

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Prodotti mediċinali li fihom l-esteri etiliċi tal-aċidu omega-3 ġew approvati fil-maġġoranza tal-Istati Membri tal-Unjoni Ewropea għall-prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku (MI) u fil-kura ta' ipertrigliceridemija.

L-approvazzjoni oriġinali ta' Omacor (prodott mediċinali ta' referenza tal-UE) kienet ibbażata fuq studju open-label (GISSI-P) mill-1999. F'dan l-istudju, kien hemm tnaqqis relattiv fir-riskju għal wieħed miż-żewġ punti ta' tmiem primarji MACE (mewt, MI mhux fatali u puplesija mhux fatali) ta' 10 % bi preċiżjoni pjuttost batuta (CI ta' fuq 0.99), filwaqt li għall-punt ta' tmiem primarju l-ieħor inkluż kardjovaskulari (CV), minflok il-mewt mill-kawżi kollha, ma nkisbitx sinifikanza statistika. Madankollu, studji aktar tard, inklużi meta-analizzijiet^{1,2,3} ma rnexxilhomx juru effett ta' benefiċċju f'din il-kundizzjoni. L-awtorità nazzjonali kompetenti Żvediża qieset li fid-dawl tal-provi kliniċi riċenti, il-benefiċċju kliniku ta' prodotti li fihom esteri etiliċi tal-aċidu omega-3 fil-prevenzjoni wara l-MI għandu jiġi evalwat mill-ġdid.

L-esteri etiliċi tal-aċidu omega-3 huma esteri etiliċi ta' aċidi xaħmin poliinsaturati ta' katina twila b'aċidu ejkosapentenojku (EPA), u b'kontenut ta' aċidu dokosaezaenojku (DHA) ta' mhux inqas minn 85 % u proporzjon EPA għal DHA ta' 0.9 sa 1.5. Dawn il-prodotti fihom 18 sa 22 atomu tal-karbonju u numru li jvarja ta' rabtiet doppji, li l-ewwel wieħed jinsab fil-pożizzjoni n-3. Għalhekk, l-aċidi xaħmin omega-3 jissejhu wkoll aċidi xaħmin poliinsaturati n-3 (n-3 PUFA). Dawn huma aċidi xaħmin essenzjali u għandhom jinkisbu mid-dieta.

L-effett terapewtiku tal-aċidi xaħmin omega-3 ġie attribwit għall-involvement possibbli tagħhom fuq il-bilanċ tal-eicosanoid, il-metaboliżmu tal-lipidi, u l-membrani taċ-ċelluli. Huma jinibixxu wkoll sinteżi ta' lipoproteini ta' densità baxxa ħafna (VLDL) fil-fwied, li tnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' trigliceridi.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

L-approvazzjoni attwali ta' prodotti li fihom esteri etiliċi tal-aċidu omega-3 fil-prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku hija bbażata fuq ir-riżultati tal-istudju GISSI-P li sar fl-1999. F'dan l-istudju, kien hemm tnaqqis relattiv fir-riskju għal wieħed miż-żewġ punti ta' tmiem MACE koprimarji ta' 10 % bi preċiżjoni pjuttost ħażina (CI ta' fuq 0.99) bit-tieni punt ta' tmiem koprimarju ma rnexxilux juri riżultat sinifikanti. L-istudju huwa assoċjat ma' xi limitazzjonijiet metodoloġiċi - dan kien studju open-label fejn il-grupp ta' kontroll ma rċevix medikazzjoni tal-istudju li setgħet influwenzat ir-riżultati. Il-kwistjoni hija enfasizzata mill-fatt li l-esteri etiliċi tal-aċidu omega-3 kellhom ftit effett meta mqabbla mal-fergħa tal-Vitamina E fl-istess prova. Il-Vitamina E mhijiex meqjusa ta' benefiċċju fil-profilassi ta' avvenimenti kardjovaskulari.

Barra minn hekk, jista' jkun hemm dubju dwar jekk ir-riżultati humiex rilevanti fil-kuntest tal-istandard tal-kura attwali ta' MI li evolva sostanzjalment minn meta twettaq l-istudju u l-prevenzjoni sekondarja ta' CVD. L-iktar f'GISSI-P, 5 % tal-pazjenti rċiew terapija li tnaqqas il-lipidi matul il-perjodu kollu tal-ewwel sena. Għalkemm l-użu ta' statini żdied matul l-istudju, kien biss 28 – 29 % f'sitt xhur u 44 – 46 % fit-42 xahar. Imblokkaturi tar-riċetturi beta li huma indikati fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti wara l-MI ntużaw biss f'37–44 % f'GISSI-P. Għalhekk, l-iktar madwar 1/3 mill-11,324 pazjent magħżula b'mod każwali rċiew medikazzjoni xierqa tal-linja bażi fi kwalunkwe ħin matul l-ewwel sena u mhux iktar

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

minn 5 % matul l-ewwel sena kollha. Bħala konklużjoni, il-livell ta' evidenza li jirriżulta mill-prova GISSI-P biex tappoġġa effett ta' benefiċċju tal-omega-3 għall-prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku fid-doża ta' 1 g/jum huwa dgħajjef. Dan l-istudju jbati minn xi limitazzjonijiet metodoloġiċi u r-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

