

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În majoritatea statelor membre ale Uniunii Europene au fost aprobate medicamente care conțin esteri etilici ai acidului omega-3 pentru profilaxia secundară după infarctul miocardic (IM) și pentru tratamentul hipertrigliceridemiei.

Aprobarea inițială a Omacor (medicamentul de referință aprobat în UE) s-a bazat pe un studiu deschis (GISSI-P) din 1999. Acest studiu a indicat o reducere cu 10 % a riscului relativ pentru unul din cele două criterii finale principale de evaluare EACM (deces, IM neletal și accident vascular cerebral neletal), cu o precizie destul de mică [limita superioară a intervalului de încredere (ÎÎ) fiind 0,99], iar pentru celălalt criteriu final principal de evaluare, care s-a referit la decesul din cauză cardiovasculară (CV) în loc de decesul din orice cauză, nu s-a atins semnificația statistică. În schimb, studiile ulterioare, inclusiv metaanalizele^{1,2,3}, nu au demonstrat un efect benefic în această afecțiune. Autoritatea națională competentă din Suedia a considerat că, având în vedere studiile clinice recente, trebuie reevaluat beneficiul clinic al medicamentelor care conțin esteri etilici ai acidului omega-3 în profilaxia după IM.

Esterii etilici ai acidului omega-3 sunt esteri etilici ai acizilor grași polinesaturați cu catene lungi în care conținutul de acid eicosapentaenoic (EPA) și acid docosahexaenoic (DHA) este de cel puțin 85 %, iar raportul între EPA și DHA – de 0,9 până la 1,5. Aceste produse conțin 18-22 de atomi de carbon și un număr variabil de legături duble, prima dintre ele fiind în poziția n-3. Din acest motiv, acizii grași omega-3 se numesc și acizi grași polinesaturați n-3 (AGPN n-3). Aceștia sunt acizi grași esențiali și trebuie obținuți din alimentație.

Efectul terapeutic al acizilor grași omega-3 a fost atribuit posibilei lor implicări în echilibrul eicosanoid, în metabolismul lipidic și în membranele celulare. De asemenea, aceștia inhibă sinteza lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL) în ficat, ceea ce reduce concentrațiile de trigliceride.

Rezumat general al evaluării științifice

Aprobarea actuală a medicamentelor care conțin esteri etilici ai acidului omega-3 pentru profilaxia secundară după infarctul miocardic se bazează pe rezultatele studiului GISSI-P efectuat în 1999. Acest studiu a indicat o reducere cu 10 % a riscului relativ pentru unul din cele două criterii finale coprincipale de evaluare EACM, cu o precizie destul de mică (limita superioară a ÎÎ fiind 0,99), iar pentru al doilea criteriu final coprincipal de evaluare nu s-a obținut un rezultat semnificativ. Studiul este asociat cu unele limitări metodologice – a fost un studiu deschis în care grupul de control nu a primit medicație de studiu, ceea ce este posibil să fi influențat rezultatele. Acest aspect este accentuat de faptul că esterii etilici ai acidului omega-3 au avut un efect redus în comparație cu grupul de tratament care a primit vitamina E în același studiu. Vitamina E nu este considerată benefică în profilaxia evenimentelor cardiovasculare.

În plus, se poate pune la îndoială relevanța rezultatelor în contextul standardului actual de îngrijire pentru infarctul miocardic, care a evoluat substanțial de la momentul efectuării studiului, și în contextul profilaxiei secundare a bolii cardiovasculare (BCV). În cadrul studiului GISSI-P, cel mult 5 % din pacienți au primit tratament hipolipemiant pe întreg parcursul primului an. Deși rata de utilizare a statinelor a crescut în timpul studiului, aceasta a fost de numai 28-29 % la 6 luni și de 44-46 % la

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

42 de luni. Beta-blocantele, care sunt indicate la majoritatea pacienților post IM, au fost utilizate în studiul GISSI-P numai la 37-44 % din pacienți. Astfel, cel mult 1/3 din cei 11 324 de pacienți randomizați au primit vreodată medicația de referință corespunzătoare în orice moment în timpul primului an și cel mult 5 % au primit această medicație pe tot parcursul primului an. În concluzie, dovezile obținute din studiul GISSI-P care susțin un efect benefic al omega-3 în profilaxia secundară după infarctul miocardic la doza de 1 g/zi nu sunt solide. Acest studiu suferă din cauza unor limitări metodologice, iar rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

