

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Medicinali contenenti esteri etilici degli acidi omega-3 sono stati approvati nella maggior parte degli Stati membri dell'Unione europea per la prevenzione secondaria dopo infarto miocardico (IM) e nel trattamento dell'ipertrigliceridemia.

L'approvazione originaria di Omacor (medicinale di riferimento nell'UE) si basava su uno studio in aperto (GISSI-P) del 1999. In tale studio, era stata riscontrata una riduzione pari al 10 % del rischio relativo per uno dei due endpoint primari MACE (morte, IM non fatale e ictus non fatale) con una precisione piuttosto scarsa (IC superiore dello 0,99), laddove per l'altro endpoint primario, comprendente la morte cardiovascolare (CV) invece della morte per tutte le cause, non era stata raggiunta la significatività statistica. Tuttavia, studi successivi, incluse metanalisi^{1,2,3}, non sono riusciti a mostrare un effetto benefico in tale condizione. Alla luce di recenti sperimentazioni cliniche, l'autorità nazionale competente svedese ha ritenuto che debbano essere rivalutati i benefici clinici dei prodotti contenenti esteri etilici degli acidi omega-3 nella prevenzione dopo IM.

Gli esteri etilici degli acidi omega-3 sono esteri etilici di acidi grassi polinsaturi a catena lunga con un contenuto di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) non inferiore all'85 % e un rapporto EPA/DHA compreso tra 0,9 e 1,5. Questi prodotti contengono da 18 a 22 atomi di carbonio e un numero variabile di doppi legami, il primo dei quali è nella posizione n-3. Pertanto, gli acidi grassi omega-3 sono anche denominati acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA n-3). Sono acidi grassi essenziali e devono essere assunti mediante la dieta.

L'effetto terapeutico degli acidi grassi omega-3 è stato attribuito al loro possibile coinvolgimento nell'equilibrio degli eicosanoidi, nel metabolismo dei lipidi e nelle membrane cellulari. Inoltre, inibiscono la sintesi di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) nel fegato, il che riduce le concentrazioni di trigliceridi.

Riassunto generale della valutazione scientifica

L'attuale approvazione dei prodotti contenenti esteri etilici degli acidi omega-3 nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico si basa sui risultati dello studio GISSI-P effettuato nel 1999. In tale studio era stata riscontrata una riduzione pari al 10 % del rischio relativo per uno dei due endpoint co-primari MACE con una precisione piuttosto scarsa (IC superiore dello 0,99), mentre il secondo endpoint co-primario non è riuscito a mostrare un risultato significativo. Lo studio presentava alcune limitazioni metodologiche: si trattava di uno studio in aperto in cui il gruppo di controllo non aveva ricevuto i farmaci in studio, il che potrebbe aver inciso sui risultati. Il problema è evidenziato dal fatto che gli esteri etilici degli acidi omega-3 hanno avuto un effetto scarso rispetto al braccio trattato con vitamina E nella stessa sperimentazione. La vitamina E non è considerata utile nella profilassi degli eventi cardiovascolari.

Inoltre, può essere messo in dubbio che i risultati siano pertinenti nel contesto dell'attuale trattamento standard dell'IM, il quale è sostanzialmente evoluto da quando è stato effettuato lo studio, e della prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare. Nel GISSI-P non più del 5 % dei pazienti ha ricevuto una terapia ipolipemizzante per tutto il periodo del primo anno. Sebbene aumentato durante lo studio, l'utilizzo di statine è stato solo del 28-29 % a 6 mesi e del 44-46 % a 42 mesi. I

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 decosahexaenoic 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

betabloccanti indicati nella maggior parte dei pazienti dopo IM sono stati utilizzati solo nel 37-44 % nel GISSI-P. Pertanto, al massimo circa 1/3 degli 11 324 pazienti randomizzati ha ricevuto un trattamento di base appropriato in qualsiasi momento durante il primo anno e non più del 5 % durante tutto il primo anno. In conclusione, il livello di evidenza risultante dalla sperimentazione GISSI-P a sostegno di un effetto benefico degli omega-3 per la prevenzione secondaria dopo infarto miocardico alla dose di 1 g/die è insufficiente. Tale studio risente di alcune limitazioni metodologiche e i risultati devono essere interpretati con cautela.

