

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
2 octobre 2013**

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 29 mai 2013
a fait l'objet d'une audition le 2 octobre 2013*

OMACOR, capsule molle**B/ 28 (CIP : 34009 357 025 8 6)**

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	Esther éthylique d'omega 3
Code ATC	C10AX06 (Hypocholestérolémiants, hypotriglycéridémeints)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Direction Générale de la Santé, conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) »

SMR	SMR insuffisant
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
Recommandations	Sans objet

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 02/10/1995 Pays membre rapporteur : Royaume-Uni
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	2012 C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX06 oméga 3

02 CONTEXTE

Par un courrier en date du 26 juin 2012 la Direction Générale de la Santé a saisi la Commission de la Transparence afin qu'elle réévalue la spécialité OMACOR dans son indication « Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) », considérant notamment :

- d'une part les résultats d'une étude demandée par le CEPS en janvier 2005, dont l'objectif était de vérifier, en situation réelle, l'impact d'OMACOR sur la santé des patients notamment en termes de mortalité, déposés auprès de l'unité méthodologie et études post-inscription de la HAS,
- d'autre part, les publications récentes relatives à l'efficacité d'OMACOR en prévention secondaire.

En conséquence, une réévaluation de cette spécialité a été réalisée par la Commission en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Post-infarctus du myocarde : Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

Hypertriglycéridémies : Hypertriglycéridémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate :

- Type IV en monothérapie.
- Type IIb/III en association avec les statines, lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant. »

04 POSOLOGIE

« Post-infarctus du myocarde : 1 capsule molle par jour. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ont un risque de récurrence et de décès prématuré élevé ; chez ces patients, le risque de récurrence à un an atteint 8 à 10%.

La prévention secondaire de l'IDM repose sur une prise en charge globale associant :

- Des mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, pratique d'une activité physique et régime lorsque le BMI ≥ 30 kg/m² et que la circonférence abdominale est supérieure à 102/88 cm (homme/femme)),
- La prise en charge des facteurs de risque associés (Diabète : HbA1c < 6,5%, HTA : PA < 140/90 mmHg, dyslipidémies : LDL-c < 1g/l).

Traitements médicamenteux :

En prévention secondaire de l'IDM, il est recommandé d'associer :

- un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique 75 à 100 mg/j ou clopidogrel 75 mg/jour),
- un bêtabloquant,
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine si intolérance aux IEC),
- une statine.

Chez la majorité des patients prévention secondaire de l'IDM, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation de l'association des quatre thérapeutiques de prévention secondaire ayant démontré un bénéfice en morbi-mortalité (antiagrégants plaquettaires, bêtabloquant, IEC ou ARAII, statines).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

OMACOR est un traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

Il existe une spécialité à base d'oméga 3 : YSOMEGA (Pierre Fabre médicament) indiquée dans « les hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez les patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate » (spécialité non remboursable).

06.2 Autres technologies de santé

Après un infarctus du myocarde, une revascularisation coronarienne peut s'avérer nécessaire chez certains patients.

06.3 Autres comparateurs disponibles

Les oméga 3 sont disponibles sous forme de compléments alimentaires et dans des préparations alimentaires (margarine, huile....).

► Conclusion

Les comparateurs le plus pertinents sont l'YSOMEGA, autre spécialité à base d'oméga-3 utilisée comme traitement adjuvant mais non remboursable, et les compléments et préparations alimentaires contenant des oméga-3.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Post-infarctus du myocarde: traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence	Hypertriglycémidémies : - endogènes en complément d'un régime dont la prescription seule s'est avérée insuffisante -type IV : en monothérapie - type IIb/III : en association avec les statines lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant
Allemagne	oui	oui
Autriche	oui	non
Espagne	non	oui
Estonie	oui	non
France	oui	non
Italie	oui	oui
Lettonie	oui	non
Grèce	oui	oui
Roumanie	oui	non
Royaume Uni	oui	oui
USA	non	oui

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis d'inscription : 24 avril 2002

Indications	Hypertriglycémidémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez les patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate.
SMR	<p>Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)</p> <p>Hypertriglycémidémie : Niveau de SMR : insuffisant</p> <p>Prévention secondaire : Le niveau de service médical rendu par OMACOR capsule comme traitement adjuvant en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) est important dans la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.</p>
ASMR	Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde : l'amélioration du service médical rendu est modérée (de niveau III) en termes d'efficacité thérapeutique, compte tenu de la faible réduction de la mortalité observée et de sa place dans la stratégie thérapeutique.

Avis de renouvellement d'inscription : 21 octobre 2009

Indication	Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).
SMR	Le service médical rendu par OMACOR comme traitement adjuvant en prévention de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence reste important. La Commission précise que ce service médical rendu sera réévalué dans 2 ans au regard des résultats de l'étude post-inscription actuellement en cours.
ASMR	Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Les nouvelles données versées au dossier sont :

- 6 méta-analyses aux résultats contradictoires, ayant étudié l'intérêt des oméga-3 en termes de prévention cardiovasculaire,
- une étude clinique randomisée : OMEGA¹,
- deux études de cohortes rétrospective réalisée chez des patients en post-IDM avec ou sans diabète de type II (Poole 2013² et Macchia 2013³),
- une étude post-inscription, l'étude EOLE,
- des analyses en sous-groupes en fonction des thérapeutiques de prévention secondaire associée aux oméga 3 ont été réalisées sur les données de l'étude GISSI-Prevenzione (étude initiale du dossier d'AMM). Compte tenu de leur méthodologie (analyse en sous-groupe *a posteriori*), ces analyses ne seront pas détaillées dans cet avis.

