

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Geneesmiddelen die omega-3-vetzure ethylesters bevatten zijn in de meeste lidstaten van de Europese Unie goedgekeurd voor secundaire preventie na myocardinfarct (MI) en voor de behandeling van hypertriglyceridemie.

De oorspronkelijke goedkeuring van Omacor (EU-referentiegeneesmiddel) was gebaseerd op een open-labelstudie (GISSI-P) uit 1999. In deze studie was sprake van een relatieve risicoreductie van 10% voor één van de twee primaire MACE-eindpunten (overlijden, niet-fataal MI en niet-fatale beroerte) met een vrij lage nauwkeurigheid (bovenste BI 0,99), terwijl voor het andere primaire eindpunt inclusief cardiovasculair (CV), in plaats van overlijden ongeacht de oorzaak, geen statistische significantie werd bereikt. In latere studies, inclusief meta-analyses,^{1,2,3} werd bij deze aandoening echter geen gunstig effect aangetoond. De Zweedse nationale bevoegde instantie was van oordeel dat het klinische voordeel van producten die omega-3-vetzure ethylesters bevatten bij preventie na MI in het licht van recente klinische onderzoeken opnieuw moet worden beoordeeld.

Omega-3-vetzure ethylesters zijn ethylesters van lange-keten meervoudig onverzadigde vetzuren met een gehalte aan eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA) van ten minste 85% en een EPA:DHA-verhouding van 0,9:1,5. Deze producten bevatten 18 tot 22 koolstofatomen en een variërend aantal dubbele bindingen, waarvan de eerste zich in de n-3-positie bevindt. Daarom worden omega-3-vetzuren ook wel aangeduid als meervoudig onverzadigde n-3-vetzuren (n-3 PUFA). Het zijn essentiële vetzuren die via de voeding moeten worden verkregen.

Het therapeutische effect van omega-3-vetzuren is toegeschreven aan de mogelijke invloed die ze hebben op de eicosanoïde-balans, het lipidenmetabolisme en celmembranen. Ze remmen ook de synthese van very-low-density-lipoproteïne (VLDL) in de lever, waardoor de triglyceridenconcentraties dalen.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De huidige goedkeuring van producten die omega-3-vetzure ethylesters bevatten voor secundaire preventie na myocardinfarct is gebaseerd op de resultaten van de in 1999 uitgevoerde GISSI-P-studie. In deze studie was sprake van een relatieve risicoreductie van 10% voor één van de twee co-primaire MACE-eindpunten met een vrij lage nauwkeurigheid (bovenste BI 0,99), waarbij het tweede co-primaire eindpunt net geen significant resultaat liet zien. De studie vertoont enkele methodologische beperkingen - dit was een open-labelstudie waarbij de controlegroep geen studiemedicatie kreeg, wat mogelijk van invloed was op de resultaten. De kwestie wordt onderstreept door het feit dat omega-3-vetzure ethylesters weinig effect hadden in vergelijking met de vitamine E-arm in hetzelfde onderzoek. Vitamine E wordt niet geacht een gunstig effect te hebben bij de profylaxe van cardiovasculaire voorvallen.

Daarnaast kan in twijfel worden getrokken of de resultaten relevant zijn in de context van de huidige standaardzorg bij MI (die zich sterk heeft ontwikkeld sinds de studie werd uitgevoerd) en de secundaire preventie van CVZ. In GISSI-P kreeg maximaal 5% van de patiënten tijdens het hele eerste jaar lipidenverlagende therapie. Het gebruik van statines tijdens het onderzoek steeg, maar dit was slechts 28–29% na 6 maanden en 44–46% na 42 maanden. Bètablokkers (die bij de meeste patiënten

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

na MI zijn geïndiceerd) werden in GISSI-P slechts bij 37–44% gebruikt. Derhalve kreeg hooguit ongeveer een derde van de 11 324 gerandomiseerde patiënten op enig moment tijdens het eerste jaar passende baselinemedicatie en tijdens het hele eerste jaar niet meer dan 5%. Concluderend wordt gesteld dat het bewijs dat uit het GISSI-P-onderzoek naar voren kwam ter ondersteuning van een gunstig effect van omega-3 voor secundaire preventie na myocardinfarct bij de dosis van 1 g/dag zwak is. Deze studie heeft te kampen met een aantal methodologische beperkingen en resultaten dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

