

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Läkemedel som innehåller omega-3-syraetylestrar har godkänts i de flesta av EU:s medlemsstater för sekundärprevention efter myokardinfarkt (hjärtinfarkt) och vid behandling av hypertriglyceridemi.

Det ursprungliga godkännandet av Omacor (EU:s referensläkemedel) var baserat på en öppen studie (GISSI-P) från 1999. I denna studie sågs en relativ riskreducering för ett av de två primära MACE-effektmåtten (dödsfall, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke) på 10 procent med en relativt låg precision (övre KI 0,99). Statistisk signifikans uppnåddes dock inte för det andra primära effektmåttet, som inbegrep kardiovaskulära dödsfall i stället för dödsfall oavsett orsak. Senare studier, däribland metaanalyser<sup>1,2,3</sup> har dock inte kunnat visa på en gynnsam effekt vid detta tillstånd. Mot bakgrund av nyligen genomförda kliniska prövningar fann den svenska nationella behöriga myndigheten att den kliniska nyttan med läkemedel innehållande omega-3-syraetylestrar som prevention efter hjärtinfarkt bör omprövas.

Omega-3-syraetylestrar är etylestrar bestående av långkedjiga fleromättade fettsyror som innehåller minst 85 procent eikosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA) och där förhållandet mellan EPA och DHA är 0,9 till 1,5. Dessa produkter innehåller 18–22 kolatomer och ett varierande antal dubbelbindningar, varav den första är i n-3-positionen. Omega-3-fettsyror kallas därför också n-3-fleromättade fettsyror (n-3 PUFA). De är essentiella fettsyror och måste intas genom kosten.

Behandlingseffekten av omega-3-fettsyror har förklarats med deras möjliga påverkan i eikosanoidbalansen, fettmetabolismen och cellmembranen. De hämmar även syntesen av VLDL (Very-Low-Density Lipoprotein) i levern, vilket sänker koncentrationerna av triglycerid.

## Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Det nuvarande godkännandet av produkter som innehåller omega-3-syraetylestrar och som används vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt bygger på resultaten av den GISSI-P-studie som gjordes 1999. I denna studie sågs en relativ riskreducering för ett av de två delade primära MACE-effektmåtten på 10 procent med relativt låg precision (övre KI 0,99), där det andra delade primära effektmåttet inte lyckades uppvisa ett signifikant resultat även om det var nära. Studien är behäftad med vissa metodologiska begränsningar: det rörde sig om en öppen studie där kontrollgruppen inte fick något studieläkemedel, vilket kan ha påverkat resultaten. Problemet understryks av att omega-3-syraetylestrar uppvisade en liten effekt jämfört med vitamin E-armen i samma prövning. Vitamin E anses inte vara gynnsamt vid profylax av kardiovaskulära händelser.

Dessutom kan det ifrågasättas om resultaten är relevanta inom ramen för nuvarande vårdstandard för hjärtinfarkt, eftersom denna har genomgått en omfattande utveckling sedan studien genomfördes, liksom sekundärprevention av hjärt- och kärlsjukdomar. I GISSI-P fick högst 5 procent av patienterna fettreducerande behandling under hela det första året. Även om användningen av statiner ökade under studien låg den på bara 28–29 procent vid månad 6 och på 44–46 procent vid månad 42. Betablockerare som är indicerade för de flesta patienter efter hjärtinfarkt gavs till bara 37–44 procent i GISSI-P-studien. Därför fick högst cirka 1/3 av de 11 324 randomiserade patienterna lämplig baslinjemedicinering någon gång under det första året och högst 5 procent under hela det första året. Slutsatsen är att nivån på GISSI-P-prövningens bevis till stöd för en gynnsam effekt av omega-3 vid

<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

sekundärprevention efter hjärtinfarkt vid dosen 1 g/dag är låg. Denna studie har vissa metodologiska begränsningar och resultaten bör tolkas med försiktighet.

