

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Os medicamentos que contêm ésteres etílicos do ácido ómega 3 foram aprovados na maioria dos Estados-Membros da União Europeia para prevenção secundária após enfarte do miocárdio (EM) e no tratamento de hipertrigliceridemia.

A aprovação original de Omacor (medicamento de referência na UE) teve por base um estudo em regime aberto (GISSI-P) de 1999. Neste estudo, verificou-se uma redução do risco relativo, de 10 %, de um dos dois parâmetros de avaliação primários MACE (morte, EM não fatal e AVC não fatal) com uma precisão bastante fraca (limite superior do intervalo de confiança - IC - de 0,99), enquanto para o outro parâmetro de avaliação primário incluindo morte cardiovascular (CV), em vez de morte por todas as causas, não foi alcançada significância estatística. No entanto, estudos posteriores, incluindo meta-análises<sup>1,2,3</sup> não permitiram demonstrar um efeito benéfico nesta condição. Tendo em conta ensaios clínicos recentes, a autoridade nacional competente da Suécia considerou que o benefício clínico de medicamentos que contêm ésteres etílicos do ácido ómega 3 na prevenção após EM deve ser reavaliado.

Os ésteres etílicos do ácido ómega 3 são ésteres etílicos de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa com um conteúdo em ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido docosahexanoico (DHA) não inferior a 85% e uma relação EPA/DHA de 0,9 para 1,5. Estes produtos contêm entre 18 e 22 átomos de carbono e um número variável de ligações duplas, a primeira das quais localizada na posição n-3. Por conseguinte, os ácidos gordos ómega 3 são também designados por ácidos gordos polinsaturados n-3 (AGPI n-3). São ácidos gordos essenciais e devem ser obtidos através do regime alimentar.

O efeito terapêutico dos ácidos gordos ómega 3 foi atribuído ao seu possível envolvimento no equilíbrio dos eicosanoides, no metabolismo dos lípidos e nas membranas celulares. Também inibem a síntese de proteínas de muito baixa densidade (VLDL) no fígado, o que reduz as concentrações de triglicéridos.

## Resumo da avaliação científica

A aprovação atual dos medicamentos que contêm ésteres etílicos do ácido ómega 3 na prevenção secundária após enfarte do miocárdio tem por base os resultados do estudo GISSI-P realizado em 1999. Neste estudo, verificou-se uma redução do risco relativo, de 10 %, de um dos dois parâmetros de avaliação co-primários MACE com uma precisão bastante fraca (limite superior do intervalo de confiança - IC - de 0,99), com o segundo parâmetro de avaliação co-primário a não permitir mostrar um resultado significativo. O estudo está associado a algumas limitações metodológicas – este estudo foi um estudo em regime aberto no qual o grupo de controlo não recebeu medicação do estudo, o que poderá ter influenciado os resultados. O problema é evidenciado pelo facto de os ésteres etílicos do ácido ómega 3 terem pouco efeito quando comparados com o grupo que recebeu vitamina E no mesmo ensaio. A vitamina E não é considerada benéfica na profilaxia de acontecimentos cardiovasculares.

Além disso, pode-se questionar se os resultados são relevantes no contexto do padrão de cuidados atual para o EM, que evoluiu substancialmente desde a altura em que o estudo foi realizado, e da prevenção secundária de DCV. No GISSI-P, no máximo 5 % dos doentes receberam terapêutica hipolipidemiante durante o primeiro ano completo. Embora a utilização de estatinas tenha aumentado durante o estudo, o aumento foi apenas de 28 – 29 % aos 6 meses e de 44 – 46 % aos 42 meses. Os

<sup>1</sup> Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(10):1024-1033

<sup>2</sup> Kotwall et al. Omega 3 Fatty acids and Cardiovascular Outcomes Systematic and Meta-Analysis, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808-818

<sup>3</sup> Kwak et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 May 12;172(9):686-694

bloqueadores beta que estão indicados na maioria dos doentes após EM foram utilizados apenas em 37 – 44 % dos doentes no GISSI-P. Por conseguinte, no máximo, cerca de 1/3 dos 11 324 doentes aleatorizados receberam medicação de base adequada em qualquer altura durante o primeiro ano, e não mais de 5 % durante o primeiro ano completo. Em conclusão, o nível de evidências obtidas do ensaio GISSI-P para apoiar um efeito benéfico do ómega 3, na dose de 1 g/dia, na prevenção secundária após enfarte do miocárdio, é fraco. Este estudo apresenta algumas limitações metodológicas, pelo que os resultados devem ser interpretados com precaução.