In GISSI-P werd een afname van voorvallen van plotseling overlijden waargenomen in secundaire tweezijdige analyses van fatale voorvallen. De primaire doelstelling van het OMEGA-onderzoek was om het percentage gevallen van plotselinge hartdood te onderzoeken door één van de gepostuleerde werkingsmechanismen (anti-aritmisch effect) van omega-3 in GISSI-P te testen. Het OMEGA-onderzoek was een grote prospectief, dubbelblinde, gerandomiseerde studie met een populatie die zeer representatief was voor de doelpopulatie, inclusief het gebruik van standaardbehandeling. Hoewel de incidentie van plotseling overlijden mogelijk te laag was om duidelijke conclusies te kunnen trekken, was de OR voor de totale mortaliteit 1,25 (0,90–1,72) en voor MACE 1,21 (0,96–1,52). Het wordt derhalve onwaarschijnlijk geacht dat met een groter onderzoek een gunstig effect had kunnen worden aangetoond. Een effect bij secundaire preventie na MI wordt derhalve niet door deze resultaten ondersteund. Er is ook gesteld dat het OMEGA-onderzoek niet lang genoeg duurde (12 maanden) om gunstige effecten te kunnen waarnemen. In het GISSI-P-onderzoek was het effect echter het meest uitgesproken op eerdere tijdpunten (<12 maanden) zonder stijging daarna. Het OMEGA-onderzoek was gebaseerd op een robuustere en adequatere opzet dan GISSI-P. In dit onderzoek werden deze bevindingen niet gereproduceerd en werd voor deze indicatie geen werkzaamheid aangetoond.

Daarnaast konden in andere prospectieve gerandomiseerde onderzoeken die na de oorspronkelijke goedkeuring werden uitgevoerd (GISSI-HF, ORIGIN en SU.FOL.OM3, uitgevoerd tussen 2003 en 2012) alsook in meta-analyses (bijv. van Aung et al. 2018⁴), de resultaten van de GISSI-P-studie ook niet worden gereproduceerd. Hoewel doses en populaties in deze studies de goedgekeurde indicatie 'secundaire preventie' niet volledig weerspiegelen, waren bij alle studies patiënten met cardiovasculaire ziekte betrokken. Derhalve zijn deze onderzoeken relevant in de context van omega-3 bij secundaire preventie na MI. Net als in het OMEGA-onderzoek werd bij deze indicatie een gebrek aan effect waargenomen. Als er sprake was van een relevant gunstig antiaritmisch effect van omega-3-vetzure ethylesters, zou dit, zoals vermeld, ook relevant moeten zijn geweest voor de patiëntenpopulaties met een verhoogd cardiovasculair risico die bij deze studies waren betrokken. Aangezien dit niet het geval was, kunnen deze geacht worden ondersteunend te zijn voor een gebrek aan werkzaamheid.

Hoewel in de resultaten van de meta-analyses van Aung et al. en het recente Cochrane-overzicht onderzoeken zijn opgenomen met producten, doses en populaties die de goedgekeurde indicatie voor secundaire preventie niet precies weerspiegelen, worden ze relevant geacht aangezien bij alle onderzoeken patiënten met cardiovasculaire aandoeningen betrokken waren, en zijn ze derhalve ondersteunend voor een gebrek aan werkzaamheid.

Het CHMP heeft de resultaten beoordeeld van de 3 ingediende cohortstudies (inclusief proefpersonen die een MI hadden gehad), en deze lijken in overeenstemming te zijn met de resultaten van de GISSI-P-studie. Bij twee van de onderzoeken (Greene⁵ en Macchia⁶) was een groot aantal proefpersonen

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.