Les données issues de notre recherche bibliographique sont présentées dans le paragraphe 9.1.5.

Par ailleurs, un rappel des données précédemment incluses dans les avis de la Commission est repris dans le paragraphe 9.1.6.

¹ Rauch et al. OMEGA, a randomized placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. Clinical trial registration 2010 ;122 : 2152-9.

² Poole CD et al. Omega-3 fatty acids and mortality outcomes in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective match cohort study. Clinical Therapeutics January 2013 :40-51.

³ Macchia et al. 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 May 2013.

9.1.1 Méta-analyses

Etude	Critères d'inclusion / population	Nb d'études / Effectifs	Traitements	Critère d'évaluation	Résultats
Delgado-Lista⁴ et al. 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes - ECR publiés jusqu'à janvier 2012 - Durée > 6 mois - Critères de jugement des études : mortalité totale et un des ECV suivants mortalité CV, IDM, angor, revascularisation, AVC DVG 	21 ECR inclus, N = 45 285	Omega 3 compléments alimentaires ou médicaments	<p><u>Principal</u> : ECV (AVC, événements coronaires, IDM, angor, pathologie de membres inférieurs, décès CV)</p> <p>Secondaire : mortalité totale, mortalité CV, événements coronaires</p>	<p><u>Critère principal</u> :</p> <p>ECV : OR 0,90 [0,85 ; 0,96], p=0,001 (dans une population hétérogène : patient avec un défibrillateur automatique, prévention 1^{ère} ou prévention 2^{ème} des ECV)</p> <p><u>Critères secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortalité toutes causes : OR 0,95 [0,89 ; 1,02] NS - décès CV : OR 0,91 [0,83 ; 0,99], p=0,03 - événements coronaires : OR 0,82 [0,75 ; 0,90] p<0,001
Rizos⁵ et al. 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes - ECR publiés jusqu'à août 2012 - Critères de jugement des études : mortalité totale, décès CV, mort subite, IDM, AVC. 	20 ECR inclus, N = 68 680	Omega 3 compléments alimentaires ou médicaments	<p><u>Principal</u> : ECV</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortalité totale, - décès CV - mort subite - IDM non fatal - AVC 	<p><u>Critère principal</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortalité totale : RR 0,96 [0,91 ; 1,02], NS - décès CV : RR 0,91 [0,85 ; 0,98], S (NS si retrait des essais randomisés en ouvert) - mort subite : RR 0,87 [0,75 ; 1,01], NS - IDM non fatal : RR 0,89 [0,76 ; 1,04], NS - AVC : RR 1,05 [0,93 ; 1,18], NS
Kwak⁶ et al. 2012	<ul style="list-style-type: none"> - patients adultes avec antécédents CV (PII) - ECR en aveugle publiés entre 1976 et 2011 - Durée de TTT par omega-3 ≥1 an, - Critères de jugement : angor, ECV, mort subite, décès CV ou toutes causes, IC, AVC ou IDM. 	14 ECR inclus N = 20 485	Omega 3 compléments alimentaires ou médicaments Dose oméga-3 : 0,4 à 4,8 g/jour (EPA ou DHA)	<p><u>Principal</u> : ECV (angor, mort subite, décès CV, IC, AIT, AVC, IDM fatal ou non, maladie vasculaire périphérique, interventions CV)</p>	<p><u>Critère principal</u> :</p> <p>ECV : RR 0,99 [0,89 ; 1,09] NS</p>
Chen⁷ et al. 2011	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes avec antécédents CV (PII) - ECR publiés jusqu'à décembre 2010 - Durée > 6 mois - Critères de jugement des études : mort subite incluse 	10 ECR inclus, N = 33 429	Omega 3 compléments alimentaires ou médicaments	<p><u>Principal</u> : Mort subite</p> <p>Secondaire : Décès CV, Mortalité totale</p>	<p><u>Critère principal</u> :</p> <p>Mort subite : RR 0,86 [0,76 ; 0,96], S (NS dans les études conformes aux recommandations actuelles)</p> <p><u>Critères secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès CV : RR 0,81 (0,69 ; 0,95), S (NS, dans études conformes aux recommandations actuelles) - Mortalité totale : RR 0,89 [0,79 ; 1,01] NS

⁴ Delgado-Lista et al. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease : a systematic review. British Journal of Nutrition 2012 ;107 :S201-S213.

⁵ Rizos et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American Medical Association 2012 ;308(10) :1024-33

⁶ Kwag et al. Efficacy of Omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease. Archives of Internal Medicine 2012 ;172 :686-94.

⁷ Chen et al. Effects of omega-3 fatty acid for sudden death prevention in patients with cardiovascular disease: a contemporary meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Drugs Ther 2011;25:259-65.

Etude	Critères d'inclusion / population	Nombre d'étude / Effectifs	Traitements	Critère d'évaluation	Résultats
Filion⁸ et al. 2010	<ul style="list-style-type: none"> - Patients à risque CV avec maladie CV ou diabète, - ECR publiés entre janvier 1966 et septembre 2008 - Critères de jugement des études, au moins un des deux critères suivants : mortalité totale ou resténose d'artère coronaire après angioplastie 	29 ECR inclus N=34 501	Omega 3 compléments alimentaires ou médicaments	<u>Principaux :</u> Mortalité totale Resténose	<u>Critères principaux :</u> - Mortalité totale : RR 0,88 [0,64 ; 1,03], NS - Resténose : RR 0,89 [0,72 ; 1,05], NS
Leon⁹ et al. 2008	<ul style="list-style-type: none"> - ECR publiés entre 1966 et se2006 - Critères de jugement des études : troubles du rythme et mortalité 	12 ECR inclus	Omega 3 compléments alimentaires ou médicaments	<u>Principaux :</u> Trouble du rythme (implantation de défibrillateur) Mort subite	<u>Critères principaux :</u> - Trouble du rythme : OR 0,90 [0,55 ; 1,46], NS - Mort subite : RR 0,81 [0,52 ; 1,25], NS

PII : prévention secondaire, CV : cardiovasculaire, ECR : essai clinique randomisé, MCV : maladie cardiovasculaire, ECV : événements cardiovasculaires, IC : insuffisance cardiaque, EPA : eicosapentaenoic, DHA : docosahexaenoic, DVG : dysfonction ventriculaire gauche.

⁸ Filion et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: meta-analysis of randomized controlled trials. BMC cardiovascular Disorders 2010;10:24.

⁹ Leon et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. BMJ 2008;337:a2931.

9.1.2 Etude clinique randomisée : Etude OMEGA¹

Méthode : étude allemande comparative oméga-3 versus contrôle en association aux traitements standards recommandés, randomisée en double-aveugle, réalisée chez 3 804 patients avec antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) datant de 3 à 14 jours et suivi pendant 12 mois.

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans, hospitalisés après la survenue d'un infarctus du myocarde.

Traitements :

Oméga-3 (gélule de 1 g), n= 1 919

Contrôle (gélule d'huile d'olive de 1 g), n= 1 885

Critère principal d'évaluation : pourcentage de mort subite au cours des 12 mois de suivi.

** décès inattendu d'origine cardiaque survenant dans l'heure suivant l'apparition des premiers symptômes ou au cours de la nuit si pas de témoin ou décès dans les 3 semaines suivant un arrêt cardiaque réanimé.*

Critères secondaires d'évaluation :

- Mortalité toutes causes
- Evénements cardiovasculaire et cérébrovasculaires majeurs (IDM, AVC et décès toutes causes) (MACCE).

RESULTATS :

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables.

Les traitements de prévention secondaire présents à la sortie de l'hôpital étaient : aspirine (95%), statine (94%), bêta-bloquant (94%) et IEC (83%).

Après un suivi de 12 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de pourcentage de **mort subite** : 1,5% (28/1 919) des patients du groupe oméga-3 versus 1,5% (29/1 885) des patients dans le groupe contrôle, **RR : 0,95 [0,56 ; 1,60] NS**.

Sur les critères secondaires :

- aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de **décès toutes causes** : 4,6% (88/1919) des patients du groupe oméga-3 versus 3,7% (70/1885) des patients dans le groupe contrôle, **RR : 1,25 [0,90 ; 1,72] NS**.
- aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur la survenue de **MACCE** : 10,4% (182/1752) des patients du groupe oméga-3 versus 8,8% (149/1701) des patients dans le groupe contrôle, **RR : 1,21 [0,96 ; 1,52] NS**.

9.1.3 Etudes de cohortes rétrospectives

Etude observationnelle Poole 2013²:

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'administration d'oméga 3 en association au traitement conventionnel chez les patients en post-IDM en termes de mortalité toutes causes (critère principal).

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, de type exposés/non exposés, dans laquelle chaque patient exposé aux oméga-3 a été apparié¹⁰ à 4 patients non exposés. Ce suivi a été effectué sur la base de données GPRD (general practice research database), une base de

¹⁰ Critères d'appariement : sexe, année de naissance (± 2 ans, année du premier IDM, tabac, diabète de type 2, médecin généraliste, période de suivi post IDM > délai entre l'IDM et l'instauration d'oméga 3 pour chaque patient exposé correspondant

données recueillant de manière électronique les pratiques des médecins généralistes au Royaume-Uni, en collaboration avec le MHRA.

Critères d'inclusion : patients avec un antécédent d'IDM récents (datant de moins de 180 jours).

Les patients exposés étaient traités par 1 g d'oméga 3¹¹ et l'analyse a été restreinte aux patients avec une instauration de traitement dans les 90 jours suivants l'IDM conduisant à l'exclusion de près de 20% de la population éligible.

A l'inclusion, un traitement par statines, antihypertenseurs et antiagrégants plaquettaires était plus fréquemment prescrit chez les patients exposés aux oméga-3 que chez les patients non exposés. Ces facteurs ont notamment été pris en compte en tant que co-variables dans l'analyse de survie réalisée selon un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps.

Résultats : Cette étude a comparé 2 466 patients exposés aux oméga-3, à un groupe témoin de 9 712 patients non exposés .

Au total, 1 517 décès ont été observés (12,5% des patients) : 243/2466 exposés versus 1274/9712 non exposés. Les taux de mortalité étaient de 36,4/1000 patients-années dans le groupe exposé et de 51,1 dans le groupe non exposé soit une réduction du risque relatif de décès ajusté de 0,782 [0,641 ; 0,995], $p=0,0159$.

Etude observationnelle Macchia 2013³

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'administration de traitements combinés (statines + oméga 3) versus statines seules chez des patients en post-IDM en termes d'événements cardiovasculaires majeurs (mortalité, récurrence d'IDM, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, AVC).

Ce suivi de cohorte a inclus des patients après une hospitalisation pour un premier IDM entre janvier et décembre 2003 dans un hôpital italien et traités par oméga 3 dans les 30 jours suivants l'IDM.

A l'inclusion, les groupes traités n'étaient pas comparables ; dans le groupe « traitement combinés », les patients étaient significativement plus jeunes, et avaient moins d'antécédents cardiovasculaires et de co-morbidités que les patients du groupe statines seules. Par ailleurs, la proportion de patients traités par aspirine, bêtabloquants et IEC était supérieure. Ces facteurs ont notamment été pris en compte en tant que co-variables dans l'analyse de survie réalisée selon un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps.

Au total, 11 532 ont été suivis pendant 4 ans : 7 230 traités par statines seules et 4 302 traités par statines + oméga 3.

Après 4 ans de suivi, 1 591 événements ont été observés avec un taux de mortalité de 3,5/100 patients années : 4,5/100 patients dans le groupe traité par statines seules et 2/100 patients dans le groupe traité par statines+oméga 3 (différence -2,5/1000 [-2,2 ; -2,9] $p<0,001$), HR ajusté 0,59 [0,52 ; 0,66], $p<0,001$.

Une différence significative a également été observée, après ajustement, en faveur du traitement combiné en termes de décès ou fibrillation auriculaire, décès ou insuffisance cardiaque, décès ou AVC mais pas en termes de décès ou IDM.

9.1.4 Etude post-inscription EOLE

Une étude de cohorte observationnelle de type exposé-non exposé a été réalisée auprès de cardiologues libéraux et hospitaliers qui devaient inclure sur deux périodes (EOLE 1 et EOLE

¹¹ Sous forme du médicament « approuvé » par les autorités sanitaires au Royaume-Uni.

2) environ 5000 patients avec IDM récent (≤ 3 mois). L'ensemble des patients inclus est suivi sur une période de 6 ans avec 6 temps d'évaluation (6 mois, 24 mois, 3, 4, 5 et 6 ans).

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'impact en situation réelle d'Omacor sur la mortalité toutes causes et la morbi-mortalité CV en prévention secondaire de l'IDM et de vérifier que la prescription d'Omacor ne conduisait pas à une diminution de la persistance des traitements médicamenteux concomitants et des règles hygiéno-diététiques.

▪ **Morbi-mortalité à 3,5 ans en fonction de l'exposition aux oméga 3**

Les analyses de morbi-mortalité à 3,5 ans portent sur l'ensemble de la population incluse dans EOLE (EOLE1 + EOLE2, n=5538 patients).

Le critère d'évaluation principal (mortalité toutes causes) et les critères d'évaluation secondaire de morbi-mortalité ont été analysés avec les méthodes d'analyse de survie (modèles de Cox). Pour chaque critère et chaque traitement, 3 analyses étaient réalisées :

- sans ajustement (analyse brute),
- après ajustement sur le score de propension d'exposition au traitement donné, l'exposition aux autres traitements de prévention secondaire recommandés à l'inclusion et les facteurs de risque CV
- après appariement des patients exposés et non exposés sur : âge (± 1 an), score de propension d'exposition au traitement donné ($\pm 0,1$), exposition à chacun des autres traitements de prévention secondaire recommandés (dont oméga 3).

- Description des patients inclus en fonction de l'exposition ou non aux oméga 3

Les patients exposés aux oméga 3 étaient en moyenne plus jeunes que les patients non exposés (59.2 vs 62.7 ans) et plus souvent des hommes (81,8% versus 76,8%).

Les patients exposés aux oméga 3 présentaient globalement moins de facteurs de risques cardiovasculaires que les patients non exposés (diabète, antécédent d'HTA).

La quadrithérapie recommandée était plus fréquemment prescrite chez les patients exposés aux oméga 3 que chez les patients non exposés aux oméga 3 (82,1% vs 70,9%)

Ces différences disparaissaient après ajustement sur le score de propension d'exposition aux oméga 3.

- Résultats concernant la mortalité à 3,5 ans

La recherche du statut vital a été réalisée par la mise en œuvre de la procédure INSEE/INSERM définie par décret (n°98-37, janvier 1 998). Les causes médicales individuelles de décès ont été récupérées auprès des médecins de l'étude et validées par un comité de validation des événements.

Au total, 421 décès sont survenus au cours du suivi : 107 décès d'origine coronaire dont 58 morts subites (25,4%), 36 décès d'origine CV non coronaire (8,6%), 132 décès autres causes (31,4%), 146 décès d'origine indéterminée (34,7%).

Le taux de mortalité à 3,5 ans était de 7,8% [7,1% - 8,5%], incidence de 23,18 ‰ patients-année (PA)

Les analyses brutes et ajustées portent sur l'ensemble des patients inclus¹². Pour l'analyse appariée, 823 patients exposés aux oméga 3 sur les 867 initiaux (94,9%) ont été appariés à des patients non exposés (1 exposé apparié au maximum à 3 non exposés).

La cause de décès n'ayant pas pu être déterminée pour un tiers des décès au moment de l'analyse (cause indéterminée validée par le COVE pour 19% et investigation en cours pour 15,7%), les incidences de décès coronaires et cardiovasculaires sont sous-estimées.

¹² hormis les 3 patients correspondant aux zones de non recouvrement entre les 2 groupes dans la distribution des scores de propension pour les analyses ajustées

Exposition aux oméga 3	Population analyse ajustée		Population analyse appariée		HR brut [IC95%]	HR ajusté [IC95%]	HR apparié [IC95%]
	Evt	Total	Evt	Total			
Mortalité toutes causes							
- Non exposés	383	4668	122	2161	1	1	1
- Exposés	38	867	36	823	0,53 [0,38 ; 0,74]	0,82 [0,58 ; 1,16]	0,80 [0,54 ; 1,16]
Mortalité coronaire							
- Non exposés	95	4668	32	2161	1	1	1
- Exposés	12	867	12	823	0,67 [0,37 ; 1,22]	1,06 [0,56 ; 2,00]	0,94 [0,48 ; 1,85]
Mortalité CV							
- Non exposés	124	4668	40	2161	1	1	1
- Exposés	18	867	18	823	0,77 [0,47 ; 1,27]	1,30 [0,77 ; 2,19]	1,14 [0,65 ; 2,00]

Les résultats des analyses de survie à 3,5 ans ne mettent pas en évidence de diminution significative des taux de mortalité toutes causes, coronaires et cardiovasculaires chez les patients exposés aux oméga 3 par rapport aux patients non exposés.

- Résultats concernant la morbi-mortalité coronaire et CV à 3,5 ans

Le recueil d'information sur la morbidité ne repose que sur le suivi des patients avec les auto-questionnaires annuels et les relances de monitoring pour les patients non-répondants (source d'information patient uniquement pour la détection des événements qui sont documentés par la suite).

Le taux d'attrition des patients sur les analyses de morbi-mortalité coronaire et cardiovasculaire étant élevé (respectivement de 36% et 42% à 3,5 ans) et en l'absence de données permettant de documenter les durées de suivi dans chaque groupe d'exposition, les résultats de ces analyses ne sont pas détaillés.

▪ Persistance de la prescription des traitements de prévention secondaire et l'évolution des règles hygiéno-diététiques à 24 mois

Cette analyse porte sur 64,1% des patients inclus dans l'étude EOLE 1 (n=2188 patients), pour lesquels les données du questionnaire médical d'inclusion, de l'auto-questionnaire d'inclusion et de l'auto-questionnaire patient à 24 mois de suivi étaient disponibles.

L'exposition aux traitements de prévention secondaire recommandés à l'inclusion était définie comme tout traitement prescrit par le cardiologue ou déclaré par le patient dans une période concomitante de \pm 31 jours par rapport à la date de consultation d'inclusion. L'exposition aux traitements de prévention secondaire recommandés à 24 mois était définie comme tout traitement déclaré par le patient à 24 mois.

Un total de 13,3% des patients inclus dans l'étude étaient exposés à des omégas 3 à l'inclusion (dont 99,7% traités par OMACOR).

La proportion de patients exposés à la quadrithérapie de prévention secondaire recommandée hors oméga 3 (BASI) était plus élevée chez les patients exposés aux oméga 3 (78,8%) que les patients sans oméga 3 (70,8%) ($p=0,005$). L'exposition à l'inclusion était similaire entre les deux groupes d'exposition pour les bêtabloquants (89,0%), pour l'aspirine (ou autres antiagrégants plaquettaires) (99,4%) et pour les statines (ou autres hypolipémiants) (96,9%).

La proportion de patients exposés aux traitements BASI restait élevée à 24 mois (63,4%).

La persistance de l'exposition entre l'inclusion et 24 mois aux traitements BASI reste élevée, que les patients soient exposés ou non aux Oméga 3 à l'inclusion (78,3% des patients exposés aux omégas 3 et 79,1% des non exposés).

Par contre, près d'un tiers des patients initialement traités par Oméga 3 ne sont plus sous Oméga 3 à 24 mois.

Afin de synthétiser les informations concernant le suivi des règles hygiéno-diététiques, un score moyen d'adhésion à de « bonnes » règles hygiéno-diététiques a été construit à partir

des variables à 24 mois relatives à l'évolution de la consommation alimentaire, du statut tabagique et de l'activité physique. Le score d'adhésion à de « bonnes » règles hygiéno-diététiques variait de -1 (non adhésion aux règles) à +1 (adhésion maximale).

Ce score est en médiane de 0,38 pour les patients exposés aux oméga 3 et 0,33 pour les non-exposés, sans différence significative (données manquantes pour 20% des patients).

▪ **Conclusion**

L'analyse intermédiaire de l'étude EOLE 1 montre qu'à 24 mois de suivi, la persistance des traitements de prévention secondaire recommandés (hors oméga 3) reste élevée, que les patients soient exposés ou non aux Oméga 3 à l'inclusion. Par contre, près d'un tiers des patients initialement traités par Oméga 3 ne sont plus sous Oméga 3 à M24.

L'évolution globale des règles hygiéno-diététiques à M24 ne montre pas de différence entre les patients exposés ou non aux oméga 3.

Ces résultats ne portent cependant que sur 61,4% des patients de l'étude EOLE1, patients pour lesquels les données du questionnaire médical d'inclusion, de l'auto-questionnaire patient d'inclusion et de l'auto-questionnaire patient à 24 mois de suivi étaient disponibles. La comparaison des patients analysés et non analysés sur l'ensemble de leurs caractéristiques à l'inclusion (200 variables) a mis en évidence une dizaine de différences statistiquement significatives. Ces différences étaient non systématiques et ne dépassaient pas 10% pour la plupart des paramètres.

Les résultats des analyses de survie (analyses ajustées et analyse appariées) à 3,5 ans ne mettent pas en évidence de diminution significative des taux de mortalité toutes causes (HR analyse ajustée : 0,82 [0,58 ; 1,16], HR analyse appariée : 0,80 [0,54 ; 1,16]), coronaires (HR analyse ajustée : 1,06 [0,56 ; 2,00], HR analyse appariée : 0,94 [0,48 ; 1,85]) et cardiovasculaires (HR analyse ajustée : 1,30 [0,77 ; 2,19], HR analyse appariée : 1,14 [0,65 ; 2,00]) chez les patients exposés aux oméga 3 par rapport aux patients non exposés.

Il s'agit d'une analyse intermédiaire à 3,5 ans, les résultats finaux étant prévus à 6 ans.

9.1.5 Autre donnée issue de la recherche bibliographie

Une étude clinique randomisée française réalisée chez 2501 patients (Galan 2010¹³), a été identifiée.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B ou en oméga 3 en termes de prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients avec antécédents de syndrome coronaire aigu ou d'AVC ischémique.

Méthode : étude comparative vitamine B seule versus, oméga-3 seul, versus association des deux versus placebo en association aux traitements standards recommandés, randomisée en double-aveugle, réalisée chez 2501 patients avec antécédents de syndrome coronaire aigu ou d'AVC ischémique, traités pendant une durée médiane de 4,7 ans.

Critères d'inclusion : patients 45 à 80 ans avec un antécédent de syndrome coronaire aigu ou d'AVC ischémique dans les 12 mois précédant l'inclusion.

Traitements :

Oméga-3, n= 633

Vitamine B, n= 622,

Oméga3+vitamine B, n=620,

Placebo, n=626.

Critère principal d'évaluation : premier événement cardiovasculaire majeur (IDM non fatal, AVC ischémique, décès d'origine cardiovasculaire*).

¹³ Galan P et al. Effects of B vitamins and omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases : a randomised placebo controlled trial. BMJ 2010;341:c6273

* incluant IDM fatal, AVC fatal, mort subite, dissection aortique, insuffisance cardiaque ou tout autre événement fatal défini comme étant d'origine CV par le comité d'adjudication des événements).

RESULTATS : Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables.

Après un suivi médian de 4,7 ans, aucune différence significative n'a été observée entre les patients bénéficiant d'une supplémentation en oméga 3 et les patients sans d'une supplémentation en oméga en termes de survenue d'au moins un événement cardiovasculaire majeur (IDM non fatal, AVC ischémique, décès d'origine cardiovasculaire) : 6,5% (81/1253) des patients traités par oméga-3 versus 6,1% (76/1248) des patients sans oméga 3, **HR : 1,08 [0,79 ; 1,47] NS.**

9.1.6 Rappel des précédents avis de la CT

Avis du 21/10/2009 (renouvellement d'inscription) : nouvelles données

« Etude Verboom 2006¹⁴

En 2006, Verboom *et al.* ont publié une analyse critique des résultats de l'étude GISSI-Prevenzione.

Les auteurs ont conclu que l'amélioration de la survie globale des patients en post-IDM observée dans l'étude GISSI-Prevenzione était corrélée à la réduction significative des morts subites sous oméga 3 en association aux thérapies conventionnelles par rapport au bras contrôle.

Etude GISSI-HF 2008 :

L'étude GISSI-HF 2008 {Tavazzi, 2008 }¹⁵ a comparé l'effet de l'administration d'oméga 3 (1g/j) (n= 3 494) versus placebo (n=3 481) sur la mortalité toutes causes et les hospitalisations chez 6 975 patients insuffisants cardiaques suivis pendant 3,9 ans et traités par rosuvastatine 10 mg (rosuvastatine + oméga 3 *versus* rosuvastatine + placebo).

OMACOR n'ayant pas d'indication validée chez les insuffisants cardiaques, les résultats de cette étude ne seront pas développés dans cet avis ».

Avis du 24/04/2002 (inscription) : Etude GISSI – Prevenzione

« Méthodologie : étude comparative randomisée en 4 bras (oméga 3 1g/j, Vitamine E 300mg/j, oméga 3 1g/j + Vitamine E et un groupe contrôle) ouverte, multicentrique réalisée chez 11 324 patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM) dans les 3 mois précédents, suivis pendant 3,5 ans. Ces traitements ont été administrés en association aux traitements post-IDM conventionnels (antiagrégants plaquettaires, IEC, bêtabloquants et hypolipémiants).

Critères de jugement : analyse en intention de traiter

- critère 1 combiné : mortalité toutes causes confondues, IDM non mortels et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels
- critère 2 combiné : mortalité cardiovasculaire, IDM non mortels et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels

¹⁴ Verboom CN, Critical Analysis of GISSI-Prevenzione Trial. Highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids are effective as adjunct therapy for secondary prevention of myocardial infarction. *Herz* 2006;31 Suppl 3:49-59.

¹⁵ Tavazzi L *et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1223-30.

Résultats :

Fréquence des événements/Diminution du risque relatif versus groupe contrôle :

	OMACOR (oméga 3 1g/j) n=2 836	OMACOR + Vitamine E n= 2 830	Vitamine E n= 2 830	Contrôle n= 2 828
Critère 1 : n (%)	356 (12,3%)	359 (12,7%)	371 (13,1%)	414 (14,6%)
Diminution de RR	15% [2-26]	14% [1- 26]	11% [-3 – 23]	
Critère 2 : n (%)	262 (9,2%)	285 (10,1%)	286 (10,1%)	322 (11,4%)
Diminution de RR	20% (5 – 32)	12% (-3 – 25)	12% (-4 – 25)	

Conclusion : Une diminution significative des événements cardiovasculaires a été observée avec OMACOR 1g/jour par rapport au bras contrôle : diminution du RR de 15% [2 ; 26] ou 20% [5 ; 32] selon le critère retenu. »

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des PSUR

L'analyse du dernier PSUR (5) couvrant la période du 23 Juillet 2009 au 22 Janvier 2011 permet d'estimer le nombre de patients exposés à 747 029, correspondant à une notification pour 93 379 traitements vendus.

Une analyse des notifications observées en France a été effectuée par le laboratoire pour la période du 01 Avril 2009 au 31 Juillet 2012. Durant cette période, 15 notifications spontanées pour 24 effets indésirables ont été reçues, dont 4 graves inattendus (extrasystole, augmentation des gamma GT, ulcère duodéal, ulcération de la muqueuse cutanée au site d'injection).

Ces observations n'ont pas donné lieu à modifier le profil de tolérance d'OMACOR et les rubriques du RCP concernant la sécurité d'emploi n'ont pas été modifiées.

9.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les dyspepsies et les nausées.

09.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2013), OMACOR a fait l'objet de 324 728 prescriptions. La posologie moyenne, de 1 à 2 comprimés par jour, est conforme au RCP. OMACOR est majoritairement prescrit dans les cardiopathies ischémiques (55% des prescriptions) avec 12% des prescriptions dans les IDM récents ou anciens, et les anomalies lipidiques, indication non remboursable (18% des prescriptions).

09.4 Résumé & discussion

Les données déposées par le laboratoire afin de déterminer l'intérêt d'OMACOR en tant que traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence reposent sur 6 méta-analyses publiées entre 2008 et 2012, une étude clinique randomisée, l'étude OMEGA et l'étude initiale GISSI-Prevenzione.

Principaux résultats d'efficacité

L'étude GISSI-Prevenzione, publiée en 1999, a montré un bénéfice en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, avec OMACOR en tant que traitement adjuvant en association aux traitements de référence (Antiagrégants plaquettaire, IEC, bêtabloquants et hypolipémiants). Cependant, à l'inclusion dans cette étude, les pourcentages de patients traités par les médicaments de prévention secondaire recommandés était très faibles par rapport à la pratique actuelle (statine 4,7%, bêtabloquant 44,3%, IEC 46,9%). Cependant, cette étude réalisée en 1999, à un moment où les modalités de prise en charge du post-infarctus étaient très différentes de celles utilisées à ce jour. Elle n'est donc pas du tout transposable à la pratique courante actuelle.

Plusieurs essais cliniques randomisés récents n'ont pas mis en évidence d'efficacité d'OMACOR sur la prévention des événements cardiovasculaires majeurs :

- Dans l'étude OMEGA étude française, contrôlée, randomisée en aveugle portant sur 3 804 patients ayant eu un IDM récent (datant de 3-14 jours), aucune différence n'a été mise en évidence entre OMACOR et placebo sur la survenue à 12 mois de mort subite (RR : 0,95 [0,56 ; 1,60]), d'un premier événement cardiovasculaire majeur (RR : 1,21 [0,96 ; 1,52]) et la mortalité toutes causes (RR : 1,25 [0,90 ; 1,72]).
- Dans l'étude de Galan 2010, étude allemande contrôlée randomisée en aveugle avec un suivi médian de 4,7 ans portant sur 2501 patients ayant un SCA ou un AVC ischémique de moins de 12 mois, aucune différence n'a été observée entre les patients traités par OMACOR et les patients ne recevant pas OMACOR en termes de survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (IDM non fatal, AVC ischémique, décès d'origine cardiovasculaire) : 81 événements versus 76, HR 1,08 (0,79 ; 1,47), NS.

Les méta-analyses publiées entre 2008 et 2012 sont contradictoires.

En effet, deux méta-analyses concluent à un intérêt des oméga-3 comme traitement adjuvant aux traitements de référence par rapport à l'absence d'association :

- la méta-analyse Chen 2011 (10 ECR inclus, N = 33 429) conclue à un effet significatif en termes de mort subite (RR 0,85 [0,76 ; 0,95]) sur la population totale de l'étude. Cet effet n'est plus significatif lorsqu'on compare l'ajout d'oméga 3 chez les patients traités conformément aux recommandations actuelles,
- la méta-analyse Delgado-Lista 2012 (21 ECR inclus, N = 45 285) conclue à un effet significatif en termes d'ECV¹⁶ (OR 0,90 [0,85 ; 0,96], p=0,001) dans une population hétérogène de patients.

Les 4 autres méta-analyses concluent à une absence de supériorité de l'association d'oméga-3 aux traitements de référence par rapport au seul traitement de référence en termes d'ECV et/ou de mortalité :

- Rizos 2012 (20 ECR inclus, N = 68 680) : mortalité totale : RR 0,96 [0,91 ; 1,02], décès CV : RR 0,91 [0,85 ; 0,98], mort subite : RR 0,87 [0,75 ; 1,01], IDM non fatal : RR 0,89 [0,76 ; 1,04] et AVC : RR 1,05 [0,93 ; 1,18].
- Kwak 2012 (14 ECR inclus, N = 20 485) : ECV¹⁷ : RR 0,99 [0,89 ; 1,09].
- Fillion 2010 (29 ECR inclus, N=34 501) : Mortalité totale : RR 0,88 [0,64 ; 1,03], Resténose : RR 0,89 [0,72 ; 1,05],
- Leon 2008 (12 ECR inclus) : trouble du rythme : OR 0,90 [0,55 ; 1,46], mort subite : RR 0,81 [0,52 ; 1,25].

L'interprétation des résultats de ces méta-analyses est rendue difficile par l'hétérogénéité des populations incluses dans les études (patients avec un défibrillateur automatique implantable, prévention primaire ou secondaire), de la forme et de la dose d'oméga 3 reçu et de la durée des études.

¹⁶ Critère combiné associant : AVC, événements coronaires, IDM, angor, pathologie de membres inférieurs, décès CV

¹⁷ angor, mort subite, décès CV, IC, AIT, AVC, IDM fatal ou non, maladie vasculaire périphérique, interventions CV

Les études rétrospectives observationnelles semblent démontrer un effet significatif de l'ajout d'oméga 3 aux traitements standards en termes de mortalité et d'impact sur certains événements cardiovasculaires :

- dans l'étude Poole, les taux de mortalité ont été réduits chez les patients exposés aux oméga-3 en association aux traitements conventionnels par rapport aux patients non exposés : RR 0,782 [0,641 ; 0,995], p= 0,0159 ;
- dans l'étude Macchia : les taux de mortalité ont été réduits chez les patients exposés aux oméga-3 en association aux traitements conventionnels par rapport aux patients non exposés aux oméga 3 : HR ajusté 0,59 [0,52 ; 0,66], p<0,001. Une différence significative a également été observée, après ajustement, en faveur du traitement combiné en termes de décès ou fibrillation auriculaire, décès ou insuffisance cardiaque, décès ou AVC mais pas en termes de décès ou IDM.

Les résultats de ces études et n'ont pas été confirmés dans les études cliniques randomisées récentes (OMEGA, Galan...)

Dans l'étude EOLE, les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription EOLE à 3,5 ans ne mettent pas en évidence de diminution significative des taux de mortalité toutes causes, coronaires et cardiovasculaires chez les patients exposés aux oméga 3 par rapport aux patients non exposés.

Principaux résultats de tolérance

Les observations issues de l'analyse du dernier PSUR (5) couvrant la période du 23 Juillet 2009 au 22 Janvier 2011 n'ont pas donné lieu à modifier le profil de tolérance d'OMACOR et les rubriques du RCP concernant la sécurité d'emploi n'ont pas été modifiées.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les dyspepsies et les nausées.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas mentionné d'autres études en cours ou à venir que l'étude EOLE.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{18,19,20}

Les patients avec antécédents d'IDM ont un risque de récurrence (8 à 10% à un an) et de décès prématuré élevé.

La prévention secondaire des IDM repose sur une prise en charge globale associant :

- Des mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, pratique d'une activité physique et régime lorsque le BMI ≥ 30 kg/m² et que la circonférence abdominale est supérieure à 102/88 cm (homme/femme)),
- La prise en charge des facteurs de risque associés (Diabète : HbA1c < 6,5%, HTA : PA < 140/90 mmHg, dyslipidémies : LDL-c < 1g/l)

Traitements médicamenteux :

En prévention secondaire de l'IDM, il est recommandé d'associer :

¹⁸ ESC Guidelines 2008. Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.

¹⁹ ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction

²⁰ ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

- un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique 75 à 100 mg/j ou clopidogrel 75 mg/jour),
- un bêtabloquant, indépendamment de du niveau de pression artérielle ou de la fonction ventriculaire gauche,
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine si intolérance aux IEC),
- une statine.

Chez la majorité des patients prévention secondaire de l'IDM, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation de l'association de ces quatre classes thérapeutiques de prévention secondaire ayant démontré un bénéfice en morbi-mortalité.

Selon l'ESC, les suppléments en oméga 3 peuvent être considérés uniquement en cas d'échec aux statines dans un contexte d'élévation associée des triglycérides.

Selon l'AHA/ACC, les oméga 3 d'origine alimentaire (poisson) ou sous forme de capsule (1g par jour) peuvent être proposés comme traitement adjuvant.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Les événements (décès ou accidents cardiovasculaires) qui surviennent après un infarctus du myocarde sont graves et peuvent engager le pronostic vital du patient.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► En prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des traitements de références (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, IEC ou sartans) qui ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité.

L'étude GISSI-Prevenzione, avait initialement démontré un bénéfice clinique d'OMACOR en termes de morbi-mortalité en tant que traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence utilisés dans cette étude (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants et IEC). Cette étude ancienne (1998), ouverte, reposait sur des stratégies thérapeutiques non optimales, avec notamment seulement 4,7% des patients traités par un hypocholestérolémiant à l'inclusion et 28,6% à 6 mois.

Les résultats d'études récentes, de méthodologie rigoureuse (études cliniques randomisées, méta-analyses), avec des effectifs importants, n'ont pas mis en évidence d'efficacité d'OMACOR en prévention secondaire, sur l'ensemble des critères primaires et secondaires, et sur l'ensemble des sous-groupes prédéfinis, chez des patients traités selon les recommandations actuelles (prise en charge optimale).

Ainsi, dans le cadre d'une prise en charge optimale de la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde comprenant notamment les statines associées aux antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, sartans, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), l'intérêt des oméga 3 dans la prise en charge des patients coronariens ne peut être clairement établi.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'OMACOR ne peut être établi.

► OMACOR est un traitement adjuvant.

► Il existe une alternative non médicamenteuse (complément alimentaire, apport alimentaire).

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur.

L'amélioration de la prévention secondaire de l'IDM constitue encore un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO).

L'impact d'OMACOR en prévention secondaire des infarctus dans la survenue de mortalité toutes causes a été montré dans l'étude GISSI-Prevenzione, étude randomisée en ouvert portant sur des patients inclus entre 1993 et 1995.

Compte tenu de l'évolution considérable de la prise en charge thérapeutique en prévention secondaire des infarctus du myocarde, notamment concernant le pourcentage de patients traités par statines et de l'absence de démonstration de l'efficacité des oméga 3 dans les conditions de prise en charge actuelles, il n'est pas attendu d'impact en terme de morbi-mortalité de la spécialité OMACOR.

Par ailleurs, l'étude observationnelle EOLE a mis en évidence un arrêt d'OMACOR chez près d'un tiers des patients traités à 24 mois.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la spécialité OMACOR ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OMACOR dans l'indication « Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence », est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication précitée.

Rappel: Le service médical rendu dans l'indication « Hypertriglycéridémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate » reste insuffisant.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement** : Il n'est pas adapté aux conditions de prescriptions. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.