F'GISSI-P, tnaqqis ta' avvenimenti ta' mewt għall-għarrieda deher f'analizijiet sekondarji f'zewġ direzzjonijiet ta' avvenimenti fatali. L-objettiv primarju tal-prova OMEGA kien li tiġi studjata r-rata ta' mewt kardijaka għall-għarrieda li tittestja waħda mill-mekkanizmi ta' azzjoni (antiarritmici) postulati ta' Omega-3 f'GISSI-P. Il-prova OMEGA kienet studju prospettiv kbir, double blind u randomizzat li inkludiet popolazzjoni rappreżentattiva ħafna tal-popolazzjoni fil-mira inkluż l-użu ta' kura tal-istandard tal-kura. Anki jekk l-inkidenza ta' mewt għall-għarrieda setgħet kienet baxxa wisq biex twassal għal konklużjonijiet sodi, l-OR kien 1.25 (0.90-1.72) għal mortalità totali u 1.21 għal MACE (0.96 – 1.52), u għalhekk huwa meqjus improbabli li effett ta' benefiċċju seta' jintwera bi prova ikbar. Għalhekk, dawn ir-riżultati ma jappoġġawx effett fil-prevenzjoni sekondarja wara MI. Għe argumentat ukoll li l-prova OMEGA kellha żmien qasir wisq (12-il xahar) biex jiġu osservati l-effetti ta' benefiċċju. Madankollu, fil-prova GISSI-P, l-effett kien iktar evidenti fil-punti ta' żmien preċedenti (<12-il xahar) mingħajr l-ebda żieda wara. Il-prova OMEGA kienet ibbażata fuq tfassil aktar robust u adegwat minn GISSI-P. Din ma rriproduċietx dawn is-sejbiet u ma wrietx l-effikaċja f'din l-indikazzjoni.

Barra minn hekk, fi provi prospettivi randomizzati oħrajn imwettqa wara l-approvazzjoni oriġinali (GISSI-HF, studju ORIGIN u SU.FOL.OM3 imwettqa bejn l-2003 u l-2012), kif ukoll f'meta-analizijiet (eż. minn Aung et al. 2018⁴), ir-riżultati mill-istudju GISSI-P ma setgħux jiġu riprodotti wkoll. Anki jekk id-doži u l-popolazzjonijiet f'dawn l-istudji ma jirrapprezentawx b'mod sħiħ l-indikazzjoni approvata ta' prevenzjoni sekondarja, l-istudji kollha jinkludu pazjenti b'marda kardjovaskulari u għalhekk, dawn l-istudji huma rilevanti fil-kuntest ta' omega-3 fil-prevenzjoni sekondarja wara MI. Simili għall-prova OMEGA, għe osservat nuqqas ta' effett f'din l-indikazzjoni. Jekk kien hemm effikaċja antiarritmika ta' benefiċċju rilevanti tal-esteri etiliċi tal-aċidu omega-3, kif intqal, kien imissu kien rilevanti wkoll għal dawk il-popolazzjonijiet ta' pazjenti f'riskju kardjovaskulari miżjud inklużi f'dawn l-istudji. Billi dan ma kienx il-każ, dawn jistgħu jiġu kkunsidrati bħala ta' appoġġ għal nuqqas ta' effikaċja.

Ir-riżultati tal-meta-analizijiet minn Aung et al. u r-rieżami reċenti ta' Cochrane, għalkemm jinkludu provi bi prodotti, doži u popolazzjonijiet li ma jirrapprezentawx eżattament l-indikazzjoni approvata ta' prevenzjoni sekondarja, huma kkunsidrati rilevanti minħabba li l-istudji kollha jinkludu pazjenti b'marda kardjovaskulari u għalhekk jappoġġaw nuqqas ta' effikaċja.

Is-CHMP irrieżamina r-riżultati tat-3 studji koorti sottomessi, inklużi individwi li esperjenzaw MI, li jidhru li huma konformi mar-riżultati tal-istudju GISSI-P. Tnejn mill-istudji (Greene⁵ u Macchia⁶) inkludew numru kbir ta' individwi u għal dawn tal-aħħar, it-tnaqqis dokumentat tar-riskju għall-mortalità mill-kawżi kollha kien ta' 37 % (RR 0.63 CI 0.56-0.72). Madankollu, dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela. Dawn l-istudji kollha għandhom ir-riskju ta' għażla preġudikata, li huwa appoġġat minn data tal-linja bażi pprovduta, eż. fl-istudju koorti retrospektiv minn Polle (2013)⁷ 1 % biss tal-pazjenti wara l-MI li ġew skrinjati kienu inklużi fl-analiżi. Ma sar l-ebda tentattiv

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.