In GISSI-P è stata osservata una riduzione degli eventi di morte improvvisa in analisi a due vie secondarie di eventi fatali. L'obiettivo primario della sperimentazione OMEGA era di studiare il tasso di morte cardiaca improvvisa saggiando uno dei meccanismi di azione (antiaritmico) postulati degli omega-3 in GISSI-P. La sperimentazione OMEGA era un ampio studio prospettico, in doppio cieco, randomizzato che comprendeva una parte altamente rappresentativa della popolazione bersaglio, incluso l'uso del trattamento standard. Sebbene l'incidenza di morte improvvisa possa essere stata troppo bassa per trarre conclusioni definitive, l'OR era 1,25 (0,90-1,72) per la mortalità totale e 1,21 per MACE (0,96-1,52); per tale motivo si ritiene improbabile che un effetto benefico sarebbe stato riscontrabile con una sperimentazione più ampia. Pertanto, tali risultati non vanno a sostegno di un effetto nella prevenzione secondaria dopo IM. È stato altresì sostenuto che la sperimentazione OMEGA sia stata di durata troppo breve (12 mesi) per osservare effetti benefici. Tuttavia, nella sperimentazione GISSI-P, l'effetto è stato più pronunciato nei punti temporali iniziali (<12 mesi) senza alcun aumento successivo. La sperimentazione OMEGA si basava su un disegno più robusto e adeguato rispetto a GISSI-P. Non aveva replicato tali risultati né dimostrato l'efficacia in detta indicazione.

Inoltre, anche in altre sperimentazioni prospettiche randomizzate condotte dopo l'approvazione originaria (GISSI-HF, studio ORIGIN e SU.FOL.OM3 effettuati tra il 2003 e il 2012), nonché in metanalisi (per es., da Aung et al. 2018⁴), non è stato possibile replicare i risultati dello studio GISSI-P. Sebbene le dosi e le popolazioni in tali studi non rappresentino pienamente l'indicazione approvata relativa alla prevenzione secondaria, tutti gli studi includono pazienti affetti da malattia cardiovascolare e, pertanto, tali studi sono pertinenti nel contesto degli omega-3 nella prevenzione secondaria dopo IM. Analogamente alla sperimentazione OMEGA, è stata osservata una mancanza di effetto in questa indicazione. Se, come affermato, sussistesse un effetto antiaritmico benefico rilevante degli esteri etilici degli acidi omega-3, ciò avrebbe dovuto essere rilevante anche per quelle popolazioni di pazienti a maggior rischio cardiovascolare incluse in tali studi. Dal momento che ciò non si è verificato, si può ritenere che questi avvalorino la mancanza di efficacia.

I risultati delle metanalisi di Aung et al. e la recente revisione Cochrane – sebbene includano sperimentazioni con prodotti, dosi e popolazioni che non rappresentano esattamente l'indicazione approvata relativa alla prevenzione secondaria – sono considerati pertinenti in quanto tutti gli studi includono pazienti affetti da malattia cardiovascolare e pertanto avvalorano la mancanza di efficacia.

Il CHMP ha esaminato i risultati dei 3 studi di coorte presentati, includendo i soggetti che avevano manifestato un IM; tali studi sembrano essere in linea con i risultati dello studio GISSI-P. Due degli studi (Greene⁵ e Macchia⁶) hanno incluso un ampio numero di soggetti e nel secondo la riduzione documentata del rischio di mortalità per tutte le cause è stata del 37 % (RR 0,63 IC 0,56-0,72). Questi risultati devono, tuttavia, essere interpretati con cautela. Tutti i suddetti studi comportano il rischio di

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'Ettore 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.