În studiul GISSI-P s-a observat o reducere a evenimentelor de moarte subită în analizele secundare bidirecționale ale evenimentelor letale. Obiectivul principal al studiului OMEGA a fost de a examina rata morții subite din cauză cardiacă prin testarea unuia dintre mecanismele de acțiune (antiaritmică) postulate ale omega-3 în studiul GISSI-P. Studiul OMEGA a fost un studiu prospectiv mare, dublu-orb, randomizat, care a cuprins o populație foarte reprezentativă pentru populația țintă și a utilizat tratamentul corespunzător standardului de îngrijire. Chiar dacă este posibil ca incidența morții subite să fi fost prea scăzută pentru a trage concluzii ferme, raportul cotelor a fost de 1,25 (0,90-1,72) pentru mortalitatea totală și de 1,21 pentru EACM (0,96-1,52), astfel încât se consideră puțin probabil ca un studiu mai mare să fi putut demonstra existența unui efect benefic. Astfel, aceste rezultate nu susțin existența unui efect în profilaxia secundară după IM. De asemenea, s-a susținut că studiul OMEGA a avut o durată prea scurtă (12 luni) pentru ca efectele benefice să poată fi observate, însă în studiul GISSI-P cel mai pronunțat efect a fost constatat la momente timpurii (< 12 luni), fără a se constata o creștere ulterioară. Studiul OMEGA, care s-a bazat pe o concepție mai solidă și mai adecvată decât studiul GISSI-P, nu a reprodus rezultatele acestuia și nu a demonstrat eficacitatea în indicația vizată.

În plus, rezultatele studiului GISSI-P nu au putut fi reproduse nici în alte studii randomizate prospective efectuate după aprobarea inițială (GISSI-HF, studiul ORIGIN și SU.FOL.OM3, efectuate între 2003 și 2012) și nici în metaanalize (de exemplu, cele efectuate de Aung *et al.* 2018⁴). Chiar dacă dozele și populațiile din aceste studii nu sunt perfect reprezentative pentru indicația de profilaxie secundară aprobată, toate studiile cuprind pacienți cu boli cardiovasculare și, prin urmare, sunt relevante în contextul rolului omega-3 în profilaxia secundară după IM. Ca și în studiul OMEGA, s-a observat lipsa efectului în această indicație. Dacă esterii etilici ai acidului omega-3 ar fi avut un efect antiaritmik benefic relevant, așa cum s-a afirmat, acesta ar fi trebuit să fie relevant și pentru acele populații de pacienți cu risc cardiovascular crescut care au fost cuprinse în aceste studii. Având în vedere că nu a fost cazul, aceste rezultate pot fi considerate o dovadă a lipsei de eficacitate.

Deși includ studii cu medicamente, doze și populații care nu sunt perfect reprezentative pentru indicația de profilaxie secundară aprobată, rezultatele metaanalizelor efectuate de Aung *et al.* și recenta evaluare Cochrane sunt considerate relevante deoarece toate studiile cuprind pacienți cu boli cardiovasculare, susținând astfel ideea lipsei de eficacitate.

CHMP a examinat rezultatele celor 3 studii de cohortă prezentate, care au cuprins subiecți cu un IM în antecedente. Aceste rezultate par să fie în concordanță cu cele ale studiului GISSI-P. Două dintre studii (Greene⁵ și Macchia⁶) au cuprins un număr mare de subiecți, iar în al doilea reducerea documentată a riscului de mortalitate din orice cauză a fost de 37 % (RR de 0,63, IÎ de 0,56-0,72). Aceste rezultate trebuie interpretate însă cu prudență. Toate aceste studii comportă riscul unei erori sistematice de