I GISSI-P sågs en minskning av antalet plötsliga dödsfall i sekundära tvåvägsanalyser av händelser med dödlig utgång. Det primära målet i OMEGA-prövningen var att studera frekvensen av plötslig hjärtdöd, där en av de föreslagna verkningsmekanismerna (antiarytmisk) för Omega-3 i GISSI-P testades. OMEGA-prövningen var en stor prospektiv, dubbelblind, randomiserad studie med en högst representativ population för målpopulationen, inklusive användning av behandling enligt vårdstandard. Även om incidensen av plötsliga dödsfall kan ha varit för låg för att säkra slutsatser skulle ha kunnat dras, var chansförhållandet 1,25 (0,90–1,72) för total mortalitet och 1,21 för MACE (0,96–1,52), varför det anses osannolikt att en gynnsam effekt hade kunnat visas med en större prövning. Dessa resultat stöder därför inte antagandet om en gynnsam effekt som sekundärprevention efter hjärtinfarkt. Man har även menat att OMEGA-prövningen pågick under för kort tid (12 månader) för att gynnsamma effekter skulle kunna ses. Effekten i GISSI-P-prövningen var dock mest uttalad vid tidigare tidpunkter (< 12 månader) utan någon ökning därefter. OMEGA-prövningen byggde på en robustare och lämpligare utformning än GISSI-P. Den upprepade inte dessa fynd och visade inte på någon effekt vid denna indikation.

I andra prospektiva randomiserade prövningar som utförts efter det ursprungliga godkännandet (GISSI-HF, ORIGIN-studien och SU.FOL.OM3, som utfördes mellan 2003 och 2012) samt i metaanalyser (t.ex. av Aung et al. 2018<sup>4</sup>) kunde resultaten från GISSI-P-studien inte heller upprepas. Även om doser och populationer i dessa studier inte helt motsvarar den godkända indikationen vid sekundärprevention förekommer det patienter med kardiovaskulär sjukdom i samtliga studier, varför dessa studier är relevanta inom ramen för omega-3 som sekundärprevention efter hjärtinfarkt. Liksom i OMEGA-prövningen sågs en brist på effekt vid denna indikation. Om omega-3-syraetylestrar hade en relevant gynnsam antiarytmisk effekt, som det har påståtts, skulle den också ha varit relevant för de patientpopulationer som löper ökad risk för kardiovaskulära händelser och som ingår i dessa studier. Att detta inte var fallet kan betraktas som ett belägg för brist på effekt.

Resultaten av metaanalyserna av Aung et al. och den nyligen utförda Cochrane-granskningen betraktas som relevanta även om de innefattar prövningar med läkemedel, doser och populationer som inte exakt motsvarar den godkända indikationen för sekundärprevention, eftersom det i alla studier ingår patienter med kardiovaskulär sjukdom och de således ger belägg för brist på effekt.

CHMP granskade resultaten av de tre inlämnade kohortstudierna, vilka innefattade patienter som haft hjärtinfarkt och som tycks överensstämma med GISSI-P-studiens resultat. I två av studierna (Greene<sup>5</sup> och Macchia<sup>6</sup>) ingick ett stort antal patienter och i den senare av de två minskade den dokumenterade risken för mortalitet oavsett orsak med 37 procent (RR 0,63 KI 0,56–0,72). Dessa resultat bör dock tolkas med försiktighet. I alla dessa studier finns det en risk för snedvridna urval, vilket stöds av inlämnade baslinjedata. I den retrospektiva kohortstudien av Polle (2013)<sup>7</sup> omfattade t.ex. analysen endast 1 procent av patienterna som screenades efter hjärtinfarkt. Inga försök har gjorts för att justera för sannolika skillnader mellan centrumen vad gäller strategier och ambition för sekundärprevention, något som troligen skapar samband inom centrumen. Vissa av resultaten gör att

---

<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'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

det kan ifrågasättas om de iakttagna sambanden verkligen återger biologiskt troliga effekter eller i själva verket är följden av ett snedvridet urval. Endast en begränsad mängd parametrar var tillgängliga i dessa retrospektiva analyser. Dessa var inte tillräckligt omfattande för en fullständig justering av skillnader i riskprofiler eller för att återge situationer efter hjärtinfarkt i verkligheten (inga data om tidigare rökning, BMI/kraftig övervikt, fysisk träning rapporterades t.ex. i Macchia-studien). Retrospektiva data i dessa studier kunde därför inte användas för en lämplig statistisk justering för störande faktorer. På grund av dessa begränsningar anses inte kohortstudiernas resultat ges företräde framför resultaten av de tidigare nämnda randomiserade prövningarna.