No GISSI-P, foi observada uma redução das ocorrências de morte súbita nas análises secundárias de duas vias de acontecimentos fatais. O objetivo primário do ensaio OMEGA foi estudar a taxa de morte cardíaca súbita testando um dos mecanismos de ação (antiarrítmico) postulados do ómega 3 no GISSI-P. O ensaio OMEGA foi um grande estudo aleatorizado, prospetivo e em dupla ocultação que incluiu uma população altamente representativa da população-alvo e a utilização do tratamento padrão. Embora a incidência de morte súbita possa ter sido demasiado baixa para retirar conclusões sólidas, a razão de probabilidades (*odds ratio*) foi de 1,25 (0,90-1,72) para a mortalidade total e de 1,21 para MACE (0,96 – 1,52), pelo que se considera improvável ter-se observado um efeito benéfico com um ensaio maior. Portanto, estes resultados não sustentam um efeito na prevenção secundária após EM. Foi igualmente argumentado que o ensaio OMEGA teve uma duração muito curta (12 meses) para se observar efeitos benéficos. No entanto, no ensaio GISSI-P, o efeito mais acentuado foi observado mais cedo (<12 meses), sem qualquer aumento posterior. O ensaio OMEGA baseou-se num desenho mais robusto e adequado do que o GISSI-P. Não reproduziu estas conclusões e não demonstrou eficácia nesta indicação.

Além disso, noutros ensaios prospetivos aleatorizados realizados após a aprovação original (estudos GISSI-HF, ORIGIN e SU.FOL.OM3 realizados entre 2003 e 2012), bem como em meta-análises (p. ex., de Aung et al. 2018<sup>4</sup>), também não foi possível reproduzir os resultados do estudo GISSI-P. Embora as doses e as populações nestes estudos não representem na íntegra a indicação de prevenção secundária aprovada, todos os estudos incluem doentes com doença cardiovascular e, por conseguinte, estes estudos são relevantes no contexto da utilização de ómega 3 na prevenção secundária após EM. À semelhança do ensaio OMEGA, foi observada ausência de efeito nesta indicação. Se os ésteres etílicos do ácido ómega 3 produzissem um efeito antiarrítmico benéfico relevante, como foi afirmado, tal deveria ter sido pertinente para as populações de doentes em risco cardiovascular acrescido incluídas nestes estudos. Uma vez que não foi este o caso, pode considerar-se que estes sustentam a ausência de eficácia.

Os resultados das meta-análises de Aung et al. e da recente revisão de Cochrane, embora incluam ensaios com produtos, doses e populações que não representam exatamente a indicação de prevenção secundária aprovada, são considerados relevantes dado que todos os estudos incluem doentes com doença cardiovascular e, por conseguinte, sustentam a ausência de eficácia.

O CHMP analisou os resultados dos três ensaios de coortes submetidos, que incluiu participantes que tinham sofrido um EM, e parecem estar em consonância com os resultados do estudo GISSI-P. Dois dos estudos (Greene<sup>5</sup> e Macchia<sup>6</sup>) incluíram um número grande de participantes e, em relação ao último, a redução do risco documentada para a mortalidade por todas as causas foi de 37 % (RR 0,63; IC 0,56-0,72). No entanto, estes resultados devem ser interpretados com precaução. Todos estes

---

<sup>4</sup> Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar 1; 3(3):225-34.

<sup>5</sup> Greene SJ, Temporelli PL, Campia U, Vaduganathan M, Degli Esposti L, Buda S. Effects of Polyunsaturated Fatty Acid Treatment on Post discharge Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2016 Feb 1; 117(3):340-6.