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

selecție, fapt susținut de datele de referință furnizate – de exemplu, în studiul de cohortă retrospectiv realizat de Polle (2013)⁷ au fost incluși în analiză doar 1 % din pacienții post IM care au fost testați. Nu s-au făcut încercări de ajustare pentru a contrabalansa diferențele probabile dintre centre în ceea ce privește strategiile și ambiția pentru profilaxia secundară, care au dus probabil la crearea de corelații în cadrul centrelor. Unele dintre rezultate generează întrebarea dacă asocierile observate reflectă cu adevărat efecte plauzibile din punct de vedere biologic sau, mai degrabă, o eroare sistematică de selecție. În cadrul acestor analize retrospective a fost disponibil doar un număr limitat de parametri. Aceștia nu au fost suficient de substanțiali pentru a permite o ajustare completă a diferențelor în profilurile de risc sau pentru a reflecta situațiile reale post IM (de exemplu, în studiul Macchia nu au fost raportate date privind antecedente de tabagism, IMC/obezitate, exercițiu fizic). Astfel, datele retrospective din aceste studii nu au permis ajustarea statistică adecvată pentru factorii de confuzie. Având în vedere aceste limitări, nu se consideră că rezultatele studiilor de cohortă trebuie să prevaleze asupra rezultatelor studiilor randomizate menționate mai sus.

Studiile care au investigat efectul medicamentelor care conțin esteri etilici ai acidului omega-3 asupra aritmiilor atriale și ventriculare nu au demonstrat o eficacitate antiaritmică relevantă clinic. În studiul REDUCE-IT, tratamentul cu icosapent etil 4 g/zi a fost asociat cu o creștere a spitalizării pentru fibrilație atrială sau flutter atrial. Studiile efectuate la pacienți cu defibrilator cardioverter implantabil (DCI) au prezentat rezultate contradictorii în ceea ce privește eficacitatea antiaritmică (Leaf *et al.*⁸, 2005; Brouwer *et al.*⁹, 2006; Raitt *et al.*¹⁰, 2005; Weisman *et al.*¹¹, 2017).

Având în vedere toate datele disponibile, CHMP a considerat că dovezile care au susținut autorizarea omega-3 în profilaxia secundară după IM au fost neconcludente și au suferit din cauza unor limitări metodologice. Eficacitatea în această indicație nu a fost demonstrată nici în studiile clinice ulterioare, considerate mai consistente.

De asemenea, trebuie remarcat că ghidurile europene actuale nu mai recomandă suplimentele cu omega-3 în această indicație.

La solicitarea CHMP, la 10 octombrie 2018 a fost convocată o reuniune a Grupului științific consultativ pe probleme cardiovasculare (SAG CVS). Pe baza rezultatelor studiilor disponibile în prezent, experții nu au considerat că terapia cu medicamente care conțin omega-3 în doză de 1 g/zi își are locul în contextul profilaxiei cardiovasculare secundare după IM, având în vedere considerentele privind studiile clinice randomizate (în special studiile OMEGA și GISSI-P), metaanalizele și studiile de cohortă retrospective.

În ceea ce privește siguranța, PRAC a concluzionat în ultimele proceduri PSUSA (ianuarie 2017) că nu au apărut noi probleme privind acest aspect. În general, se poate concluziona că profilul de siguranță pare bine caracterizat. După cum s-a discutat mai sus, în ultima procedură PSUSA pentru esterii etilici ai acidului omega-3 au fost menționate drept riscuri identificate „creșterea timpului de sângerare la pacienții cu diateză hemoragică sau care primesc tratament cu anticoagulante” și „creșterea valorilor

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

enzimelor hepatice care necesită monitorizare la pacienții hepatici”. Creșterea timpului de sângerare poate fi relevantă pentru pacienți post IM, deoarece majoritatea lor urmează terapie antiplachetară simplă sau dublă și/sau primesc anticoagulante post IM sau pentru boli asociate.

Pe baza tuturor datelor care au apărut după aprobarea inițială, precum și a limitărilor serioase ale studiului GISSI-P, CHMP a concluzionat că nu este stabilită eficacitatea în profilaxia cardiovasculară secundară la doza de 1 g/zi și, întrucât profilul de siguranță al esterilor etilici ai acidului omega-3 a rămas neschimbat, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc în această indicație nu mai este favorabil.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării avizului CHMP din decembrie 2018, a fost primită o solicitare de reexaminare de la deținătorii autorizațiilor de punere pe piață implicați în procedură, BASF AS (ca reprezentant al Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A și Strides Arcolab International Limited) și ALFASIGMA S.p.A (în numele 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.).