un bias da selezione, avvalorato dai dati di base forniti; per es., nello studio di coorte retrospettivo condotto da Polle (2013)⁷, solo l'1 % dei pazienti post IM sottoposti a screening è stato incluso nell'analisi. Non sono stati effettuati tentativi di adeguamento alle probabili differenze tra centri per quanto riguarda le strategie e l'obiettivo relativo alla prevenzione secondaria, probabilmente creando correlazioni all'interno dei centri. Alcuni dei risultati sollevano dubbi in merito al fatto che le associazioni osservate rispecchino veramente effetti biologicamente plausibili oppure se non evidenzino più probabilmente un problema di bias da selezione. In queste analisi retrospettive era disponibile soltanto un numero limitato di parametri. Questi non erano abbastanza considerevoli da consentire un pieno adeguamento delle differenze nei profili di rischio o da rispecchiare situazioni di vita reale post IM (per es., nello studio Macchia non erano riportati dati riguardanti anamnesi di tabagismo, indice di massa corporea/obesità, esercizio fisico). Pertanto, i dati retrospettivi in questi studi non hanno consentito un adeguamento statistico appropriato per il confondimento. Sulla base di dette limitazioni, i risultati degli studi di coorte non sono considerati in grado di aggirare i risultati delle sperimentazioni randomizzate di cui sopra.

Gli studi che hanno esaminato l'effetto dei medicinali contenenti esteri etilici degli acidi omega-3 sulle aritmie atriali e ventricolari non hanno dimostrato un'efficacia antiaritmica clinicamente rilevante. Il trattamento con icosapent etile 4 g/die è stato associato a un aumento dell'ospedalizzazione per fibrillazione o flutter atriale nella sperimentazione REDUCE-IT. Studi condotti su pazienti con defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) hanno mostrato risultati incoerenti riguardo all'efficacia antiaritmica (Leaf et al.⁸, 2005; Brouwer et al.⁹ 2006, Raitt et al.¹⁰, 2005; Weisman et al.¹¹, 2017).

Alla luce di tutti i dati disponibili, il CHMP ha ritenuto che le prove a sostegno dell'autorizzazione degli omega-3 nella prevenzione secondaria dopo IM risentissero di alcune limitazioni metodologiche e fossero insufficienti. L'efficacia in questa indicazione non è stata dimostrata in sperimentazioni cliniche successive e più robuste.

Va inoltre osservato che le attuali linee guida europee non raccomandano più l'integrazione di omega-3 in questa indicazione.

Su richiesta del CHMP, è stata convocata una riunione del gruppo consultivo scientifico sulle questioni cardiovascolari (Scientific Advisory Group on Cardiovascular Issues, SAG-CVS) in data 10 ottobre 2018. Sulla base dei risultati degli studi oggi disponibili, gli esperti hanno ritenuto che non vi sia posto per una terapia con medicinali contenenti omega-3 alla dose di 1 g/die nel contesto della prevenzione cardiovascolare secondaria dopo IM, tenuto conto delle considerazioni relative a sperimentazioni controllate randomizzate (in particolare gli studi OMEGA e GISSI-P), metanalisi e studi di coorte retrospettivi.

Per quanto riguarda la sicurezza, nell'ultima PSUSA (gennaio 2017) il PRAC è giunto alla conclusione che non sono emerse nuove problematiche in merito. In generale, si può concludere che il profilo di sicurezza sembra ben caratterizzato. Come discusso in precedenza, nell'ultima PSUSA per gli esteri

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, McAnulty 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

etilici degli acidi omega-3 sono stati inclusi come rischi identificati "l'aumento del tempo di sanguinamento nei pazienti con diatesi emorragica o in trattamento con anticoagulanti" e "l'aumento di enzimi epatici che richiedono il monitoraggio in pazienti epatici". L'aumento del tempo di sanguinamento può essere pertinente per i pazienti post IM, la maggior parte dei quali è in terapia antiplastrinica singola o doppia e/o trattata con anticoagulanti post IM o per malattie associate.

Sulla base della totalità dei dati emersi dopo l'approvazione originaria, nonché delle gravi limitazioni della sperimentazione GISSI-P, il CHMP è giunto alla conclusione che l'efficacia non è stabilita nella prevenzione cardiovascolare secondaria alla dose di 1 g/die e, considerato che il profilo di sicurezza degli esteri etilici degli acidi omega-3 è invariato, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici in questa indicazione non è più favorevole.

Procedura di riesame

A seguito dell'adozione del parere del CHMP nel dicembre 2018, è pervenuta una richiesta di riesame da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio coinvolti nella procedura, ovvero BASF AS (in rappresentanza di Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A e Strides Arcolab International Limited) e ALFASIGMA S.p.A (per conto di 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.).

