

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

В контекста на третата годишна преоценка на разрешението за употреба при изключителни обстоятелства на Тековиримат SIGA (EMA/S/0000248804) предварителният преглед на наличните данни от завършените изпитвания PALM007¹ и STOMP² на тековиримат за лечение на маймунска вариола (по-рано наричана маймунска шарка, като вирусът, причиняващ маймунска вариола, продължава да се нарича вирус на маймунската шарка (MPXV)) показва, че изпитванията не са постигнали своите първични или вторични крайни точки. Въпреки че пълните набори от данни все още не бяха налични, тази нова информация породи опасения относно възможна липса на ефикасност на Тековиримат SIGA при показанието маймунска вариола. Освен това не можеше да се изключи наличието на подобни опасения и по отношение на другите разрешени показания.

На 21 юли 2025 г. бяха публикувани³ обобщени резултати от изпитването UNITY, оценяващо тековиримат при сходен дизайн на изследването със STOMP, които изглежда бяха в съответствие с резултатите от STOMP и PALM007. Други клинични изпитвания с тековиримат при маймунска вариола бяха в ход или наскоро завършени, но резултатите от тях все още не бяха налични.

Констатациите от тези нововъзникващи данни трябваше да бъдат прегледани, като се вземат предвид всички налични данни, за да се определи дали има въздействие върху съотношението полза/риск на Тековиримат SIGA при разрешените показания.

Поради това на 23 юли 2025 г. ЕК задейства процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от CHMP да оцени въздействието на горепосочените опасения върху съотношението полза/риск на Тековиримат SIGA и да издаде препоръка дали съответното разрешение за употреба следва да бъде запазено, изменено, временно спряно или отменено.

Цялостно обобщение на научната оценка

При издаването на разрешението за употреба не беше възможно да се предоставят изчерпателни данни за ефикасността и безопасността на тековиримат при нормални условия на употреба, тъй като показанията, за които той беше разрешен, се срещат твърде рядко и събирането на такава информация би противоречало на общоприетите принципи на медицинската етика. Поради това разрешението се основаваше предимно на неклинични (животински) изследвания, подкрепени от фармакокинетични (ФК) и изследвания за безопасност при хора. Ползите от Тековиримат SIGA при хора бяха прогнозираны въз основа на изследвания в животински модели на заболявания, причинени от ортопоксвируси. Тези изследвания, в комбинация с механизма на действие на тековиримат, фармакологичните оценки инвитро, демонстриращи антивирусна активност срещу редица ортопоксвируси, и силно консервативната терапевтична мишена, осигуриха основание за включването на четирите показания. Неклиничните изследвания показаха значителна полза по отношение на преживяемостта, намалено натоварване от лезии и понижена времента при лечение с тековиримат. Леталните модели при нечовекоподобни примати (НЧП), първоначално разработени за имитиране на вариола при хора и с достатъчна мощност по отношение на смъртността, демонстрираха ефикасност дори след появата на лезиите. Тези данни обаче показват, че тековиримат следва да се прилага възможно най-скоро след поставяне на диагнозата в съответствие с официалните препоръки.

С цел да се осигури адекватно проследяване на безопасността и ефикасността на тековиримат при разрешените показания, от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) беше изискано като специфично задължение да предоставя ежегодни актуализации на всяка нова свързана

¹ <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/antiviral-tecovirimat-safe-did-not-improve-clade-i-mpox-resolution-democratic-republic-congo>

² <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-finds-tecovirimat-was-safe-did-not-improve-mpox-resolution-or-pain>

³ <https://mpx-response.eu/large-international-trial-unity-reports-no-clinical-benefit-from-tecovirimat-for-mpox-resolution/>

информация. В настоящия преглед CHMP разгледа всички налични данни, включително от рандомизирани клинични изпитвания (РКИ) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), програми за достъп (CAR и CDC) и едно обсервационно изследване (MOSAIC), ФК данни, предклинични данни за ефикасност (инвитро и инвиво, включително нови междинни резултати от интравенозно предизвикване с MPXV от класа II при НЧП) и научната литература. Пълни данни бяха налични от PALM007, а относително пълни данни — от STOMP. Следователно, въпреки че пълните данни не бяха налични от всички изпитвания, с оглед на наличните резултати се счита за малко вероятно бъдещите окончателни данни от РКИ да променят заключенията от оценката. CHMP също така взе предвид становищата, изразени от Научната консултативна група (НКГ) по ваксини и терапии за инфекциозни заболявания.