Motivele pentru reexaminare au fost prezentate de BASF AF și ALFASIGMA S.p.A, care reprezentau unsprezece deținători de autorizații de punere pe piață. Ambele solicitări puneau în discuție sursele de date disponibile și interpretarea lor. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu erau de acord cu afirmațiile CHMP că dovezile care susțineau autorizarea omega-3 în profilaxia secundară după IM au avut de suferit din cauza unor limitări metodologice și au fost neconcludente și că eficacitatea în această indicație nu a fost demonstrată în studiile clinice ulterioare, care au fost mai consistente.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au descris rezultatele obținute din diferite studii clinice randomizate, pentru a susține efectul benefic al acizilor grași omega-3 în profilaxia secundară după IM. Ei au discutat pe larg în special studiile GISSI-P și OMEGA, care au fost considerate cele mai relevante.

În opinia DAPP, GISSI-P a reprezentat dovada principală în favoarea utilizării acizilor grași omega-3 în profilaxia secundară după IM și este un studiu valabil și consistent. Cu toate acestea, CHMP a considerat în continuare că rezultatele studiului GISSI-P nu sunt concludente întrucât studiul are mai multe limitări. Principalul motiv de îngrijorare în legătură cu acest studiu este că tratamentul standard de îngrijire pentru IM a evoluat de la finalizarea studiului GISSI-P, în special terapia cu statine, terapia cu beta-blocante și tratamentul invaziv. Un alt motiv de îngrijorare privind acest studiu a fost concepția sa deschisă și faptul că grupul de control nu a primit tratament cu placebo. Conform standardelor actuale, analiza statistică și interpretarea au fost lipsite de consistență. Se consideră că acest studiu a avut criterii finale coprinicipale de evaluare și analize ierarhizate ale criteriilor finale principale și secundare de evaluare. Studiul a eșuat formal deoarece analiza primară a unuia dintre criteriile finale principale de evaluare nu a demonstrat o diferență semnificativă statistic. În cazul oricărei alte interpretări privind criteriile finale principale de evaluare, ar fi trebuit controlată multiplicitatea, ceea ce nu a fost cazul. În ceea ce privește studiul GISSI-P, nu au fost identificate aspecte noi, cu excepția declarației deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață conform căreia analizele *post-hoc* efectuate asupra GISSI-P au demonstrat că tratamentul concomitent cu agenți antiplachetari, cu beta-blocante, cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu statine nu afectează beneficiul terapeutic al Omacor. Cu toate acestea, în ceea ce privește terapia cu statine, CHMP a concluzionat că subiecții din această analiză de subgrup nu urmau terapia optimă cu statine. În plus, deși această analiză *post-hoc* nu a indicat diferențe de beneficiu în asociere cu terapia concomitentă cu statine sau în absența acesteia, nu a putut fi exclusă posibilitatea acestor diferențe deoarece studiul nu a avut puterea statistică necesară pentru a le demonstra. Acest din urmă motiv de îngrijorare se aplică și analizelor *post-hoc* la pacienții tratați sau nu cu medicamente antiplachetare, cu beta-blocante sau cu inhibitori ai ECA. Prin urmare, rămâne de actualitate motivul principal de îngrijorare privind faptul că standardul de îngrijire după IM a evoluat de la momentul efectuării studiului GISSI-P, în special terapia

cu statine, beta-blocante și ICP. În această privință, rezultatele studiului GISSI-P nu sunt în concordanță cu standardul de îngrijire actual și, prin urmare, cu indicația aprobată pentru Omacor „ca adjuvant la alte terapii standard (de exemplu statine, medicamente antiplachetare, beta-blocante, inhibitori ai ECA)”.