betrokken en voor de laatstgenoemde studie was de gedocumenteerde risicoreductie voor mortaliteit ongeacht de oorzaak 37% (RR 0,63, BI 0,56-0,72). Deze resultaten dienen echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Al deze studies brengen het risico van selectievertekening met zich mee, wat wordt ondersteund door ingediende baselinegegevens. In de retrospectieve cohortstudie van Polle (2013)⁷ werd bijvoorbeeld slechts 1% van de patiënten die na MI werden gescreend in de analyse opgenomen. Er zijn geen pogingen ondernomen om te corrigeren voor vermoedelijke verschillen tussen centra met betrekking tot strategieën en ambitie voor secundaire preventie, waardoor waarschijnlijk correlaties binnen centra ontstaan. Sommige resultaten doen twijfels rijzen over de vraag of de waargenomen verbanden daadwerkelijk biologisch plausibele effecten weerspiegelen of eerder wijzen op een selectievertekeningprobleem. Er was bij deze retrospectieve analyses slechts een beperkt aantal parameters beschikbaar. Deze waren niet 'rijk' genoeg om volledige correctie van verschillen in risicoprofielen mogelijk te maken of om reële situaties na MI na te bootsen (er werden in de Macchia-studie bijvoorbeeld geen gegevens over rookgeschiedenis, BMI/obesitas en lichaamsbeweging gerapporteerd). Op basis van retrospectieve gegevens in deze studies kon dus geen passende statistische correctie voor interfererende factoren worden toegepast. Vanwege deze beperkingen kunnen op basis van de resultaten van de cohortstudies de resultaten van de bovengenoemde gerandomiseerde onderzoeken niet ter zijde worden geschoven.

In studies naar het effect van geneesmiddelen die omega-3-vetzure ethylesters bevatten op atriale en ventriculaire aritmieën werd geen klinisch relevante anti-aritmische werkzaamheid aangetoond. Behandeling met icosapent ethyl 4g/dag ging in het REDUCE-IT-onderzoek gepaard met een toename van ziekenhuisopnamen wegens atriumfibrilleren of -fladderen. Studies bij patiënten met een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) lieten inconsistente resultaten zien met betrekking tot anti-aritmische werkzaamheid (Leaf et al.⁸, 2005; Brouwer et al.⁹ 2006, Raitt et al.¹⁰, 2005; Weisman et al.¹¹, 2017).

Op basis van alle beschikbare gegevens was het CHMP van oordeel dat het bewijs ter ondersteuning van de goedkeuring van omega-3 voor secundaire preventie na MI enkele methodologische beperkingen vertoonde en zwak was. De werkzaamheid voor deze indicatie werd niet aangetoond in daaropvolgende en robuustere klinische onderzoeken.

Er dient ook te worden opgemerkt dat de huidige Europese richtsnoeren voor deze indicatie geen omega-3-suppletie meer aanbevelen.

Op verzoek van het CHMP werd op 10 oktober 2018 een SAG CVS-bijeenkomst belegd. Op basis van de resultaten van momenteel beschikbare studies zagen de deskundigen geen rol weggelegd voor behandeling met producten die omega-3 bevatten in een dosis van 1 g/dag in de context van

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

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

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

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

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

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

secundaire cardiovasculaire preventie na MI gezien de overwegingen met betrekking tot RCT's (met name de studies OMEGA en GISSI-P), meta-analyse en retrospectieve cohortstudies.

Met betrekking tot de veiligheid concludeerde het PRAC in de laatste PSUSA (januari 2017) dat er geen nieuwe veiligheidskwesties naar voren waren gekomen. Over het algemeen kan worden geconcludeerd dat het veiligheidsprofiel goed gekarakteriseerd lijkt. Zoals hierboven besproken werden in de laatste PSUSA voor omega-3-vetzuren ethylesters "verlenging van de bloedingstijd bij patiënten met hemorragische diathese of die worden behandeld met anticoagulantia" en "verhoging van de concentratie leverenzymen die bij leverpatiënten controle vereist" opgenomen als vastgestelde risico's. De verlenging van de bloedingstijd kan relevant zijn voor patiënten die na MI voor het grootste deel een enkelvoudige of tweevoudige antiplaatjetherapie en/of na MI of voor aanverwante ziekten anticoagulantia toegediend krijgen.

Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens dat na de oorspronkelijke goedkeuring naar voren kwam alsook de ernstige beperkingen van de GISSI-P-studie concludeerde het CHMP dat de werkzaamheid niet is vastgesteld voor secundaire cardiovasculaire preventie bij de dosis van 1 g/dag en hoewel het veiligheidsprofiel van omega-3-vetzuren ethylesters ongewijzigd is, concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding bij deze indicatie niet langer gunstig is.

Heronderzoeksprocedure

Na de goedkeuring van het CHMP-advies in december 2018 werd een verzoek tot heronderzoek ontvangen van de bij de procedure betrokken vergunninghouders, BASF AS (Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A en Strides Arcolab International Limited vertegenwoordigend) en ALFASIGMA S.p.A (namens 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.).