<sup>6</sup> Macchia A, Romero M, D'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.

estudos comportam o risco de um enviesamento na seleção, que é sustentada pelos dados iniciais fornecidos, p. ex., no estudo de coortes retrospectivo de Polle (2013)<sup>7</sup>, apenas 1 % dos doentes pós-EM selecionados foram incluídos na análise. Não foram efetuadas tentativas de ajustamento para possíveis diferenças entre centros, no que diz respeito a estratégias e ambição para prevenção secundária, criando provavelmente correlações entre os centros. Alguns dos resultados suscitam dúvidas quando a saber se as associações observadas refletem realmente efeitos biologicamente plausíveis ou se, muito provavelmente, refletem um problema de enviesamento de seleção. Só estava disponível um número limitado de parâmetros nestas análises retrospectivas. Estes não eram suficientemente robustos para permitir um ajustamento completo das diferenças em perfis de risco ou para refletir situações pós-EM da vida real (p. ex., não foram referidos dados sobre o historial de tabagismo, IMC/obesidade e exercício físico no estudo Macchia). Portanto, os dados retrospectivos nestes estudos não permitiram o ajustamento estatístico apropriado para confundimento. Com base nestas limitações, considera-se que os resultados dos estudos de coorte não se sobrepõem aos resultados dos ensaios aleatorizados referidos acima.

Os estudos que investigam o efeito dos medicamentos que contêm ésteres etílicos do ácido ómega 3 nas arritmias auriculares e ventriculares não demonstraram uma eficácia antiarrítmica clinicamente relevante. O tratamento com icosapento etílico 4 g/dia esteve associado a um aumento na hospitalização para fibrilhação auricular de *flutter* no ensaio REDUCE-IT. Estudos em doentes com um cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) mostraram resultados inconsistentes relativamente à eficácia antiarrítmica (Leaf et al.<sup>8</sup>, 2005; Brouwer et al.<sup>9</sup> 2006, Raitt et al.<sup>10</sup>, 2005; Weisman et al.<sup>11</sup>, 2017).

Tendo em conta todos os dados disponíveis, o CHMP considerou que a evidência que sustentava a autorização do ómega 3 na prevenção secundária após EM apresentava algumas limitações metodológicas e era fraca. A eficácia nesta indicação não foi demonstrada em ensaios clínicos subsequentes e mais robustos.

De referir, igualmente, que as atuais linhas de orientação europeias já não recomendam a suplementação com ómega 3 nesta indicação.

A pedido do CHMP, foi convocada uma reunião do SAG CVS a 10 de outubro de 2018. Com base nos resultados dos estudos disponíveis na presente data, os especialistas estimaram que a terapêutica com medicamentos que contêm ómega 3, na dose de 1 g/dia, não tem lugar no contexto da prevenção cardiovascular secundária após EM, tendo em conta as considerações relativamente aos ECA (particularmente os estudos OMEGA e GISSI-P), às meta-análises e aos estudos de coorte retrospectivos.

Relativamente à segurança, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) concluiu na última PSUSA (Janeiro de 2017) que não tinham surgido novas questões de segurança. No geral, pode-se concluir que o perfil de segurança parece bem caracterizado. Como mencionado acima, na última

---

<sup>7</sup> Poole CD, Halcox JP, Jenkins-Jones S, Carr ES, Schiffers 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

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

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

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

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

PSUSA para os ésteres etílicos do ácido ómega 3, «o aumento do tempo de hemorragia em doentes com diátese hemorrágica ou a receber tratamento com anticoagulantes» e «o aumento das enzimas hepáticas que requer monitorização nos doentes hepáticos» foram incluídos como riscos identificados. O aumento no tempo de hemorragia pode ser relevante para doentes pós-EM, a maioria dos quais a receber terapêutica antiplaquetária única ou dupla e/ou anticoagulantes pós-EM ou para doenças associadas.

Com base na totalidade dos dados emergentes após a aprovação original, bem como nas graves limitações do ensaio GISSI-P, o CHMP concluiu que a eficácia não foi estabelecida na prevenção cardiovascular secundária com a dose de 1 g/dia e, embora o perfil de segurança dos ésteres etílicos do ácido ómega 3 se mantenha inalterado, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco nesta indicação deixou de ser favorável.