I motivi del riesame sono stati presentati da BASF AF e ALFASIGMA S.p.A, in rappresentanza di undici titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Entrambe le presentazioni hanno trattato le fonti di dati disponibili e la relativa interpretazione. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non erano d'accordo con il CHMP sul fatto che le prove a sostegno dell'autorizzazione degli omega-3 nella prevenzione secondaria dopo IM risentissero di alcune limitazioni metodologiche e fossero insufficienti, nonché sul fatto che l'efficacia in detta indicazione non fosse stata dimostrata in sperimentazioni cliniche successive e più robuste.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno descritto i risultati di diverse sperimentazioni controllate randomizzate a sostegno dell'effetto benefico degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione secondaria dopo IM. In particolare, sono stati ampiamente trattati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio gli studi GISSI-P e OMEGA, considerati più rilevanti.

Secondo il parere dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, GISSI-P ha rappresentato il pilastro dell'evidenza a favore dell'utilizzo di acidi grassi omega-3 nella prevenzione secondaria dopo IM ed è uno studio valido e robusto. Tuttavia, il CHMP continua a ritenere che i risultati della sperimentazione GISSI-P siano inconcludenti, dal momento che lo studio presenta diverse limitazioni. La preoccupazione fondamentale relativa a questo studio è che lo standard di cura per il trattamento dell'IM si è evoluto dall'esito della sperimentazione GISSI-P, in particolare la terapia con statine, quella con betabloccanti e il trattamento invasivo. Un'altra preoccupazione relativa a questo studio riguardava il disegno in aperto e il fatto che il gruppo di controllo non avesse ricevuto il trattamento placebo. Secondo gli standard attuali, l'analisi statistica e l'interpretazione non erano solide. Si ritiene che lo studio presentasse endpoint co-primari e analisi gerarchiche degli endpoint primari e secondari. Ufficialmente, lo studio non è andato a buon fine perché l'analisi primaria di uno degli endpoint co-primari non ha mostrato una differenza statisticamente significativa. Con qualsiasi altra interpretazione degli endpoint primari, la molteplicità avrebbe dovuto essere controllata, il che non è avvenuto. Per quanto riguarda la sperimentazione GISSI-P, non sono state identificate nuove problematiche, a eccezione dell'asserzione dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, secondo i quali le analisi *post-hoc* condotte su GISSI-P avevano dimostrato che il trattamento concomitante con agenti anti-piastrinici, betabloccanti, ACE-inibitori e statine non aveva alterato il vantaggio terapeutico di Omacor. Tuttavia, per quanto riguarda la terapia con statine, il CHMP ha concluso che non era stata ottimale per i soggetti di questo sottogruppo di analisi. Inoltre, sebbene questa analisi *post-hoc* non abbia mostrato differenze di beneficio con o senza terapia concomitante

con statine, non è stato possibile escludere differenze potenziali, in quanto lo studio non è stato in grado di dimostrare tali differenze. Quest'ultima preoccupazione si applica anche alle analisi *post-hoc* in pazienti che assumono o meno medicinali antiaggreganti piastrinici, betabloccanti o ACE-inibitori. Pertanto, la preoccupazione fondamentale che lo standard di cura dopo IM si sia rafforzato dal tempo dello studio GISSI-P, con particolare riferimento alla terapia con statine, ai betabloccanti e all'intervento coronarico percutaneo (PCI), persiste ancora. A tal proposito, i risultati della sperimentazione GISSI-P non sono in linea con l'attuale standard di cura e quindi con l'indicazione approvata di Omacor "in aggiunta ad altre terapie standard (per es. statine, medicinali antiaggreganti piastrinici, betabloccanti, ACE-inibitori)".