Redenen voor heronderzoek zijn ingediend door BASF AF en ALFASIGMA S.p.A, die elf vergunninghouders vertegenwoordigen. In beide indieningen werden de beschikbare gegevensbronnen en de interpretatie hiervan besproken. De vergunninghouders waren het niet eens met het CHMP dat de bewijzen die de toelating van omega-3 bij secundaire preventie na MI ondersteunden een aantal methodologische beperkingen vertoonden en zwak waren en dat de werkzaamheid bij deze indicatie niet werd aangetoond bij volgende en robuustere klinische onderzoeken.

De vergunninghouders hebben de resultaten van verschillende RCT's beschreven ter ondersteuning van het gunstige effect van omega-3-vetzuren bij secundaire preventie na een MI. Met name de onderzoeken GISSI-P en OMERGA, die het meest relevant werden geacht, zijn door de vergunninghouders uitvoerig besproken.

Volgens de vergunninghouders vormde GISSI-P de steunpilaar voor het gebruik van omega-3-vetzuren bij de secundaire preventie na MI en is het een geldige en robuuste studie. Toch was het CHMP nog steeds van mening dat de resultaten van het GISSI-P-onderzoek niet overtuigend zijn, aangezien de studie verschillende beperkingen kent. Het belangrijkste punt van zorg bij deze studie is dat de standaardzorg voor de behandeling van MI zich sinds de uitkomst van het GISSI-P-onderzoek heeft ontwikkeld, met name als het gaat om statinetherapie, bètablokkertherapie en invasieve behandeling. Een ander punt van zorg voor deze studie was de open-labelopzet en het feit dat de controlegroep geen placebobehandeling kreeg. De statistische analyse en interpretatie waren volgens de geldende normen niet robuust. Er wordt in beschouwing genomen dat de studie co-primaire eindpunten en hiërarchische primaire en secundaire eindpuntsanalyses had. De studie faalde formeel omdat de primaire analyse van één van de co-primaire eindpunten geen statistisch significant verschil liet zien. Bij een andere interpretatie over de primaire eindpunten had multiplicitéit onder controle moeten zijn geweest, wat niet het geval was. Met betrekking tot het GISSI-P-onderzoek zijn geen nieuwe problemen vastgesteld, met uitzondering van de verklaring van de vergunninghouders dat *post-*

*hoc*analyses van GISSI-P hebben aangetoond dat gelijktijdige behandeling met plaatjesremmers, bètablokkers, ACE-remmers en statines het therapeutisch voordeel van Omacor niet veranderde. Met betrekking tot de statinetherapie concludeerde het CHMP echter dat de proefpersonen in deze subgroepanalyse geen optimale statinetherapie gebruikten. Verder konden, hoewel deze *post-hoc*analyse geen verschillen in voordeel met of zonder gelijktijdige statinetherapie liet zien, potentiële verschillen niet worden uitgesloten aangezien het onderzoek onvoldoende onderscheidingsvermogen had om dergelijke verschillen aan te tonen. Het laatstgenoemde zorgpunt geldt ook voor *post-hoc*analyses bij patiënten met of zonder plaatjesremmers, bètablokkers of ACE-remmers. Daarom blijft de belangrijkste bedenking dat de standaardzorg na de MI sinds de GISSI-P-studie is geïntensiveerd, met name als het gaat om statinetherapie, bètablokkers en PCI. Wat dit betreft zijn de resultaten van het GISSI-P-onderzoek niet in overeenstemming met de huidige standaardzorg en derhalve met de goedgekeurde indicatie van Omacor (naast andere standaardtherapie (bijv. statines, geneesmiddelen voor plaatjesremmers, bètablokkers, ACE-remmers)).