### **Procedimento de reexame**

Na sequência da adoção do parecer do CHMP em dezembro de 2018, foi recebido um pedido de reexame por parte dos titulares das AIM envolvidos no procedimento, a BASF AS (representando a Mylan Hrvatska D.O.O, a BGP Products Ltd, a Ferrer-Galenica S.A e a Strides Arcolab International Limited) e a ALFASIGMA S.p.A (em nome da DOC GENERICI S.r.l., da EG S.p.A., da IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.r.l., da PFIZER ITALIA S.r.l. e da SPA SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A.).

Os fundamentos para o reexame foram submetidos pela BASF AF e pela ALFASIGMA S.p.A, representando onze titulares de AIM. Ambas as submissões discutiram as fontes de dados disponíveis e a sua interpretação. Os titulares das AIM discordaram do CHMP de que a evidência que sustentava a autorização do ómega 3 na prevenção secundária após EM apresentava algumas limitações metodológicas e era fraca, e que a eficácia nesta indicação não foi demonstrada em ensaios clínicos subsequentes e mais robustos.

Os titulares das AIM descreveram os resultados de diferentes ECA para sustentar o efeito benéfico dos ácidos gordos ómega 3 na prevenção secundária após um EM. Em particular, os ensaios GISSI-P e OMEGA, que foram considerados mais relevantes, foram amplamente discutidos pelos titulares das AIM.

Na opinião dos titulares das AIM, o GISSI-P representou a base da evidência a favor da utilização dos ácidos gordos ómega 3 na prevenção secundária após EM e é um estudo válido e robusto. No entanto, o CHMP continuou a considerar que os resultados do ensaio GISSI-P são inconclusivos, uma vez que o estudo tem várias limitações. A principal preocupação deste estudo é que o padrão de cuidados para o tratamento do EM evoluiu desde o resultado do ensaio GISSI-P, em particular a terapêutica com estatinas, a terapêutica com bloqueadores beta e o tratamento invasivo. Outra preocupação relativa a este estudo foi o seu desenho em regime aberto e facto de o grupo de controlo não ter recebido tratamento com placebo. A análise e interpretação estatísticas não foram robustas de acordo com as normas atuais. Considera-se que o estudo tinha parâmetros de avaliação co-primários e análises hierárquicas de parâmetros de avaliação primários e secundários. O estudo falhou formalmente porque a análise primária de um dos parâmetros de avaliação final co-primários não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa. Com qualquer outra interpretação sobre os parâmetros de avaliação primários, a multiplicidade deveria ter sido controlada, o que não foi o caso. Relativamente ao ensaio GISSI-P, não foram identificadas novas questões, à exceção da declaração dos titulares das AIM de que as análises *post-hoc* realizadas no GISSI-P demonstraram que o tratamento concomitante com agentes antiplaquetários, bloqueadores beta, inibidores da ECA e estatinas não alterou o benefício terapêutico de Omacor. No entanto, no que respeita à terapêutica com estatinas, o CHMP concluiu que os participantes nesta análise de subgrupos não estavam a receber uma terapêutica com estatinas adequada. Além disso, embora esta análise *post-hoc* não tenha demonstrado diferenças no benefício

com ou sem terapêutica concomitante com estatinas, as potenciais diferenças não puderam ser excluídas, uma vez que o estudo foi fraco na demonstração de tais diferenças. Esta última preocupação aplica-se igualmente às análises *post-hoc* em doentes com ou sem medicamentos antiplaquetários, bloqueadores beta ou inibidores da ECA. Por conseguinte, mantém-se a principal preocupação de que o padrão de cuidados após EM se tenha intensificado desde a altura em que o estudo GISSI-P foi realizado, em particular a terapêutica com estatinas, bloqueadores beta e ICP. A este respeito, os resultados do ensaio GISSI-P não estão em consonância com o padrão de cuidados atual e, por conseguinte, com a indicação aprovada de Omacor «em adição a tratamentos de referência (por exemplo: estatinas, fármacos antiagregantes plaquetários, bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina [ECA])».