Всички РКИ бяха със сходен общ дизайн — двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания, базирани на основния протокол на Световната здравна организация (СЗО). До момента не бяха налични данни за крайните резултати от отворените направления на изпитванията, които включват пациенти с по-висок риск. PALM007 включва сходен брой хоспитализирани пациенти от мъжки и женски пол със средна възраст 11 години, с маймунска вариола от клейд I. Останалите три изпитвания включват предимно възрастни пациенти от мъжки пол с маймунска вариола от клейд II, като цяло отразяващи моделите на огнището през 2022 г., характеризиращо се основно с предаване по полов път между мъже, които правят секс с мъже. Повечето пациенти бяха в напреднал стадий на заболяването си към момента на започване на лечението в рамките на изпитването (медианното време от началото на симптомите до започване на лечението беше 6 дни в PALM007, 8 дни в STOMP, 9 дни в UNITY и 7 дни в PLATINUM-UK).

Като цяло не бяха установени съществени разлики между рамената с тековиримат и плацебо във всички РКИ по отношение на резолюцията на лезиите и други крайни точки, като смъртност, трансгранични резултати и болка/употреба на аналгетичен. В някои от РКИ бяха наблюдавани положителни тенденции в полза на лечението с тековиримат спрямо плацебо, например по-ранна резолюция на лезиите при пациенти с повече от 100 лезии в изходно състояние или когато лечението е започнато в рамките на 4 дни от началото на симптомите в PALM007. Тези резултати обаче произхождат от последващи анализи на чувствителността и не са статистически значими. Също така е важно да се отчетат методологичните ограничения на РКИ, като ограничен контрол върху определянето на началото на симптомите и установяването на клиничната резолюция.

Пациентите с имуен дефицит се считат за най-застрашени от тежко или продължително протичане на вирусната инфекция и съответно най-вероятно ще се нуждаят от антивирусно лечение. Съществуват обаче данни от животински изследвания, които предполагат, че тековиримат може да има намалена ефикасност при пациенти с имуен дефицит, докато данни от отворените направления на изпитванията все още не са налични. Освен това при пациенти, получаващи продължително лечение с тековиримат за маймунска вариола, са възникнали мутации, водещи до резистентност, особено при пациенти с имуен дефицит. Макар че наличните данни показват, че абсолютният риск остава нисък, потенциалът за предотвратим селекционен натиск следва да бъде признат в контекста на повтарящо се или ненужно предписване. Въпреки че тези констатации се отнасят до маймунска вариола, те се считат за потенциално относими по принцип за употребата на тековиримат при лечение на инфекции с ортопоксвируси, като съответно е актуализирана продуктовата информация.

В рамките на четирите РКИ честотата на нежеланите събития, възникнали по време на лечението, беше като цяло сходна между групите с тековиримат и плацебо. Сериозните нежелани събития бяха редки и като цяло равномерно разпределени между направленията на лечение. Въпреки ограниченията при събирането на част от тези данни за безопасност (напр. причинно-следствената връзка не е оценена или докладвана, данни за безопасност не са предоставени по демографски подгрупи), наличните данни очертават като цяло благоприятен профил на

безопасност на тековиримат при лечението на маймунска вариола в различни клинични условия, без да са установени нови сигнали за безопасност. Безопасността на тековиримат в подгрупи с демографски/клинични характеристики, свързани с по-тежко протичане на заболяването, е по-слабо характеризирана.

Съотношение полза/риск при маймунска вариола

Като се има предвид, че се очаква тековиримат да блокира разпространението на вируса, ПРУ твърди, че за да се наблюдава ефект, лечението трябва да бъде започнато при или преди пика на вiremията. Съгласно критериите за включване повечето пациенти в изпитванията са имали активни лезии, което предполага, че пикът на вирусния товар вече е преминал. Тековиримат е прилаган средно 6–9 дни след съобщеното начало на симптомите.