Met betrekking tot de OMEGA-studie was het CHMP van mening dat, hoewel het onderscheidingsvermogen van het onderzoek te gering geacht kon worden, dit de resultaten van de studie niet volledig ongeldig maakt, in overeenstemming met de SAG op 19 maart 2019. De OMEGA-studie heeft in vergelijking met de GISSI-P-studie verschillende sterke punten, zoals toediening van studiegeneesmiddel binnen enkele dagen na een MI, een placebo-gecontroleerde dubbelblinde opzet, een optimale baseline-therapie en de onderzochte eindpunten. De aanhaling van het desbetreffende richtsnoer "*geïnccludeerde klinische proeven moeten langdurig gecontroleerd (doorgaans 12 maanden of langer), parallel en bij voorkeur dubbelblind zijn*" door de vergunninghouder is juist. Het negeren van (dubbelblind) door geen behandeling als vergelijkingsmiddel te gebruiken (zoals in GISSI-P), negeert een ander belangrijk concept in klinische proeven, d.w.z. het gebruik van een (geblindeerd) vergelijkingsmiddel om de andere effecten dan het experimentele geneesmiddel te beheersen, en afwijking van dit principe mag alleen nodig of passend zijn (wanneer dit moeilijk of onmogelijk te vermijden is) (ICH E10-richtsnoer over Keuze van controlegroep in klinische proeven). De OMEGA-studie omvatte bijna 2000 patiënten in beide armen en er werden meer dan 300 MACE-voorvallen gerapporteerd, meer in de omega-3-groep dan in de placebogroep - OR 1,25 (0,96-1,52). Het smalle betrouwbaarheidsinterval sluit klinisch relevante gunstige effecten uit. De totale mortaliteit was ook numeriek hoger in de groep met omega-3-vetzuren – OR 1,25 (0,90-1,72). Ondanks het gebrek aan statistisch onderscheidingsvermogen voor het specifieke eindpunt (plotselinge hartdood) kan het ontbreken van een substantieel voordeel bij dit onderzoek op statistisch geldige wijze worden geconcludeerd, zoals blijkt uit de smalle betrouwbaarheidsintervallen. Op basis van de resultaten is er slechts een kans van 2,5% dat de relatieve risicoreductie voor MACE meer dan 4% bedraagt.

Hoewel het CHMP van mening is dat het GISSI-P- en het OMEGA-onderzoek het meest relevant zijn voor evaluatie van het effect van omega-3-bevattende producten bij de secundaire preventie na MI, erkende het CHMP ook dat RCT's (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) uitgevoerd in andere populaties met CV-risico (bijv. coronaire revascularisatie, angina pectoris, ischemische beroerte) eveneens relevant zijn, aangezien CV-ziekte nog steeds als een continuüm wordt beschouwd. Acut coronair syndroom (ACS) in verband met typische coronaire hartziekte (atherosclerose) is de meest voorkomende oorzaak van een MI. Naast MI is ACS ook geassocieerd met instabiele angina. Verder wordt ischemische beroerte ook het vaakst veroorzaakt door atherosclerose. Als omega-3-vetzuren effectief zijn bij het verminderen van cardiovasculaire voorvallen na een MI, kunnen derhalve cardiovasculaire voordelen in andere populaties met CV-risico (bijv. coronaire revascularisatie, angina pectoris, ischemische beroerte) worden verwacht. Op basis van het bovenstaande herhaalt het CHMP dat RCT's uitgevoerd in andere populaties met CV-risico relevant zijn voor de ondersteuning van de werkzaamheid (GISSI-HF, hoewel grensgeval en niet overtuigend) of een gebrek aan werkzaamheid (ORIGIN en SU.FOL.OM3) van omega-3-vetzuren bij de secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte.

Onlangs gepubliceerde RCT's (ASCEND van Bowman et al. 2018¹², VITAL van Manson et al. 2019¹³, REDUCE-IT van Bhatt et al. 2019¹⁴) leveren geen bewijs voor de werkzaamheid van omega-3-toediening (1 g per dag) voor de beoordeelde indicatie. De ASCEND- en de VITAL-studie hebben geen effect aangetoond van omega-3-vetzuren op de primaire of secundaire cardiovasculaire eindpunten en werden derhalve beschouwd als negatieve studies. De resultaten van de REDUCE-IT-studie zijn van beperkte relevantie aangezien de dagelijkse dosis veel hoger was dan de dosis van de beoordeelde indicatie (4 g vs. 1 g) en de werkzame stof icosapent ethyl was, een sterk gezuiverde EPA-ethylester in plaats van een mengsel van EPA en DHA. Bovendien is de in het REDUCE-IT-onderzoek opgenomen populatie niet vergelijkbaar met de populatie van het GISSI-P-onderzoek en de beoordeelde indicatie (patiënten met voorgeschiedenis van MI), aangezien patiënten in het REDUCE-IT-onderzoek, naast vastgestelde cardiovasculaire ziekte of diabetes en andere risicofactoren, ook leden aan hypertriglyceridemie (> 60% van de patiënten had een TG-concentratie van ≥ 200 mg/dl)