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

biex jiġu aġġustati d-differenzi probabbli bejn iċ-ċentri rigward l-istrateġiji u l-ambizzjoni għall-prevenzjoni sekondarja, li x'aktarx joħolqu korrelazzjonijiet fiċ-ċentri. Uħud mir-riżultati jifgħu dubji fuq jekk l-assoċjazzjonijiet li deheru fil-fatt jirriflettux effetti bijoloġikament plawsibbli jew iktar probabbli jirriflettu problema ta' preġudizzju fl-għażla. Ammont limitat ta' parametri biss f'dawn l-analiżijiet retrospettivi kien disponibbli. Dawn ma kinux rikki biżżejjed biex jippermettu aġġustament sħiħ tad-differenzi fil-profil tar-riskju jew biex jirriflettu sitwazzjonijiet ta' ħajja reali wara l-MI (eż. l-ebda data dwar l-istorja tat-tipjip, BMI/obeżità, eżerċizzju fiżiku ma ġiet irrappurtata fl-istudju Macchia). Għalhekk, id-data retrospettiva f'dawn l-istudji ma ppermettietx aġġustament statistiku xieraq għall-konfużjoni. Abbażi ta' dawn il-limitazzjonijiet, ir-riżultati tal-istudji koorti mħumiex ikkunsidrati li jgħidli r-riżultati tal-provi randomizzati msemmija hawn fuq.

Studji li investigaw l-effett ta' prodotti mediċinali esteri etiliċi tal-aċidu omega-3 fuq aritmiji atrijali u ventrikulari ma wrewx effikaċja antiaritmika klinikament rilevanti. Il-kura b'icosapent ethyl 4g/jum kienet assoċjata ma' żieda fi dħul fl-isptar għal fibrillazzjoni atrijali ta' aġitazzjoni fil-prova REDUCE-IT. Studji f'pazjenti b'defibrillatur kardjovertri impjantabbli (ICD) urew riżultati inkonsistenti rigward l-effikaċja antiaritmika (Leaf et al.⁸, 2005; Brouwer et al.⁹ 2006, Raitt et al.¹⁰, 2005; Weisman et al.¹¹, 2017).

Fid-dawl tad-data kollha disponibbli, is-CHMP ikkunsidra li l-evidenza li appoġġat l-awtorizzazzjoni ta' omega-3 fil-prevenzjoni sekondarja wara MI kellha xi limitazzjonijiet metodoloġiċi u kienet dgħajfa. L-effikaċja f'din l-indikazzjoni ma ntwerietx fi provi kliniċi sussegwenti u aktar robusti.

Ta' min jinnota wkoll li l-linji gwida Ewropej attwali m'għadhomx jirrakkomandaw supplimentazzjoni tal-omega-3 f'din l-indikazzjoni.

Fuq talba mis-CHMP, saret laqgħa SAG CVS fl-10 ta' Ottubru 2018. Abbażi tar-riżultati tal-istudji disponibbli illum l-esperti ma rawx post għal terapija bi prodotti mediċinali li fihom Omega-3 b'doża ta' 1g/jum fil-kuntest tal-prevenzjoni kardjovaskulari sekondarja wara MI minħabba l-kunsiderazzjonijiet rigward l-RCTs (b'mod partikolari l-istudji OMEGA u GISSI-P), meta-analiżi u studji koorti retrospettivi.

Fir-rigward tas-sigurtà, il-PRAC ikkonkluda fl-aħħar PSUSA (Jannar 2017) li ma feġġet l-ebda kwistjoni ġdida ta' sigurtà. B'mod ġenerali, jista' jiġi konkluż li l-profil tas-sigurtà jidher karatterizzat sew. Kif diskuss hawn fuq, fl-aħħar PSUSA għal esteri etiliċi tal-aċidu omega-3, "żieda fil-ħin ta' fsada f'pazjenti b'dijatezi emorraġika jew li jkunu qed jirċievu kura b'antikoagulanti" u "żieda fl-enzimi epatiċi li jeħtieġu monitoraġġ f'pazjenti epatiċi" kienet inkluża bħala riskji identifikati. Iż-żieda fil-ħin ta' fsada tista' tkun rilevanti għal pazjenti wara MI li l-biċċa l-kbira minnhom huma fuq terapija waħda jew doppja kontra l-pjastri u/jew fuq antikoagulanti wara MI jew għal mard assoċjat.

Abbażi tat-totalità tad-data li toħroġ wara l-approvazzjoni oriġinali kif ukoll tal-limitazzjonijiet serji tal-prova GISSI-P, is-CHMP ikkonkluda li l-effikaċja mhijiex stabbilita fil-prevenzjoni kardjovaskulari sekondarja bid-doża ta' 1 g/jum u billi l-profil tas-sigurtà tal-esteri etiliċi tal-aċidu omega-3 ma nbidilx, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni m'għadux favorevoli.

Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

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

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni tas-CHMP f'Diċembru 2018, ġiet riċevuta talba għal eżaminazzjoni mill-ġdid mill-MAHs involuti fil-proċedura, BASF AS (li tirrappreżenta Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A u Strides Arcolab International Limited) u ALFASIGMA S.p.A (f'isem 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.).

Ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid ġew ippreżentati minn BASF AF u ALFASIGMA S.p.A, li jirrappreżentaw hdx-il MAH. Iż-żewġ sottomissjonijiet iddiskutew s-sorsi tad-data disponibbli u l-interpretazzjoni tagħhom. L-MAHs ma qablux mas-CHMP li l-evidenza li appoġġat l-awtorizzazzjoni ta' omega-3 fil-prevenzjoni sekondarja wara MI kellha xi limitazzjonijiet metodoloġiċi u kienet dgħajfa u li l-effikaċja f'din l-indikazzjoni ma ntwerietx fil-provi kliniċi sussegwenti u aktar robusti.

L-MAHs iddeskrivew ir-riżultati minn RCTs differenti biex jappoġġaw l-effett ta' benefiċċju ta' aċidi xaħmin omega-3 fil-prevenzjoni sekondarja wara MI. B'mod partikolari, il-provi GISSI-P u OMEGA, li tqiesu bħala l-aktar rilevanti, ġew diskussi b'mod estensiv mill-MAHs.

Fil-fehma tal-MAHs, GISSI-P irrappreżentat il-pedament tal-evidenza favur l-użu ta' aċidi xaħmin omega-3 fil-prevenzjoni sekondarja wara MI u huwa studju validu u robust. Madankollu s-CHMP xorta qies li r-riżultati tal-prova GISSI-P huma inkonklużivi, peress li l-istudju għandu diversi limitazzjonijiet. It-tħassib ewlieni ta' dan l-istudju kien li l-istandard tal-kura għall-kura ta' MI evolva sa mir-riżultat tal-prova GISSI-P b'mod partikolari terapija bi statins, terapija li timblokka riċetturi beta u kura invażiva. Tħassib ieħor għal dan l-istudju kien it-tfassil open-label tiegħu u li l-grupp ta' kontroll ma rċevix kura bi placebo. L-analiżi statistika u l-interpretazzjoni ma kinux robusti skont l-istandards attwali. Huwa meqjus li l-istudju kellu punti ta' tmiem koprimarji u analiżijiet tal-punt ta' tmiem primarju u sekondarju ġerarkiċi. L-istudju formalment ma rnexxiex għax l-analiżi primarja ta' wieħed mill-punti ta' tmiem koprimarji ma wrietx differenza statistikament sinifikanti. Ma' kull interpretazzjoni oħra dwar il-punti ta' tmiem primarji, il-multiċiplità kellha tiġi kkontrollata, li ma kienx il-każ. Fir-rigward tal-prova GISSI-P, ma ġiet identifikata l-ebda kwistjoni ġdida, hlied id-dikjarazzjoni tal-MAHs li analiżijiet *post-hoc* li saru fuq GISSI-P urew li kura konkomitanti ma' sustanzi kontra l-pjastrini, imblokkaturi tar-riċetturi beta, inibituri ta' ACE u statini ma bidlitx il-benefiċċji terapewtiku ta' Omacor. Madankollu, fir-rigward ta' terapija bi statini, is-CHMP ikkonkluda li l-individwi f'din l-analiżi tas-sottogrupp ma kinux fuq l-aqwa terapija bi statini. Barra minn hekk, għalkemm din l-analiżi *post-hoc* ma wrietx differenzi fil-benefiċċju bi jew mingħajr terapija konkomitanti bi statini, ma setgħux jiġu esklużi differenzi potenzjali peress li l-istudju ma kellux biżżejjed saħħa biex juri differenzi bħal dawn. L-aħħar tħassib japplika wkoll għal analiżijiet *post-hoc* f'pazjenti bi jew mingħajr prodotti mediċinali kontra l-pjastrini, imblokkaturi tar-riċetturi beta jew inibituri ta' ACE. Għalhekk, jibqa' t-tħassib ewlieni li l-istandard tal-kura wara MI intensifika minn meta sar l-istudju GISSI-P, b'mod partikolari terapija bi statini, imblokkaturi tar-riċetturi beta u PCI. F'dan ir-rigward, ir-riżultati tal-prova GISSI-P mhumix f'konformità mal-istandard tal-kura attwali u għalhekk mal-indikazzjoni approvata ta' Omacor "minbarra terapija standard oħra (eż. statini, prodotti mediċinali kontra l-pjastrini, imblokkaturi tar-riċetturi beta, inibituri ta' ACE".

Fir-rigward tal-istudju OMEGA, is-CHMP qies li għalkemm il-prova tista' titqies bħala li mhijiex b'saħħhitha biżżejjed, dan ma jagħmilx ir-riżultati tal-istudju invalidi kompletament, f'konformità ma' SAG fid-19 ta' Marzu 2019. L-istudju OMEGA għandu diversi punti sodi meta mqabbel mal-istudju GISSI-P, eż. l-għoti tal-medicina tal-istudju fi ftit jiem minn MI, tfassil double-blind ikkontrollat bi placebo, l-aqwa terapija fil-linja bażi u l-punti ta' tmiem investigati. Il-kwotazzjoni tal-MAHs ta' linja gwida rilevanti "*bl-inkluzjoni li provi kliniċi jeħtieġ li jiġu kkontrollati fit-tul (normalment 12-il xahar jew aktar), paralleli u preferibbilment double-blind*" hija korretta. Madankollu, jekk jiġi injorat double blind billi ma tintużax kura bħala komparatur (bħal f'GISSI-P), jiġi injorat kuncett importanti ieħor fil-provi kliniċi, jiġifieri l-użu ta' komparatur (blinded) sabiex jikkontrolla l-effetti l-oħra minbarra l-medicina ta' investigazzjoni, u d-devjazzjoni ta' dan il-prinċipju għandha tkun meħtieġa jew xierqa biss "*meta jkun*