În ceea ce privește studiul OMEGA, CHMP a considerat că, deși se poate considera că nu a avut suficientă putere statistică, acest lucru nu invalidează complet rezultatele studiului, conform SAG din 19 martie 2019. Studiul OMEGA are o serie de puncte tari comparativ cu studiul GISSI-P, de exemplu administrarea medicamentului studiat în decurs de câteva zile de la IM, conceperea ca studiu dublu-orb controlat cu placebo, o terapie de referință optimă și studierea criteriilor finale de evaluare. Este corectă citarea de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, din ghidul relevant, a faptului că „*studiile clinice incluse trebuie să fie controlate pe termen lung (de obicei 12 luni sau mai mult) cu grupuri paralele și, de preferat, de tip dublu orb*”. Cu toate acestea, prin ignorarea procedurii dublu-orb prin utilizarea drept comparator a lipsei de tratament (ca în cazul GISSI-P) se ignoră un alt concept important în studiile clinice, și anume utilizarea unui comparator (orb) pentru a controla celelalte efecte, în afara celor ale medicamentului investigat, iar abaterea de la acest principiu trebuie să fie necesară sau adecvată doar „*atunci când este dificil sau imposibil de evitat*” (ghidul ICH E10 privind alegerea grupului de control în studiile clinice). Studiul OMEGA a cuprins aproape 2 000 de pacienți în ambele brațe și au fost raportate peste 300 de evenimente EACM, mai multe în grupul tratat cu omega-3 decât în grupul care a primit placebo, raportul cotelor fiind de 1,25 (0,96-1,52). Intervalul de încredere îngust exclude orice efecte benefice relevante clinic. De asemenea, mortalitatea totală a fost mai mare din punct de vedere numeric în grupul tratat cu acizi grași omega-3, raportul cotelor fiind 1,25 (0,90-1,72). În pofida lipsei de putere statistică în cazul criteriului final de evaluare „moarte subită din cauză cardiacă”, din acest studiu se poate concluziona, într-un mod valabil din punct de vedere statistic, lipsa unui beneficiu substanțial, acesta fiind dovedit de intervalele de încredere înguste. Pe baza rezultatelor, există doar o șansă de 2,5 % ca reducerea riscului relativ de EACM să depășească 4 %.

Deși CHMP consideră că studiile GISSI-P și OMEGA sunt cele mai relevante pentru evaluarea efectului medicamentelor care conțin omega-3 în profilaxia secundară după IM, se recunoaște și relevanța studiilor clinice randomizate (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) efectuate pe alte populații cu risc cardiovascular (de exemplu, cu revascularizare coronariană, cu angină pectorală, cu accident vascular cerebral ischemic), întrucât boala cardiovasculară este încă considerată un continuum. Cea mai frecventă cauză de IM este sindromul coronarian acut (SAC) asociat cu boala arterială coronariană tipică (ateroscleroza). Pe lângă IM, SAC este asociat și cu angina pectorală instabilă. În plus, și accidentul vascular cerebral ischemic este cauzat majoritar de ateroscleroză. Prin urmare, dacă acizii grași omega-3 sunt eficace în reducerea evenimentelor cardiovasculare după un IM, pot fi anticipate beneficii cardiovasculare și la alte populații cu risc cardiovascular (de exemplu, cu revascularizare coronariană, cu angină pectorală, cu accident vascular cerebral ischemic). Pe baza celor de mai sus, CHMP reiterează că studiile clinice randomizate efectuate pe alte populații cu risc cardiovascular sunt relevante în susținerea eficacității (GISSI-HF, chiar dacă la limită și în mod neconcludent) sau a lipsei de eficacitate (ORIGIN și SU.FOL.OM3) a acizilor grași omega-3 în profilaxia secundară a bolii cardiovasculare.

Studiile clinice randomizate publicate recent (ASCEND realizat de Bowman *et al.* 2018¹², VITAL realizat de Manson *et al.* 2019¹³, REDUCE-IT realizat de Bhatt *et al.* 2019¹⁴) nu oferă dovezi privind

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 Friedenber, 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

eficacitatea administrării omega-3 (1 g pe zi) pentru indicația evaluată. Studiile ASCEND și VITAL nu au demonstrat un efect al acizilor grași omega-3 asupra criteriilor finale de evaluare cardiovasculare principale sau secundare și, prin urmare, au fost considerate studii negative. Rezultatele studiului REDUCE-IT au o relevanță limitată, întrucât doza zilnică a fost mult mai mare decât doza din indicația evaluată (4 g față de 1 g), iar substanța activă a fost icosapent etil, un ester etilic al EPA înalt purificat, în locul unui amestec de EPA și DHA. În plus, populația cuprinsă în studiul REDUCE-IT nu este comparabilă cu populația din studiul GISSI-P și cu indicația evaluată (pacienți cu antecedente de IM), întrucât pe lângă boala cardiovasculară stabilită sau pe lângă diabet și alți factori de risc, pacienții din studiul REDUCE-IT sufereau și de hipertrigliceridemie (> 60 % din pacienți aveau nivelurile TG \geq 200 mg/dl).

