

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Produkty lecznicze zawierające estry etylowe kwasów omega-3 zostały dopuszczone do obrotu w większości państw członkowskich Unii Europejskiej z przeznaczeniem do stosowania w profilaktyce wtórnej po zawale mięśnia sercowego oraz w leczeniu hipertrójglicydemii.

Produkt leczniczy Omacor (referencyjny produkt leczniczy w UE) został pierwotnie dopuszczony do obrotu na podstawie wyników badania z 1999 roku prowadzonego metodą otwartej próby (GISSI-P). W tym badaniu odnotowano względne zmniejszenie ryzyka dla jednego z dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych MACE (zgon, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego i udar bez skutku śmiertelnego) na poziomie 10% z dość małą dokładnością (górną granicą CI 0,99), podczas gdy w przypadku innego pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), a nie zgon, nie uzyskano istotności statystycznej. Jednakże w późniejszych badaniach, z metaanalizami włącznie,<sup>1,2,3</sup> nie udało się wykazać korzystnego działania w tym schorzeniu. Właściwy organ krajowy w Szwecji uznał, że w świetle najnowszych badań klinicznych należy ponownie ocenić korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktów zawierających estry etylowe kwasów omega-3 w profilaktyce po zawale serca.

Estry etylowe kwasów omega-3 to estry etylowe długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z kwasem eikozapentaenowym (EPA), z zawartością kwasu dokozaheksaenowego (DHA) nie mniejszą niż 85% oraz ze stosunkiem EPA do DHA w zakresie 0,9-1,5. Produkty te zawierają od 18 do 22 atomów węgla i zróżnicowaną liczbę wiązań podwójnych w cząsteczce, przy czym pierwsze z nich znajduje się w pozycji n-3. Dlatego kwasy tłuszczowe omega-3 określane są również jako wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 (n-3 PUFA). Są to niezbędne kwasy tłuszczowe, które muszą być dostarczane w diecie.

Lecznicze działanie kwasów tłuszczowych omega-3 przypisywano ich potencjalnemu udziałowi w zachowaniu równowagi między grupami eikozanoidów, w metabolizmie lipidów oraz tworzeniu błon komórkowych. Hamują one także syntezę lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) w wątrobie, w wyniku czego zmniejsza się stężenie trójglicerydów.

## Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Aktualne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających estry etylowe kwasów omega-3 z przeznaczeniem do stosowania w profilaktyce wtórnej po zawale mięśnia sercowego opiera się na wynikach badania GISSI-P przeprowadzonego w 1999 r. W tym badaniu zmniejszenie względnego ryzyka dotyczącego jednego z dwóch równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych MACE oszacowano na poziomie 10% z dość małą dokładnością (górną granicą CI 0,99), przy czym nie wykazano istotnego wyniku w przypadku drugiego równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego. Badanie to ma pewne ograniczenia metodologiczne - było prowadzone metodą otwartej próby, a grupa kontrolna nie otrzymywała badanego leku, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Na problem ten zwraca uwagę fakt, że działanie estrów etylowych kwasów omega-3 było niewielkie w porównaniu z działaniem stwierdzonym w grupie otrzymującej witaminę E w tym samym badaniu. Uważa się, że witamina E nie ma korzystnego wpływu w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych.

<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

Ponadto można mieć zastrzeżenia co do istotności uzyskanych wyników w kontekście aktualnych standardów leczenia zawału mięśnia sercowego, które zmieniły się znacząco od czasu przeprowadzenia tego badania, a także zasad profilaktyki wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniu GISSI-P maksymalnie 5% pacjentów otrzymywało leki obniżające stężenie lipidów przez cały pierwszy rok badania. Choć w trakcie badania zwiększono zastosowanie statyn, po 6 miesiącach wyniosło ono zaledwie 28-29%, a po 42 miesiącach 44-46%. Beta-blokery, które są wskazane u większości pacjentów po zawale, były stosowane tylko w 37-44% w GISSI-P. Dlatego też najwyżej 1/3 z 11 324 randomizowanych pacjentów otrzymała odpowiednie leki podstawowe w dowolnym momencie w ciągu pierwszego roku, a nie więcej niż 5% w ciągu całego pierwszego roku. Podsumowując, poziom dowodów pochodzących z badania GISSI-P i świadczących o korzystnym wpływie omega-3 na profilaktykę wtórną po zawale mięśnia sercowego przy dawce 1 g na dobę jest niski. Badanie to ma pewne ograniczenia metodologiczne, a jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