Per quanto riguarda lo studio OMEGA, il CHMP ha ritenuto che, sebbene la sperimentazione possa essere considerata carente, ciò non invalida del tutto i risultati dello studio, in linea con il SAG del 19 marzo 2019. Lo studio OMEGA presenta diversi punti di forza rispetto allo studio GISSI-P, quali la somministrazione del farmaco in studio nell'arco di pochi giorni da un IM, un disegno in doppio cieco controllato con placebo, una terapia di base ottimale e gli endpoint esaminati. La citazione dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio della linea guida pertinente "*included clinical trials need to be long-term controlled (usually 12 months or longer), parallel and preferably double-blind*" [Le sperimentazioni cliniche incluse devono essere controllate a lungo termine (di norma per un periodo pari o superiore a 12 mesi), parallele e preferibilmente in doppio cieco] è corretta. Tuttavia, la questione di ignorare la modalità in doppio cieco non utilizzando alcun trattamento come comparatore (come in GISSI-P) si applica anche a un altro concetto importante delle sperimentazioni cliniche, ovvero l'utilizzo di un comparatore (in cieco) per controllare gli altri effetti diversi da quelli del farmaco in esame, e la deviazione da questo principio deve essere necessaria o adeguata esclusivamente "*when it is difficult or impossible to avoid*" [quando risulta difficile o impossibile da evitare] (linea guida ICH E10 Choice of control group in clinical trials). Lo studio OMEGA ha incluso quasi 2 000 pazienti in entrambi i bracci e sono stati riportati oltre 300 eventi MACE, maggiormente nel gruppo trattato con omega-3 che nel gruppo trattato con placebo, OR 1,25 (0,96-1,52). L'intervallo di confidenza ristretto esclude qualsiasi effetto benefico clinicamente rilevante. La mortalità totale è stata anche numericamente più elevata nel gruppo trattato con acidi grassi omega-3, OR 1,25 (0,90-1,72). Nonostante la mancanza di potenza statistica per l'endpoint specifico "morte cardiaca improvvisa", la mancanza di benefici sostanziali può essere desunta da questa sperimentazione in modo statisticamente valido, come dimostrato dagli intervalli di confidenza ristretti. Sulla base dei risultati, sussiste solo il 2,5 % di probabilità che la riduzione del rischio relativo per MACE superi il 4 %.

Sebbene il CHMP ritenga che le sperimentazioni GISSI-P e OMEGA siano le più rilevanti ai fini di una valutazione dell'effetto dei prodotti contenenti omega-3 nella prevenzione secondaria dopo IM, è stato altresì riconosciuto che le sperimentazioni controllate randomizzate (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) condotte in altre popolazioni a rischio cardiovascolare (per es. rivascolarizzazione coronarica, angina pectoris, ictus ischemico) siano altrettanto rilevanti, in quanto la malattia cardiovascolare è ancora considerata un continuum. La sindrome coronarica acuta (ACS) associata alla tipica malattia coronarica (aterosclerosi) è la causa principale di un IM. Oltre all'IM, l'ACS è anche associata ad angina instabile. Inoltre, l'ictus ischemico è altresì causato più frequentemente dall'aterosclerosi. Pertanto, se gli acidi grassi omega-3 sono efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari dopo un IM, è possibile prevedere benefici cardiovascolari in altre popolazioni a rischio cardiovascolare (per es. rivascolarizzazione coronarica, angina pectoris, ictus ischemico). Sulla base di quanto sopra, il CHMP ribadisce che le sperimentazioni controllate randomizzate condotte in altre popolazioni a rischio cardiovascolare sono rilevanti a sostegno dell'efficacia (GISSI-HF sebbene borderline e inconcludente) o della mancanza di efficacia (ORIGIN e SU.FOL.OM3) degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari.

Le sperimentazioni controllate randomizzate di recente pubblicazione (ASCEND di Bowman et al. 2018¹², VITAL di Manson et al. 2019¹³, REDUCE-IT di Bhatt et al. 2019¹⁴) non forniscono evidenza dell'efficacia della somministrazione di omega-3 (1 g al giorno) per l'indicazione in esame. Gli studi ASCEND e VITAL non hanno mostrato un effetto degli acidi grassi omega-3 sugli endpoint cardiovascolari primari o secondari e, in quanto tali, sono stati considerati studi negativi. I risultati dello studio REDUCE-IT sono di scarsa rilevanza in quanto la dose giornaliera era di gran lunga superiore alla dose dell'indicazione in esame (4 g contro 1 g) e il principio attivo era icosapent etile, un estere etilico EPA altamente purificato, invece di una miscela di EPA e DHA. Inoltre, la popolazione inclusa nella sperimentazione REDUCE-IT non è comparabile con la popolazione della sperimentazione GISSI-P e con l'indicazione in esame (pazienti con anamnesi di IM), in quanto oltre alle malattie cardiovascolari o diabete e altri fattori di rischio accertati, i pazienti della sperimentazione REDUCE-IT erano affetti anche da ipertrigliceridemia (> 60 % dei pazienti aveva livelli di TG \geq 200 mg/dL).