I studier som undersökte effekten av läkemedel innehållande omega-3-syraetylestrar på förmaks- och kammararytmier har ingen kliniskt relevant antiarytmisk effekt påvisats. Behandling med ikosapentetyl 4 g/dag var i REDUCE-IT-prövningen förknippad med en ökad inläggning på sjukhus för förmaksflimmer eller -fladder. Studier på patienter med en implanterbar automatisk defibrillator (ICD) uppvisade icke överensstämmande resultat för antiarytmisk effekt (Leaf et al.<sup>8</sup>, 2005; Brouwer et al.<sup>9</sup> 2006, Raitt et al.<sup>10</sup>, 2005; Weisman et al.<sup>11</sup>, 2017).

Med tanke på alla tillgängliga uppgifter fann CHMP att beläggen som gav stöd åt godkännandet av omega-3 som sekundärprevention efter hjärtinfarkt led av vissa metodologiska begränsningar och var svaga. Effekten vid denna indikation påvisades inte i senare och robustare kliniska prövningar.

Det bör även noteras att omega-3-tillägg inte längre rekommenderas vid denna indikation i de aktuella europeiska riktlinjerna.

På CHMP:s begäran sammanträdde den vetenskapliga rådgivande gruppen för kardiovaskulära frågor (SAG CVS) den 10 oktober 2018. Baserat på resultaten av studier som finns tillgängliga idag såg inte experterna någon plats för behandling med Omega-3-innehållande läkemedel vid en dos på 1 g/dag för kardiovaskulär sekundärprevention efter hjärtinfarkt med tanke på övervägandena om randomiserade kontrollerade prövningar (särskilt OMEGA- och GISSI-P-studierna), metaanalysstudier och retrospektiva kohortstudier.

Vad gäller säkerheten fann PRAC i den senaste PSUSA-rapporten (januari 2017) att inga nya säkerhetsfrågor har tillkommit. I allmänhet kan den slutsatsen dras att säkerhetsprofilen förefaller väl karakteriserad. Som identifierade risker i den senaste PSUSA-rapporten för omega-3-syraetylestrar ingick, såsom diskuterats ovan, "ökad blödningstid hos patienter med hemorragisk diates eller som behandlas med antikoagulantia" och "ökade leverenzymnivåer som kräver övervakning hos leverpatienter". Den ökade blödningstiden kan vara relevant för patienter efter hjärtinfarkt, där de flesta får trombocytagerationshämmande behandling med en eller två aktiva substanser och/eller antikoagulantia efter hjärtinfarkt eller för associerade sjukdomar.

Efter att ha granskat alla data som har tillkommit efter det första godkännandet samt de allvarliga begränsningarna i GISSI-P-prövningen fann CHMP att effekt inte har fastställts för kardiovaskulär sekundärprevention vid dosen 1 g/dag. Och även om säkerhetsprofilen för omega-3-syraetylestrar är oförändrad fann CHMP att nytta-riskförhållandet vid denna indikation inte längre är gynnsamt.

---

<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

## Förnyad prövning

Efter att CHMP:s yttrande antagits i december 2018 mottogs en begäran om förnyad prövning från de innehavare av godkännande för försäljning som var inblandade i förfarandet, BASF AS (som företräder Mylan Hrvatska D.O.O, BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A och Strides Arcolab International Limited) och ALFASIGMA S.p.A (på uppdrag av 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.).