W badaniu GISSI-P zmniejszenie liczby nagłych zgonów odnotowano w drugorzędowych dwustronnych analizach zdarzeń śmiertelnych. Głównym celem badania klinicznego OMEGA było zbadanie wskaźnika występowania nagłego zgonu sercowego, stanowiącego jeden z zakładanych mechanizmów działania (przeciwdziałanie arytmii) omega-3 w GISSI-P. Badanie OMEGA było duże, prospektywne, z podwójnie ślełą próbą, randomizowane, a objęło populację wysoce reprezentatywną dla populacji docelowej, uwzględniając zastosowanie standardu leczenia. Mimo że częstość występowania nagłych zgonów może być zbyt niska, aby wyciągnąć wiążące wnioski, OR wyniósł 1,25 (0,90-1,72) dla całkowitej śmiertelności, a 1,21 dla MACE (0,96-1,52), w związku z czym uznaje się, że jest mało prawdopodobne, aby większe badanie wykazało korzystne oddziaływanie. Dlatego wyniki te nie potwierdzają działania w profilaktyce wtórnej po zawale mięśnia sercowego. Wskazywano również na to, że badanie OMEGA trwało zbyt krótko (12 miesięcy), aby można było zauważyć korzystny wpływ. Jednak w badaniu GISSI-P wpływ ten był najsilniej wyrażony we wcześniejszych punktach czasowych (<12 miesięcy) i nie zwiększał się w późniejszym okresie. Badanie OMEGA było oparte na solidniejszej i bardziej odpowiedniej strukturze niż GISSI-P. Nie powtórzyło tych wyników i nie wykazało skuteczności w tym wskazaniu.

Ponadto w innych prospektywnych randomizowanych badaniach przeprowadzonych po uzyskaniu pierwotnego zatwierdzenia (GISSI-PHF, badanie ORIGIN i SU.FOL.OM3 przeprowadzonych w latach 2003-2012), a także w metaanalizach (np. Aung i in.; 2018<sup>4</sup>), wyniki badania GISSI-P również nie mogły zostać powtórzone. Nawet jeżeli dawki i populacje uwzględnione w tych badaniach nie odzwierciedlają w pełni zatwierdzonego wskazania w profilaktyce wtórnej, wszystkie badania uwzględniały pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, a zatem są one właściwe w kontekście stosowania kwasów omega-3 w profilaktyce wtórnej po zawale mięśnia sercowego. Podobnie jak w badaniu OMEGA, odnotowano brak działania w tym wskazaniu. Jeżeli, jak twierdzono, w wyniku zastosowania estrów etylowych kwasów omega-3 miało miejsce odpowiednie korzystne przeciwdziałanie arytmii, powinno mieć ono zastosowanie również do populacji pacjentów o podwyższonym ryzyku chorób układu krążenia, uwzględnionych w tych badaniach. Ponieważ tak się nie stało, można to uznać za potwierdzenie braku skuteczności.

Za istotne uznaje się wyniki metaanaliz wykonywanych przez Aunga i in. oraz niedawny przegląd Cochrane, mimo że obejmują one badania z produktami, dawkami i populacjami, które nie odzwierciedlają dokładnie zatwierdzonego wskazania w profilaktyce wtórnej. Uznaje się je za istotne, ponieważ wszystkie badania obejmują pacjentów z chorobami układu krążenia, dlatego też potwierdzają brak skuteczności produktu.

---

<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.