diffiċli jew impossibbli li tiġi evitata" (linja gwida ICH E10 dwar l-Għażla ta' grupp ta' kontroll fil-provi kliniċi). L-istudju OMEGA inkluda kważi 2000 pazjent fiż-żewġ fergħat u ġew irrappurtati aktar minn 300 avveniment MACE, aktar fil-grupp ta' omega-3 milli fil-grupp ta' placebo OR 1.25 (0.96-1.52). L-intervall ta' fiduċja dejjaq jeskludi kwalunkwe effett ta' benefiċċju klinikament rilevanti. Il-mortalità totali wkoll kienet numerikament oġġha fil-grupp tal-aċidi xaħmin omega-3 OR 1.25 (0.90-1.72). Minkejja n-nuqqas ta' saħħa statistika għall-punt ta' tmiem speċiku "mewt kardijaka għall-għarrieda", in-nuqqas tal-benefiċċju sostanzjali jista' jiġi konkluż minn din il-prova b'mod statistikament validu, kif muri mill-intervalli ta' fiduċja dojq. Abbażi tar-riżultati, hemm biss probabbiltà ta' 2.5 % li t-tnaqqis relattiv fir-riskju għal MACE jaqbeż 4 %.

Għalkemm is-CHMP iqis li l-provi GISSI-P u OMEGA huma l-aktar rilevanti għall-evalwazzjoni tal-effett ta' prodotti li fihom omega-3 fil-prevenzjoni sekondarja wara MI, huwa rikonoxxut ukoll li RCTs (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) li jsiru f'popolazzjonijiet oħra b'riskju ta' CV (eż. rivaskularizzazzjoni koronarja, anġina pectoris, puplesija iskemika) huma wkoll rilevanti, peress li marda CV għadha meqjusa bħala kontinwa. Sindrome koronarja akut (ACS) assoċjat ma' marda tal-arterja koronarja tipika (aterosklerozi) hija l-kawża l-aktar komuni ta' MI. Minbarra MI, ACS huwa assoċjat ukoll ma' anġina mhux stabbli. Barra minn hekk, puplesija iskemika ħafna drabi tiġi kkawżata wkoll minn aterosklerozi. Għalhekk jekk l-aċidi xaħmin omega-3 huma effettivi biex inaqqsu avvenimenti kardjoavaskulari wara MI, jistgħu jiġu anticipati benefiċċji kardjoavaskulari f'popolazzjonijiet oħra b'riskju ta' CV (eż. rivaskularizzazzjoni koronarja, anġina pectoris, puplesija iskemika). Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, is-CHMP itenni li RCTs li jsiru f'popolazzjonijiet oħra b'riskju ta' CV huma rilevanti bħala appoġġ fl-effikaċja (GISSI-HF għalkemm hija marġinali u inkonklużiva) jew fin-nuqqas ta' effikaċja (ORIGIN u SU.FOL.OM3) ta' aċidi xaħmin omega-3 fil-prevenzjoni sekondarja ta' marda kardjoavaskulari.

RCTs ippublikati riċentement (ASCEND minn Bowman et al. 2018¹², VITAL minn Manson et al. 2019¹³, REDUCE-IT minn Bhatt et al. 2019¹⁴) ma jipprovdwx evidenza għall-effikaċja tal-għoti ta' omega-3 (1 g kuljum) għall-indikazzjoni li qed tiġi rieżaminata. L-istudji ASCEND u VITAL ma wrewx effett tal-aċidi xaħmin omega-3 fuq il-punti ta' tmiem kardjoavaskulari primarji jew sekondarji, u b'hekk, tqiesu bħala studji negattivi. Ir-riżultati tar-riżultati tal-istudju REDUCE-IT huma ta' rilevanza limitata peress li d-doża ta' kuljum kienet ħafna aktar għolja mid-doża tal-indikazzjoni li qed tiġi rieżaminata (4 g kontra 1 g) u s-sustanza attiva kienet icosapent ethyl, etilester EPA ppurifikat ħafna, minflok taħlita ta' EPA u DHA. Barra minn hekk, il-popolazzjoni inkluża fil-prova REDUCE-IT mhijiex komparabbli mal-popolazzjoni tal-prova GISSI-P u l-indikazzjoni li qed tiġi rieżaminata (pazjenti bi storja ta' MI), peress li minbarra marda kardjoavaskulari stabbilita jew dijabete u fatturi ta' riskju oħra, il-pazjenti fil-prova REDUCE-IT baw ukoll minn ipertrigliceridemija (> 60% tal-pazjenti kellhom livelli TG ≥ 200 mg/dL)

