

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Zdravila, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre, so v večini držav članic Evropske unije odobrena za sekundarno preventivo po miokardnem infarktu (MI) in pri zdravljenju hipertrigliceridemije.

Prvotna odobritev zdravila Omacor (referenčno zdravilo v EU) je temeljila na odprti študiji (GISSI-P) iz leta 1999. V tej študiji so zabeležili 10-odstotno relativno zmanjšanje tveganja za enega od dveh primarnih opazovanih pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (MACE) (smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida) s precej slabo natančnostjo (zgornja meja IZ 0,99), medtem ko pri drugem primarnem opazovanem dogodku, ki je vključeval srčno-žilno smrt namesto smrti zaradi katerega koli vzroka, statistična značilnost ni bila dosežena. Vendar pa poznejše študije, vključno z metaanalizami<sup>1, 2, 3</sup>, niso pokazale koristnega učinka pri tem stanju. Švedski pristojni nacionalni organ je menil, da bi morali glede na najnovejša klinična preskušanja ponovno oceniti klinične koristi zdravil, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre, pri preventivi po miokardnem infarktu.

Omega-3-kislinski etilestri so etilestri dolgoveržnih, večkrat nenasičenih maščobnih kislin z najmanj 85-odstotno vsebnostjo eikozapentaenojske kisline (EPA) in dokozaheksaenojske kisline (DHA) ter razmerjem med EPA in DHA 0,9 proti 1,5. Ti proizvodi vsebujejo od 18 do 22 ogljikovih atomov in spremenljivo število dvojnih vezi, od katerih je prva na mestu n-3. Zato omega-3-maščobnim kislinam pravimo tudi n-3 večkrat nenasičene maščobne kisline (n-3 PUFA). Gre za esencialne maščobne kisline, ki jih moramo pridobiti iz hrane.

Terapevtski učinek omega-3-maščobnih kislin pripisujemo njihovemu možnemu vplivu na ravnovesje eikozanoidov, presnovo lipidov in celične membrane. Poleg tega zavirajo sintezo lipoproteina zelo majhne gostote v jetrih, kar zmanjša koncentracije trigliceridov.

## Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Trenutna odobritev zdravil, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre, pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu temelji na rezultatih študije GISSI-P, ki so jo izvedli leta 1999. V tej študiji so zabeležili 10-odstotno relativno zmanjšanje tveganja za enega od dveh soprimarnih opazovanih dogodkov MACE s precej slabo natančnostjo (zgornja meja IZ 0,99), drugi soprimarni opazovani dogodek pa ni pokazal statistično značilnega rezultata. Študija je povezana z nekaterimi metodološkimi omejitvami: šlo je za odprto študijo, v kateri kontrolna skupina ni prejela preskušane zdravila, kar je lahko vplivalo na rezultate. Težavo osvetljuje dejstvo, da so imeli omega-3-kislinski etilestri le malo učinka v primerjavi z vitaminom E, ki ga je prejela skupina v istem preskušanju. Vitamin E ne velja za koristnega pri profilaksi srčno-žilnih dogodkov.

Poleg tega bi lahko bilo vprašljivo, ali so rezultati ustrezni z vidika zdajšnje standardne oskrbe pri miokardnem infarktu, ki je od takrat, ko je bila izvedena študija, bistveno napredovala, in z vidika sekundarne preventive srčno-žilnih bolezni. V študiji GISSI-P je celotno prvo leto zdravila za zniževanje ravni lipidov prejelo največ 5 % bolnikov. Čeprav je uporaba statinov med študijo naraščala, je po šestih mesecih znašala le 28–29 % in po 42 mesecih 44–46 %. Zaviralce beta, ki so indicirani pri večini bolnikov, ki so doživeli miokardni infarkt, je v študiji GISSI-P uporabljalo le 37–44 % bolnikov. To pomeni, da je ustrezno osnovno zdravilo kadar koli v prvem letu prejela največ približno tretjina od

<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

11 324 randomiziranih bolnikov, celotno prvo leto pa največ 5 % bolnikov. Dokazi iz preskušanja GISSI-P, s katerimi bi podprli koristen učinek omega-3-maščobnih kislin pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu v odmerku 1 g/dan, torej niso prepričljivi. Študija je imela nekatere metodološke omejitve, zato je pri razlagi rezultatov potrebna previdnost.

V študiji GISSI-P so pri sekundarnih dvosmernih analizah dogodkov s smrtnim izidom opazili zmanjšanje dogodkov nenadne smrti. Primarni cilj preskušanja OMEGA je bil proučiti stopnjo nenadne srčne smrti in tako preveriti enega od predvidenih mehanizmov delovanja (antiaritmično delovanje) omega-3-maščobnih kislin, ki so jih predpostavili v študiji GISSI-P. Preskušanje OMEGA je bilo obsežna prospektivna, dvojno slepa, randomizirana študija, v katero so vključili populacijo, ki je bila zelo reprezentativna za ciljno populacijo, vključno z uporabo standardnega zdravljenja. Čeprav je bila incidenca nenadne smrti morda premajhna, da bi lahko podali trdne zaključke, je razmerje obetov znašalo 1,25 (0,90–1,72) za celokupno umrljivost in 1,21 za MACE (0,96–1,52), zato ni verjetno, da bi bilo v obsežnejšem preskušanju mogoče dokazati koristen učinek. Ti rezultati tako ne podpirajo učinka pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu. Podane so bile tudi utemeljitve, da je bilo trajanje preskušanja OMEGA prekratko (12 mesecev), da bi lahko opazili koristne učinke. Vendar pa je bil v preskušanju GISSI-P učinek najizrazitejši ob zgodnejših časovnih točkah (< 12 mesecev) in se pozneje ni povečeval. Preskušanje OMEGA je temeljilo na trdnejši in ustrežnejši zasnovi kot preskušanje GISSI-P. V njem niso mogli ponoviti teh ugotovitev in niso dokazali učinkovitosti pri tej indikaciji.

Poleg tega tudi v drugih prospektivnih randomiziranih preskušanjih, ki so jih izvedli po prvotni odobritvi (GISSI-HF, študija ORIGIN in SU.FOL.OM3, ki so jih izvedli med letoma 2003 in 2012), in metaanalizah (npr. tisti, ki so jo izvedli Aung idr., 2018<sup>4</sup>) rezultatov iz študije GISSI-P niso mogli ponoviti. Čeprav odmerki in populacije v teh študijah niso popolnoma reprezentativni za odobreno indikacijo sekundarne preventive, so bili v vse študije vključeni bolniki s srčno-žilno boleznijo, zato so te študije z vidika uporabe omega-3-maščobnih kislin pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu ustrezne. Podobno kot v preskušanju OMEGA so tudi pri tej indikaciji opazili pomanjkljiv učinek. Če bi omega-3-kislinski etilestri imeli pomemben koristen antiaritmični učinek, kot so trdili, bi morali pomemben učinek opaziti tudi pri tistih populacijah bolnikov s povečanim srčno-žilnim tveganjem, ki so bile vključene v te študije. Ker ga niso, se to lahko šteje kot dokaz o pomanjkanju učinkovitosti.

Rezultati metaanaliz, ki so jih izvedli Aung idr., ter nedavni pregled mreže Cochrane, ki so sicer vključevali preskušanja z zdravili, odmerki in populacijami, ki niso popolnoma reprezentativni za odobreno indikacijo sekundarne preventive, se štejejo za ustrezne, saj vse študije vključujejo bolnike s srčno-žilno boleznijo in torej potrjujejo pomanjkanje učinkovitosti.

Odbor CHMP je pregledal rezultate treh predloženih kohortnih študij, v katere so bili vključeni preskušanci, ki so doživeli miokardni infarkt, ki so bili očitno skladni z rezultati študije GISSI-P. Dve od teh študij (Greene<sup>5</sup> in Macchia<sup>6</sup>) sta vključevali veliko število preskušancev, pri katerih je dokumentirano zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi katerega koli vzroka znašalo 37 % (razmerje tveganj 0,63; IZ 0,56–0,72). Vendar pa je pri razlagi teh rezultatov potrebna previdnost. Pri vseh teh študijah obstaja tveganje za pristranskost pri izbiri, kar podpirajo predloženi izhodiščni podatki; na primer v retrospektivni kohortni študiji, ki jo je izvedel Polle (2013)<sup>7</sup>, so v analizo vključili le 1 %

<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'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.

<sup>7</sup> 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

bolnikov, ki so doživeli miokardni infarkt in so se udeležili presejanja. Poskusov prilagoditve glede na verjetne razlike med centri v strategijah in željah za sekundarno preventivo ni bilo, kar je znotraj centrov verjetno ustvarilo vzporednice. Nekateri rezultati vzbujajo dvom o tem, ali opažene povezave dejansko odražajo biološko verjetne učinke ali verjetneje odražajo težavo pristranskosti pri izbiri. V teh retrospektivnih analizah je bilo na voljo le omejeno število parametrov. Ti niso bili dovolj raznovrstni, da bi omogočali popolno prilagoditev razlik v profilih tveganja ali da bi odražali dejanske primere po miokardnem infarktu (v študiji, ki jo je izvedel Macchia, na primer ni bilo nobenih podatkov o kajenju, ITM/debelosti ali telesni dejavnosti). Zato retrospektivni podatki v teh študijah niso omogočali ustrezne statistične prilagoditve glede na moteče spremenljivke. Glede na te omejitve so presodili, da rezultati kohortnih študij ne morejo prevladati nad rezultati randomiziranih preskušanj, navedenih zgoraj.

Študije, v katerih so proučevali učinek zdravil, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre, na atrijsko in prekatno aritmijo, niso pokazale klinično pomembne antiaritmične učinkovitosti. Zdravljenje z ikozapent etilom v odmerku 4 g/dan je bilo v preskušanju REDUCE-IT povezano s povečanim številom hospitalizacij zaradi atrijske fibrilacije ali undulacije. Študije pri bolnikih z vsadnim kardioverter-defibrilatorjem so pokazale neskladne rezultate v zvezi z antiaritmično učinkovitostjo (Leaf idr.<sup>8</sup>, 2005; Brouwer idr.<sup>9</sup>, 2006, Raitt idr.<sup>10</sup>, 2005; Weisman idr.<sup>11</sup>, 2017).

Ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov je odbor CHMP menil, da imajo dokazi, ki so podpirali odobritev omega-3-maščobnih kislin pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu, nekatere metodološke omejitve in niso prepričljivi. Učinkovitosti pri tej indikaciji v poznejših, zanesljivejših kliničnih preskušanjih niso dokazali.

Prav tako je treba upoštevati, da trenutno veljavne evropske smernice dodajanja omega-3-maščobnih kislin pri tej indikaciji ne priporočajo več.

Na zahtevo odbora CHMP se je 10. oktobra 2018 sestala znanstveno-svetovalna skupina za srčno-žilna vprašanja (SAG CVS). Na podlagi rezultatov študij, ki so na voljo danes, so izvedenci menili, da glede na ugotovitve v zvezi z randomiziranimi nadzorovanimi preskušnji (zlasti študijama OMEGA in GISSI-P), metaanalizami in retrospektivnimi kohortnimi študijami zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre v odmerku 1 g/dan, pri sekundarni srčno-žilni preventivi po miokardnem infarktu ni primerno.

Glede varnosti je odbor PRAC v okviru zadnjega postopka PSUSA (januarja 2017) zaključil, da se niso pojavila nobena nova vprašanja v zvezi z varnostjo. Na splošno je mogoče zaključiti, da je varnostni profil dobro opredeljen. Kot je navedeno zgoraj, so v okviru zadnjega postopka PSUSA za omega-3-kislinske etilestre kot ugotovljeni tveganji vključili „podaljšanje časa krvavitve pri bolnikih, ki imajo hemoragično diatezo ali se zdravijo z antikoagulansi“ in „povišanje vrednosti jetrnih encimov, ki zahteva spremljanje pri jetrnih bolnikih“. Podaljšanje časa krvavitve je lahko pomembno za bolnike, ki so doživeli miokardni infarkt, saj se večina od njih zaradi doživetega miokardnega infarkta ali povezanih bolezni zdravi z enim ali dvema antitrombotikoma in/ali antikoagulansi.

---

<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, MacMurdy K, Swenson R, Connor SL, Gerhard G, Kraemer DF, Oseran D, Marchant C, Calhoun D, Shnider R, McAnulty J. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2884-91.

<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

Na podlagi vseh podatkov, ki so postali na voljo po prvotni odobritvi, in resnih omejitev preskušanja GISSI-P je odbor CHMP zaključil, da učinkovitost pri sekundarni srčno-žilni preventivi v odmerku 1 g/dan ni dokazana in da razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji kljub nespremenjenemu varnostnemu profilu omega-3-maščobnih kislin ni več ugodno.

### **Postopek ponovne proučitve**

Po sprejetju mnenja odbora CHMP decembra 2018 je bila od imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, vključenih v postopek, podjetja BASF AS (ki zastopa podjetja Mylan Hrvatska, d.o.o., BGP Products, Ltd., Ferrer-Galenica, S.A. in Strides Arcolab International Limited) ter podjetja ALFASIGMA, S.p.A. (v imenu podjetij DOC GENERICI S.r.l., EG S.p.A., IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.r.l., PFIZER ITALIA S.r.l. in SPA SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A.), prejeta zahteva za ponovni pregled.

Razloge za ponovni pregled sta predložili podjetji BASF AF in ALFASIGMA S.p.A., ki zastopata enajst imetnikov dovoljenj za promet z zdravili. V obeh vlogah so obravnavali razpoložljive vire podatkov in njihovo razlago. Imetniki dovoljenj za promet z zdravili se niso strinjali z odborom CHMP, da so imeli dokazi, ki so podpirali odobritev omega-3-kislinskih etilestrov za sekundarno preventivo po miokardnem infarktu, nekatere metodološke omejitve in so bili neprepričljivi ter da učinkovitost pri tej indikaciji ni bila dokazana v poznejših in zanesljivejših kliničnih preskušanjih.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili so opisali rezultate različnih randomiziranih nadzorovanih preskušanj, ki naj bi podpirali koristne učinke omega-3-maščobnih kislin pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu. Imetniki dovoljenj za promet z zdravili so zlasti podrobno razpravljali o preskušanjih GISSI-P in OMEGA, ki so ju šteli za najpomembnejši.

Po mnenju imetnikov dovoljenj za promet z zdravili je preskušanje GISSI-P predstavljalo glavni dokaz v prid uporabe omega-3-maščobnih kislin pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu ter je veljavna in zanesljiva študija. Vendar je odbor CHMP še vedno menil, da so rezultati preskušanja GISSI-P nejasni, saj ima študija več omejitev. Ključni pomislek glede te študije je, da je standard oskrbe pri zdravljenju miokardnega infarkta od izida preskušanja GISSI-P napredoval, še zlasti v zvezi z zdravljenjem s statini, zaviralci beta in invazivnim zdravljenjem. Drugi pomislek glede študije se je nanašal na njeno odprto zasnovo in na to, da kontrolna skupina ni prejela zdravljenja s placebom. Statistična analiza in interpretacija nista bili zanesljivi v skladu z veljavnimi standardi. Šteje se, da je imela študija so-primarne opazovane dogodke ter hierarhične analize primarnega in sekundarnega opazovanega dogodka. Študija formalno ni uspela, ker primarna analiza enega od so-primarnih opazovanih dogodkov ni pokazala statistično značilne razlike. Pri kateri koli drugi interpretaciji primarnih opazovanih dogodkov bi bilo treba kontrolirati številčnost, kar ni bilo narejeno. V zvezi s preskušanjem GISSI-P niso bile ugotovljene nobene nove zadeve, razen trditve imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, da so *post hoc* analize preskušanja GISSI-P pokazale, da sočasno zdravljenje z antitrombotiki, zaviralci beta, zaviralci ACE in statini ni vplivalo na terapevtske koristi zdravila Omacor. Vendar je odbor CHMP v zvezi z zdravljenjem s statini zaključil, da preskušanci v tej podskupini niso prejeli optimalnega zdravljenja s statini. Nadalje, čeprav ta *post hoc* analiza ni pokazala razlik v koristih ob sočasnem zdravljenju s statini ali brez njega, potencialnih razlik ni bilo mogoče izključiti, ker je bila študija prešibka za dokazovanje takšnih razlik. Slednje se nanaša tudi na *post hoc* analize pri bolnikih z antitrombotiki, zaviralci beta ali zaviralci ACE ali brez njih. Zato ostaja ključni pomislek, da se je od časa študije GISSI-P standard oskrbe po miokardnem infarktu izboljšal, zlasti v smislu zdravljenja s statini, zaviralci beta in perkutanim koronarnim posegom. V tem smislu rezultati preskušanja GISSI-P niso v skladu s trenutnim standardom oskrbe in zato z odobreno indikacijo za uporabo zdravila Omacor „poleg druge standardne terapije (npr. statinov, antiagregacijskih zdravil, zaviralcev beta, zaviralcev ACE)“.

Glede študije OMEGA je odbor CHMP menil, da je sicer preskušanje mogoče šteti za prešibko, vendar to rezultatov študije ne razveljavi v celoti, kar je v skladu s stališči znanstveno-svetovalne skupine

z dne 19. marca 2019. Študija OMEGA ima v primerjavi s študijo GISSI-P več prednosti, npr. dajanje študijskega zdravila v nekaj dneh po miokardnem infarktu, s placebom kontrolirana dvojno slepa zasnova, optimalno osnovno zdravljenje in proučevani opazovani dogodki. Navedba zadevnih smernic, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, „*vključena klinična preskušanja morajo biti kontrolirana dolgoročno (običajno 12 mesecev ali dlje), vzporedno in po možnosti dvojno slepo,*“ je pravilna. Vendar pa neupoštevanje načela dvojno slepe zasnove z uporabo nezdravljenja kot primerjalnega načina zdravljenja (kot v preskušanju GISSI-P) ne upošteva drugega pomembnega koncepta pri kliničnih preskušanjih, tj. uporabe (slepega) primerjalnega zdravila za kontrolo drugih učinkov, kot jih ima preskušano zdravilo, odstopanje od tega načina pa bi moralo biti potrebno ali primerno le, „*kadar se mu je težko ali nemogoče izogniti*“ (smernice ICH E10 o izbiri kontrolne skupine pri kliničnih preskušanjih). V študijo OMEGA je bilo v obeh skupinah vključenih skoraj 2 000 bolnikov, v njej pa so poročali o več kot 300 dogodkih MACE, več v skupini z omega-3 kot v skupini s placebom (razmerje obojev 1,25; 0,96–1,52). Ozek interval zaupanja izključuje vse klinično pomembne koristne učinke. Tudi skupna smrtnost je bila številčno večja v skupini omega-3-maščobnih kislin (razmerje obojev 1,25; 0,90-1,72). Kljub nezadostni statistični moči glede specifičnega opazovanega dogodka „nenadna srčna smrt“ je mogoče iz preskušanja na statistično veljaven način sklepati na pomanjkanje bistvenih koristi, kar dokazujejo ozki intervali zaupanja. Glede na rezultate je možnost, da zmanjšanje relativnega tveganja za MACE presega 4 %, le 2,5-odstotna.

Čeprav odbor CHMP meni, da sta za oceno učinka zdravil, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre, pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu najustreznejši preskušnji GISSI-P in OMEGA, so ustrezna tudi randomizirana nadzorovana preskušanja (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3), izvedena pri drugih populacijah s srčno-žilnim tveganjem (npr. koronarna revaskularizacija, angina pectoris, ishemična možganska kap), saj se srčno-žilna obolenja še vedno štejejo za kontinuum. Najpogostejši vzrok miokardnega infarkta je akutni koronarni sindrom (AKS), povezan s tipično koronarno arterijsko boleznijo (aterosklerozo). Razen z miokardnim infarktom je AKS povezan tudi z nestabilno angino. Poleg tega tudi ishemično možgansko kap najpogosteje povzroči ateroskleroza. Če torej omega-3-maščobne kisline učinkovito zmanjšujejo število srčno-žilnih dogodkov po miokardnem infarktu, je srčno-žilne koristi mogoče pričakovati tudi pri drugih populacijah s srčno-žilnim tveganjem (npr. s koronarno revaskularizacijo, angino pectoris, ishemično možgansko kapjo). Glede na zgoraj navedeno odbor CHMP ponavlja, da tudi randomizirana nadzorovana preskušanja, izvedena pri drugih populacijah s srčno-žilnim tveganjem, podpirajo učinkovitost (GISSI-HF, čeprav mejen in nejasen) ali pomanjkanje učinkovitosti (ORIGIN in SU.FOL.OM3) omega-3-maščobnih kislin pri sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni.

Nedavno objavljena randomizirana nadzorovana preskušanja (ASCEND, Bowman idr., 2018<sup>12</sup>; VITAL, Manson idr., 2019<sup>13</sup>; REDUCE-IT, Bhatt idr., 2019<sup>14</sup>) ne podpirajo učinkovitosti dajanja omega-3-maščobnih kislin (1 g na dan) pri obravnavani indikaciji. V študijah ASCEND in VITAL niso dokazali učinka omega-3-maščobnih kislin na primarni in sekundarni srčno-žilni opazovani dogodek, zato sta šteli za negativni študiji. Rezultati študije REDUCE-IT so omejenega pomena, saj je bil dnevni odmerek precej večji od odmerka za obravnavano indikacijo (4 g v primerjavi z 1 g), učinkovina pa ni bila mešanica EPA in DHA, temveč ikozapent etil, visokoprečiščeni etilester EPA. Poleg tega populacija,

<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

vključena v preskušanje REDUCE-IT, ni primerljiva s populacijo preskušanja GISSI-P in obravnavano indikacijo (bolniki z anamnezo miokardnega infarkta), saj so imeli bolniki, vključeni v preskušanje REDUCE-IT, poleg ugotovljene bolezni srca in žilja ali sladkorne bolezni ter drugih dejavnikov tveganja tudi hipertrigliceridemijo (> 60 % bolnikov je imelo ravni trigliceridov  $\geq$  200 mg/dl).

Za tri retrospektivne študije (Poole idr., 2013; Greene idr., 2016; Macchia idr., 2013) velja, da so imele dovolj velike populacije preskušancev z diagnozo akutnega miokardnega infarkta in so v njih proučevali omega-3-maščobne kisline v ustreznem odmerku 1 g na dan, glavni opazovani dogodek pa je bila umrljivost iz vseh vzrokov. Toda čeprav se zdi, da retrospektivne kohortne študije potrjujejo rezultate študije GISSI-P, jih je treba zaradi znanih omejitev retrospektivnih kohortnih študij razlagati previdno. Zlasti skrb vzbujajoča je selektivna pristranskost, saj je mogoče predvideti, da se bodo omega-3-maščobne kisline predpisovale nekaterim bolnikom (ki strogega zdravljenja ne potrebujejo takoj). Uskladitev na podlagi rezultatov nagnjenja je bila nepopolna ali je celo niso poskusili opraviti. Poleg tega bo vedno prisotna rezidualna pristranskost. Zato se šteje, da so te študije le podperne.

Predložene metaanalize so pokazale tako pozitivne kot negativne učinke zdravljenja z omega-3-maščobnimi kislinami na tveganje za srčno-žilne dogodke. Študije, vključene v različne metaanalize, se razlikujejo po proučevani populaciji (npr. bolniki z anamnezo srčno-žilne bolezni ali brez nje), zasnovi študije (odprta ali dvojno slepa), viru vnosa omega-3-maščobnih kislin (prehranski poseg ali poseg z zdravili), odmerku in sestavi omega-3-maščobnih kislin. Primernejša bi bila metaanaliza z uporabo podatkov o posameznih udeležencih in izbiri bolnikov z anamnezo miokardnega infarkta, ki so zdravljeni z enakim odmerkom kot pri obravnavani indikaciji (1 g). Odbor CHMP zato meni, da je veljavnost metaanaliz precej omejena in da jih je mogoče glede morebitne učinkovitosti ali pomanjkanja učinkovitosti omega-3-maščobnih kislin pri zmanjševanju tveganja za srčno-žilne dogodke razlagati le kot indikativne in ne kot dokončne. Za to so na voljo podatki iz randomiziranih nadzorovanih preskušanj, v katera je bilo vključenih dovolj bolnikov in so omogočila dovolj natančno oceno učinka zdravljenja.

Smernice ESC/EAS so priporočila različnih združenj, ki so bila pripravljena v posvetovanju z delovnimi skupinami, strokovnimi skupinami ali konsenznimi odbori, da bi pomagala zdravnikom pri izbiri najboljših strategij za obravnavo posameznega bolnika z določenim stanjem ob upoštevanju vpliva na izid ter razmerja med tveganji in koristmi posameznega diagnostičnega ali terapevtskega sredstva. Priporočila v teh smernicah so torej pripravljena po skrbnem razmisleku o znanstvenem in medicinskem vedenju ter dokazih, ki so bili na voljo ob začetku njihove veljavnosti. Ker se po evropskih smernicah zdravila z omega-3-maščobnimi kislinami ne priporočajo, se raven dokazov in trdnost priporočila omega-3-maščobnih kislin za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov tako pri bolnikih po miokardnem infarktu kot tudi pri bolnikih z drugimi srčno-žilnimi boleznimi očitno štejeta za dokaj neprepričljivi. Poleg tega ameriško združenje za srce navaja, da je uporaba dopolnil z omega-3-maščobnimi kislinami pri bolnikih z razširjeno koronarno boleznijo srca, kot je miokardni infarkt, „smiselna“, kar pomeni, da je moč priporočila majhna (priporočilo razreda IIa/IIb). Kot omenjeno, so na voljo podatki iz randomiziranih nadzorovanih preskušanj, v katera je bilo vključenih dovolj bolnikov in ki so omogočila dovolj natančno oceno učinka zdravljenja.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili so v predloženih razlogih za ponovni pregled predlagali spremembo indikacije za uporabo pri bolnikih z velikim tveganjem, tj. sladkorno boleznijo tipa 2, brez takojšnjega perkutanega koronarnega posega po miokardnem infarktu, z oslABLJENO sistolično funkcijo (EF < 50 %) in z znano intoleranco na eno ali več po smernicah priporočenih srčno-žilnih zdravil. Glede na to, da so bili s *post hoc* analizami podskupin v preskušanju GISSI-P kot skupine bolnikov z velikim tveganjem prepoznani bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, bolniki brez takojšnjega perkutanega koronarnega posega po miokardnem infarktu in bolniki z oslABLJENO sistolično funkcijo (EF < 50 %) ter da teh specifičnih skupin ne zdravijo v skladu z veljavnim standardom oskrbe, rezultati pri teh podskupinah niso reprezentativni in zato ne podpirajo predlagane indikacije. Poleg tega raven dokazov

pri teh *post hoc* analizah podskupin ni močna. Kar zadeva visokorizično skupino z znano intoleranco na eno ali več zdravil za zdravljenje srčno-žilnih bolezni, ki so priporočena po smernicah, ni razpoložljivih podatkov, ki bi podpirali boljšo compliance pri jemanju omega-3-kislinskih etilestrov v primerjavi z drugimi farmakološkimi intervencijami, poleg tega pa manjkajo dokazi o učinkovitosti zdravila Omacor pri tej specifični populaciji. Odbor CHMP zato predlagane spremembe indikacije ne more sprejeti.

Na zahtevo imetnikov dovoljenj za promet z zdravili se je 19. marca 2019 sestala druga znanstveno-svetovalna skupina za srčno-žilna vprašanja (SAG CVS). Mnenje skupine je bilo deljeno: večina strokovnjakov je menila, da raven dokazov iz preskušanja GISSI-P v kombinaciji z rezultati preskušanja OMEGA ne podpira uporabe teh zdravil v sekundarni preventivi po miokardnem infarktu poleg veljavnega standarda oskrbe. Ugotovili so, da v trenutnih smernicah za preprečevanje srčno-žilnih bolezni tega zdravljenja ne priporoča niti Evropsko kardiološko združenje niti Evropsko združenje za aterosklerozo. Vendar pa so nekateri strokovnjaki v znanstveno-svetovalni skupini prepoznali mesto v zdravljenju za zdravila, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre, pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu. Predstavniki bolnikov je menil, da je ta zdravila smiselno imeti na voljo in da naj se glede na dolgo zgodovino uporabe ribjih olj v dopolnilni medicini in v obliki prehranskih dopolnil ta del izbire bolnikov ne zavrača, še zlasti ker ni dokazov o škodljivosti dodajanja omega-3-maščobnih kislin. Strokovnjaki so se strinjali, da v celotnih podatkih ni nobenih dokazov o škodljivosti, vendar pa je koristni učinek omega-3-maščobnih kislin lahko vprašljiv.

Kot najustreznejša za oceno učinkovitosti omega-3-maščobnih kislin so bila ocenjena randomizirana nadzorovana preskušanja, še zlasti rezultati preskušanj GISSI-P in OMEGA. Registracija zdravila Omacor je temeljila na študiji GISSI-P; vendar se rezultati preskušanja GISSI-P štejejo za precej šibke, saj ima ta študija metodološke omejitve. Preskušanje OMEGA je bilo izvedeno pri bolnikih z odobreno indikacijo, tj. miokardnim infarktom, in z uporabo odobrenega odmerka zdravila Omacor (1 g/dan). Kljub nezadostni statistični moči glede specifičnega opazovanega dogodka nenadne srčne smrti je mogoče iz preskušanja na statistično veljaven način sklepati na pomanjkanje bistvenih koristi, kar dokazujejo ozki intervali zaupanja. Učinkovitosti omega-3-maščobnih kislin pri navedeni indikaciji niso dokazali niti v drugih randomiziranih nadzorovanih preskušanjih, izvedenih pri drugih populacijah s srčno-žilnim tveganjem (npr. koronarna revaskularizacija, angina pectoris, ishemična možganska kap), vključno s preskušnji ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND in VITAL. Rezultati pred kratkim objavljenega preskušanja REDUCE-IT so omejenega pomena, saj je dnevni odmerek precej presegal odmerek pri obravnavani indikaciji (4 g v primerjavi z 1 g), učinkovina pa ni bila mešanica EPA in DHA, temveč ikozapent etil, visokoprečiščeni etilester EPA. Skratka, celota podatkov ne podpira učinkovitosti omega-3-maščobnih kislin pri preventivi po miokardnem infarktu, niti pri bolnikih z velikim tveganjem.

### **Razlogi za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre, za peroralno uporabo pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu.
- Odbor CHMP je upošteval vse podatke, predložene za zdravila, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre, ki so se nanašali na uporabo teh zdravil pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu. Med njimi so bili odgovori, ki so jih imetniki dovoljenja za promet z zdravili podali v pisni obliki in med ustno obrazložitvijo, ter tudi izidi posvetovanja z znanstveno-svetovalno skupino za srčno-žilna vprašanja 10. oktobra 2018. Odbor CHMP je upošteval tudi razloge, ki so jih kot podlago za svojo zahtevo za ponovno proučitev priporočila odbora predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, in stališča druge znanstveno-svetovalne skupine za srčno-žilna vprašanja, ki je potekala 19. marca 2019.



- Odbor CHMP je menil, da ima klinično preskušanje GISSI-P, ki je sicer bilo podlaga za prvotno odobritev indikacije sekundarne preventive, glede na novejša podatke in informacije nekaj velikih omejitev, ki vzbuja dvom o rezultatih. Med temi omejitvami so odprta zasnova študije brez preskušane zdravila v kontrolni skupini, majhen učinek, nenavadno in nepričakovano opažanje učinka le na srčno-žilne dogodke s smrtnim izidom v odsotnosti kakršnega koli učinka na dogodke brez smrtnega izida in nenatančnost rezultatov. Poleg tega je v celotnem obdobju trajanja študije optimalno osnovno zdravljenje prejelo manj kot 5 % bolnikov, vključenih v to študijo, zaradi česar so rezultati vprašljivi z vidika trenutnih priporočil za sekundarno zdravljenje.
- Domnevalo se je, da so bili rezultati preskušanja GISSI-P predvsem posledica zmanjšane tveganja za nenadno smrt, ki bi lahko temeljilo na antiaritmičnem učinku omega-3-maščobnih kislin. Ta morebitni pozitivni učinek na umrljivost se v poznejših preskušanjih ni ponovil, v preskušanjih, v katerih so proučevali bolnike z vsadnim kardioverter-defibrilatorjem, pa antiaritmičnega učinka niso potrdili.
- Preskušanje OMEGA (ki so ga izvedli leta 2010 po prvotni odobritvi indikacije sekundarne preventive) je bilo dobro izvedeno, dvojno slepo preskušanje, v katerem so ocenjevali populacijo, ki je bila zelo reprezentativna za trenutno odobreno indikacijo sekundarne preventive, vključno z uporabo standardnega zdravljenja. Čeprav je bila incidenca nenadne smrti morda premajhna, da bi omogočala trdne zaključke, je bilo razmerje obolevnosti nad 1,21 za MACE in nad 1,25 za celokupno umrljivost, s spodnjo mejo IZ blizu 1, kar ne podpira učinka pri odobreni indikaciji.
- Čeprav metaanalize, ki so jih izvedli Aung idr., in nedavni pregled mreže Cochrane vključujejo preskušanja z zdravili, odmerki in populacijami, ki niso popolnoma reprezentativni za odobreno indikacijo sekundarne preventive, vse študije vključujejo bolnike s srčno-žilno boleznijo, zato so presodili, da rezultati potrjujejo pomanjkanje učinkovitosti.
- Čeprav so bili rezultati predloženih retrospektivnih kohortnih študij očitno skladni z rezultati študije GISSI-P, so bile prisotne metodološke omejitve, zlasti odsotnost randomizacije, pristranskost pri izbiri in rezidualne moteče spremenljivke, zaradi katerih ni mogoče podati zanesljivih zaključkov.
- Na podlagi vseh podatkov, ki so postali na voljo po prvotni odobritvi, in omejitev preskušanja GISSI-P je odbor CHMP zaključil, da pri odmerku 1 g/dan učinkovitost pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu ni dokazana, in čeprav je varnostni profil omega-3-kislinskih etilestrov ostal nespremenjen, zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji ni več ugodno.
- Posledično je menil, da je treba indikacijo „sekundarna preventiva po miokardnem infarktu“ v odmerku 1 g/dan izbrisati iz informacij o zdravilu, skupaj z dodatnimi spremembami, ki so potrebne zaradi tega.

### **Mnenje odbora CHMP**

Odbor zato meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo omega-3-kislinske etilestre, za peroralno uporabo pri sekundarni preventivi po miokardnem infarktu ni ugodno.

V skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES odbor zato priporoča spremembo dovoljenj za promet z zdravili.