De drie retrospectieve studies (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) worden geacht toereikend grote populaties proefpersonen met vastgestelde acute MI te hebben en omega-3-vetzuren in de desbetreffende dosis van 1 g per dag te hebben onderzocht, met mortaliteit ongeacht de oorzaak als belangrijkste eindpunt. Hoewel de retrospectieve cohortstudies de resultaten van de studie van de GISSI-P-studie lijken te bevestigen, dienen zij vanwege de bekende beperkingen van retrospectieve cohortstudies echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Met name selectievertekening is een punt van zorg, aangezien te voorzien is dat omega-3-vetzuren zullen worden voorgeschreven aan bepaalde patiënten die deze behandeling strikt genomen niet onmiddellijk nodig hebben. 'Propensity score matching' werd niet voltooid of hiertoe werd niet eens een poging gedaan. Voorts zal er altijd residuele vertekening aanwezig zijn. Daarom wordt geoordeeld dat deze studies slechts ondersteunend zijn.

De verstrekte meta-analyses wezen op zowel positieve als negatieve effecten van behandeling met omega-3-vetzuren op het risico van cardiovasculaire voorvallen. De in de verschillende meta-analyses opgenomen studies zijn heterogeen met betrekking tot de studiepopulatie (bijv. patiënten met of zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte), studieopzet (open-label of dubbelblind), bron van omega-3-vetzuurinname (voedings- of geneesmiddeleninterventie), dosis en samenstelling van omega-3-vetzuur. Een meta-analyse waarbij gebruik wordt gemaakt van gegevens van individuele deelnemers (IPD), waarbij patiënten met een voorgeschiedenis van MI worden geselecteerd en met dezelfde dosis worden behandeld als de beoordeelde indicatie (1 g) zou passender zijn geweest. Het CHMP is daarom van mening dat de geldigheid van de meta-analyses vrij beperkt is en dat de meta-analyses alleen kunnen worden geïnterpreteerd als indicatief, maar niet overtuigend, met betrekking tot de mogelijke werkzaamheid of het gebrek aan werkzaamheid van omega-3-vetzuren bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen. Hiervoor zijn gegevens van RCT's beschikbaar die een toereikend aantal patiënten omvatten en met voldoende nauwkeurigheid tot schattingen van het behandelingseffect hebben geleid.

ESC/EAS-richtsnoeren zijn aanbevelingen die door verschillende verenigingen in overleg met taskforces, deskundigengroepen of consensuspanels zijn opgesteld om artsen te helpen bij het selecteren van de beste behandelstrategieën voor een individuele patiënt met een bepaalde

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

aandoening, waarbij rekening wordt gehouden met de invloed op de uitkomst en de verhouding tussen de risico's en de voordelen van specifieke diagnostische of therapeutische middelen. De aanbevelingen in deze richtsnoeren zijn daarom ontwikkeld na zorgvuldige bestudering van de wetenschappelijke en medische kennis en het beschikbare bewijsmateriaal op het moment dat deze van kracht worden. Aangezien in de Europese richtsnoeren geen omega-3-vetzuur-geneesmiddelen worden aanbevolen, achten deze kennelijk het bewijsmateriaal en de mate van aanbeveling van omega-3-vetzuren bij het voorkomen van cardiovasculaire voorvallen, zowel bij patiënten na MI als bij patiënten met andere CV-aandoeningen tamelijk zwak. Bovendien stelt de American Heart Association dat het gebruik van omega-3-vetzuursupplementen 'redelijk' is voor patiënten met vaak voorkomende coronaire hartziekte, zoals MI, wat erop wijst dat de mate van aanbeveling daarom laag is (aanbeveling van klasse IIa/IIb). Zoals hierboven is vermeld, zijn gegevens van RCT's beschikbaar met voldoende patiënten die resulteerden in een voldoende nauwkeurige schatting van het behandelingseffect.