Relativamente ao estudo OMEGA, o CHMP considerou que, embora o ensaio pudesse ser considerado fraco, tal não invalida totalmente os resultados do estudo, em conformidade com o SAG de 19 de março de 2019. O estudo OMEGA tem vários pontos fortes em comparação com o estudo GISSI-P, p. ex., a administração do medicamento experimental no espaço de poucos dias após um EM, um desenho em dupla ocultação controlado por placebo, terapêutica de base adequada e parâmetros de avaliação final investigados. A citação dos titulares das AIM da linha de orientação relevante «*os ensaios clínicos incluídos têm de ser controlados a longo prazo (normalmente 12 meses ou mais), paralelos e preferencialmente em dupla ocultação*» está correta. No entanto, ignorar a dupla ocultação ao não utilizar qualquer tratamento como comparador (tal como no GISSI-P) ignora outro conceito importante nos ensaios clínicos, ou seja, a utilização de um comparador (em ocultação) para controlar os outros efeitos que não o medicamento experimental, e o desvio deste princípio deve ser necessário ou adequado apenas «*quando for difícil ou impossível de evitar*» (orientação ICH E10 sobre a escolha do grupo de controlo em ensaios clínicos). O estudo OMEGA incluiu cerca de 2000 doentes em ambos os braços e foram notificados mais de 300 acontecimentos MACE, mais no grupo do ómega 3 do que no grupo do placebo, OR 1,25 (0,96-1,52). O intervalo de confiança estreito exclui quaisquer efeitos benéficos clinicamente relevantes. A mortalidade total foi também numericamente mais elevada no grupo dos ácidos gordos ómega 3, OR 1,25 (0,90-1,72). Apesar da ausência de poder estatístico para o parâmetro de avaliação específico «morte cardíaca súbita», a ausência de benefícios substanciais deste ensaio pode ser concluída de uma forma estatisticamente válida, tal como evidenciado pelos intervalos de confiança estreitos. Com base nos resultados, existe apenas uma probabilidade de 2,5% de que a redução do risco relativo para MACE exceda 4%.

Embora o CHMP considere que os ensaios GISSI-P e OMEGA são os mais relevantes para avaliar o efeito dos medicamentos que contêm ómega 3 na prevenção secundária após EM, reconhece-se também que os ECA (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) realizados noutras populações em risco CV (p. ex., revascularização coronária, angina de peito, AVC isquémico) são bastante relevantes, uma vez que a doença CV ainda é considerada um continuum. A síndrome coronária aguda (SCA) associada à doença arterial coronária típica (aterosclerose) é a causa mais comum de um EM. Além do EM, a SCA está igualmente associada à angina instável. Além disso, o AVC isquémico é também frequentemente causado pela aterosclerose. Assim, se os ácidos gordos ómega 3 forem eficazes na redução dos acontecimentos cardiovasculares após um EM, podem esperar-se benefícios cardiovasculares noutras populações de risco cardiovascular (p. ex., revascularização coronária, angina de peito, AVC isquémico). Com base no exposto acima, o CHMP reitera que os ECA realizados noutras populações de risco CV são relevantes para sustentar a eficácia (GISSI-HF, embora limítrofe e inconclusivo) ou a ausência de eficácia (ORIGIN e SU.FOL.OM3) dos ácidos gordos ómega 3 na prevenção secundária da doença cardiovascular.

Os ECA recentemente publicados (ASCEND por Bowman et al. 2018<sup>12</sup>, VITAL por Manson et al. 2019<sup>13</sup>, REDUCE-IT por Bhatt et al. 2019<sup>14</sup>) não fornecem provas da eficácia da administração de ômega 3 (1 g por dia) para a indicação em análise. Os estudos ASCEND e VITAL não mostraram um efeito dos ácidos gordos ômega 3 nos parâmetros de avaliação cardiovasculares primários ou secundários e, como tal, foram considerados estudos negativos. Os resultados do estudo REDUCE-IT têm uma relevância limitada, uma vez que a dose diária era muito superior à dose da indicação em análise (4 g vs 1 g) e a substância ativa era o icosapento etílico, um éster etílico do EPA altamente purificado, em vez de uma mistura de EPA e DHA. Além disso, a população incluída no ensaio REDUCE-IT não é comparável com a população do ensaio GISSI-P e com a indicação em análise (doentes com antecedentes de EM), uma vez que, para além da doença cardiovascular estabelecida ou diabetes e de outros fatores de risco, os doentes no ensaio REDUCE-IT também sofriam de hipertrigliceridemia (> 60% dos doentes apresentavam níveis de TG  $\geq$  200 mg/dl)