CHMP dokonał przeglądu wyników przedstawionych w 3 przedłożonych badaniach kohortowych z uwzględnieniem osób, które doświadczyły zawału mięśnia sercowego, które wydają się zgodne z wynikami badania GISSI-P. Dwa badania (Greene<sup>5</sup> i Macchia<sup>6</sup>) objęły dużą liczbę pacjentów, a w przypadku tego ostatniego udokumentowane zmniejszenie ryzyka w odniesieniu do śmiertelności ogólnej wyniosło 37% (RR 0,63 CI 0,56-0,72). Wyniki te należy jednak interpretować ostrożnie. Wszystkie te badania obciążone są ryzykiem błędu selekcji, co potwierdzają przedstawione dane wyjściowe, np. w retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Polle'a (2013)<sup>7</sup> do analizy włączono tylko 1% pacjentów po zawale mięśnia sercowego, u których wykonano badania przesiewowe. Nie poczyniono żadnych prób korekty pod kątem możliwych różnic między ośrodkami w odniesieniu do strategii i ambicji w zakresie profilaktyki wtórnej, mogących prowadzić do korelacji w obrębie ośrodków. Niektóre wyniki budzą wątpliwości, czy obserwowane powiązania rzeczywiście odzwierciedlają efekty wiarygodne pod względem biologicznym, czy są skutkiem błędu doboru próby, co wydaje się bardziej prawdopodobne. W tych retrospektywnych analizach dostępna była jedynie ograniczona ilość parametrów. Nie była ona dość duża, by umożliwić pełną korektę względem różnic w profilach ryzyka lub odzwierciedlenie rzeczywistych sytuacji po zawale mięśnia sercowego (np. w badaniu Macchia brak danych z wywiadu dotyczących palenia tytoniu, wskaźnika BMI/otyłości, wysiłku fizycznego). Zatem dane retrospektywne w tych badaniach nie pozwalają na właściwą korektę statystyczną w odniesieniu do czynników wprowadzających w błąd. Ze względu na te ograniczenia uważa się, że wyniki badań kohortowych nie umniejszają znaczenia wyników badań randomizowanych, o których mowa wyżej.

Badania nad wpływem produktów leczniczych zawierających estry etylowe kwasów omega-3 na arytmie przedsionkową i nadkomorową nie wykazały potwierdzonego klinicznie przeciwdziałania arytmii. W badaniu REDUCE-IT leczenie kwasem eikozapentaenowym w dawce 4 g na dobę wiązało się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa hospitalizacji z powodu migotania lub trzepotania przedsionków. Badania na pacjentach z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD) wykazały niespójne wyniki w zakresie skuteczności przeciwdziałania arytmii (Leaf i in.<sup>8</sup>, 2005; Brouwer i in.<sup>9</sup> 2006, Raitt i in.<sup>10</sup>, 2005; Weisman i in.<sup>11</sup>, 2017).

W świetle dostępnych danych CHMP uznał, że dowody przemawiające za dopuszczeniem kwasów omega-3 do stosowania w profilaktyce wtórnej po zawale mięśnia sercowego mają pewne ograniczenia metodologiczne i są słabe. Ich skuteczności w tym wskazaniu nie wykazano w późniejszych i solidniejszych badaniach klinicznych.

Należy również zauważyć, że w aktualnych wytycznych europejskich nie zaleca się już suplementacji kwasów omega-3 w tym wskazaniu.

---

<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'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.

<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

<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, McNulty J. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jun 15; 293(23): 2884-91.

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

Na wniosek Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), w dniu 10 października 2018 r. zwołano spotkanie SAG CVS. Na podstawie dostępnych wyników badań eksperci uznali, że nie widzą zastosowań dla produktów leczniczych zawierających kwasy omega-3 w dawce 1 g na dobę w profilaktyce wtórnej po zawale mięśnia sercowego, biorąc pod uwagę ustalenia dotyczące randomizowanych badań klinicznych (zwłaszcza badań OMEGA i GISSI-P), metaanalizy i retrospektywnych badań kohortowych.

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, we wspólnej ocenie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA ze stycznia 2017 r.) PRAC stwierdził, że nie pojawiły się żadne nowe zagrożenia bezpieczeństwa. W zasadzie można uznać, że profil bezpieczeństwa wydaje się dobrze opisany. Zgodnie z powyższym, w ostatniej wspólnej ocenie okresowych raportów o bezpieczeństwie dotyczących estrów etylowych kwasów omega-3 jako zidentyfikowane ryzyka uwzględniono „wydłużenie czasu krwawienia u pacjentów ze skazą krwotoczną lub otrzymujących leki przeciwzakrzepowe” oraz „zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych wymagające monitorowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby”. Wydłużenie czasu krwawienia może mieć istotne znaczenie u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, którzy w większości są objęci pojedynczą lub podwójną terapią przeciwplatekową oraz/lub zażywają leki przeciwzakrzepowe z powodu przebytego zawału mięśnia sercowego albo chorób towarzyszących.

Opierając się na wszystkich danych, jakie ukazały się po uzyskaniu pierwotnego zatwierdzenia, a także na poważnych ograniczeniach badania GISSI-P, CHMP stwierdził, że nie stwierdzono skuteczności w zakresie profilaktyki wtórnej chorób układu krążenia przy dawce 1 g na dobę, natomiast profil bezpieczeństwa estrów etylowych kwasów omega-3 nie uległ zmianie, dlatego też CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu nie jest już korzystny.