Skäl till förnyad prövning har lämnats in av BASF AF och ALFASIGMA S.p.A, som företräder elva innehavare av godkännande för försäljning. I båda inlämningarna diskuterades de tillgängliga datakällorna och deras tolkning. Innehavarna av godkännande för försäljning höll inte med CHMP om att beläggen till stöd för godkännandet av omega-3 som sekundärprevention efter hjärtinfarkt led av en del metodologiska begränsningar och var svaga och att effekten vid denna indikation inte påvisades i senare och robustare kliniska prövningar.

Innehavarna av godkännande för försäljning har beskrivit resultaten från olika randomiserade kontrollerade prövningar som stöder den gynnsamma effekten av omega-3 vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt. I synnerhet har innehavarna av godkännande för försäljning ingående diskuterat GISSI-P- och OMEGA-prövningarna, som betraktades som de mest relevanta.

Innehavarna av godkännande för försäljning ansåg att GISSI-P stod för huvuddelen av beläggen till fördel för användningen av omega-3-fettsyror vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt och att det är en giltig och robust studie. CHMP ansåg dock ändå att GISSI-P-prövningens resultat är svårbedömbara, eftersom studien har flera begränsningar. Det främsta problemet med denna studie är att vårdstandarden för behandling av hjärtinfarkt har utvecklats sedan GISSI-P-prövningens resultat, särskilt statinbehandling, behandling med betablockerare och invasiv behandling. Ett annat problem med studien var dess öppna utformning och att kontrollgruppen inte fick placebobehandling. Den statistiska analysen och tolkningen var inte robusta enligt aktuella normer. Studien anses ha haft ko-primära effektmått och hierarkiska primära och sekundära effektanalyser. Studien misslyckades formellt eftersom primäranalysen av ett av de ko-primära effektmåtten inte uppvisade någon statistiskt signifikant skillnad. Med alla andra tolkningar av de primära effektmåtten skulle multipliciteten ha kontrollerats, vilket inte var fallet. Vad gäller GISSI-P-prövningen har inga nya problem fastställts, med undantag för yttrandet från innehavarna av godkännande för försäljning om att *post-hoc*-analyser som utförts på GISSI-P visade att Omacors behandlingsnytta inte förändrades av samtidig behandling med trombocyttaggregationshämmande medel, betablockerare, ACE-hämmare och statiner. Vad gäller statinbehandling fann dock CHMP att patienterna i denna undergruppsanalys inte fick optimal statinbehandling. Även om denna *post-hoc*-analys inte visade på några skillnader i nytta med eller utan samtidig statinbehandling, kunde inga potentiella skillnader uteslutas eftersom studien var otillräcklig för att visa dessa skillnader. Det senare problemet gäller även *post-hoc*-analyser på patienter med eller utan trombocyttaggregationshämmande läkemedel, betablockerare eller ACE-hämmare. Det främsta problemet att vårdstandarden efter hjärtinfarkt har intensifierats sedan GISSI-P-studien, särskilt statinbehandling, behandling med betablockerare och PCI, kvarstår därför. Därmed överensstämmer inte GISSI-P-prövningens resultat med nuvarande vårdstandard och därför med den godkända indikationen för Omacor "som tillägg till annan standardbehandling (t.ex. statiner, trombocyttaggregationshämmande läkemedel, betablockerare, ACE-hämmare".

Vad gäller OMEGA-studien fann CHMP att prövningen kan anses vara otillräcklig men att detta inte helt tillbakavisar studieresultaten, i linje med den vetenskapliga rådgivande gruppen den 19 mars 2019. OMEGA-studien har flera fördelar jämfört med GISSI-P-studien, t.ex. tillförsel av studieläkemedlet inom ett fåtal dagar efter en hjärtinfarkt, en placebokontrollerad dubbelblinddesign, optimal baslinjebehandling och undersökta effektmått. Citatet som innehavarna av godkännande för försäljning hämtat från den relevanta riktlinjen, "*ingående kliniska prövningar måste vara långsiktigt kontrollerade*