Per quanto riguarda i tre studi retrospettivi (Poole et al. 2013, Greene et al. 2016, Macchia et al. 2013), si ritiene che dispongano di popolazioni sufficientemente ampie di soggetti con diagnosi di IM acuto e che abbiano esaminato gli acidi grassi omega-3 nella dose pertinente di 1 g al giorno, con l'endpoint principale di mortalità per tutte le cause. Tuttavia, sebbene gli studi retrospettivi di coorte sembrino confermare i risultati dello studio GISSI-P, essi vanno interpretati con cautela, dati i limiti noti di tali studi. Particolarmente preoccupante è il bias da selezione, in quanto si può prevedere che gli acidi grassi omega-3 saranno prescritti a determinati pazienti (che non necessitano immediatamente di un trattamento rigoroso). Il propensity score matching è risultato incompleto o addirittura non esaminato. Inoltre, sarà sempre presente un bias residuo. Pertanto, si ritiene che questi studi siano solo di supporto.

Le metanalisi fornite hanno mostrato effetti positivi e negativi del trattamento con acidi grassi omega-3 sul rischio di eventi cardiovascolari. Gli studi inclusi nelle diverse metanalisi sono eterogenei in termini di popolazione di studio (per es., pazienti con o senza anamnesi di malattia cardiovascolare), disegno dello studio (in aperto o doppio cieco), fonte di assunzione degli acidi grassi omega-3 (via alimentare o farmacologica), dose e composizione degli acidi grassi omega-3. Sarebbe stata più appropriata una metanalisi con dati individuali dei partecipanti (IPD), selezionando i pazienti con un'anamnesi di IM e trattati con la stessa dose di quella stabilita per l'indicazione in esame (1 g). Pertanto, il CHMP ritiene che la validità delle metanalisi sia piuttosto limitata e che queste possano essere interpretate solo come indicative, ma non decisive, per quanto riguarda la potenziale efficacia o la mancanza di efficacia degli acidi grassi omega-3 nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. A tal fine, sono disponibili dati di sperimentazioni controllate randomizzate che includono un numero sufficiente di pazienti e che hanno portato a stime dell'effetto del trattamento con sufficiente precisione.

Le linee guida ESC/EAS consistono in raccomandazioni formulate da varie società in consultazione con task force, gruppi di esperti o gruppi di consenso, allo scopo di assistere i medici nella scelta delle migliori strategie di gestione per un singolo paziente con una determinata condizione, tenendo conto dell'impatto sull'esito nonché del rapporto beneficio/rischio di particolari mezzi diagnostici o terapeutici. Le raccomandazioni contenute nelle presenti linee guida sono pertanto elaborate a seguito di un attento esame delle conoscenze scientifiche e mediche e delle prove disponibili al momento dell'entrata