### **Procedura ponownej oceny**

Po przyjęciu opinii przez CHMP w grudniu 2018 r., wpłynął wniosek o ponowną ocenę, złożony przez podmioty MAH uczestniczące w procedurze, BASF AS (przedstawiciel Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A i Strides Arcoab International Limited) oraz ALFASIGMA S.p.A (w imieniu DOC Generici S.r.l., EG S.p.A., IBSA Farmaceutici ITALIA S.r.l., PFISER ITALIA S.r.l., SPA SOCIETTITI ANTIBIOTICI S.p.A.).

Podstawy do ponownego rozpatrzenia zostały przedstawione przez BASF AF i ALFASIGMA S.p.A, reprezentujące jedenaście MAH. W obu zgłoszeniach omówiono dostępne źródła danych oraz ich interpretację. Podmioty MAH nie zgodziły się z CHMP, że dowody na rzecz zatwierdzenia stosowania omega-3 w profilaktyce wtórnej po zawale serca były słabe i obciążone pewnymi ograniczeniami metodologicznymi, a ich skuteczność we wskazaniu nie została wykazana w kolejnych i bardziej solidnych badaniach klinicznych.

Podmioty MAH opisały wyniki różnych badań klinicznych potwierdzające korzystne działanie kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce wtórnej po zawale serca. W szczególności, badania GISSI-P i OMEGA, które uznano za najistotniejsze, zostały szeroko omówione przez podmioty MAH.

Ich zdaniem GISSI-P stanowi podstawę dowodów przemawiających za stosowaniem kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce wtórnej po zawale serca, jak również jest ważnym i solidnym badaniem. CHMP nadal uważa jednak, że wyniki badania GISSI-P są niejednoznaczne, ponieważ badanie ma kilka ograniczeń. Istotną wątpliwością dotyczącą tego badania jest fakt, że standard opieki w zakresie leczenia pacjentów po zawale serca uległ zmianie od czasu zakończenia GISSI-P, w szczególności w obszarze leczenia statynami, beta-blokerami i leczenia inwazyjnego. Kolejną obawą związaną z tym badaniem była jego otwartość i fakt, że grupa kontrolna nie otrzymała leczenia placebo. Zgodnie z obowiązującymi standardami analiza statystyczna i interpretacja nie były solidne. Uważa się, że badanie to miało skojarzone pierwszorzędowe punkty końcowe oraz hierarchiczne analizy

pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych. Badanie formalnie nie powiodło się, ponieważ w analizie pierwotnej jednego ze skojarzonych pierwszorzędowych punktów końcowych nie wykazano statystycznie istotnej różnicy. Wraz z każdą kolejną interpretacją dotyczącą pierwszorzędowych punktów końcowych należy kontrolować ich liczebność, co nie miało miejsca. W odniesieniu do badania GISSI-P nie stwierdzono żadnych nowych kwestii, z wyjątkiem oświadczenia podmiotów MAH, że analizy *post-hoc* w badaniu GISSI-P wykazały, że jednoczesne leczenie środkami przeciwzakrzepowymi, beta-blokerami, inhibitorami ACE i statynami nie zmienia korzyści terapeutycznych Omacor. Jednakże w odniesieniu do leczenia statynami, CHMP stwierdził, że osoby badane w tej analizie podgrupy nie odbywały optymalnego leczenia statynami. Co więcej, mimo że ta analiza *post-hoc* nie wykazała różnic w zakresie korzyści przy zastosowaniu towarzyszącego leczenia statynami lub bez niego, nie można wykluczyć potencjalnych różnic, ponieważ badanie było za słabe, aby je wykazać. Ta ostatnia obawa odnosi się również do analiz *post-hoc* u pacjentów stosujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze, beta-blokery lub inhibitory ACE, lub ich niestosujących. W związku z tym istotna wątpliwość związana z faktem poprawy standardu leczenia pacjentów po zawałe serca od czasu przeprowadzenia badania GISSI-P, w szczególności w obszarze leczenia statynami, beta-blokerami i inwazyjnego, jest aktualna. W tym sensie wyniki badania GISSI-P nie są zgodne z obecnym standardem, a zatem nie są zgodne z zatwierdzonym wskazaniem Omacor „jako uzupełnienie innego standardowego leczenia (np. statynami, przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, beta-blokerami, inhibitorami ACE)”.