De vergunninghouders stelden voor om, als onderdeel van hun redenen voor heronderzoek, een wijziging aan te brengen in de indicatie voor gebruik bij patiënten met een hoog risico, d.w.z. diabetes type 2, geen acute PCI na MI, een verminderde systolische functie (EF <50%), bekende intolerantie voor één of meer in een richtsnoer aanbevolen cardiovasculaire geneesmiddelen. Gezien het feit dat de hoogrisicogroepen van patiënten met type 2-diabetes, patiënten zonder acute PCI na MI en patiënten met een verminderde systolische functie (EF <50%) zijn vastgesteld op basis van *post-hoc* subgroepanalyses uitgevoerd op GISSI-P en dat deze specifieke groepen niet worden behandeld volgens de huidige standaardzorg, zijn de resultaten van deze subgroepen niet representatief en ondersteunen zij daarom de voorgestelde indicatie niet. Daarnaast is het bewijsmateriaal in deze *post-hoc*-subgroepanalyses niet sterk. Wat betreft de hoogrisicogroep met bekende intolerantie voor één of meer in een richtsnoer aanbevolen cardiovasculaire geneesmiddelen zijn er geen gegevens beschikbaar die een betere therapietrouw m.b.t. omega-3-vetzuren ethylesters mogelijk maken in vergelijking met andere farmacologische interventies en bewijs voor de werkzaamheid van Omacor in deze specifieke populatie ontbreekt. Daarom kan de voorgestelde wijziging van de indicatie door het CHMP niet worden aanvaard.

Op verzoek van de vergunninghouders is op 19 maart 2019 een tweede SAG CVS-vergadering gehouden. De mening van de groep was verdeeld: de meeste deskundigen waren van mening dat het bewijsmateriaal van GISSI-P samen met de resultaten van OMEGA het gebruik van deze producten bij secundaire preventie na MI naast de huidige standaardzorg niet ondersteunt. Zij merkten op dat deze behandeling door de European Society of Cardiology en de European Atherosclerosis Society niet wordt aanbevolen in de huidige richtsnoeren voor de preventie van CVZ. Sommige deskundigen in de SAG zagen echter een rol in therapie voor omega-3-bevattende geneesmiddelen bij secundaire preventie na MI. De patiëntenvertegenwoordiger was van mening dat het van waarde was om deze producten beschikbaar te hebben en dat dit aspect van de keuze van patiënten niet wordt ontmoedigd gezien de lange geschiedenis van het gebruik van visolie in ondersteunende geneeskunde en als voedingssupplementen, met name omdat er geen aanwijzingen zijn voor schadelijke effecten van omega-3-suppletie. De deskundigen waren het erover eens dat het geheel aan gegevens niet op schadelijke effecten wijst, maar dat het gunstige effect van omega-3-vetzuren kan worden betwijfeld.

De gerandomiseerde gecontroleerde proeven werden het meest relevant geacht voor de beoordeling van de werkzaamheid van omega-3-vetzuren, met name de resultaten van de proeven GISSI-P en OMEGA. De registratie van Omacor was gebaseerd op de GISSI-P-studie, maar de resultaten van het GISSI-P-onderzoek worden als tamelijk zwak beschouwd, aangezien de studie methodologische beperkingen kent. Het OMEGA-onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met de goedgekeurde indicatie, d.w.z. MI, en hierbij werd de goedgekeurde dosis Omacor (1 g/dag) gebruikt. Ondanks het gebrek aan statistisch onderscheidingsvermogen voor het specifieke eindpunt 'plotselinge hartdood' kan het ontbreken van een substantieel voordeel bij dit onderzoek op statistisch geldige wijze worden