(oftast minst 12 månader), parallella och företrädesvis dubbelblinda", är korrekt. Ignorerar man däremot från dubbelblindning genom ingen behandling som jämförelseläkemedel (som i GISSI-P) bortser man från ett annat viktigt begrepp i kliniska prövningar, dvs. användningen av ett (blindat) jämförelseläkemedel för att kontrollera andra effekter än det undersökta läkemedlet. Att avvika från denna princip bör endast vara nödvändigt eller lämpligt "när det är svårt eller omöjligt att undvika" (ICH E10-riktlinjen om val av kontrollgrupp i kliniska prövningar). I OMEGA-studien deltog nästan 2 000 patienter i båda armarna och rapporterades över 300 MACE-händelser, fler i omega-3-gruppen än i placebogruppen, med chansförhållandet 1,25 (0,96-1,52). Det smala konfidensintervallet utesluter alla kliniskt relevanta gynnsamma effekter. Total mortalitet var också numeriskt högre i omega-3-fettsyregruppen, med chansförhållandet 1,25 (0,90-1,72). Trots bristen på statistisk styrka för det specifika effektmåttet "plötslig hjärtdöd" kan bristen på betydande nytta utläsas från denna prövning på ett statistiskt giltigt sätt, vilket framgår av de smala konfidensintervallen. Baserat på resultaten är chansen att den relativa riskreduceringen för MACE överstiger 4 procent bara 2,5 procent.

Även om CHMP finner att GISSI-P- och OMEGA-prövningarna är de mest relevanta för utvärdering av effekten av omega-3-innehållande läkemedel vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt, erkänns det även att randomiserade kontrollerade prövningar (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) utförda i andra kardiovaskulära riskpopulationer (t.ex. koronar revaskularisering, angina pectoris, ischemisk stroke) också är relevanta, eftersom kardiovaskulär sjukdom fortfarande uppfattas som en sammanhängande enhet. Akut koronarsyndrom förknippat med typisk kranskärslsjukdom (ateroskleros) är den vanligaste orsaken till hjärtinfarkt. Förutom att vara förknippat med hjärtinfarkt är akut koronarsyndrom också förknippat med instabil angina. Vidare orsakas ischemisk stroke även oftast av ateroskleros. Om omega-3-fettsyror därför är effektiva när det gäller att minska kardiovaskulära händelser efter en hjärtinfarkt kan kardiovaskulära fördelar i andra kardiovaskulära riskpopulationer (t.ex. koronar revaskularisering, angina pectoris, ischemisk stroke) förväntas. Baserat på detta upprepar CHMP att randomiserade kontrollerade prövningar som utförts i andra kardiovaskulära riskpopulationer är relevanta som stöd åt effekten (GISSI-HF, även om ett gränsfall och svårbedömbart) eller brist på effekt (ORIGIN och SU.FOL.OM3) för omega-3-fettsyror vid sekundärprevention av kardiovaskulär sjukdom.

Nyligen publicerade randomiserade kontrollerade prövningar (ASCEND av Bowman et al. 2018<sup>12</sup>, VITAL av Manson et al. 2019<sup>13</sup>, REDUCE-IT av Bhatt et al. 2019<sup>14</sup>) ger inga belegg för effekten av omega-3-administrering (1 g per dag) vid den granskade indikationen. ASCEND- och VITAL-studierna visade inte på någon effekt av omega-3-fettsyror på de primära eller sekundära kardiovaskulära effektmåtten och betraktades som sådana som negativa studier. Resultaten från REDUCE-IT-studieresultaten är av begränsad relevans eftersom den dagliga dosen var mycket högre än dosen vid den granskade indikationen (4 g mot 1 g) och eftersom den aktiva substansen var ikosapent-etyl, en höggradigt renad EPA-etyler, istället för en blandning av EPA och DHA. Vidare är inte populationen i REDUCE-IT-prövningen jämförbar med populationen i GISSI-P-prövningen och den granskade indikationen (patienter med tidigare hjärtinfarkt), eftersom patienterna i REDUCE-IT-prövningen, utöver fastställd kardiovaskulär sjukdom eller diabetes och andra riskfaktorer, led av hypertriglyceridemi (> 60 procent av patienterna hade TG-nivåer  $\geq$  200 mg/dl).

---

<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

De tre retrospektiva studierna (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) anses ha tillräckligt stora populationer av patienter som diagnostiserats med akut hjärtinfarkt. I dessa studerades omega-3-fettsyror vid den relevanta dosen 1 g per dag, med mortalitet oavsett orsak som huvudeffektmått. Men även om de retrospektiva kohortstudierna förefaller bekräfta GISSI-P-studiens resultat ska de dock tolkas med försiktighet på grund av de kända begränsningarna vid retrospektiva kohortstudier. Snedvridna urval är särskilt oroväckande, eftersom omega-3-fettsyror mycket väl kan skrivas ut till vissa patienter (som inte är i omedelbart behov av strikt behandling). Matchningen av benägenhetspoäng (propensity score) var ofullständig eller inte ens påbörjad. Vidare kommer resterande snedvridning alltid att finnas. Därför betraktas dessa studier bara som understödande.

De inlämnade metaanalyserna visade att behandling med omega-3-fettsyror påverkade risken för kardiovaskulära händelser både positivt och negativt. Studierna i de olika metaanalyserna är heterogena vad gäller studiepopulation (t.ex. patienter med eller utan tidigare kardiovaskulär sjukdom), studieutformning (öppen eller dubbelblind), källa till intag av omega-3-fettsyra (kost eller medicinska åtgärder), omega-3-fettsyrans dos och sammansättning. Det hade varit lämpligare med en metaanalys med hjälp av data från enskilda deltagare (IPD, individual participant data) där patienter med tidigare hjärtinfarkt valdes ut och behandlades med samma dos som vid den granskade indikationen (1 g). Därför anser CHMP att metaanalysernas validitet är tämligen begränsad och att metaanalyserna bara kan tolkas som indikativa, och inte slutgiltiga, för omega-3-fettsyrornas potentiella effekt eller brist på effekt när det gäller att minska risken för kardiovaskulära händelser. För detta finns det data över randomiserade kontrollerade prövningar där tillräckligt många patienter ingick och som ledde till tillräckligt precisa uppskattningar av behandlingseffekt.

ESC/EAS-riktlinjer är rekommendationer som ges av olika sammanslutningar i samråd med arbetsgrupper, expertgrupper eller konsensuspaneler, som ska bistå läkarna i deras val av de bästa strategierna för att hantera en enskild patient med en viss sjukdom. Härvid beaktas påverkan på resultat liksom nytta-riskförhållandet för särskilda diagnostiska eller terapeutiska åtgärder. Rekommendationerna i dessa riktlinjer tas därför fram efter noggranna överväganden av den vetenskapliga och medicinska kunskapen och de belegg som finns att tillgå vid tiden för ikraftträdandet. De europeiska riktlinjerna rekommenderar inte läkemedel med omega-3-fettsyror. Det är därför tydligt att bevisnivån och styrkan i rekommendationen för omega-3-fettsyror vid prevention av kardiovaskulära händelser hos både patienter efter hjärtinfarkt och hos patienter med andra kardiovaskulära tillstånd anses vara tämligen svaga. Vidare anger American Heart Association att användningen av tillskott av omega-3-fettsyror är "rimlig" för patienter med vanlig hjärtsjukdom såsom hjärtinfarkt, vilket tyder på att styrkan i rekommendationen är svag (klass IIa/IIb-rekommendation). Som nämnts ovan finns det data över randomiserade kontrollerade prövningar som innefattar tillräckligt många patienter och lett till tillräckligt precisa uppskattningar av behandlingseffekt.