W odniesieniu do badania OMEGA, CHMP uznał, że chociaż badanie można uznać za zbyt słabe, nie unieważnia to w całości wyników badania, zgodnie z SAG w dniu 19 marca 2019 r. Badanie OMEGA ma kilka mocnych stron w porównaniu z badaniem GISSI-P, np. podawanie leku podlegającego badaniu w ciągu kilku dni od zawału serca, metoda kontrolowanego placebo i podwójnie ślepej próby, optymalne leczenie podstawowe i badanie punktów końcowych. Nawiazanie podmiotów MAH do odpowiedniej wytycznej *„z uwzględnieniem tego, że badania kliniczne muszą być kontrolowane w perspektywie długoterminowej (zazwyczaj 12 miesięcy lub więcej), równoległe i najlepiej z podwójnie ślepa próbą”* jest prawidłowe. Jednak ignorując podwójnie ślepa próbę poprzez niezastosowanie innego leczenia jako porównania (jak w GISSI-P), nie uwzględnia się innej ważnej koncepcji w badaniach klinicznych, tj. wykorzystania (ślepego) komparatora w celu kontroli pozostałych skutków poza badanym środkiem, a od tej zasady powinno się odchodzić tylko wtedy, *„gdy jest to trudne lub niemożliwe do uniknięcia”* (wytyczna ICH E10 dotycząca wyboru grupy kontrolnej w badaniach klinicznych). Badanie OMEGA obejmowało ok. 2 000 pacjentów w obu grupach, a zgłoszono ponad 300 zdarzeń MACE, więcej w grupie omega-3 niż w grupie placebo OR 1,25 (0,96-1,52). Wąski przedział ufności nie obejmuje żadnych klinicznie istotnych korzyści. Całkowita śmiertelność była również wyższa liczbowo w grupie kwasów tłuszczowych omega-3 OR 1,25 (0,90-1,72). Pomimo braku mocy statystycznej dla szczególnego punktu końcowego *„nagły zgon sercowy”*, na podstawie tego badania można stwierdzić brak istotnych korzyści w statystycznie prawidłowy sposób, o czym świadczą wąskie przedziały ufności. Na podstawie tych wyników istnieje jedynie 2,5% szans, że względne zmniejszenie ryzyka dla MACE przekroczy 4%.

Chociaż CHMP uważa, że badania GISSI-P i OMEGA są najważniejsze dla oceny działania produktów zawierających omega-3 w obszarze profilaktyki wtórnej po zawałe serca, uznaje się, że randomizowane badania kliniczne (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) przeprowadzone w innych populacjach ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (np. ponowna rewaskularyzacja, dławica piersiowa, udar niedokrwienny) są równie istotne, ponieważ choroby sercowo-naczyniowe nadal uważa się za kontinuum. Ostry zespół wieńcowy (ACS) związany z typową chorobą niedokrwienną serca (miażdżyca) jest najczęstszą przyczyną zawału serca. Poza zawałem ACS wiąże się również z niestabilną dławicą. Ponadto, udar niedokrwienny jest również najczęściej wywoływany przez miażdżycę. Dlatego też, jeżeli kwasy tłuszczowe omega-3 są skuteczne w ograniczaniu dolegliwości sercowo-naczyniowych po zawałe, można spodziewać się wystąpienia korzystnego działania w innych populacjach ryzyka sercowo-

naczyniowego (np. ponowna rewaskularyzacja, dławica piersiowa, udar niedokrwienny). W związku z powyższym CHMP powtarza, że randomizowane badania kliniczne (RCT) prowadzone w innych populacjach ryzyka chorób sercowo-naczyniowych są istotne dla potwierdzenia skuteczności (GISSI-HF, mimo że są one na granicy i niejednoznaczne) lub nieskuteczności (ORIGIN i SU.FOL.OM3) kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce wtórnej chorób układu krążenia.

Niedawno opublikowane RCT (ASCEND, Bowman i in. 2018<sup>12</sup>, VITAL, Manson i in. 2019<sup>13</sup>, REDUCE-IT, Bhatt i in. 2019<sup>14</sup>) nie dostarczają dowodów na skuteczność podawania omega-3 (1 g na dobę) dla badanego wskazania. Badania ASCEND i VITAL nie wykazały wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na pierwszorzędowe lub drugorzędowe punkty końcowe układu sercowo-naczyniowego i jako takie zostały uznane za badania negatywne. Wyniki REDUCE-IT mają niewielkie znaczenie, ponieważ dawka dzienna była znacznie wyższa niż dawka dla badanego wskazania (4 g w porównaniu z 1 g), a substancją czynną był kwas eikozapentaenowy - silnie oczyszczony ester etylowy EPA, a nie mieszanina EPA i DHA. Ponadto populacja objęta badaniem REDUCE-IT nie jest porównywalna z populacją badania GISSI-P i badanym wskazaniem (pacjenci z historią zawału serca), ponieważ oprócz ustalonej choroby układu krążenia lub cukrzycy i innych czynników ryzyka pacjenci biorący udział w badaniu REDUCE-IT cierpieli również na hipertrójglicydemie (> 60% pacjentów miało poziom TG  $\geq$  200 mg/dL).