Cele trei studii retrospective (Poole *et al.* 2013, Greene *et al.* 2016, Macchia *et al.* 2013) sunt considerate a avea populații suficient de mari de subiecți diagnosticați cu IM acut și au studiat acizii grași omega-3 în doza relevantă de 1 g pe zi, având drept criteriu final principal de evaluare mortalitatea din orice cauză. Cu toate acestea, deși studiile de cohortă retrospective par a confirma rezultatele studiului GISSI-P, acestea trebuie interpretate cu precauție, având în vedere limitările cunoscute ale studiilor de cohortă retrospective. În special erorile sistematice de selecție reprezintă un motiv de îngrijorare, întrucât se poate preconiza că acizii grași omega-3 vor fi prescriși anumitor pacienți (care nu necesită tratament strict imediat). Corelarea scorurilor de propensiune a fost incompletă sau nici măcar nu a fost încercată. În plus, sunt întotdeauna prezente erori sistematice reziduale. Prin urmare, se consideră că aceste studii sunt doar studii de susținere.

Metaanalizele prezentate au indicat atât efecte pozitive, cât și efecte negative ale tratamentului cu acizi grași omega-3 asupra riscului de evenimente cardiovasculare. Studiile incluse în diferitele metaanalize sunt eterogene din punct de vedere al populației studiate (de exemplu, pacienți cu sau fără antecedente de boală cardiovasculară), al conceperii studiului (deschis sau dublu-orb), al sursei aportului de acizi grași omega-3 (alimentație sau intervenție medicamentoasă), al dozei și al compoziției acizilor grași omega-3. Ar fi fost mai potrivită o metaanaliză care să utilizeze date privind participării individuali (DPI) și care să fi selectat pacienți cu antecedente de IM și tratați cu aceeași doză cu cea din indicația evaluată (1 g). Prin urmare, CHMP consideră că valabilitatea metaanalizelor este mai degrabă limitată și că acestea pot fi interpretate doar ca fiind orientative, dar nu și concludente în ceea ce privește posibila eficacitate sau lipsă de eficacitate a acizilor grași omega-3 în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. În acest sens sunt disponibile date obținute din studii clinice randomizate care au cuprins un număr suficient de pacienți și care au avut ca rezultat estimări suficient de precise ale efectului tratamentului.

Ghidurile ESC/EAS sunt recomandări făcute de diferite societăți în consultare cu grupuri operative, grupuri de experți sau grupuri de consens, cu scopul de a sprijini medicii în selectarea celor mai bune strategii de tratament pentru un pacient individual care suferă de o anumită afecțiune, ținând cont de impactul asupra rezultatului, precum și de raportul beneficiu-risc al unei anumite metode de diagnostic sau al unei anumite metode terapeutice. Prin urmare, recomandările din aceste ghiduri sunt elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul intrării în vigoare. Întrucât ghidurile europene nu recomandă medicamente care conțin acizi grași omega-3, se pare că acestea consideră ca fiind destul de slabe dovezile și puterea recomandării acizilor grași omega-3 în profilaxia evenimentelor cardiovasculare, atât la pacienții post IM, cât și la pacienții cu alte afecțiuni cardiovasculare. În plus, Asociația Americană a Inimii precizează că utilizarea suplimentelor cu acizi grași omega-3 este „rezonabilă” pentru pacienții cu boală coronariană prevalentă, cum ar fi IM, indicând prin urmare că puterea recomandării este scăzută (recomandare