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

in vigore. Dal momento che non raccomandano i medicinali a base di acidi grassi omega-3, le linee guida europee sembrano considerare piuttosto debole il livello di evidenza e la forza della raccomandazione degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione di eventi cardiovascolari sia nei pazienti dopo IM sia nei pazienti affetti da altre condizioni cardiovascolari. Inoltre, l'American Heart Association afferma che l'utilizzo di integratori a base di acidi grassi omega-3 è "ragionevole" per i pazienti con cardiopatie coronariche diffuse quali l'IM, il che indica che la forza della raccomandazione è quindi scarsa (raccomandazione di classe IIa/IIb). Come precedentemente affermato, sono disponibili dati di sperimentazioni controllate randomizzate che hanno incluso un numero sufficiente di pazienti e hanno portato a stime dell'effetto del trattamento con sufficiente precisione.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno proposto, come parte dei motivi per il riesame, una modifica dell'indicazione per l'utilizzo in pazienti ad alto rischio, ovvero con diabete di tipo II, nessun PCI acuto dopo IM, funzione sistolica compromessa (FE < 50 %) e intolleranza nota a uno o più farmaci cardiovascolari raccomandati dalle linee guida. Considerando che i gruppi ad alto rischio di pazienti con diabete di tipo II, pazienti senza PCI acuto dopo IM e pazienti con funzione sistolica compromessa (FE < 50 %) sono stati identificati sulla base di analisi *post-hoc* dei sottogruppi condotte su GISSI-P e che questi gruppi specifici non sono trattati secondo l'attuale standard di cura, i risultati di tali sottogruppi non sono rappresentativi e quindi non avallano l'indicazione proposta. Inoltre, il livello di evidenza in queste analisi *post-hoc* dei sottogruppi non è convincente. Per quanto riguarda il gruppo ad alto rischio di intolleranza nota a uno o più farmaci cardiovascolari raccomandati dalle linee guida, non vi sono dati disponibili a sostegno di una migliore aderenza a trattamenti con esteri etilici degli acidi omega-3 rispetto ad altri interventi farmacologici, oltre alla mancanza in questa specifica popolazione di prove di efficacia di Omacor. Pertanto, la modifica proposta dell'indicazione risulta inaccettabile per il CHMP.

Su richiesta dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, è stata convocata una seconda riunione del SAG-CVS in data 19 marzo 2019. Il parere del gruppo è risultato diviso: la maggior parte degli esperti ha ritenuto che il livello di evidenza emerso da GISSI-P, insieme ai risultati di OMEGA, non avvalorino l'utilizzo di questi prodotti nella prevenzione secondaria dopo IM in aggiunta all'attuale standard di cura. Gli esperti hanno osservato che questo trattamento non è raccomandato nelle attuali linee guida per la prevenzione di malattie cardiovascolari da parte della Società europea di cardiologia e della Società europea di aterosclerosi. Tuttavia, alcuni esperti del SAG hanno ritenuto che vi sia posto per i medicinali contenenti omega-3 nella prevenzione secondaria dopo IM. Il rappresentante dei pazienti ha ritenuto che sia utile avere a disposizione tali prodotti e non scoraggiare questo aspetto della scelta dei pazienti, data la lunga storia d'impiego degli oli di pesce nella medicina complementare e come integratori alimentari, in particolare perché non vi è evidenza di danni provocati da integrazioni di omega-3. Gli esperti hanno convenuto che non vi è alcun segno di danno nella totalità dei dati, nondimeno l'effetto benefico degli omega-3 può essere messo in discussione.

Le sperimentazioni controllate randomizzate sono state considerate molto pertinenti per la valutazione dell'efficacia degli acidi grassi omega-3, in particolare i risultati degli studi GISSI-P e OMEGA. La registrazione di Omacor si è basata sullo studio GISSI-P, seppure i risultati della sperimentazione GISSI-P siano considerati alquanto poco convincenti, in quanto lo studio presenta dei limiti metodologici. La sperimentazione OMEGA è stata condotta su pazienti con l'indicazione approvata, ossia IM, e ha utilizzato la dose approvata di Omacor (1 g/die). Nonostante la mancanza di potenza statistica per l'endpoint specifico morte cardiaca improvvisa, la mancanza di benefici sostanziali può essere desunta dalla suddetta sperimentazione in modo statisticamente valido, come dimostrato dagli intervalli di confidenza ristretti. L'efficacia degli acidi grassi omega-3 nell'indicazione richiesta non è stata dimostrata nemmeno da altre sperimentazioni controllate randomizzate pertinenti condotte su altre popolazioni a rischio cardiovascolare (per es., rivascolarizzazione coronarica, angina pectoris, ictus ischemico), tra cui ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND e VITAL. I risultati della sperimentazione