It-tliet studji retrospettivi (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) jitqiesu bħala li għandhom popolazzjonijiet ta' individwi kbar biżżejjed dijanjostikati b'MI akuta u studjaw l-aċidi xaħmin omega-3 fid-doża rilevanti ta' 1 g kuljum bil-mortalità mill-kawżi kollha bħala l-punt ta' tmiem ewlieni. Madankollu, għalkemm l-istudji koorti retrospettivi jidhru li jikkonfermaw ir-riżultati tal-istudju GISSI-P, dawn għandhom jiġu interpretati b'kawtela minħabba l-limitazzjonijiet magħrufa tal-istudji koorti retrospettivi. B'mod speċjali, għażla preġudikata hija ta' tħassib, peress li jista' jiġi previst li l-

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

aċidi xaħmin omega-3 ser jiġu preskritti lil ċerti pazjenti (li ma jeħtiġux kura stretta immedjatament). It-tqabbil tal-punteġġ tal-propensità ma kienx sħiħ jew lanqas biss ġie ppruvat. Barra minn hekk, preġudizzju tar-residwi dejjem ser ikun preżenti. Għalhekk, huwa meqjus li dawn l-istudji huma biss ta' sostenn.

Il-metaanalizijiet ipprovduti wrew kemm effetti pożittivi kif ukoll negattivi tal-kura b'aċidu xaħmi omega-3 fuq ir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari. L-istudji inkluzi fil-metaanalizi differenti huma eteroġeni fir-rigward tal-popolazzjoni tal-istudju (eż. pazjenti bi jew mingħajr storja ta' marda kardjovaskulari), tfassil tal-istudju (open-label jew double-blind), sors ta' teħid tal-aċidu xaħmi omega-3 (intervent fid-dieta jew mediku), doża u kompożizzjoni tal-aċidu xaħmi omega-3. Metaanalizi li tuża data tal-partecipant individwali (IPD), li tagħzel pazjenti bi storja ta' MI u li jiġu kkurati bl-istess doża bħal fl-indikazzjoni li qed tiġi rieżaminata (1 g) kienet tkun aktar xierqa. Għalhekk, is-CHMP iqis li l-validità tal-metaanalizijiet hija pjuttost limitata u li l-metaanalizijiet jistgħu jiġu interpretati biss bħala li huma indikattivi, iżda mhux konklużivi, fir-rigward tal-effikaċja potenzjali jew in-nuqqas ta' effikaċja tal-aċidi xaħmin omega-3 fit-tnaqqis tar-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari. Għal dan, hemm disponibbli data ta' RCT li inkludiet numru suffiċjenti ta' pazjenti u rriżultat fi stimi tal-effett tal-kura bi preċiżjoni suffiċjenti.

Il-linji gwida tal-ESC/EAS huma rakkomandazzjonijiet minn diversi soċjetajiet f'konsultazzjoni ma' task forces, gruppi ta' esperti jew panils ta' kunsens, bl-għan li jgħinu lit-tobba biex jagħżlu l-aħjar strateġiji ta' ġestjoni għal pazjent individwali b'kundizzjoni partikolari billi jikkunsidraw l-impatt fuq ir-riżultat kif ukoll il-proporzjon tar-riskju/tal-benefiċju ta' mezzi dijanjostiċi jew terapewtiċi partikolari. Għalhekk, ir-rakkomandazzjonijiet f'dawn il-linji gwida jiġu żviluppjati wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-għarfien xjentifiku u mediku u evidenza disponibbli fi żmien meta daħlu fis-seħħ. Peress li l-linji gwida Ewropej ma jirakkomandawx prodotti mediċinali li fihom l-aċidu xaħmi omega-3, dawn apparentement iqisu l-livell ta' evidenza u l-qawwa tar-rakkomandazzjoni tal-aċidi xaħmin omega-3 fil-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari kemm f'pazjenti wara MI kif ukoll f'pazjenti b'kundizzjonijiet CV oħra pjuttost dgħajfin. Barra minn hekk, l-Assoċjazzjoni Amerikana tal-Qalb tiddikjara li l-użu ta' supplimenti tal-aċidu xaħmi omega-3 huwa "raġonevoli" għal pazjenti b'mard tal-qalb koronarju prevalenti bħal MI, indikazzjoni li l-qawwa tar-rakkomandazzjoni hija għalhekk baxxa (Rakkomandazzjoni ta' Klassi IIa/IIb). Kif iddikjarat hawn fuq, hemm disponibbli data ta' RCT li inkludiet numru suffiċjenti ta' pazjenti u rriżultat fi stimi tal-effett tal-kura bi preċiżjoni suffiċjenti.