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

clasa IIa/IIb). După cum s-a precizat mai sus, sunt disponibile date obținute din studii clinice randomizate care au cuprins un număr suficient de pacienți și au avut ca rezultat estimări suficient de precise ale efectului tratamentului.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au propus, printre motivele pentru reexaminare, o modificare în privința utilizării la pacienții cu risc mare, adică cu diabet de tip 2, fără ICP de urgență după IM, cu funcție sistolică afectată ($FE < 50\%$), cu intoleranță cunoscută la unul sau mai multe medicamente cardiovasculare recomandate de ghid. Având în vedere că grupele de pacienți cu risc mare, cu diabet de tip 2, fără ICP de urgență după IM și cu funcție sistolică afectată ($FE < 50\%$) au fost identificate pe baza unor analize de subgrup *post-hoc* efectuate asupra GISSI-P și că aceste grupe specifice nu sunt tratate în conformitate cu standardul de îngrijire actual, rezultatele obținute la aceste subgrupe nu sunt reprezentative și, prin urmare, nu susțin indicația propusă. În plus, în cadrul acestor analize de subgrup *post-hoc* dovezile nu sunt solide. În ceea ce privește grupa de mare risc cu intoleranță cunoscută la unul sau mai multe medicamente cardiovasculare recomandate în ghid, nu sunt disponibile date care să susțină un răspuns mai bun la tratamentul cu esteri etilici ai acidului omega-3 comparativ cu alte acțiuni farmacologice, iar dovezile privind eficacitatea Omacor la această populație lipsesc. Prin urmare, propunerea de modificare a indicației nu este acceptabilă pentru CHMP.

La solicitarea deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, la 19 martie 2019 a fost convocată o a doua reuniune a SAG CVS. Opinia grupului a fost împărțită: cei mai mulți experți au considerat că nivelul dovezilor obținute din GISSI-P, împreună cu rezultatele obținute din OMEGA, nu susțin utilizarea acestor medicamente în profilaxia secundară după IM ca adjuvante la standardul de îngrijire actual. Experții au remarcat că acest tratament nu este recomandat în ghidurile actuale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare ale Societății Europene de Cardiologie și ale Societății Europene de Ateroscleroză. În schimb, unii experți din SAG au considerat că medicamentele care conțin omega-3 își au locul în contextul terapiei de profilaxie secundară după IM. Reprezentantul pacienților a considerat că disponibilitatea acestor medicamente este valoroasă și că nu trebuie descurajat acest aspect, ca posibilitate de alegere pentru pacient, ținând cont de istoricul îndelungat al utilizării uleiurilor de pește ca medicamente adjuvante și ca suplimente alimentare, în special pentru că nu există nicio dovadă de nocivitate privind suplimentele cu omega-3. Experții au fost de acord că nu există semne de nocivitate în ansamblul datelor, dar că efectul benefic al medicamentelor cu omega-3 poate fi pus la îndoială.