Considera-se que os três estudos retrospectivos (Poole et al. 2013, Greene et al 2016, Macchia et al. 2013) têm populações suficientemente grandes de participantes diagnosticados com EM agudo e ácidos gordos ômega 3 estudados na dose relevante de 1 g por dia, com mortalidade por todas as causas como principal parâmetro de avaliação. Contudo, embora os estudos de coorte retrospectivos pareçam confirmar os resultados do estudo GISSI-P, estes devem ser interpretados com precaução, tendo em conta as limitações conhecidas dos estudos de coorte retrospectivos. O enviesamento de seleção é particularmente preocupante, uma vez que se pode prever que os ácidos gordos ômega 3 serão prescritos a determinados doentes (não necessitando imediatamente de tratamento rigoroso). A correspondência de pontuação de propensão estava incompleta ou não foi mesmo tentada. Além disso, haverá sempre um enviesamento residual. Por conseguinte, considera-se que estes estudos são apenas estudos de apoio.

As meta-análises fornecidas mostraram efeitos positivos e negativos do tratamento com ácidos gordos ômega 3 no risco de acontecimentos cardiovasculares. Os estudos incluídos nas diferentes meta-análises são heterogêneos relativamente à população do estudo (p. ex., doentes com ou sem antecedentes de doença cardiovascular), ao desenho do estudo (em regime aberto ou em dupla ocultação), à fonte de ingestão de ácidos gordos ômega 3 (intervenção no regime alimentar ou na medicação), à dose e composição do ácido gordo ômega 3. Teria sido mais adequada uma meta-análise utilizando dados de participantes individuais (DPI), selecionando doentes com antecedentes de EM e tratados com a mesma dose que para a indicação em análise (1 g). Por conseguinte, o CHMP considera que a validade das meta-análises é bastante limitada e que as meta-análises só podem ser interpretadas como sendo indicativas, mas não conclusivas, no que respeita à potencial eficácia ou à ausência de eficácia dos ácidos gordos ômega 3 na redução do risco de acontecimentos cardiovasculares. Para tal, estão disponíveis dados de ECA que incluíram um número suficiente de doentes e resultaram em estimativas do efeito do tratamento com precisão suficiente.

As linhas de orientação da ESC/EAS são recomendações feitas por várias sociedades em consulta com grupos de trabalho, grupos de peritos ou painéis de consenso, com o objetivo de ajudar os médicos a selecionar as melhores estratégias de controlo de um doente individual com uma determinada condição, tendo em conta o impacto nos resultados, bem como a relação benefício-risco de meios

---

<sup>12</sup> Louise Bowman, Marion Mafham, William Stevens, Richard Haynes, Theingi Aung, Fang Chen, Georgina Buck, Rory Collins, and Jane Armitage, The ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.12.006>.

<sup>13</sup> JoAnn E. Manson, Nancy R. Cook, I-Min Lee, William Christen, Shari S. Bassuk, Samia Mora, Heike Gibson, Christine M. Albert, David Gordon, Trisha Copeland, Denise D'Agostino, Georgina Friedenberg, Claire Ridge, Vadim Bubes, Edward L. Giovannucci, Walter C. Willett, and Julie E. Buring, for the VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403

<sup>14</sup> Deepak L. Bhatt, P. Gabriel Steg, Michael Miller, Eliot A. Brinton, Terry A. Jacobson, Steven B. Ketchum, Ralph T. Doyle, Jr., Rebecca A. Juliano, Lixia Jiao, Craig Granowitz, Jean-Claude Tardif, and Christie M. Ballantyne, for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792

terapêuticos ou de diagnóstico específicos. Por conseguinte, as recomendações constantes nestas orientações são elaboradas após uma análise cuidadosa dos conhecimentos médicos e científicos e da evidência disponível no momento da sua entrada em vigor. Uma vez que as linhas de orientação europeias não recomendam os medicamentos contendo ácidos gordos ómega 3, aparentemente consideram o nível de evidência e a força da recomendação dos ácidos gordos ómega 3 na prevenção de acontecimentos cardiovasculares, tanto em doentes após EM como em doentes com outras condições cardiovasculares, bastante fracas. Além disso, a American Heart Association afirma que a utilização de suplementação com ácidos gordos ómega 3 é «razoável» para doentes com doença cardíaca coronária predominante, tal como o EM, indicando que a força da recomendação é, portanto, baixa (Recomendação de Classe IIa/IIb). Conforme indicado acima, estão disponíveis dados de ECA que incluíram um número suficiente de doentes e resultaram em estimativas do efeito do tratamento com precisão suficiente.

Os titulares das AIM propuseram, como parte dos seus fundamentos para o reexame, uma alteração da indicação para utilização em doentes de alto risco, isto é, diabetes tipo 2, ausência de ICP aguda após EM, função sistólica comprometida (FE < 50%), intolerância conhecida a um ou mais medicamentos cardiovasculares recomendados nas linhas de orientação. Considerando que os grupos de doentes de alto risco com diabetes tipo 2, doentes sem ICP aguda após EM e doentes com função sistólica comprometida (FE < 50%) foram identificados com base em análises de subgrupos *post-hoc* realizadas no ensaio GISSI-P e que estes grupos específicos não são tratados de acordo com o padrão de cuidados atual, os resultados destes subgrupos não são representativos e, por conseguinte, não sustentam a indicação proposta. Além disso, o nível de evidência nestas análises de subgrupos *post-hoc* não é forte. Relativamente ao grupo de alto risco de intolerância conhecida a um ou mais medicamentos cardiovasculares recomendados nas linhas de orientação, não existem dados disponíveis que sustentem uma melhor adesão aos ésteres etílicos do ácido ómega 3, em comparação com outras intervenções farmacológicas, e há ausência de evidência de eficácia de Omacor nesta população específica. Por conseguinte, a alteração proposta da indicação não é aceitável pelo CHMP.

A pedido dos titulares das AIM, foi convocada uma reunião do SAG CVS a 19 de março de 2019. O parecer do grupo dividiu-se: a maioria dos peritos considerou que o nível de evidência do GISSI-P, juntamente com os resultados do OMEGA, não era favorável à utilização destes medicamentos na prevenção secundária após EM em adição ao padrão de cuidados atual. Os peritos observaram que este tratamento não é recomendado nas linhas de orientação atuais para a prevenção da DCV pela Sociedade Europeia de Cardiologia e pela Sociedade Europeia de Aterosclerose. No entanto, alguns peritos no SAG viram um lugar na terapêutica para medicamentos contendo ómega 3 na prevenção secundária após EM. O representante dos doentes considerou ser de valor ter estes medicamentos disponíveis e não desencorajar este aspeto da escolha dos doentes, dado o longo historial de utilização de óleos de peixe em medicamentos adjuvantes e como suplementos alimentares, especialmente porque não havia evidência de danos com a suplementação com ómega 3. Os peritos concordaram que não há sinais de danos na totalidade dos dados, mas que o efeito benéfico da suplementação com ómega 3 podia ser questionado.

Os ensaios controlados e aleatorizados foram considerados mais relevantes para avaliar a eficácia dos ácidos gordos ómega 3, em especial os resultados dos ensaios GISSI-P e OMEGA. O registo de Omacor teve por base o estudo GISSI-P; no entanto, os resultados do ensaio GISSI-P são considerados fracos, uma vez que o estudo apresenta limitações metodológicas. O ensaio OMEGA foi realizado em doentes com a indicação aprovada, ou seja, EM, e utilizou a dose aprovada de Omacor (1 g/dia). Apesar da ausência de poder estatístico para o parâmetro de avaliação específico «morte cardíaca súbita», a ausência de benefícios substanciais deste ensaio pode ser concluída de uma forma estatisticamente válida, tal como evidenciado pelos intervalos de confiança estreitos. A eficácia dos ácidos gordos ómega 3 na indicação reivindicada também não foi demonstrada por outros ECA relevantes realizados



noutras populações de risco CV (p. ex., revascularização coronária, angina de peito, AVC isquémico), incluindo o ORIGIN, o SU.FOL.OM3, o ASCEND e o VITAL. Os resultados do ensaio REDUCE-IT recentemente publicado têm uma relevância limitada, uma vez que a dose diária era muito superior à dose da indicação em análise (4 g vs 1 g) e a substância ativa era o icosapento etílico, um éster etílico do EPA altamente purificado, em vez de uma mistura de EPA e DHA. Em conclusão, a totalidade dos dados não sustenta a eficácia dos ácidos gordos ómega 3 na prevenção após o enfarte do miocárdio, incluindo em doentes de alto risco.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando que:

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) considerou o procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm ésteres etílicos do ácido ómega 3 para utilização oral na prevenção secundária após enfarte do miocárdio.
- O CHMP considerou a totalidade dos dados submetidos para os medicamentos que contêm ésteres etílicos do ácido ómega 3, com respeito à sua utilização na prevenção secundária após enfarte do miocárdio. Tal incluiu as respostas submetidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado por escrito e durante uma explicação oral, assim como o resultado da consulta com o Grupo Consultivo Científico Cardiovascular a 10 de outubro de 2018. O CHMP considerou igualmente os fundamentos apresentados pelos titulares das AIM como base para o seu pedido de reexame da recomendação do CHMP, bem como as opiniões de um segundo Grupo Consultivo Científico Cardiovascular realizado a 19 de março de 2019.
- O CHMP considerou que, embora se reconheça que o ensaio clínico GISSI-P foi a base para a aprovação original da indicação de prevenção secundária, à luz de dados e informações mais recentes, o estudo tem limitações graves que lançam dúvidas sobre os resultados. Estas limitações incluem o desenho do estudo em regime aberto sem qualquer medicação do estudo no grupo de controlo, a pequena magnitude do efeito, a observação invulgar e inesperada de um efeito nos acontecimentos cardiovasculares fatais apenas na ausência de um efeito nos acontecimentos não fatais, e a insuficiente exatidão dos resultados. Além disso, menos de 5 % dos doentes incluídos neste estudo receberam terapêutica de base adequada ao longo de todo o período do estudo, o que coloca em questão os resultados no contexto das recomendações de terapêutica secundária atuais.
- Foi formulada a hipótese de os resultados do ensaio GISSI-P se deverem a um risco reduzido de morte súbita, provavelmente baseado num efeito antiarrítmico do ómega 3. Este potencial efeito positivo na mortalidade não foi reproduzido em ensaios subsequentes, e o efeito antiarrítmico não foi confirmado em ensaios em doentes com CDI.
- O ensaio OMEGA (realizado em 2010 após a aprovação original da indicação de prevenção secundária) foi um ensaio bem executado, em dupla ocultação, que avaliou uma população bem representativa da indicação atualmente aprovada de prevenção secundária, incluindo a utilização de tratamento padrão. Embora a incidência de morte súbita possa ter sido demasiado baixa para obter conclusões sólidas, a razão de probabilidades para MACE e mortalidade total foi superior a 1,21 e 1,25 respetivamente, com o limite inferior IC próximo de 1 a não sustentar um efeito na indicação aprovada.
- Apesar de as meta-análises de Aung et al. e a recente revisão de Cochrane incluírem ensaios com produtos, doses e populações que não representam exatamente a indicação de prevenção secundária aprovada, todos os estudos incluem doentes com doença cardiovascular e, por conseguinte, considera-se que os resultados sustentam a ausência de eficácia.

- Ainda que os resultados dos estudos de coorte retrospectivos submetidos parecessem estar em consonância com os resultados do estudo GISSI-P, estes apresentavam limitações metodológicas que impediam a obtenção de conclusões definitivas, nomeadamente ausência de aleatorização, enviesamento de seleção e confundimento residual.
- Com base na totalidade dos dados emergentes após a aprovação original, bem como nas limitações do ensaio GISSI-P, o CHMP concluiu que a eficácia não foi estabelecida na prevenção secundária após enfarte do miocárdio com a dose de 1 g/dia e, embora o perfil de segurança dos ésteres etílicos do ácido ómega 3 se mantenha inalterado, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício nesta indicação já não é favorável.
- Consequentemente, o CHMP considerou que a indicação «Prevenção secundária após enfarte do miocárdio» na dose de 1 g/dia deve ser suprimida, com as consequentes alterações adicionais na informação do medicamento.

### **Parecer do CHMP**

Consequentemente, o Comité considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm ésteres etílicos do ácido ómega 3, para utilização oral na prevenção secundária após enfarte do miocárdio, não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a alteração das autorizações de introdução no mercado.