

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

OMACOR (acides gras oméga 3)

Avis défavorable au maintien du remboursement en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde

L'essentiel

- ▶ OMACOR a l'AMM en 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.
- ▶ 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.
- ▶ 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 des statines associées aux antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, sartans, IEC, l'intérêt des oméga 3, y compris OMACOR, dans la prise en charge des patients coronariens ne peut être clairement établi.
- ▶ En conséquence, le SMR d'OMACOR est insuffisant pour justifier son remboursement.

Indication préexistante

- OMACOR avait déjà l'AMM dans les hypertriglycéridémies endogènes.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La prévention secondaire des infarctus du myocarde repose sur une association :
 - mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, pratique d'une activité physique et régime lorsque l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ et la circonférence abdominale $> 102/88 \text{ cm}$ [homme/femme]) ;
 - prise en charge des facteurs de risque associés (diabète : HbA1c $< 6,5 \%$, HTA : PA $< 140/90 \text{ mmHg}$, dyslipidémie : LDL-c $< 1 \text{ g/l}$) ;
 - médicaments ayant montré une réduction de la morbi-mortalité en prévention secondaire :
 - un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique 75 à 100 mg/j ou clopidogrel 75 mg/j),
 - un bêtabloquant, indépendamment de la pression artérielle et de la fonction ventriculaire gauche,
 - un IEC (ou un sartan en cas d'intolérance à l'IEC),
 - une statine.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

L'intérêt d'OMACOR en traitement adjuvant n'étant pas établi en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, il n'a plus de place dans leur prise en charge.

Données cliniques

- En prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, l'étude GISSI-Prevenzione (1998), avait montré un bénéfice de l'ajout d'OMACOR aux traitements de référence utilisés dans cette étude (statines, antiagrégants plaquettaires, bêta-bloquants et IEC). Cependant, le pourcentage de patients traités par les médicaments actuellement recommandés étant très faible (statine 4,7 %, bêtabloquant 44,3 %, IEC 46,9 %), les résultats de cette étude ne sont pas transposables à la pratique 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 et portant sur 3 804 patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM) récent (3 à 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 Galan 2010, étude allemande contrôlée, randomisée en aveugle avec un suivi médian de 4,7 ans et portant sur 2 501 patients ayant eu un SCA ou un AVC ischémique moins de 12 mois plus tôt, 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).
- 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 n'ont pas été confirmés dans les études cliniques randomisées récentes (OMEGA, Galan...).
- Dans l'étude post-inscription EOLE, les résultats intermédiaires 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.
- Les méta-analyses publiées entre 2008 et 2012 donnent des résultats contradictoires. En effet, deux d'entre elles concluent à un intérêt de l'ajout des oméga-3 aux traitements de référence tandis que quatre autres concluent à une absence de réduction des événements cardio-vasculaires et/ou de la mortalité avec l'ajout d'oméga-3 aux traitements de référence par rapport aux seuls traitements de référence. L'hétérogénéité des populations incluses rend difficile l'interprétation des résultats.
- Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les dyspepsies et les nausées.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par OMACOR dans l'indication « Traitement adjvant 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.
- Avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital 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.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