L-MAHs ipproponew, bħala parti mir-raġunijiet tagħhom għal eżaminazzjoni mill-ġdid, modifika tal-indikazzjoni għal użu f'pazjenti b'riskju għoli, jiġifieri dijabete tat-tip 2, l-ebda PCI akut wara MI, funzjoni sistolika indebolita (EF < 50%), intolleranza magħrufa għal medikazzjoni kardjovaskulari waħda jew aktar rakkomandata mil-linja gwida. Meta jiġi kkunsidrat li l-gruppi ta' pazjenti b'riskju għoli b'dijabete tat-tip 2, pazjenti bl-ebda PCI akut wara MI, u pazjenti b'funzjoni sistolika indebolita (EF < 50%) ġew identifikati abbażi ta' analizijiet tas-sottogrupp *post-hoc* li saru fuq GISSI-P u li dawn il-gruppi speċifiċi ma jiġux ikkurati skont l-istandard tal-kura attwali, ir-riżultati ta' dawn is-sottogruppi mhumiex rappreżentattivi u għalhekk ma jappoġġawx l-indikazzjoni proposta. Barra minn hekk, il-livell ta' evidenza f'dawn l-analizijiet tas-sottogrupp *post-hoc* mhuwiex b'saħħtu. Fir-rigward tal-grupp b'riskju għoli ta' intolleranza magħrufa għal medikazzjoni kardjovaskulari waħda jew aktar rakkomandata mil-linja gwida, m'hemm l-ebda data disponibbli li tappoġġa konformità aħjar ma' etilesters tal-aċidu omega-3 meta mqabbel ma' interventi farmakoloġiċi oħrajn u l-evidenza għall-effikaċja ta' Omacor f'din il-popolazzjoni speċifika għadha nieqsa. Għalhekk, il-modifikazzjoni proposta tal-indikazzjoni mhijiex aċċettabbli mis-CHMP.

Fuq talba mill-MAHs, fid-19 ta' Marzu 2019 saret it-tieni laqgħa tal-SAG CVS. L-opinjoni tal-Grupp kienet maqsuma: il-biċċa l-kbira tal-esperti kienu jemmnu li l-livell ta' evidenza minn GISSI-P flimkien mar-riżultati minn OMEGA mhuwiex ta' sostenn għall-użu ta' dawn il-prodotti fil-prevenzjoni sekondarja wara MI minbarra l-istandard tal-kura attwali. Dawn innutaw li din il-kura mhijiex

rakkomandata fil-linji gwida attwali għall-prevenzjoni ta' CVD mis-Socjetà Ewropea tal-Kardjologija u s-Socjetà Ewropea tal-Aterosklerozi. Madankollu, xi esperti fis-SAG raw użu fit-terapija għal prodotti mediċinali li fihom omega-3 fil-prevenzjoni sekondarja wara MI. Ir-rappreżentant tal-pazjenti qies li kien hemm valur li dawn il-prodotti jkunu disponibbli u li ma jiskuraġġixxix dan l-aspett tal-għażla tal-pazjenti minhabba l-istorja fit-tul tal-użu ta' żjut tal-ħuta fil-mediċina aġġuntiva u bħala supplimenti tad-dieta partikolarment peress li ma kienx hemm evidenza ta' ħsara bis-supplimentazzjoni ta' omega-3. L-esperti qablu li m'hemm l-ebda sinjal ta' ħsara fit-totalità tad-data, iżda li jista' jkun hemm dubju dwar l-effett ta' benefiċċju ta' omega-3s.

Il-provi kkontrollati randomizzati tqiesu bħala l-aktar rilevanti għall-evalwazzjoni tal-effikaċja tal-aċidi xaħmin omega-3, b'mod partikolari r-riżultati tal-provi GISSI-P u OMEGA. Ir-registrazzjoni ta' Omacor kienet ibbażata fuq l-istudju GISSI-P, madankollu, ir-riżultati tal-prova GISSI-P jitqiesu bħala pjuttost mhux b'saħħithom, peress li l-istudju għandu limitazzjonijiet metodoloġiċi. Il-prova OMEGA saret f'pazjenti bl-indikazzjoni approvata, jiġifieri MI u użat id-doża approvata ta' Omacor (1 g/jum). Minkejja n-nuqqas ta' saħħa statistika għall-punt ta' tmiem speċifiku ta' mewt kardijaka għall-għarrieda, in-nuqqas ta' benefiċċju sostanzjali jista' jiġi konkluż minn din il-prova b'mod statistikament validu, kif muri mill-intervalli ta' fiduċja doġoq. Lanqas ma ntweriet l-effikaċja tal-aċidi xaħmin omega-3 fl-indikazzjoni ddikjarata minn RCTs rilevanti oħrajn li saru f'popolazzjonijiet oħra b'riskju ta' CV (eż. rivaskularizzazzjoni koronarja, anġina pectoris, puplesija iskemika), inkluż ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND, u VITAL. Ir-riżultati tal-prova REDUCE-IT li giet ippubblikata riċentement huma ta' rilevanza limitata peress li d-doża ta' kuljum kienet ħafna aktar għolja mid-doża tal-indikazzjoni li qed tiġi rieżaminata (4 g kontra 1 g) u s-sustanza attiva kienet icosapent ethyl, etilester EPA ppurifikat ħafna, minflok taħlita ta' EPA u DHA. Bħala konklużjoni, it-totalità tad-data ma tappoġġax l-effikaċja tal-aċidi xaħmin omega-3 fil-prevenzjoni wara infart mijokardijaku, inkluż f'pazjenti b'riskju għoli.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li fihom esterji etiliċi tal-aċidu Omega-3 għall-użu orali fil-prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku.
- Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tad-data sottomessa għall-prodotti mediċinali tal-esterji etiliċi tal-aċidu omega-3 fir-rigward tal-użu tagħhom fil-prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku. Dan inkluda t-tweġibiet bil-miktub sottomessi mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u waqt Spjegazzjoni Orali, kif ukoll ir-riżultat tal-konsultazzjoni mal-Grupp Konsultattiv Xjentifiku Kardjovaskulari fl-10 ta' Ottubru 2018. Is-CHMP qies ukoll ir-raġunijiet sottomessi mill-MAHs bħala bażi għat-talba tagħhom għal eżaminazzjoni mill-ġdid tar-rakkomandazzjoni tas-CHMP kif ukoll il-fehmiet tat-tieni grupp Konsultattiv Xjentifiku Kardjovaskulari li sar fid-19 ta' Marzu 2019.
- Is-CHMP ikkunsidra li, għalkemm huwa rikonoxxut li l-prova klinika GISSI-P kienet il-baži għall-approvazzjoni oriġinali tal-indikazzjoni ta' prevenzjoni sekondarja fid-dawl ta' data u informazzjoni aktar riċenti, l-istudju jitqies li għandu xi limitazzjonijiet serji li jitfgħu dubji fuq ir-riżultati. Dawn il-limitazzjonijiet jinkludu t-tfassil tal-istudju open-label mingħajr ebda medikazzjoni tal-istudju fil-fergħa tal-kontroll, id-daqs żgħir tal-effett, l-osservazzjoni mhux tas-soltu u mhux mistennija ta' effett fuq avvenimenti kardjovaskulari fatali biss fin-nuqqas ta' kwalunkwe effett fuq avvenimenti mhux fatali u preċiżjoni dgħajfa tar-riżultati. Barra minn hekk, inqas minn 5 % tal-pazjenti inklużi f'dan l-istudju rċievew l-aqwa terapija tal-linja baži matul il-perjodu kollu tal-istudju li jqajjem dubji dwar ir-riżultati fil-kuntest tar-rakkomandazzjonijiet attwali ta' terapija sekondarja.