В подкрепа на тази хипотеза ПРУ извърши последващи надлъжни анализи на броя на лезиите в PALM007, които показаха номинално статистически значимо по-нисък брой лезии в направлението с тековиримат в сравнение с направлението с плацебо, по-специално при пациенти, лекувани ≤ 4 дни и 5 дни от началото на симптомите, както и при пациенти с изходен брой лезии ≥ 100 . ПРУ предложи в точка 4.2 от кратката характеристика на продукта (КХП) да се уточни, че за лечение на маймунска вариола тековиримат следва да се прилага възможно най-рано и не по-късно от 5 дни след началото на симптомите. Въпреки това, макар тези резултати да предполагат положителни ефекти, те са с изследователски характер и тези подгрупи не са били предварително определени. Освен това тези констатации не са потвърдени в другите изпитвания. В повечето изпитвания броят на пациентите, получили лечение рано след началото на симптомите, е твърде малък, за да се направят заключения относно евентуални тенденции към по-добър изход при по-ранно започване на лечението. Освен това в изпитванията е налице известна несигурност по отношение на дефиницията на началото на симптомите, както и на точността на самооценката на лезиите, което отслабва анализите по подгрупи.

Резултатите от новото нелетално изследване при NHP 25-06, проведено в нов модел с използване на MPXV от клейд II, характеризиращ се с ниска смъртност ($< 1\%$) и лезионно заболяване, което по-добре отразява фенотипа на маймунска вариола при хора, показаха, че антивирусните ефекти на тековиримат са силно зависими от времето на приложение. Най-значими ползи са постигнати, когато лечението е започнато преди появата на лезиите. Най-изразена антивирусна активност, измерена чрез потискане на прогресиращите лезии, максималното общо образуване на лезии и вирусния товар, е наблюдавана, когато лечението е започнато на втория ден, преди появата на лезиите. Изследването SR10-0037F, което е подкрепило първоначалното разрешение за употреба, е показало спад в ефикасността, когато лечението е започнато при НЧП на шестия ден след интравенозно предизвикване с MPXV. Поради това CHMP се съгласи, че неклиничните данни показват, че времето на започване на лечението с тековиримат може да бъде от критично значение. В неклиничните изследвания обаче лечението е прилагано в определени моменти след интравенозно предизвикване, а не след началото на симптомите. Същевременно, както е отбелязано и от SAG, датирането на инфекцията при хора е сложно. Освен това няма данни за времевата корелация между интравенозното излагане и инфекцията на мукозната повърхност. Следователно, макар и информативни, тези данни са недостатъчни за определяне на терапевтичен прозорец за приложение на тековиримат при лечение на маймунска вариола, като се вземат предвид наличните клинични резултати.

Освен това CHMP и SAG се съгласиха, че пикът на вiremията при маймунска вариола обикновено настъпва рано и в повечето случаи вече е преминал към момента на появата на лезиите. Въпреки това, тъй като вирусната репликация при маймунска вариола е локализирана предимно на мукозната повърхност (поне за клейд IIb), вiremията не е най-надеждният маркер за началото или прогресията на лезиите при маймунска вариола, както е посочено от НКГ и прието от CHMP.

Поради това, макар СНМР да счита за правдоподобно, че причината тековиримат да не показва ефикасност при лечението на маймунска вариола в РКИ може да е свързана с дизайна и условията на лечение (по-специално момента на започване на лечението с тековиримат), наличните към момента доказателства са недостатъчни, за да се установи ефикасността на тековиримат, прилаган в по-ранен момент, или да се определи какъв би могъл да бъде правилният терапевтичен прозорец (ако такъв съществува). НКГ също изрази становището, че подходящ терапевтичен прозорец за лечение на маймунска вариола с тековиримат не може да бъде определен въз основа на наличните към момента клинични данни.

СНМР и НКГ също така отбелязаха, че макар повишената информираност на обществеността (напр. чрез ангажиране на общността) да може да ускори започването на лечението, започването на лечение в рамките на 5 дни от началото на симптомите в повечето случаи не е било осъществимо в клиничните изпитвания и ще остане предизвикателство в клиничната практика, тъй като понастоящем няма стандартни тестове за бърза диагностика на място.

СНМР заключи, че съотношението полза/риск на Тековиримат SIGA вече не е благоприятно при показанието маймунска вариола.