Som del av sina skäl till förnyad prövning föreslog innehavarna av godkännande för försäljning en modifiering av indikationen för användning hos högriskpatienter, dvs. typ 2-diabetes, ingen akut PCI efter hjärtinfarkt, nedsatt systolisk funktion (EF < 50 procent), känd intolerans mot minst ett kardiovaskulärt läkemedel som rekommenderas enligt riktlinjerna. Eftersom högriskgrupperna av patienter med typ 2-diabetes, patienter utan akut PCI efter hjärtinfarkt samt patienter med nedsatt systolisk funktion (EF < 50 procent) har identifierats utifrån efterhandsanalyser i undergrupper som utförts på GISSI-P, och eftersom dessa specifika grupper inte behandlas enligt nuvarande vårdstandard, är inte resultaten från dessa undergrupper representativa och stöder därför inte den föreslagna indikationen. Bevisnivån i dessa efterhandsanalyser i undergrupper är dessutom inte stark. Vad gäller högriskgruppen känd intolerans mot minst ett kardiovaskulärt läkemedel som rekommenderas enligt riktlinjerna finns det inga data som stöder en bättre följsamhet till omega-3-syraetylestrar jämfört med andra farmakologiska åtgärder. Vidare saknas det belegg för Omacor

effekt i denna specifika population. Därför kan inte den föreslagna modifieringen av indikationen godtas av CHMP.

På begäran av innehavarna av godkännande för försäljning sammanträdde en andra vetenskaplig rådgivande grupp för kardiovaskulära frågor (SAG CVS) den 19 mars 2019. Gruppens uppfattning var delad: de flesta experter menade att bevisnivån från GISSI-P tillsammans med resultaten från OMEGA inte stöder dessa läkemedels användning vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt som tillägg till nuvarande vårdstandard. De noterade att denna behandling inte rekommenderas i de aktuella riktlinjerna för prevention av hjärt- och kärlsjukdomar från European Society of Cardiology och European Atherosclerosis Society. Vissa experter i den vetenskapliga rådgivande gruppen såg dock en plats för omega-3-innehållande läkemedel i behandlingen vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt. Med tanke på den långa tid som fiskolja använts i tilläggsbehandling och som kosttillskott fann patientrepresentanten det värdefullt att hålla dessa läkemedel tillgängliga och inte försvåra den delen av patienternas val, särskilt eftersom det inte finns några belägg för skada med omega-3-tillskott. Experterna enades om att det inte finns några tecken på skada i de samlade uppgifterna, men att den gynnsamma effekten av omega-3-tillskott kan ifrågasättas.

De randomiserade kontrollerade prövningarna ansågs vara mest relevanta vid utvärdering av omega-3-fettsyrornas effekt, i synnerhet resultaten av GISSI-P- och OMEGA-prövningarna. Registreringen av Omacor byggde på GISSI-P-studien, även om GISSI-P-prövningens resultat betraktas som tämligen svaga eftersom studien har metodologiska begränsningar. OMEGA-prövningen utfördes på patienter med den godkända indikationen, dvs. hjärtinfarkt och användning av den godkända dosen av Omacor (1 g/dag). Trots bristen på statistisk styrka för det specifika effektmåttet "plötslig hjärtdöd" kan bristen på betydande nytta utläsas från denna prövning på ett statistiskt giltigt sätt, vilket framgår av de smala konfidensintervallen. Omega-3-fettsyrornas effekt vid den sökta indikationen har heller inte påvisats av andra relevanta randomiserade kontrollerade prövningar som utförts i andra kardiovaskulära riskpopulationer (t.ex. koronar revaskularisering, angina pectoris, ischemisk stroke), inräknat ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND och VITAL. Resultaten från den nyligen publicerade RECUCET-IT-prövningen är av begränsad relevans eftersom den dagliga dosen var mycket högre än dosen vid den granskade indikationen (4 g mot 1 g) och eftersom den aktiva substansen var ikosapent-etyl, en högradigt renad EPA-etylester, istället för en blandning av EPA och DHA. Slutsatsen är att de samlade uppgifterna inte stöder effekten av omega-3-fettsyror vid prevention av hjärtinfarkt, inräknat hos högriskpatienter.

