azonosították, és ezek a specifikus csoportok nem a jelenlegi standard kezelésben részesültek, ezért ezen alcsoportok eredményei nem reprezentatívak, és nem támasztják alá a javasolt módosított indikációban történő alkalmazást. Ezen kívül a *post-hoc* alcsoportos elemzések alapján kapott bizonyítékok nem erősek. Tekintettel az irányelvekben szereplő javasolt cardiovascularis gyógyszerek egyikére vagy többre ismerten intoleráns, fokozott kockázatú betegekre, nem áll rendelkezésre olyan adat, amely alátámasztaná, hogy a betegek jobban betartották volna az omega-3 sav etil-észterek szedését, mint más gyógyszerek szedését, és ebben a konkrét populációban az Omacor hatásosságára vonatkozó bizonyíték hiányzik. Ezért a javasolt indikációmódosítás a CHMP véleménye szerint nem elfogadható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kérésére 2019. március 19-én egy második SAG CVS (kardiovaszkuláris kérdések tudományos tanácsadó csoportja, Scientific Advisory Group on Cardiovascular Issues) ülést hívtak össze. A csoport véleménye megoszlott a kérdésben: a legtöbb szakértő szerint a GISSI-P és az OMEGA vizsgálat bizonyítékai és eredményei nem támasztják alá, hogy ezek a készítmények hatásosak lennének a lezajlott MI után a standard kezelés mellett alkalmazva a másodlagos prevenció tekintetében. Felhívták a figyelmet arra, hogy a kezelés nem szerepel az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology) és az Európai Atherosclerosis Társaság (European Atherosclerosis Society) cardiovascularis betegségek megelőzésére vonatkozó aktuális irányelveiben. Ugyanakkor néhány szakember szerint az omega-3 tartalmú készítményeknek van helye az MI utáni szekunder prevencióban. A betegek képviselője szerint hasznos, hogy ezek a termékek elérhetők és érdemes támogatni a betegek ilyen jellegű saját választását, mivel a halolajakat már régóta használják kiegészítő kezelésként és táplálékkiegészítőként, és főként mivel nincs bizonyíték arra, hogy az omega-3 kiegészítés ártana. A szakértők abban egyetértettek, hogy az adatok összessége alapján valóban nincs jele ártó hatásnak, azonban az omega-3 előnyös hatása megkérdőjelezhető.

Az omega-3 zsírsavak hatásosságának értékelése során a randomizált, kontrollált vizsgálatokat, különösen a GISSI-P és az OMEGA vizsgálatok eredményeit tekintették a leginkább relevánsnak. Az Omacor regisztrációja a GISSI-P vizsgálaton alapult, azonban a GISSI-P vizsgálat eredményei inkább gyengének tekinthetők a vizsgálat módszertani korlátai miatt. Az OMEGA vizsgálatot az Omacor-t a jóváhagyott indikációban azaz lezajlott MI után és a jóváhagyott adagban (1 g/nap) alkalmazó betegek körében végezték. A jelentős előnyös hatás hiánya az adott „hirtelen szívhalál” végpont nem megfelelő statisztikai ereje ellenére is statisztikailag érvényes módon megállapítható ebből a vizsgálatból a kis

konfidenciaintervallumok alapján. Az omega-3 zsírsavak hatásosságát a javasolt indikációban más CV kockázatú (pl. koronária revaszkularizáción átesett, angina pectorisban szenvedő, ischaemiás stroke-os) populációkon végzett további releváns randomizált, kontrollált vizsgálatok, például az ORIGIN, a SU.FOL.OM3, az ASCEND és a VITAL sem támasztották alá. A nemrégiben publikált REDUCE-IT vizsgálat eredményeinek relevanciája korlátozott, mivel a napi adag jóval nagyobb volt, mint a vizsgált indikációra használt adag (4 g az 1 g helyett), és a hatóanyag az EPA és DHA keverék helyett egy nagymértékben tisztított EPA-etil-észter, az etil-eikozapentaénsav volt. Összességében az adatok nem támasztják alá az omega-3 zsírsavak lezajlott myocardialis infarctus utáni prevencióként történő alkalmazásának hatásosságát még nagy kockázatú betegekben sem.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel

- Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint az omega-3-sav-etil-észter tartalmú orális gyógyszerek myocardialis infarctus utáni szekunder prevencióban történő alkalmazására vonatkozóan indított betérjesztést.
- A CHMP megvizsgálta az omega-3-sav-etil-észter tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatban a kérelmező által benyújtott adatok összességét a myocardialis infarctus utáni szekunder prevencióra történő alkalmazásuk tekintetében. Ezek között szerepeltek a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban és szóban benyújtott magyarázatok, valamint a Kardiovaszkuláris Tudományos Tanácsadó Csoporttal folytatott 2018. október 10-i konzultáció eredménye. A CHMP szintén figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott felülvizsgálati kérelem indoklását is, valamint a Kardiovaszkuláris Tudományos Tanácsadó Csoporttal folytatott második, 2019. március 19-én tartott konzultáció eredményeit.
- A CHMP - annak tudomásul vétele mellett, hogy a GISSI-P klinikai vizsgálat volt a másodlagos prevenció indikáció eredeti jóváhagyásának alapja - a legfrissebb adatok és információk fényében úgy ítéli meg, hogy a vizsgálatnak olyan komoly korlátai vannak, amelyek kétséges teszik az eredményeket. E korlátok közé tartozik a nyílt vizsgálati elrendezés a kontrollcsoportban vizsgálati készítmény alkalmazása nélkül, a kismértékű hatás, a halálos kimenetelű szív- és érrendszeri eseményekre gyakorolt hatás kizárólag a nem halálos eseményekre vonatkozó bármilyen hatás hiányában végzett, szokatlan és nem az elvárt módon történő megfigyelése, és az eredmények kis pontossága. Emellett a vizsgálatba bevont betegek kevesebb, mint 5%-a részesült optimális alapkezelésben a teljes vizsgálati időszak alatt, ami megkérdőjelezi az eredmények érvényességét az aktuális másodlagos terápiás ajánlások fényében.
- Azt feltételezték, hogy a GISSI-P vizsgálat eredményei a hirtelen halál kockázatának az omega-3 antiarritmiás hatásán alapuló csökkentésén alapultak. Ezt a mortalitásra gyakorolt potenciális pozitív hatást a rákövetkező vizsgálatokban nem reprodukálták, és az antiarritmiás hatást nem igazolták az ICD-vel élő betegek körében végzett vizsgálatokban.
- Az OMEGA vizsgálat (amelyet a másodlagos prevenció indikáció eredeti jóváhagyása után 2010-ben végeztek) egy jól felépített, kettős vak vizsgálat volt, amelyet a jelenleg jóváhagyott másodlagos megelőzés indikációját a standard kezelés alkalmazása vonatkozásában is jól reprezentáló betegcsoporton végeztek. Annak ellenére, hogy előfordulhat, hogy a hirtelen halál incidenciája túl alacsony volt ahhoz, hogy határozott következtetéseket lehessen levonni, a MACE végpontra (major adverse cardiovascular event, jelentős nemkívánatos cardiovascularis esemény) vonatkozó OR (teljes válaszarány) 1,21 fölött, a teljes halálozás pedig 1,25 fölött

volt, 1-hez közeli, kisebb CI mellett, ami a jóváhagyott indikációban mutatott hatást nem támasztja alá.

- Bár az Aung et al. által végzett metaanalízis és a legfrissebb Cochrane áttekintő közlemények eredményei olyan termékekkel, dózissal és betegcsoportokkal kapcsolatos vizsgálatok alapján készültek, amelyek nem pontosan képviselik a jóváhagyott másodlagos prevenció indikációt, mégis relevánsnak tekinthetők, mivel minden vizsgálatban részt vettek szív-érrendszeri betegségben szenvedő betegek, így ennek értelmében alátámasztják a hatástalanságot.
- Bár úgy tűnt, hogy a benyújtott retrospektív kohorszvizsgálatok eredményei összhangban vannak a GISSI-P vizsgálat eredményeivel, azok olyan módszertani korlátokkal rendelkeznek, amelyek nem teszik lehetővé végleges következtetések levonását. Ilyen korlátok többek között a randomizáció hiánya, a beválasztás során létrejövő torzítás és a reziduális zavaró tényezők.
- Az eredeti jóváhagyás után keletkezett adatok összességének vizsgálata és a GISSI-P vizsgálat korlátai alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a másodlagos kardiovaszkuláris prevencióban nem állapítható meg az 1 g/nap dózis hatásossága, és mivel az omega-3-sav-etil-észterek biztonságossági profilja változatlan, a CHMP azon a véleményen van, hogy az előny-kockázat profil ebben az indikációban már nem kedvező.
- Ennek következtében a CHMP azon a véleményen van, hogy a „másodlagos megelőzés myocardialis infarctus után” indikációt az 1 g/nap dózissal törölni kell a kísérőiratokból, és el kell végezni az ebből következő változásokat is.

A CHMP véleménye

A fentiek alapján a bizottság úgy ítéli meg, hogy az omega-3-sav-etil-észter tartalmú, myocardialis infarctus utáni orális alkalmazásra szánt gyógyszerek előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében a bizottság a forgalomba hozatali engedélyek módosítását javasolja.