Uznaje się, że trzy badania retrospektywne (Poole i in. 2013, Greene i in. 2016, Macchia i in. 2013) mają wystarczająco duże populacje uczestników, u których stwierdzono ostry zawał serca, a badane kwasy tłuszczowe omega-3 są w odpowiedniej dawce 1 g na dobę, natomiast głównym punktem końcowym jest śmiertelność ogólna. Chociaż retrospektywne badania kohortowe wydają się potwierdzać wyniki badania GISSI-P, należy je interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę znane ograniczenia retrospektywnych badań kohortowych. Dotyczy to w szczególności błędu selekcji, ponieważ można przewidzieć, że kwasy tłuszczowe omega-3 zostaną przepisane pewnym pacjentom (niewymagającym natychmiastowego leczenia). Badanie statystycznego wpływu netto było niepełne lub nie zbadano go w ogóle. Ponadto zawsze będą występować błędy resztkowe. W związku z tym uznaje się, że badania te są jedynie wspomagające.

Przedstawione metaanalizy wykazały zarówno pozytywne, jak i negatywne skutki stosowania kwasów tłuszczowych omega-3 w odniesieniu do ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Badania zawarte w innej metaanalizie są zróżnicowane pod względem populacji badań (np. pacjenci z historią chorób układu krążenia lub bez nich), projektu badania (otwarte lub podwójnie ślepe), źródła kwasów tłuszczowych omega-3 (dieta lub leki), dawki i składu kwasów tłuszczowych omega-3. Bardziej odpowiednia byłaby metaanaliza z wykorzystaniem danych indywidualnych uczestników (IPD), z udziałem pacjentów po zawale serca i leczonych taką samą dawką, jak dla badanego wskazania (1 g). W związku z tym CHMP uważa, że ważność metaanaliz jest raczej ograniczona i że metaanalizy mogą być interpretowane jedynie jako wskazujące, ale nierozstrzygujące, w odniesieniu do potencjalnej skuteczności lub braku skuteczności kwasów tłuszczowych omega-3 w zmniejszaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W tym celu dostępne są dane RCT, obejmujące wystarczającą liczbę pacjentów i zapewniające wystarczającą dokładność w zakresie szacowania skuteczności leczenia.

<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 Friedenber, Claire Ridge, Vadim Bubes, Edward L. Giovannucci, Walter C. Willett, and Julie E. Buring, for the VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention 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

Wytyczne ESC/EAS stanowią zalecenia sformułowane przez różne organizacje w porozumieniu z grupami zadaniowymi, grupami ekspertów lub panelami konsensusowymi, w celu wspierania lekarzy przy wyborze najlepszej strategii dla poszczególnych pacjentów, z uwzględnieniem skutków dla zdrowia, jak również stosunku ryzyka do korzyści w przypadku określonych środków diagnostycznych lub leczniczych. Zalecenia zawarte w niniejszych wytycznych są zatem opracowywane po dokładnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie ich wejścia w życie. Ponieważ europejskie wytyczne nie zalecają produktów leczniczych zawierających kwas tłuszczowy omega-3, najwyraźniej uważa się, że poziom dowodów i siła rekomendacji kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, zarówno u pacjentów po zawale, jak i u pacjentów z innymi schorzeniami układu krążenia, są raczej niewielkie. Ponadto Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne stwierdza, że stosowanie suplementów diety zawierających kwas tłuszczowy omega-3 jest „rozsądne” dla pacjentów z przebytą chorobą wieńcową, np. po zawale, i wskazuje, że siła rekomendacji jest niska (rekomendacja klasy IIa/IIb). Jak stwierdzono powyżej, dostępne są dane RCT uwzględniające wystarczającą liczbę pacjentów i zapewniające wystarczającą dokładność w zakresie szacowania skutków leczenia.

W ramach podstaw do ponownego badania podmioty MAH zaproponowały zmianę wskazania do stosowania u pacjentów wysokiego ryzyka, tj. z cukrzycą typu 2, bez ostrej przeskórnej interwencji wieńcowej (PCI) po zawale, z gorszą funkcją skurczową ( $EF < 50\%$ ), ze znaną nietolerancją na jeden lub więcej zalecanych leków kardiologicznych. Biorąc pod uwagę, że grupy pacjentów wysokiego ryzyka, tj. z cukrzycą typu 2, bez ostrej przeskórnej interwencji wieńcowej (PCI) po zawale, z gorszą funkcją skurczową ( $EF < 50\%$ ) zostały wyznaczone na podstawie analiz podgrupy *post-hoc* przeprowadzonych w GISSI-P i że te określone grupy nie są leczone zgodnie z obecnym standardem, wyniki tych podgrup nie są reprezentatywne i dlatego nie uzasadniają proponowanego wskazania. Ponadto poziom dowodów w tych analizach podgrupy *post hoc* nie jest wysoki. W odniesieniu do grupy wysokiego ryzyka o znanej nietolerancji na jeden lub kilku zalecanych leków kardiologicznych nie ma dostępnych danych popierających lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w przypadku estrów etylowych kwasów omega-3 w porównaniu z innymi działaniami farmakologicznymi i nie ma dowodów na skuteczność Omacor w tej konkretnej populacji. W związku z tym CHMP nie może zaakceptować proponowanej zmiany wskazania.

Na wniosek podmiotów MAH, w dniu 19 marca 2019 r. zwołano drugie posiedzenie SAG CVS. Opinie Grupy były podzielone: większość ekspertów uważała, że poziom dowodów z GISSI-P wraz z wynikami OMEGA nie wspiera stosowania tych produktów w profilaktyce wtórnej po zawale serca, jako dodatku do obecnego standardu leczenia. Zauważyli, że takie leczenie nie jest zalecane w obecnych wytycznych profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Europejskie Towarzystwo Miażdżycy. Niektórzy eksperci w SAG uznali jednak, że w profilaktyce wtórnej po zawale serca można uwzględnić stosowanie produktów leczniczych zawierających kwasy omega-3. Reprezentant pacjentów uznał, że dostępność tych produktów jest istotna i nie należy ograniczać tego aspektu wyboru pacjentów, biorąc pod uwagę długą historię stosowania olejów rybnych w lekach uzupełniających oraz jako suplementy diety, zwłaszcza że nie ma dowodów na to, że suplementacja omega-3 jest szkodliwa. Eksperci zgodzili się, że nie ma oznak szkodliwości w odniesieniu do całości danych, ale można zakwestionować korzystne oddziaływanie omega-3.

Randomizowane badania kontrolowane uznano za najistotniejsze dla oceny skuteczności kwasów tłuszczowych omega-3, w szczególności dla wyników badań GISSI-P i OMEGA. Rejestrację Omacor oparto na badaniu GISSI-P, jednak wyniki badania GISSI-P uznaje się za dość słabe, ponieważ badanie to ma ograniczenia metodologiczne. Badanie OMEGA przeprowadzono u pacjentów z zatwierdzonym wskazaniem, tj. zawałem serca, i zastosowano u nich zatwierdzoną dawkę Omacor (1 g na dobę). Pomimo braku mocy statystycznej dla szczególnego punktu końcowego „nagły zgon sercowy” na podstawie tego badania można stwierdzić brak istotnych korzyści w statystycznie prawidłowy sposób,



o czym świadczą wąskie przedziały ufności. Skuteczność kwasów tłuszczowych omega-3 w podanym wskazaniu również nie została wykazana przez inne odpowiednie RCT w innych populacjach ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (np. ponowna rewaskularyzacja, dławica piersiowa, udar niedokrwienny), z uwzględnieniem badań ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND i VITAL. Wyniki opublikowanego niedawno badania REDUCE-IT mają niewielkie znaczenie, ponieważ dawka dzienna była znacznie wyższa niż dawka dla badanego wskazania (4 g w porównaniu z 1 g), a substancją czynną był kwas eikozapentaenowy - silnie oczyszczony ester etylowy EPA, a nie mieszanina EPA i DHA. Podsumowując, wszystkie dane nie potwierdzają skuteczności kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce po zawale serca, w tym u pacjentów wysokiego ryzyka.

### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozważył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dla estrów etylowych kwasów omega-3 – dla produktów leczniczych do stosowania doustnego w profilaktyce wtórnej po zawale mięśnia sercowego.
- CHMP uwzględnił całość danych przedstawionych w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających estry etylowe kwasów omega-3 w odniesieniu do ich stosowania w profilaktyce wtórnej po zawale serca. Obejmowały one odpowiedzi udzielone przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na piśmie i w trakcie składania wyjaśnień ustnych, a także wyniki konsultacji z Naukową Grupą Doradczą ds. Układu Sercowo-Naczyniowego w dniu 10 października 2018 r. CHMP wziął również pod uwagę podstawy przedstawione przez podmioty MAH jako baza ich wniosku o ponowne rozpatrzenie zalecenia CHMP, jak również opinie wydane w dniu 19 marca 2019 r. przez drugą Naukową Grupę Doradczą ds. Układu Sercowo-Naczyniowego.
- CHMP uznał, że nawet jeżeli uznaje się, iż badanie kliniczne GISSI-P stanowiło podstawę do pierwotnego zatwierdzenia wskazania profilaktyki wtórnej, w świetle nowszych danych i informacji uznaje się, że badanie to ma poważne ograniczenia, które budzą wątpliwości co do jego wyników. Do tych ograniczeń zalicza się projekt badania z otwartą próbą bez leku badanego w grupie kontrolnej, z małą skalą efektu, nietypową i nieoczekiwaną obserwacją działania na śmiertelne zdarzenia sercowo-naczyniowe tylko w przypadku braku jakiegokolwiek wpływu na zdarzenia inne niż śmiertelne oraz z małą dokładnością wyników. Ponadto mniej niż 5% pacjentów uwzględnionych w badaniu otrzymywało optymalne leczenie podstawowe przez cały czas trwania badania, co podważa uzyskane wyniki w kontekście aktualnych zaleceń dotyczących leczenia wtórnego.
- Postawiono hipotezę, że wyniki badania GISSI-P wynikają ze zmniejszonego ryzyka nagłego zgonu, potencjalnie opartego na przeciwdziałaniu arytmii przez omega-3. Ten potencjalny pozytywny wpływ na śmiertelność nie został powtórzony w kolejnych badaniach, a przeciwdziałania arytmii nie potwierdzono w badaniach klinicznych pacjentów z ICD.
- Badanie OMEGA (przeprowadzone w 2010 r. po wydaniu pierwotnego zatwierdzenia wskazania profilaktyki wtórnej) było dobrze prowadzonym badaniem z podwójnie ślełą próbą, obejmującym populację reprezentatywną dla aktualnie zatwierdzonego wskazania profilaktyki wtórnej, z uwzględnieniem stosowania standardu leczenia. Mimo, że częstość występowania nagłych zgonów może być zbyt niska, aby wyciągnąć z nich wiążące wnioski, OR dla MACE i całkowitej śmiertelności przekraczał odpowiednio 1,21 i 1,25, przy niższych CI ok. 1, nie wspierając działania w zatwierdzonym wskazaniu.

- Choć metaanalizy przeprowadzone przez Aunga i in. oraz ostatni przegląd Cochrane obejmują badania z produktami, dawkami i populacjami, które nie odzwierciedlają dokładnie zatwierdzonego wskazania profilaktyki wtórnej, wszystkie badania obejmują pacjentów z chorobami układu krążenia, w związku z czym uznaje się, że wyniki przemawiają za brakiem skuteczności.
- Choć wyniki przedstawionych retrospektywnych badań kohortowych wydają się zgodne z wynikami badania GISSI-P, mają ograniczenia metodologiczne uniemożliwiające wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, a w szczególności brak randomizacji, błąd selekcji i błąd resztkowy.
- W oparciu o całość danych, które pojawiły się po pierwotnym zatwierdzeniu, a także w oparciu o ograniczenia procesu GISSI-P, CHMP stwierdził, że nie stwierdza się skuteczności w zakresie profilaktyki wtórnej po zawale mięśnia sercowego przy dawce 1 g na dobę i, chociaż profil bezpieczeństwa estrów etylowych kwasów omega-3 nie uległ zmianie, CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu nie jest już korzystny.
- W związku z tym CHMP uznał, że należy usunąć wskazanie „Profilaktyka wtórna po zawale mięśnia sercowego” przy dawce 1 g na dobę z dodatkowymi zmianami następczymi w informacjach o produkcie.

#### **Opinia CHMP**

W rezultacie Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających estry etylowe kwasów omega-3 przeznaczonych do stosowania doustnego w profilaktyce wtórnej po zawale mięśnia sercowego nie jest pozytywny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, Komitet zaleca zmianę w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.