### **Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel**

Skälen är följande:

- Kommittén för humanläkemedel (CHMP) har övervägt förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel som innehåller omega-3-syraetylestrar för oral användning vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt.
- CHMP har övervägt samtliga data som lämnats in för läkemedel som innehåller omega-3-syraetylestrar vad gäller deras användning vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning inlämnat skriftligen och vid en muntlig förklaring, liksom resultatet av samrådet med den kardiovaskulära vetenskapliga rådgivande gruppen den 10 oktober 2018. CHMP beaktade även de skäl som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in som grund för sin begäran om förnyad prövning av CHMP:s rekommendation samt synpunkterna från en andra kardiovaskulär vetenskaplig rådgivande grupp från den 19 mars 2019.
- Även om det är känt att den kliniska GISSI-P-prövningen låg till grund för det första godkännandet för indikationen sekundärprevention, fann CHMP mot bakgrund av färskare data



och information att studien har vissa allvarliga begränsningar som gör att resultaten kan ifrågasättas. I dessa begränsningar ingår den öppna studieutformningen utan något studieläkemedel i kontrollarmen, den begränsade storleken på effekten, den ovanliga och oväntade observationen av en effekt på kardiovaskulära händelser med dödlig utgång endast i frånvaro av effekt på händelser utan dödlig utgång samt resultatens låga precision. Dessutom fick mindre än 5 procent av patienterna i studien optimal baslinjebehandling under hela studietiden, vilket väcker tvivel om resultaten mot bakgrund av nuvarande rekommendationer för sekundär behandling.

- Man har framlagt hypotesen att resultaten av GISSI-P-prövningen drevs av en minskad risk för plötslig död, som potentiellt bygger på en antiarytmisk effekt av omega-3. Denna potentiellt positiva effekt på dödligheten har inte upprepats i efterföljande prövningar, och den antiarytmiska effekten har inte bekräftats i prövningar där patienter med implanterbar automatisk defibrillator undersöktes.
- OMEGA-prövningen (utförd år 2010 efter det första godkännandet för indikationen sekundärprevention) var en väl utförd dubbelblind prövning som utvärderade en population som var mycket representativ för den för närvarande godkända indikationen sekundärprevention, och behandling enligt vårdstandard tillämpades. Trots att incidensen av plötsliga dödsfall kan ha varit för låg för att möjliggöra säkra slutsatser låg chansförhållandet för MACE och total mortalitet på över 1,21 respektive 1,25, där det lägre KI på nästan 1 inte ger stöd åt en effekt vid den godkända indikationen.
- Även om det i metaanalyserna av Aung et al. och den aktuella Cochrane-granskningen ingår prövningar med läkemedel, doser och populationer som inte exakt motsvarar den godkända indikationen sekundärprevention, så ingår det patienter med kardiovaskulär sjukdom i alla studier, varför resultaten anses ge belägg för brist på effekt.
- Medan resultaten av de inlämnade retrospektiva kohortstudierna verkade överensstämma med resultaten av GISSI-P-studien, uppvisade de metodologiska begränsningar som hindrar definitiva slutsatser, särskilt avsaknad av randomisering, urvalsfel och störande faktorer i form av restmängder.
- Efter att ha granskat alla data som har tillkommit efter det första godkännandet liksom begränsningarna i GISSI-P-prövningen fann CHMP att effekt inte har fastställts vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt vid dosen 1 g/dag. Och även om säkerhetsprofilen för omega-3-syraetylestrar är oförändrad fann CHMP att nytta-riskförhållandet vid denna indikation inte längre är gynnsamt.
- Till följd av detta fann CHMP att indikationen "sekundärprevention efter hjärtinfarkt" vid dosen 1 g/dag bör tas bort, med ytterligare efterföljande ändringar i produktinformationen.

### **CHMP:s yttrande**

Som en följd av detta finner kommittén att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller omega-3-syraetylestrar för oral användning vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt inte är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför kommittén ändring av godkännandena för försäljning.