geconcludeerd, zoals blijkt uit de smalle betrouwbaarheidsintervallen. De werkzaamheid van omega-3-vetzuren bij de geclaimde indicatie is ook niet aangetoond door andere relevante RCT's die zijn uitgevoerd in andere populaties met CV-risico (bijv. coronaire revascularisatie, angina pectoris, ischemische beroerte), inclusief ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND en VITAL. De resultaten van het onlangs gepubliceerde REDUCE-IT-onderzoek zijn van beperkte relevantie, aangezien de dagelijkse dosis veel hoger was dan de dosis van de beoordeelde indicatie (4 g vs. 1 g) en de werkzame stof icosapent ethyl was, een sterk gezuiverde EPA-ethylester in plaats van een mengsel van EPA en DHA. Concluderend kan worden gesteld dat het geheel aan gegevens de werkzaamheid van omega-3-vetzuren bij preventie na myocardinfarct, ook bij patiënten met een hoog risico, niet ondersteunt.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die omega-3-vetzure ethylesters bevatten voor oraal gebruik bij secundaire preventie na myocardinfarct in aanmerking genomen.
- Het CHMP heeft het geheel aan overgelegde gegevens voor geneesmiddelen die omega-3-vetzure ethylesters bevatten met betrekking tot het gebruik ervan voor secundaire preventie na myocardinfarct in aanmerking genomen. Dit omvatte ook de schriftelijk en in een mondelinge toelichting verstrekte antwoorden van de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen alsook de uitkomsten van het overleg met de cardiovasculaire wetenschappelijke adviesgroep op 10 oktober 2018. Het CHMP heeft ook de gronden onderzocht die de vergunninghouders als basis hebben opgegeven voor hun verzoek om heronderzoek van de CHMP-aanbeveling en de standpunten van een tweede cardiovasculaire wetenschappelijke adviesgroep die op 19 maart 2019 bijeenkwam.
- Het CHMP was van oordeel dat, hoewel wordt erkend dat het klinische onderzoek GISSI-P de basis was voor de oorspronkelijke goedkeuring van de indicatie voor secundaire preventie, het onderzoek in het licht van recentere gegevens en informatie geacht wordt enkele ernstige beperkingen te hebben die twijfels doen rijzen over de resultaten. Deze beperkingen omvatten de open-label onderzoeksopzet zonder studiemedicatie in de controle-arm, de kleine omvang van het effect, de ongebruikelijke en onverwachte waarneming van een effect op fatale cardiovasculaire voorvallen dat alleen optreedt bij het ontbreken van een effect op niet-fatale voorvallen, en de lage nauwkeurigheid van de resultaten. Daarnaast kreeg minder dan 5% van de patiënten die aan dit onderzoek deelnamen gedurende de hele onderzoeksperiode optimale baselinetherapie, waardoor de resultaten in de context van de huidige aanbevelingen voor secundaire behandeling in twijfel kunnen worden getrokken.
- Er is verondersteld dat de resultaten van het GISSI-P-onderzoek berustten op een verminderd risico op plotseling overlijden, mogelijk op basis van een anti-aritmisch effect van omega-3. Dit potentiële positieve effect op de mortaliteit werd niet gereproduceerd in daaropvolgende onderzoeken en het anti-aritmische effect werd niet bevestigd in onderzoeken waarin patiënten met ICD werden onderzocht.
- Het OMEGA-onderzoek (uitgevoerd in 2010 na de oorspronkelijke goedkeuring van de indicatie voor secundaire preventie) was een goed uitgevoerd dubbelblind onderzoek waarin een populatie werd beoordeeld die zeer representatief was voor de huidige goedgekeurde indicatie voor secundaire preventie, inclusief het gebruik van standaardbehandeling. Hoewel de incidentie van plotseling overlijden mogelijk te laag was om duidelijke conclusies te kunnen trekken, waren de OR voor MACE en de totale mortaliteit hoger dan respectievelijk 1,21 en

1,25, met een lagere BI die dicht bij 1 lag en die voor de goedgekeurde indicatie een effect niet ondersteunt.

- Hoewel in de meta-analyses van Aung et al. en het recente Cochrane-overzicht onderzoeken zijn opgenomen met middelen, doses en populaties die de goedgekeurde indicatie voor secundaire preventie niet precies weerspiegelen, waren bij alle onderzoeken patiënten met cardiovasculaire ziekte betrokken, en worden de resultaten derhalve ondersteunend geacht voor een gebrek aan werkzaamheid.
- Hoewel de resultaten van de ingediende retrospectieve cohortstudies in overeenstemming leken te zijn met de resultaten van de GISSI-P-studie, was er sprake van methodologische beperkingen, met name het ontbreken van randomisatie, selectievertekening en resterende interfererende factoren, waardoor geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken.
- Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens dat na de oorspronkelijke goedkeuring naar voren kwam alsook de beperkingen van het GISSI-P-onderzoek concludeerde het CHMP dat de werkzaamheid voor secundaire preventie na myocardinfarct voor de dosis van 1 g/dag niet is aangetoond en hoewel het veiligheidsprofiel van omega-3-vetzure ethylesters ongewijzigd is, concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding bij deze indicatie niet langer gunstig is.
- Dientengevolge was het CHMP van oordeel dat de indicatie "Secundaire preventie na myocardinfarct" bij de dosis van 1g/dag moet worden verwijderd met aanvullende daaruit voortvloeiende wijzigingen in de productinformatie.

Advies van het CHMP

Het Comité is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die omega-3-vetzure ethylesters bevatten voor oraal gebruik bij secundaire preventie na myocardinfarct niet gunstig is.

Het Comité beveelt daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen aan.