

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Lieky obsahujúce etylestery omega-3 mastných kyselín sú povolené vo väčšine členských štátov Európskej únie na sekundárnu prevenciu po infarkte myokardu a na liečbu hypertriglyceridémie.

Pôvodné schválenie lieku Omacor (referenčný liek povolený v EÚ) bolo založené na otvorenej štúdií (GISSI-P) z roku 1999. V tejto štúdií sa dosiahlo zníženie relatívneho rizika v prípade jedného z dvoch primárnych parametrov MACE (úmrtnie, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mŕtvica) o 10 % s dosť malou presnosťou (horná hranica IS 0,99), zatiaľ čo v prípade iného primárneho parametra zahŕňajúceho kardiovaskulárne (CV) udalosti namiesto úmrtia z akejkoľvek príčiny sa nedosiahla štatistická významnosť. V neskorších štúdiách vrátane metaanalýz^{1,2,3} sa však nepreukázal prínos pri tomto ochorení. Príslušný vnútroštátny orgán vo Švédsku usúdil, že vzhľadom na nedávne klinické skúšania by sa mal prehodnotiť klinický prínos liekov obsahujúcich etylestery omega-3 mastných kyselín pri prevencii po infarkte myokardu.

Etylestery omega-3 mastných kyselín sú etylestery polynenasýtených mastných kyselín s dlhým reťazcom s obsahom kyseliny eikozapentaénovej (EPA) a kyseliny dokozahexaénovej (DHA) najmenej 85 % a s pomerom EPA k DHA 0,9 : 1,5. Tieto lieky obsahujú 18 až 22 atómov uhlíka a premenlivý počet dvojitých väzieb, pričom prvá z nich je v polohe n-3. Preto sa omega-3 mastné kyseliny nazývajú aj n-3 polynenasýtené mastné kyseliny (n-3 PUFA). Sú to esenciálne mastné kyseliny a musia sa získavať zo stravy.

Terapeutický účinok omega-3 mastných kyselín sa pripisuje ich nožnej úlohe v zachovaní rovnováhy eikozanoidov, metabolizme tukov a bunkových membránach. Okrem toho v pečeni inhibujú syntézu lipoproteínu s veľmi nízkou hustotou (VLDL), čo znižuje koncentráciu triglyceridov.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Súčasné schválenie liekov obsahujúcich etylestery omega-3 mastných kyselín pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu je založené na výsledkoch štúdie GISSI-P uskutočnenej v roku 1999. V tejto štúdií sa dosiahlo zníženie relatívneho rizika v prípade jedného z dvoch koprímárnych parametrov MACE o 10 % s dosť malou presnosťou (horná hranica IS 0,99), pričom v prípade druhého koprímárneho parametra sa nepreukázal významný výsledok. Štúdia je spojená s určitými metodickými nedostatkami – bola to otvorená štúdia, v ktorej kontrolná skupina nedostávala skúšaný liek, čo mohlo ovplyvniť výsledky. Tento problém zvyrazňuje skutočnosť, že etylestery omega-3 mastných kyselín mali malý účinok v porovnaní so skupinou užívajúcou vitamín E v rovnakom skúšaní. Vitamín E sa nepovažuje za prínosný pri profylaxii kardiovaskulárnych udalostí.

Okrem toho môže byť sporné, či sú výsledky relevantné v kontexte súčasnej štandardnej starostlivosti po infarkte myokardu, ktorá sa podstatne rozvinula od času uskutočnenia štúdie a sekundárnej prevencie CVD. V štúdií GISSI-P dostávalo liečbu na zníženie hladiny lipidov počas celého obdobia v prvom roku maximálne 5 % pacientov. Hoci sa použitie statínov počas štúdie zvýšilo, bolo to len 28 – 29 % v 6. mesiaci a 44 – 46 % v 42. mesiaci. Beta-blokátory, ktoré sú indikované u väčšiny pacientov po infarkte myokardu, sa v štúdií GISSI-P používali len u 37 – 44 % pacientov. Vhodnú východiskovú liečbu v ktoromkoľvek čase počas prvého roka preto dostávala maximálne asi tretina z 11 324 randomizovaných pacientov a maximálne 5 % pacientov počas celého prvého roka. Teda úroveň

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

dôkazov vyplývajúcich zo skúšania GISSI-P na podporu prínosu omega-3 mastných kyselín pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu v dávke 1 g/deň je slabá. Táto štúdia má určité metodické nedostatky a výsledky je potrebné interpretovať opatrne.

V štúdiu GISSI-P sa pozorovalo zníženie udalostí náhlej smrti na základe sekundárnych dvojstranných analýz fatálnych udalostí. Hlavným cieľom skúšania OMEGA bolo preskúmať mieru náhlej srdcovej smrti, pričom sa testoval jeden z predpokladaných mechanizmov účinku (antiarytmický) omega-3 mastných kyselín v štúdiu GISSI-P. Skúšanie OMEGA predstavovalo rozsiahlu prospektívnu, dvojito zaslepenú, randomizovanú štúdiu zahŕňajúcu populáciu, ktorá veľmi dobre reprezentovala cieľovú populáciu vrátane použitia štandardnej starostlivosti. Hoci bol možno výskyt náhlej smrti príliš nízky na vyvodenie pevných záverov, OR bola 1,25 (0,90 – 1,72) pre celkovú mortalitu a 1,21 pre MACE (0,96 – 1,52), a preto sa považuje za nepravdepodobné, že prínos by sa mohol preukázať v rozsiahlejšom skúšaní. Tieto výsledky preto nepodporujú účinok pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu. Takisto sa argumentovalo, že skúšanie OMEGA trvalo príliš krátko (12 mesiacov) na pozorovanie prínosov. Účinok v skúšaní GISSI-P bol však najvýraznejší v skorších časových bodoch (<12 mesiacov) a potom sa nezvyšoval. Skúšanie OMEGA bolo založené na robustnejšom a primeranejšom návrhu ako štúdia GISSI-P. Tieto zistenia sa v štúdiu nereprodukovali a nepreukázala sa účinnosť v tejto indikácii.

Okrem toho, v iných prospektívnych randomizovaných skúšaniach uskutočnených po pôvodnom schválení (štúdie GISSI-HF, ORIGIN a SU.FOL.OM3 sa uskutočnili v rokoch 2003 až 2012), ako aj na základe metaanalýz (napr. Aung et al., 2018⁴) sa výsledky zo štúdie GISSI-P takisto nemohli reprodukovať. Hoci dávky a populácie v týchto štúdiách úplne nepredstavujú schválenú indikáciu sekundárnej prevencie, všetky štúdie zahŕňajú pacientov s kardiovaskulárnym ochorením, a preto sú relevantné v kontexte omega-3 mastných kyselín pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu. V tejto indikácii sa pozorovala nedostatočná účinnosť, podobne ako v skúšaní OMEGA. Ak by sa pozorovala relevantná antiarytmická účinnosť etylesterov omega-3 mastných kyselín, ako sa uvádzalo, malo by to byť relevantné aj pre populácie pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom zahrnutých do týchto štúdií. Keďže to tak nebolo, štúdie sa môžu považovať za podporujúce nedostatočnú účinnosť.

Hoci výsledky metaanalýz, ktoré uskutočnili Aung et al., a nedávny Cochranov test zahŕňajú skúšania liekov, dávok a populácií, ktoré presne nereprezentujú schválenú indikáciu sekundárnej prevencie, považujú sa za relevantné, pretože všetky štúdie zahŕňajú pacientov s kardiovaskulárnym ochorením, a preto podporujú nedostatočnú účinnosť.

Výbor CHMP preskúmal výsledky troch predložených kohortových štúdií zahŕňajúcich pacientov, ktorí mali infarkt myokardu, pričom sa zdá, že sú v súlade s výsledkami štúdie GISSI-P. Dve štúdie (Greene⁵ a Macchia⁶) zahŕňali veľký počet pacientov a v druhej štúdiu bolo dokumentované zníženie rizika mortality z akejkoľvek príčiny 37 % (RR 0,63, IS 0,56 – 0,72). Tieto výsledky by sa však mali interpretovať opatrne. Všetky tieto štúdie zahŕňajú riziko výberového skreslenia, ktoré je podporené predloženými východiskovými údajmi, napr. v retrospektívnej kohortovej štúdiu, ktorú uskutočnil Polle (2013)⁷, bolo do analýzy zahrnuté len 1 % pacientov po infarkte myokardu, ktorí podstúpili skrining.

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'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

Nevyvinuli sa žiadne snahy upraviť pravdepodobné rozdiely medzi centrami, pokiaľ ide o stratégie a úsilie týkajúce sa sekundárnej prevencie, čo pravdepodobne vytvára korelácie v rámci centier. Niektoré výsledky vyvolávajú pochybnosti, či pozorované súvislosti skutočne odzrkadľujú biologicky pravdepodobné účinky, alebo pravdepodobnejšie odzrkadľujú problém výberového skreslenia. V týchto retrospektívnych analýzach bol k dispozícii len obmedzený počet parametrov. Neboli dostatočne silné, aby umožnili úplnú úpravu rozdielov v profiloch rizík alebo aby odzrkadľovali skutočné situácie po infarkte myokardu (napr. v štúdiu Macchia neboli hlásené žiadne údaje týkajúce sa fajčenia v minulosti, BMI/obezity a fyzickej aktivity). Teda retrospektívne údaje v týchto štúdiách neumožnili príslušnú štatistickú úpravu zmätočnosti. Na základe týchto nedostatkov neprevyšujú výsledky kohortových štúdií výsledky vyššie uvedených randomizovaných skúšaní.

V štúdiách skúmajúcich účinkov etylesterov omega-3 mastných kyselín na arytmie srdcových predsiení a komôr sa nepreukázala klinicky významná antiarytmická účinnosť. Liečba ikosapent etylom v dávke 4 g/deň bola spojená so zvýšenou mierou hospitalizácií z dôvodu fibrilácie predsiení do flutteru v skúšaní REDUCE-IT. V štúdiách zahŕňajúcich pacientov s implantovaným kardioverterom-defibrilátorom (ICD) sa preukázali nekonzistentné výsledky, pokiaľ ide o antiarytmickú účinnosť (Leaf et al.⁸, 2005; Brouwer et al.⁹, 2006; Raitt et al.¹⁰, 2005; Weisman et al.¹¹, 2017).

Vzhľadom na všetky dostupné údaje výbor CHMP usúdil, že dôkazy, ktoré podporili povolenie omega-3 mastných kyselín pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu, mali určité metodické nedostatky a boli slabé. Účinnosť v tejto indikácii sa nepreukázala v ďalších a robustnejších klinických skúšaníach.

Takisto je potrebné uviesť, že podľa súčasných európskych usmernení sa v tejto indikácii už neodporúča suplementácia omega-3 mastných kyselín.

Na žiadosť výboru CHMP sa 10. októbra 2018 uskutočnilo stretnutie skupiny SAG pre CVS. Na základe v súčasnosti dostupných výsledkov zo štúdií odborníci nevideli priestor pre liečbu liekmi obsahujúcimi omega-3 mastné kyseliny v dávke 1 g/deň v kontexte sekundárnej kardiovaskulárnej prevencie po infarkte myokardu vzhľadom na úvahy týkajúce sa randomizovaných kontrolovaných štúdií (konkrétne štúdie OMEGA a GISSI-P), metaanalýz a retrospektívnych kohortových štúdií.

Pokiaľ ide o bezpečnosť, výbor PRAC dospel v poslednom posúdení PSUSA (január 2017) k záveru, že nevznikli žiadne nové problémy týkajúce sa bezpečnosti. Celkovo možno vyvodiť záver, že profil bezpečnosti je podľa všetkého náležite charakterizovaný. Ako sa uvádza vyššie, v poslednom posúdení PSUSA, ktoré sa týka etylesterov omega-3-mastných kyselín, „predĺženie času krvácania u pacientov s hemoragickou diatézou alebo podstupujúcich liečbu antikoagulanciami“ a „zvýšená hladina pečeňových enzýmov, ktorá vyžaduje monitorovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene“ boli uvedené ako identifikované riziká. Predĺženie času krvácania môže byť relevantné pre pacientov po infarkte myokardu, väčšina ktorých podstupuje liečbu jednou alebo dvomi antidoštičkovými terapiami a/alebo antikoagulanciami po infarkte myokardu alebo na súvisiace ochorenia.

Na základe celkových údajov vygenerovaných po pôvodnom schválení, ako aj na základe závažných nedostatkov skúšania GISSI-P dospel výbor CHMP k záveru, že účinnosť nie je stanovená pri

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

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

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

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

sekundárnej kardiovaskulárnej prevencii v dávke 1 g/deň a hoci je profil bezpečnosti etylesterov omega-3-mastných kyselín nezmenený, výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika v tejto indikácii už nie je priaznivý.

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí stanoviska výboru CHMP v decembri 2018 bola od držiteľov povolenia na uvedenie na trh, ktorých sa postup týka, teda od spoločnosti BASF AS (zastupujúcej spoločnosti Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A a Strides Arcolab International Limited) a spoločnosti ALFASIGMA S.p.A (v mene spoločností 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.) prijatá žiadosť o opätovné preskúmanie.

Odôvodnenie žiadosti o opätovné preskúmanie predložili spoločnosti BASF AF a ALFASIGMA S.p.A zastupujúce jedenásť držiteľov povolenia na uvedenie na trh. V obidvoch predloženiach sa diskutovalo o zdrojoch dostupných údajov a ich interpretácii. Držitelia povolenia na uvedenie na trh nesúhlasili s výborom CHMP, že dôkazy, ktoré podporili povolenie omega-3 mastných kyselín pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu, boli spojené s určitými metodickými nedostatkami a boli slabé a že účinnosť v tejto indikácii sa nepreukázala v ďalších a robustnejších klinických skúšaníach.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh opísali výsledky rôznych randomizovaných kontrolovaných štúdií na podporu prínosu omega-3 mastných kyselín pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu. Držitelia povolenia na uvedenie na trh podrobne diskutovali najmä o skúšaníach GISSI-P a OMEGA, ktoré sa považovali za najrelevantnejšie.

Podľa názoru držiteľov povolenia na uvedenie na trh skúšanie GISSI-P predstavovalo hlavný pilier dôkazov v prospech používania omega-3 mastných kyselín pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu a je to platná a robustná štúdia. Výbor CHMP však napriek tomu usúdil, že výsledky skúšania GISSI-P nie sú presvedčivé, pretože štúdia má niekoľko nedostatkov. Hlavnou výhradou v súvislosti s touto štúdiou je, že štandardná starostlivosť pri liečbe infarktu myokardu sa od skončenia skúšania GISSI-P rozvinula konkrétne do liečby statínmi, beta-blokátormi a invazívnej liečby. Ďalšou výhradou v súvislosti s touto štúdiou bol jej otvorený návrh a že kontrolná skupina nebola liečená placebo. Štatistická analýza a interpretácia neboli podľa súčasných noriem robustné. Usúdilo sa, že štúdia mala koprímárne parametre a hierarchické analýzy primárnych a sekundárnych parametrov. Štúdia bola formálne neúspešná, pretože primárna analýza jedného z koprímárnych parametrov nepreukázala štatisticky významný rozdiel. Pri akejkoľvek inej interpretácii primárnych parametrov by sa mala kontrolovať multiplicita, čo sa nestalo. Pokiaľ ide o skúšanie GISSI-P, nezistili sa žiadne nové otázky s výnimkou vyjadrenia držiteľov povolenia na uvedenie na trh, že *post-hoc* analýzy uskutočnené na skúšaní GISSI-P preukázali, že súbežná liečba protidoštičkovými liekmi, beta-blokátormi, ACE inhibítormi a statínmi nezmenila terapeutický prínos lieku Omacor. V súvislosti s liečbou statínmi však výbor CHMP dospel k záveru, že pacienti v tejto analýze podskupín nedostávali optimálnu liečbu statínmi. Okrem toho, hoci táto *post-hoc* analýza nepreukázala rozdiely v prínose so súbežnou liečbou statínmi alebo bez nej, potenciálne rozdiely nemožno vylúčiť, pretože štúdia bola poddimenzovaná na preukázanie takýchto rozdielov. Druhá výhrada sa týka aj *post-hoc* analýz u pacientov liečených alebo neliečených protidoštičkovými liekmi, beta-blokátormi alebo ACE-inhibítormi. Preto stále nie je vyriešená hlavná výhrada, že štandardná starostlivosť po infarkte myokardu sa od času štúdie GISSI-P zintenzívnila, konkrétne liečba statínmi, beta-blokátormi a PCI. V tomto ohľade výsledky skúšania GISSI-P nie sú v súlade so súčasnou štandardnou starostlivosťou, a tým ani so schválenou indikáciou lieku Omacor „okrem inej štandardnej liečby (ako sú napr. statíny, protidoštičkové lieky, beta-blokátory a ACE inhibítory)“.

Pokiaľ ide o štúdiu OMEGA, výbor CHMP usúdil, že hoci sa toto skúšanie môže považovať za poddimenzované, úplne neanuluje výsledky štúdie v súlade s názorom skupiny SAG vysloveným na

stretnutí, ktoré sa konalo 19. marca 2019. Štúdia OMEGA má v porovnaní so štúdiou GISSI-P niekoľko silných stránok, ako je napr. podávanie skúšaného lieku do niekoľkých dní po infarkte myokardu, placebo kontrolovaný dvojito zaslepený návrh, optimálna východisková liečba a skúmané parametre. Citovanie príslušného usmernenia držiteľmi povolenia na uvedenie na trh, že „*uvedené klinické skúšania majú byť dlhodobo kontrolované (zvyčajne 12 mesiacov alebo dlhšie), paralelné a prednostne dvojito zaslepené*“, je správne. Ignorovanie dvojitého zaslepenia bez použitia liečby na porovnanie (ako v štúdiu GISSI-P) však ignoruje ďalší dôležitý koncept v klinických skúšaní, t. j. použitie (zaslepeného) porovnávacieho lieku na kontrolu iných účinkov ako má skúšaný liek, a odchýlka od tejto zásady by mala byť potrebná alebo vhodná len „*ak je ťažké alebo nemožné sa tomu vyhnúť*“ (usmernenie ICH E10 pre výber kontrolnej skupiny v klinických skúšaní). Štúdia OMEGA zahŕňala okolo 2 000 pacientov v obidvoch skupinách, pričom bolo hlásených vyše 300 udalostí MACE, viac v skupine užívajúcej omega-3 mastné kyseliny ako v skupine užívajúcej placebo s OR 1,25 (0,96 – 1,52). Úzky interval spoľahlivosti vylučuje akékoľvek klinicky významné prínosy. Celková mortalita bola takisto numericky vyššia v skupine užívajúcej omega-3 mastné kyseliny s OR 1,25 (0,90 – 1,72). Napriek nedostatočnej štatistickej sile pre konkrétny parameter „náhla srdcová smrť“ možno z tohto skúšania vyvodiť záver o neprítomnosti podstatného prínosu štatisticky platným spôsobom, čo dokazujú úzke intervaly spoľahlivosti. Na základe výsledkov je len 2,5 % pravdepodobnosť, že zníženie relatívneho rizika pre MACE prekročí 4 %.

Hoci výbor CHMP usudzuje, že skúšania GISSI-P a OMEGA sú najrelevantnejšie na vyhodnotenie účinku liekov obsahujúcich omega-3 mastné kyseliny pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu, takisto uznáva, že randomizované kontrolované štúdie (skúšania GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) uskutočnené v prípade iných populácií s kardiovaskulárnym rizikom (ako je napr. koronárna revaskularizácia, angína pectoris a ischemická mŕtvica) sú tiež relevantné, pretože kardiovaskulárne ochorenie sa stále považuje za kontinuum. Najčastejšou príčinou infarktu myokardu je akútny koronárny syndróm (ACS) spojený s typickou ischemickou chorobou srdca (aterosklerózou). Okrem infarktu myokardu je ACS spojený aj s nestabilnou angínou. Okrem toho je ischemická mŕtvica najčastejšie spôsobená aterosklerózou. Preto ak sú omega-3 mastné kyseliny účinné pri znížení kardiovaskulárných udalostí po infarkte myokardu, kardiovaskulárne prínosy možno predpokladať aj v iných populáciách s kardiovaskulárnym rizikom (ako je napr. koronárna revaskularizácia, angína pectoris a ischemická mŕtvica). Na základe uvedených skutočností výbor CHMP zdôrazňuje, že randomizované kontrolované štúdie uskutočnené v iných populáciách s kardiovaskulárnym rizikom sú relevantné na podporu účinnosti (skúšanie GISSI-HF, hoci hraničné a nepresvedčivé) alebo nedostatočnej účinnosti (skúšania ORIGIN a SU.FOL.OM3) omega-3 mastných kyselín pri sekundárnej prevencii kardiovaskulárneho ochorenia.

Nedávno uverejnené randomizované kontrolované štúdie (skúšanie ASCEND, ktoré uskutočnili Bowman et al., 2018¹², skúšanie VITAL, ktoré uskutočnili Manson et al., 2019¹³, a skúšanie REDUCE-IT, ktoré uskutočnili Bhatt et al., 2019¹⁴) neposkytujú dôkaz účinnosti podávania omega-3 mastných kyselín (1 g denne) na skúmanú indikáciu. V štúdiách ASCEND a VITAL sa nepreukázal účinok omega-3 mastných kyselín na primárne alebo sekundárne kardiovaskulárne parametre, a preto sa považovali za negatívne štúdie. Výsledky štúdie REDUCE-IT majú obmedzený význam, pretože denná dávka bola

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

oveľa vyššia ako dávka skúmanej indikácie (4 g oproti 1 g) a účinnou látkou bol ikosapent etyl, vysoko purifikovaný EPA etylester, namiesto zmesi EPA a DHA. Okrem toho, populácia v skúšaní REDUCE-IT nie je porovnateľná s populáciou skúšania GISSI-P a skúmanou indikáciou (pacienti s infarktom myokardu v anamnéze), pretože pacienti v skúšaní REDUCE-IT trpeli okrem stanoveného kardiovaskulárneho ochorenia alebo cukrovky a iných rizikových faktorov aj hypertriglyceridémiou (>60 % pacientov malo hladinu triglyceridov ≥ 200 mg/dl).

Usudzuje sa, že tri retrospektívne štúdie (Poole et al., 2013; Greene et al., 2016; Macchia et al., 2013) zahŕňali dostatočne veľké populácie pacientov, ktorým bol diagnostikovaný akútny infarkt myokardu, a omega-3-mastné kyseliny sa skúmali v relevantnej dávke 1 g denne, pričom hlavným parametrom bola mortalita z akejkoľvek príčiny. Hoci sa zdá, že tieto retrospektívne kohortové štúdie potvrdzujú výsledky štúdie GISSI-P, musia sa interpretovať opatrne vzhľadom na známe nedostatky retrospektívnych kohortových štúdií. Výhradu predstavuje najmä výberové skreslenie, keďže možno predpokladať, že omega-3 mastné kyseliny budú predpisované určitým pacientom (bez potreby okamžitej striktnej liečby). Prispôsobenie skóre sklonu bolo neúplné alebo sa dokonca ani nevyvinulo príslušné úsilie. Okrem toho, vždy bude prítomná reziduálna odchýlka. Preto sa usudzuje, že tieto štúdie sú len podporné.

Predložené metaanalýzy preukázali pozitívne aj negatívne účinky liečby omega-3 masnými kyselinami na riziko kardiovaskulárnych udalostí. Štúdie zahrnuté do rôznych metaanalýz sú heterogénne, pokiaľ ide o skúmanú populáciu (napr. pacienti s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo bez neho), návrh štúdie (otvorená alebo dvojito zaslepená), zdroj príjmu omega-3 masných kyselín (strava alebo lieky), dávku a zloženie omega-3 mastnej kyseliny. Vhodnejšia by bola metaanalýza s použitím údajov jednotlivých účastníkov (IPD), výberom pacientov s infarktom myokardu v anamnéze a liečených rovnakou dávkou ako pri skúmanej indikácii (1 g). Preto výbor CHMP usudzuje, že platnosť metaanalýz je skôr obmedzená a že metaanalýzy možno interpretovať len ako indikatívne, nie ako presvedčivé, pokiaľ ide o potenciálnu účinnosť alebo nedostatočnú účinnosť omega-3 masných kyselín pri znížení rizika kardiovaskulárnych udalostí. Na to sú k dispozícii údaje randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré zahŕňali dostatočný počet pacientov a viedli k odhadom účinku liečby s dostatočnou presnosťou.

Usmernenia ESC/EAS sú odporúčania vytvorené rôznymi spoločnosťami po konzultácii s pracovnými skupinami, skupinami odborníkov alebo konsenzuálnymi panelmi s cieľom pomôcť lekárom pri výbere najlepších liečebných stratégií pre individuálneho pacienta s daným ochorením, pričom sa zohľadňuje vplyv výsledku, ako aj pomer prínosu a rizika konkrétneho diagnostického alebo terapeutického prostriedku. Odporúčania v týchto usmerneniach sa preto vytvárajú po dôkladnom posúdení vedeckých a lekárskech poznatkov a dôkazov dostupných v čase nadobudnutia účinnosti. Keďže európske usmernenia neodporúčajú lieky obsahujúce omega-3 masné kyseliny, zjavne považujú úroveň dôkazov a silu odporúčania omega-3 masných kyselín pri prevencii kardiovaskulárnych udalostí u pacientov po infarkte myokardu aj u pacientov s inými kardiovaskulárnymi ochoreniami skôr za slabé. Okrem toho, Americká kardiologická asociácia uvádza, že použitie výživových doplnkov obsahujúcich omega-3 masné kyseliny je odôvodnené v prípade pacientov s prevládajúcou ischemickou chorobou srdca, ako je infarkt myokardu, čo naznačuje, že sila odporúčania je preto nízka (odporúčanie triedy IIa/IIb). Ako sa uvádza vyššie, k dispozícii sú údaje randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré zahŕňali dostatočný počet pacientov a viedli k odhadom účinku liečby s dostatočnou presnosťou.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh navrhli v rámci svojho odôvodnenia žiadosti o opätovné preskúmanie zmenu indikácie na použitie u pacientov s vysokým rizikom, t. j. s cukrovkou 2. typu, bez akútneho PCI po infarkte myokardu, s poruchou systolickej funkcie ($EF < 50$ %) a so známou neznášanlivosťou jedného alebo viacerých liekov na kardiovaskulárne ochorenia odporúčaných v usmerneniach. Vzhľadom na to, že v *post-hoc* analýzách podskupín uskutočnených na štúdiu GISSI-P boli identifikované vysokorizikové skupiny pacientov s cukrovkou 2. typu, pacientov bez akútneho PCI

po infarkte myokardu a pacientov s poruchou systolickej funkcie (EF < 5 %) a že tieto špecifické skupiny nie sú liečené podľa súčasnej štandardnej starostlivosti, výsledky týchto podskupín nie sú reprezentatívne, a preto nepodporujú navrhnutú indikáciu. Okrem toho, úroveň dôkazov v týchto *post-hoc* analýzach podskupín nie je silná. Pokiaľ ide o vysokorizikovú skupinu so známou neznášanlivosťou jedného alebo viacerých liekov na kardiovaskulárne ochorenia odporúčaných v usmerneniach, nie sú k dispozícii žiadne údaje podporujúce lepšie dodržiavanie liečby etylestermi omega-3 mastných kyselín v porovnaní s inými farmakologickými intervenciami a dôkazy o účinnosti lieku Omacor v tejto špecifickej populácii nie sú k dispozícii. Navrhnutá zmena indikácie preto nie je pre výbor CHMP prijateľná.

Na žiadosť držiteľov povolenia na uvedenie na trh sa 19. marca 2019 uskutočnilo druhé stretnutie skupiny SAG pre CVS. Názory členov skupiny sa líšili: väčšina odborníkov zastávala názor, že úroveň dôkazov zo štúdie GISSI-P spolu s výsledkami štúdie OMEGA nepodporujú použitie týchto liekov pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu okrem súčasnej štandardnej starostlivosti. Odborníci uviedli, že táto liečba sa neodporúča v súčasných usmerneniach na prevenciu CVD podľa Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej spoločnosti aterosklerózy. Niektorí odborníci v skupine SAG však videli priestor pre liečbu liekmi obsahujúcimi omega-3 mastné kyseliny pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu. Zástupca pacientov usúdil, že je potrebné, aby boli tieto lieky dostupné a aby sa neodrádzalo od tohto aspektu voľby pacientov vzhľadom na dlhodobé používanie rybieho oleja ako prídavnej liečby a ako výživových doplnkov najmä preto, že nie sú dostupné žiadne dôkazy o škodlivosti suplementácie omega-3 mastných kyselín. Odborníci súhlasili s tým, že z celkových údajov nevyplýva žiadny náznak škodlivosti, ale že prínos omega-3 mastných kyselín môže byť sporný.

Randomizované kontrolované skúšania sa považovali za najrelevantnejšie na vyhodnotenie účinnosti omega-3 mastných kyselín, najmä výsledky skúšaní GISSI-P a OMEGA. Registrácia lieku Omacor bola založená na štúdiu GISSI-P, výsledky skúšania GISSI-P sa však považujú skôr za slabé, pretože štúdia je spojená s metodickými nedostatkami. Skúšanie OMEGA sa uskutočnilo u pacientov so schválenou indikáciou, t. j. s infarktom myokardu, a použila sa schválená dávka lieku Omacor (1 g/deň). Napriek nedostatočnej štatistickej sile pre konkrétny parameter „náhla srdcová smrť“ možno z tohto skúšania vyvodiť záver o neprítomnosti podstatného prínosu štatisticky platným spôsobom, čo dokazujú úzke intervaly spoľahlivosti. Účinnosť omega-3 mastných kyselín v uvedenej indikácii sa nepreukázala ani v iných relevantných randomizovaných kontrolovaných štúdiách uskutočnených v iných populáciách s kardiovaskulárnym rizikom (ako je napr. koronárna revaskularizácia, angína pectoris a ischemická mŕtvica) vrátane skúšaní ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND a VITAL. Výsledky nedávno uverejneného skúšania REDUCE-IT majú obmedzený význam, pretože denná dávka bola oveľa vyššia ako dávka skúmanej indikácie (4 g oproti 1 g) a účinnou látkou bol ikosapent etyl, vysoko purifikovaný EPA etylester, namiesto zmesi EPA a DHA. Teda celkové údaje nepodporujú účinnosť omega-3 mastných kyselín pri prevencii po infarkte myokardu vrátane pacientov s vysokým rizikom.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce etylestery omega-3 mastných kyselín na perorálne použitie pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu,
- výbor CHMP vzal na vedomie celkové údaje predložené pre lieky obsahujúce etylestery omega-3 mastných kyselín, pokiaľ ide o ich použitie pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu. Zahŕňalo to odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústneho vysvetlenia, ako aj výsledok konzultácie s vedeckou poradnou skupinou pre kardiovaskulárne ochorenia, ktorá sa uskutočnila 10. októbra 2018. Výbor CHMP vzal na vedomie aj odôvodnenie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh ako podklad svojej žiadosti o opätovné preskúmanie odporúčania výboru CHMP, ako aj názory druhej

vedeckej poradnej skupiny pre kardiovaskulárne ochorenia na stretnutí, ktoré sa konalo 19. marca 2019,

- výbor CHMP usúdil, že hoci sa uznáva, že klinické skúšanie GISSI-P bolo podkladom pôvodného schválenia indikácie sekundárnej prevencie, vzhľadom na novšie údaje a informácie sa usudzuje, že štúdia má určité závažné nedostatky, ktoré spochybňujú výsledky. Tieto nedostatky zahŕňajú otvorený návrh štúdie bez skúšaného lieku v kontrolnej skupine, malý rozsah účinku, nezvyčajné a neočakávané pozorovanie účinku na fatálne kardiovaskulárne udalosti len v neprítomnosti akéhokoľvek účinku na nefatálne udalosti, a malú presnosť výsledkov. Okrem toho, menej ako 5 % pacientov zaradených do tejto štúdie dostávalo optimálnu východiskovú liečbu počas celého obdobia štúdie, čo spochybňuje výsledky v kontexte súčasných odporúčaní týkajúcich sa sekundárnej terapie,
- vznikla hypotéza, že výsledky skúšania GISSI-P boli riadené zníženým rizikom náhlej smrti, čo bolo potenciálne založené na antiarytmickom účinku OMEGA-3 mastných kyselín. Tento potenciálny pozitívny účinok na mortalitu nebol reprodukován v ďalších skúšaniach a antiarytmický účinok sa nepotvrdil v skúšaniach skúmajúcich pacientov s ICD,
- skúšanie OMEGA (uskutočnené v roku 2010 po pôvodnom schválení indikácie sekundárnej prevencie) bolo správne vykonávané, dvojito zaslepené skúšanie, v ktorom sa hodnotila populácia náležite reprezentujúca v súčasnosti schválenú indikáciu sekundárnej prevencie vrátane použitia štandardnej starostlivosti. Hoci bol možno výskyt náhlej smrti príliš nízky na vyvodenie pevných záverov, OR pre MACE a celková mortalita boli vyššie ako 1,21, respektíve 1,25, s nižším IS blízko hodnoty 1, čo nepodporuje účinok v schválenej indikácii,
- hoci metaanalýzy, ktoré uskutočnili Aung et al., a nedávny Cochranov test zahŕňajú skúšania liekov, dávok a populácií, ktoré presne nereprezentujú schválenú indikáciu sekundárnej prevencie, všetky štúdie zahŕňajú pacientov s kardiovaskulárnym ochorením, a preto sa usudzuje, že výsledky podporujú nedostatočnú účinnosť,
- hoci sa zdá, že výsledky predložených retrospektívnych kohortových štúdií sú v súlade s výsledkami štúdie GISSI-P, majú metodické nedostatky, ktoré bránia vyvodeniu jednoznačných záverov, ako je najmä neprítomnosť randomizácie, výberové skreslenie a ostatná zmätočnosť,
- na základe celkových údajov vygenerovaných po pôvodnom schválení, ako aj na základe nedostatkov skúšania GISSI-P dospel výbor CHMP k záveru, že účinnosť nie je stanovená pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu v dávke 1 g/deň a hoci je profil bezpečnosti etylesterov omega-3-mastných kyselín nezmenený, výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika v tejto indikácii už nie je priaznivý,
- výbor CHMP preto usúdil, že indikácia „sekundárna prevencia po infarkte myokardu“ v dávke 1 g/deň sa má vypustiť a v informáciách o lieku sa majú uviesť aj ďalšie vyplývajúce zmeny.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich etylestery omega-3 mastných kyselín na perorálne použitie pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu nie je priaznivý.

Výbor preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zmenu v povoleniach na uvedenie na trh.