Съотношение полза/риск при другите показания

Вирусната динамика и протичането на заболяването при вариола, кравешка вариола и ваксиния вирус се различават от тези при маймунска вариола, въпреки структурните им сходства. Поради това резултатите за ефикасност от РКИ при маймунска вариола не се считат за пряко относими за доказване на ефикасността на тековиримат при трите други разрешени показания. Като цяло, при липса на отрицателни клинични данни за ефикасност, каквито вече са налични за маймунска вариола, данните от инвитро и от животински изследвания, които са подкрепили първоначалното разрешение за употреба за показанията вариола, кравешка вариола и ваксиния вирус, все още се считат за относими и се очаква да бъдат предиктивни за ефикасността на тековиримат при лечение на тези вируси при хора. Отбелязва се, че към настоящия момент провеждането на клинични изследвания при тези показания остава невъзможно поради ерадикацията (вариола) или много ниската честота на срещане (кравешка вариола, ваксиния). Освен това ранното започване на лечението в животинските изследвания отразява реалистичен сценарий при хора за вариола, при който бързата диагностика и лечение са приоритет.

СНМР заключи, че съотношението полза/риск на Тековиримат SIGA остава благоприятно при тези показания, при условие на ежегодна преоценка и задоволително изпълнение на определените специфични задължения. Ранното започване на лечението при всички вируси се счита за важно и настоящият общ съвет в точка 4.2 от КХП за започване на лечението възможно най-скоро се счита за достатъчен при липсата на клинични данни за тези вируси, като се има предвид, че вирусната кинетика и клиничното протичане на тези вируси не са същите като тези на вируса на маймунската вариола при хора.

СНМР счита, че са необходими незначителни уточнения в точки 4.2 и 5.1 от КХП, както и че са коригирани типографски грешки.

Заключение

Като цяло СНМР счита, че съотношението полза/риск на Тековиримат SIGA при лечението на маймунска вариола вече не е благоприятно. Не е налична нова съществена информация относно съотношението полза/риск на Тековиримат SIGA за лечение на възрастни и деца с телесно тегло най-малко 13 kg с вариола, кравешка вариола и усложнения, дължащи се на репликация на ваксиния вирус след ваксинация срещу вариола. Поради това комитетът препоръчва изменение в условията на разрешението за употреба.

Становище на CHMP

Като има предвид, че

- Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) разгледа процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Тековиримат SIGA (тековиримат).
- CHMP направи преглед на наличните данни от клинични изпитвания, като взе предвид всички налични данни, представени от ПРУ, както и становищата, изразени от Научната консултативна група по ваксини и терапии за инфекциозни заболявания.
- CHMP отбеляза данните инвитро и изследванията в животински модели на заболявания, причинени от ортопоксвируси, които са прогнозирали ползите от Тековиримат SIGA при хора за първоначалното разрешение за употреба.
- В рамките на рандомизираните клинични изпитвания CHMP отбеляза липсата на съществени разлики между рамената с тековиримат и плацебо по отношение на резолюцията на лезиите при маймунска вариола и други крайни точки, като смъртност, трансгранични резултати и болка. CHMP заключи, че Тековиримат SIGA не показва ефикасност при условията, изследвани в тези изпитвания при маймунска вариола.
- CHMP счита за правдоподобно, че това се дължи на късния момент на започване на лечението в тези изпитвания. Наличните към момента доказателства обаче са недостатъчни, за да се установи ефикасността на тековиримат при разрешеното показание за лечение на маймунска вариола в какъвто и да е терапевтичен прозорец.
- Поради това CHMP заключи, че съотношението полза/риск на Тековиримат SIGA не е благоприятно при показанието маймунска вариола.
- CHMP също така заключи, че не е налична нова съществена информация относно съотношението полза/риск на тековиримат за лечение на възрастни и деца с телесно тегло най-малко 13 kg с вариола, кравешка вариола и усложнения, дължащи се на репликация на вируса ваксиния след ваксинация срещу вариола. Въпреки това информацията относно развитието на резистентност при маймунска вариола, считана за потенциално относима за употребата при тези показания, е актуализирана в продуктовата информация.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск на Тековиримат SIGA остава благоприятно, при условие че се извърши преразглеждане на одобрените условия за издаване на разрешение за употреба и предвид одобрените изменения в продуктовата информация.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба за Тековиримат SIGA (тековиримат).