- Għe ipotezzat li r-riżultati tal-prova GISSI-P kienu xprunati minn riskju mnaqqas ta' mewt għall-għarrieda, potenzjalment ibbażat fuq effett antiaritmiku ta' OMEGA-3. Dan l-effett pożittiv potenzjali fuq il-mortalità ma ġiex riprodott fi provi sussegwenti u l-effett antiaritmiku ma ġiex ikkonfermat fi provi li jeżaminaw pazjenti b'ICD.
- Il-prova OMEGA (li saret fl-2010 wara l-approvazzjoni oriġinali tal-indikazzjoni ta' prevenzjoni sekondarja) kienet prova mwettqa sew u double blind li evalwat popolazzjoni rappreżentattiva sew tal-indikazzjoni ta' prevenzjoni sekondarja approvata attwalment, inkluż l-użu tal-istandard tal-kura. Anki jekk l-inċidenza ta' mewt għall-għarrieda setgħet kienet baxxa wisq biex twassal għal konklużjonijiet sodi, l-OR għal MACE u l-mortalità totali kienet 'il fuq minn 1.21 u 1.25 rispettivament, b'CI t'isfel vicin 1 li ma jappoġġax l-effett fl-indikazzjoni approvata.
- Għalkemm il-meta-analiżijiet minn Aung et al. u r-rieżami reċenti ta' Cochrane tinkludi provi bi prodotti, dozi u popolazzjonijiet li ma jirrapprezentawx eżattament l-indikazzjoni ta' prevenzjoni sekondarja approvata, l-istudji kollha jinkludu pazjenti b'mard kardjovaskulari u għalhekk, ir-riżultati huma kkunsidrati bħala li jsostnu n-nuqqas ta' effikaċja.
- Filwaqt li r-riżultati tal-istudji koorti retrospettivi sottomessi dehru li huma konformi mar-riżultati tal-istudju GISSI-P, huma kellhom limitazzjonijiet metodoloġiċi li jipprevjenu milli jinstiltu konklużjonijiet definiti, b'mod partikolari n-nuqqas ta' randomizzazzjoni, għażla preġudikata u konfużjoni residwa.
- Abbażi tat-totalità tad-data li tohroġ wara l-approvazzjoni oriġinali kif ukoll tal-limitazzjonijiet tal-prova GISSI-P, is-CHMP ikkonkluda li l-effikaċja mhijiex stabbilita fil-prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku bid-doża ta' 1g/jum u, għalkemm il-profil tas-sigurtà tal-esteri etiliċi tal-aċidu omega-3 ma nbidilx, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni m'għadux favorevoli.
- Bħala konsegwenza, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni "Prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku" fid-doża ta' 1 g/jum għandha tithassar b'bidliet konsegwenzjali addizzjonali fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Opinjoni tas-CHMP

Il-Kumitat, bħala konsegwenza, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali tal-esteri etiliċi tal-aċidu Omega-3 għall-użu orali fil-prevenzjoni sekondarja wara infart mijokardijaku mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.