Studiile controlate randomizate au fost considerate cele mai relevante pentru evaluarea eficacității acizilor grași omega-3, în special rezultatele studiilor GISSI-P și OMEGA. Deși înregistrarea Omacor s-a bazat pe studiul GISSI-P, rezultatele studiului GISSI-P sunt considerate destul de neconcludente, întrucât studiul are limitări metodologice. Studiul OMEGA a fost efectuat pe pacienți cu indicația aprobată, adică IM, și a utilizat doza aprobată de Omacor (1 g/zi). În pofida lipsei de putere statistică în cazul criteriului final de evaluare „moarte subită din cauză cardiacă”, din acest studiu se poate concluziona, în mod valabil din punct de vedere statistic, lipsa unui beneficiu substanțial, acesta fiind dovedit de intervalele de încredere înguste. Eficacitatea acizilor grași omega-3 în indicația revendicată nu a fost demonstrată nici de alte studii clinice randomizate relevante, efectuate pe alte populații cu risc cardiovascular (de exemplu, cu revascularizare coronariană, cu angină pectorală, cu accident vascular cerebral ischemic), printre care studiile ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND și VITAL. Rezultatele studiului REDUCE-IT, recent publicat, au o relevanță limitată, întrucât doza zilnică a fost mult mai mare decât doza indicației evaluate (4 g față de 1 g), iar substanța activă a fost icosapent etil, un ester etilic înalt purificat al EPA, în locul unui amestec de EPA și DHA. În concluzie, ansamblul datelor nu susține eficacitatea acizilor grași omega-3 în profilaxia după infarctul miocardic, nici chiar la pacienții cu risc mare.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin esteri etilici ai acidului omega-3 pentru administrare orală în profilaxia secundară după infarctul miocardic.
- CHMP a analizat ansamblul datelor prezentate pentru medicamentele care conțin esteri etilici ai acidului omega-3 cu privire la utilizarea lor în profilaxia secundară după infarctul miocardic. Analiza a luat în considerare răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în scris și în timpul unei explicații orale, precum și rezultatul consultării cu Grupul științific consultativ pe probleme cardiovasculare din 10 octombrie 2018. De asemenea, CHMP a analizat motivele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață ca teme pentru solicitarea de reexaminare a recomandării CHMP, precum și opiniile celui de-al doilea grup consultativ științific pe probleme cardiovasculare, care a avut loc la 19 martie 2019.
- CHMP a considerat că, deși este recunoscut faptul că studiul clinic GISSI-P a stat la baza aprobării inițiale a indicației de profilaxie secundară, se consideră, pe baza datelor și informațiilor mai recente, că studiul are unele limitări serioase care generează îndoeli cu privire la rezultate. Printre aceste limitări se numără conceperea ca studiu deschis fără medicație de studiu în grupul de control, amplexarea scăzută a efectului, observarea neobișnuită și neașteptată a unui efect asupra evenimentelor cardiovasculare letale doar în absența oricărui efect asupra evenimentelor neletale și slaba precizie a rezultatelor. În plus, mai puțin de 5 % din pacienții cuprinși în acest studiu au primit terapia de referință optimă pe întreaga durată a studiului, ceea ce pune la îndoială rezultatele în contextul recomandărilor actuale privind terapia secundară.
- S-a emis ipoteza că rezultatele studiului GISSI-P au fost determinate de un risc redus de moarte subită, potențial bazat pe efectul antiaritmie al omega-3. Acest potențial efect pozitiv asupra mortalității nu a fost reprodus în studiile ulterioare, iar efectul antiaritmie nu a fost confirmat în studiile în care au fost examinați pacienți cu DCI.
- Studiul OMEGA (efectuat în 2010 după aprobarea inițială a indicației de profilaxie secundară) a fost un studiu bine realizat, dublu-orb, care a evaluat o populație reprezentativă pentru indicația de profilaxie secundară aprobată în prezent și în care s-a utilizat tratamentul corespunzător standardului de îngrijire. Chiar dacă este posibil ca incidența morții subite să fi fost prea scăzută pentru a trage concluzii ferme, raportul cotelor pentru EACM și pentru mortalitatea totală a fost peste 1,21 și respectiv 1,25, limita inferioară a ÎÎ (apropiată de 1) nesustinând un efect în indicația aprobată.
- Chiar dacă metaanalizele efectuate de Aung *et al.* și recenta evaluare Cochrane cuprind studii bazate pe medicamente, doze și populații care nu sunt perfect reprezentative pentru indicația de profilaxie secundară aprobată, toate studiile cuprind pacienți cu boli cardiovasculare și, prin urmare, se consideră că rezultatele susțin lipsa de eficacitate.
- Deși rezultatele studiilor de cohortă retrospective prezentate par a fi în concordanță cu rezultatele studiului GISSI-P, acestea au suferit de limitări metodologice care împiedică formularea de concluzii clare, în special lipsa randomizării, erorile sistematice de selecție și factorii de confuzie reziduali.
- Pe baza tuturor datelor care au apărut după aprobarea inițială, precum și a limitărilor studiului GISSI-P, CHMP a concluzionat că eficacitatea nu este stabilită în profilaxia secundară după infarctul miocardic la doza de 1 g/zi și, deși profilul de siguranță al esterilor etilici ai acidului omega-3 a rămas neschimbat, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc în această indicație nu mai este favorabil.

- În consecință, CHMP a considerat că indicația „profilaxie secundară după infarct miocardic” la doza de 1 g/zi trebuie eliminată și că se impun modificări suplimentare la informațiile referitoare la medicament.

Avizul CHMP

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin esteri etilici ai acidului omega-3 pentru administrare orală în profilaxia secundară după infarctul miocardic nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, comitetul recomandă modificarea autorizațiilor de punere pe piață.