REDUCE-IT di recente pubblicazione sono di scarsa rilevanza in quanto la dose giornaliera era di gran lunga superiore alla dose dell'indicazione in esame (4 g contro 1 g) e il principio attivo era icosapent etile, un estere etilico EPA altamente purificato, invece di una miscela di EPA e DHA. In conclusione, la totalità dei dati non convalida l'efficacia degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione dopo infarto miocardico, anche in pazienti ad alto rischio.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti esteri etilici degli acidi omega-3 per uso orale nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico;
- il CHMP ha preso in considerazione la totalità dei dati presentati per i medicinali contenenti esteri etilici degli acidi omega-3 per quanto riguarda il loro utilizzo nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico, tra cui le risposte presentate dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per iscritto e durante una spiegazione orale nonché l'esito della consultazione con il gruppo consultivo scientifico sulle questioni cardiovascolari avvenuta in data 10 ottobre 2018. Il CHMP ha inoltre considerato i motivi presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio come base per la loro richiesta di riesame della raccomandazione del CHMP, nonché i pareri di un secondo gruppo consultivo scientifico sulle questioni cardiovascolari, riunitosi il 19 marzo 2019;
- il CHMP ha ritenuto che, sebbene venga riconosciuto che la sperimentazione clinica GISSI-P ha costituito la base per l'approvazione originaria dell'indicazione relativa alla prevenzione secondaria, alla luce di dati e informazioni più recenti, lo studio presenti alcune limitazioni gravi che sollevano dubbi sui risultati. Tali limitazioni includono il relativo disegno in aperto senza farmaci in studio nel braccio di controllo, la ridotta entità dell'effetto, l'osservazione inusuale e inaspettata di un effetto solo sugli eventi cardiovascolari fatali in assenza di qualsiasi effetto sugli eventi non fatali e la scarsa precisione dei risultati. Inoltre, meno del 5 % dei pazienti inclusi in questo studio ha ricevuto una terapia di base ottimale durante l'intero periodo di studio, il che mette in discussione i risultati nel contesto delle attuali raccomandazioni terapeutiche secondarie;
- è stato ipotizzato che i risultati della sperimentazione GISSI-P fossero guidati da un ridotto rischio di morte improvvisa, potenzialmente basato su un effetto antiaritmico degli omega-3. Questo potenziale effetto positivo sulla mortalità non è stato replicato in sperimentazioni successive e l'effetto antiaritmico non è stato confermato nelle sperimentazioni su pazienti con ICD;
- la sperimentazione OMEGA (condotta nel 2010 dopo l'approvazione originaria dell'indicazione relativa alla prevenzione secondaria) è stata una sperimentazione in doppio cieco correttamente eseguita che ha valutato una popolazione ben rappresentativa dell'indicazione attualmente approvata relativa alla prevenzione secondaria, incluso l'uso del trattamento standard. Sebbene l'incidenza di morte improvvisa possa essere stata troppo bassa per trarre conclusioni definitive, l'OR per MACE e mortalità totale era superiore a 1,21 e 1,25 rispettivamente, con un IC inferiore vicino a 1 che non avvalorava un effetto nell'indicazione approvata;
- sebbene le metanalisi condotte da Aung et al. e la recente revisione Cochrane includano sperimentazioni con prodotti, dosi e popolazioni che non rappresentano esattamente l'indicazione approvata relativa alla prevenzione secondaria, tutti gli studi includono pazienti

affetti da malattia cardiovascolare e, pertanto, i risultati sono considerati avvalorare una mancanza di efficacia;

- sebbene sembrino essere in linea con i risultati dello studio GISSI-P, i risultati degli studi di coorte retrospettivi presentati risentono di limitazioni metodologiche che impediscono di trarre conclusioni definitive, in particolare la mancanza di randomizzazione, il bias da selezione e il confondimento residuo;
- sulla base della totalità dei dati emersi dopo l'approvazione originaria nonché delle limitazioni della sperimentazione GISSI-P, il CHMP è giunto alla conclusione che l'efficacia non è stabilita nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico alla dose di 1 g/die e, sebbene il profilo di sicurezza degli esteri etilici degli acidi omega-3 sia invariato, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici in questa indicazione non è più favorevole;
- di conseguenza, il CHMP ha ritenuto che l'indicazione "Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico" alla dose di 1 g/die debba essere cancellata con ulteriori modifiche consequenziali nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo).

Parere del CHMP

Il comitato ritiene, quindi, che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti esteri etilici degli acidi omega-3 per uso orale nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio.