

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

V souvislosti s třetím každoročním přehodnocením rozhodnutí o registraci léčivého přípravku Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) za výjimečných okolností naznačuje předběžný přezkum dostupných údajů z dokončených studií PALM007¹ a STOMP² týkajících se použití tekovirimátu k léčbě onemocnění mpox (dříve označovaného jako opičí neštovice, přičemž virus, který způsobuje onemocnění mpox, je nadále označován jako virus opičích neštovic (MPXV)), že studie nesplnily své primární ani sekundární cílové parametry. Ačkoli dosud nebyly k dispozici úplné soubory údajů, tyto nové informace vyvolaly obavy ohledně možné nedostatečné účinnosti přípravku Tecovirimat SIGA v indikaci pro onemocnění mpox. Navíc nebylo možné vyloučit podobné obavy týkající se ostatních schválených indikací.

Dne 21. července 2025 byly zveřejněny výsledky studie UNITY, která hodnotila tekovirimát a její koncepce byla obdobná jako u studie STOMP³, a tyto výsledky jsou zřejmě v souladu s výsledky studií STOMP a PALM007. Probíhaly nebo nedávno byly dokončeny i další klinické studie týkající se onemocnění mpox a tekovirimátu, výsledky těchto studií však dosud nejsou k dispozici.

Bylo nutné s přihlédnutím ke všem dostupným údajům přezkoumat zjištění vyplývající z těchto nových údajů a určit, zda mají dopad na poměr přínosů a rizik přípravku Tecovirimat SIGA ve schválených indikacích.

Dne 23. července 2025 proto Evropská komise zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor CHMP o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravku Tecovirimat SIGA a o vydání doporučení, zda by příslušné rozhodnutí o registraci mělo být zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

V době vydání rozhodnutí o registraci nebylo možné předložit úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti tekovirimátu za běžných podmínek použití, protože indikace, pro které byl zaregistrován, se vyskytovaly příliš zřídka a shromažďování takových informací by bylo v rozporu s obecně uznávanými zásadami lékařské etiky. Registrace byla proto založena převážně na neklinických studiích (na zvířatech) podložených farmakokinetickými studiemi u člověka a studiemi bezpečnosti. Přínosy přípravku Tecovirimat SIGA u člověka byly predikovány na základě studií zvířecích modelů ortopoxvirových onemocnění. Tyto studie v kombinaci s mechanismem účinku tekovirimátu, farmakologickými hodnoceními *in vitro* prokazujícími antivirovou aktivitu proti řadě ortopoxvirů a vysoce konzervovaným cílem léčiva poskytly základ pro zahrnutí uvedených čtyř indikací. Neklinické studie prokázaly významný přínos z hlediska přežití, sníženou zátěž lézemi a sníženou viremii při léčbě tekovirimátem. Modely se subhumánními primáty s letálními následky, které byly původně vyvinuty tak, aby napodobovaly pravé neštovice u člověka a měly velikost vzorku dostatečnou pro sledování úmrtnosti, prokázaly účinnost i po vzniku lézí. Z těchto údajů však vyplynulo, že tekovirimát by měl být používán co nejdříve po diagnóze v souladu s oficiálními doporučeními.

Aby bylo zajištěno odpovídající sledování bezpečnosti a účinnosti tekovirimátu v jeho schválených indikacích, byla držiteli rozhodnutí o registraci uložena zvláštní povinnost každoročně předkládat aktuální informace o veškerých nových souvisejících údajích. V tomto přezkumu vzal výbor CHMP v úvahu všechny dostupné údaje, včetně údajů z randomizovaných kontrolovaných studií (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), programů přístupu (CAR a CDC) a observační studie (MOSAIC), farmakokinetických údajů, předklinických údajů o účinnosti (*in vitro* a *in vivo*, včetně nových

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/>

předběžných výsledků při intravenózní nákaze virem MPXV clade II u subhumánních primátů) a z literatury. Ze studie PALM007 byly k dispozici úplné údaje a ze studie STOMP byly získány přiměřeně úplné údaje. Přestože tedy úplné údaje nebyly k dispozici ze všech studií, vzhledem k dostupným výsledkům se považuje za nepravděpodobné, že by budoucí a konečné údaje randomizovaných kontrolovaných studií změnilly závěry hodnocení. Výbor CHMP rovněž zvážil názory, které vyjádřila vědecká poradní skupina pro očkovací látky a terapie infekčních onemocnění.

Všechny randomizované kontrolované studie měly podobnou obecnou koncepci dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie podle základního protokolu Světové zdravotnické organizace (WHO). Dosud nebyly k dispozici žádné údaje o výsledcích z otevřených ramen studií, do kterých byli zařazeni pacienti s vyšším rizikem. Do studie PALM007 byl zařazen podobný počet hospitalizovaných pacientů mužského a ženského pohlaví s mediánem věku 11 let, infikovaných virem mpox clade I. Do dalších tří studií byli zařazeni převážně dospělí muži infikovaní virem mpox clade II, což celkově odráží vzorce propuknutí onemocnění v roce 2022, jež spočívaly zejména v sexuálním přenosu mezi muži, kteří mají pohlavní styk s muži. Většina pacientů byla v době zahájení hodnocené léčby v pokročilém stadiu onemocnění (medián doby od nástupu příznaků do zahájení léčby byl 6 dnů ve studii PALM007, 8 dnů ve studii STOMP, 9 dnů ve studii UNITY a 7 dnů ve studii PLATINUM-UK).

Celkově nebyly v rámci všech randomizovaných kontrolovaných studií žádné významné rozdíly mezi rameny s tekovirimátem a placebem, pokud jde o zhojení lézí a další sledované cílové parametry, jako je úmrtnost, virologické výsledky a bolest / použití analgetik. V některých randomizovaných kontrolovaných studiích byly pozorovány pozitivní trendy upřednostňující léčbu tekovirimátem oproti placebo, například dřívější zhojení lézí u pacientů s více než 100 lézemi na počátku studie nebo při zahájení léčby do 4 dnů od nástupu příznaků u pacientů ve studii PALM007. Tyto výsledky však byly odvozeny z *post hoc* analýz citlivosti a nebyly statisticky významné. Je rovněž důležité vzít na vědomí metodická omezení randomizovaných kontrolovaných studií, jako je omezená kontrola nad zjištěním nástupu příznaků a určením vymizení klinických příznaků.

Imunokompromitovaní pacienti jsou považováni za pacienty s nejvyšším rizikem závažného nebo dlouhotrvajícího průběhu virového onemocnění, a tudíž za pacienty s nejpravděpodobnější potřebou antivirové léčby. Existují však údaje ze studií na zvířatech, které naznačují, že tekovirimát může mít u imunokompromitovaných pacientů sníženou účinnost, přičemž údaje z otevřených ramen studií dosud nejsou k dispozici. Kromě toho se objevily mutace rezistence u pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu onemocnění mpox tekovirimátem, zejména u imunokompromitovaných pacientů. I když současné údaje naznačují, že absolutní riziko zůstává nízké, je důvodné v souvislosti s opakovaným nebo zbytečným předepisováním uzнат potenciál selektivního tlaku, kterému lze předejít. Ačkoli se tato zjištění týkají onemocnění mpox, jsou obecně považována za potenciálně relevantní pro použití tekovirimátu k léčbě nález ortopoxvirem a informace o přípravku jsou odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Ve všech čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích byl výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou ve skupinách s tekovirimátem a placebem v podstatě obdobný. Závažné nežádoucí účinky byly méně časté a mezi jednotlivými léčebnými rameny obecně vyvážené. Navzdory omezením při shromažďování některých z těchto údajů o bezpečnosti (např. nebyla hodnocena ani hlášena souvislost, údaje o bezpečnosti nebyly poskytnuty podle demografických podskupin) poskytují dostupné údaje obecně povzbudivý bezpečnostní profil tekovirimátu při léčbě onemocnění mpox v různých klinických prostředích, aniž by byly zjištěny nové signály týkající se bezpečnosti. Bezpečnost tekovirimátu v podskupinách s demografickými/klinickými charakteristikami, které jsou spojeny se závažnějším průběhem onemocnění, je charakterizována hůře.

Poměr přínosů a rizik u onemocnění mpox

Vzhledem k tomu, že se očekává, že tekovirimát zablokuje diseminaci viru, držitel rozhodnutí o registraci tvrdí, že k zajištění účinku by léčba by měla být zahájena nejpozději v době maximální viremie. Podle kritérií pro zařazení do studie vykazovala většina pacientů aktivní léze, což naznačuje, že maximální virová nálož již odezněla. Přípravek Tecovirimat byl podáván v průměru po dobu 6–9 dnů po hlášeném nástupu příznaků.

Na podporu této hypotézy provedl držitel rozhodnutí o registraci *post hoc* longitudinální analýzy počtu v rámci studie PALM007, které prokázaly nominálně statisticky významné nižší počty lézí v rameni s tekovirimátem oproti rameni s placebem, zejména u pacientů léčených ≤ 4 dny a 5 dnů od nástupu příznaků a u pacientů s výchozím počtem lézí ≥ 100 . Držitel rozhodnutí o registraci navrhl v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku upřesnit, že k léčbě onemocnění mpox by měl být tekovirimát podán co nejdříve, nejpozději však 5 dnů od nástupu příznaků. Přestože tyto výsledky naznačují pozitivní účinky, jsou jen explorativní a uvedené podskupiny nebyly určeny předem. Tato zjištění navíc nebyla potvrzena v jiných studiích. Ve většině studií bylo pacientů, kterým byla podána dávka brzy po nástupu příznaků, příliš málo na to, aby bylo možné dospět k závěru o jakémkoli případném trendu ve prospěch lepšího výsledku při dřívější léčbě. Kromě toho je v rámci studií patrná určitá nejistota, pokud jde o definici nástupu příznaků a přesnost hodnocení lézí hlášených samotným pacientem, což oslabuje analýzy podskupin.

Výsledky nové studie 25–06 na subhumánních primátech bez letálních následků provedené na novém modelu za použití viru MPXV clade I charakterizovaném nízkou úmrtností ($< 1\%$) a onemocněním s lézemi, který lépe odráží fenotyp onemocnění mpox u člověka, prokázaly, že antivirové účinky tekovirimátu byly silně závislé na načasování podání. Většiny přínosů bylo dosaženo při zahájení léčby před výskytem lézí. Nejvýraznější antivirová aktivita měřená supresí progresivních lézí, maximální celková tvorba lézí a virová zátěž nastaly, pokud byla léčba zahájena v den 2, před výskytem lézí. Studie SR10–0037F, která podpořila původní rozhodnutí o registraci, prokázala pokles účinnosti při zahájení léčby subhumánních primátů v šestý den po intravenózní nákaze virem MPXV. Výbor CHMP proto souhlasil s tím, že neklinické údaje naznačují, že načasování léčby tekovirimátem může mít zásadní význam. V neklinických studiích však byla léčba podávána v daných časových bodech po intravenózní nákaze, nikoli po nástupu příznaků. Datování nákazy u lidí je však složité, jak rovněž konstatovala vědecká poradní skupina. Kromě toho nejsou k dispozici žádné údaje o časové korelaci mezi intravenózní expozicí a infekcí na povrchu sliznic. Jakkoli jsou tedy tyto údaje informativní, vzhledem k dostupným klinickým výsledkům nepostačují k vymezení terapeutického okna pro podávání tekovirimátu při léčbě onemocnění mpox.

Výbor CHMP a vědecká poradní skupina se dále shodly na tom, že maximální viremie u onemocnění mpox nastává časně a v době nástupu lézí je viremie obvykle již za vrcholem. Jelikož však replikace viru mpox většinou probíhá na povrchu sliznic (alespoň u viru clade IIb), není viremie nejspolehlivějším ukazatelem nástupu nebo progresu lézí vyvolaných onemocněním mpox, jak upozornila vědecká poradní skupina a potvrdil výbor CHMP.

Ačkoli tedy výbor CHMP považoval za pravděpodobné, že důvodem, proč tekovirimát v randomizovaných kontrolovaných studiích neprokazuje účinnost při léčbě onemocnění mpox, mohla být koncepce studie a podmínky léčby (konkrétně načasování začátku léčby tekovirimátem), důkazy, které jsou v současné době k dispozici, nepostačují ke stanovení účinnosti tekovirimátu podávaného v dřívějším časovém bodě nebo k určení správného terapeutického okna (pokud existuje). Vědecká poradní skupina byla rovněž toho názoru, že vhodné terapeutické okno pro léčbu onemocnění mpox tekovirimátem nelze definovat na základě v současné době dostupných klinických údajů.

Výbor CHMP a vědecká poradní skupina rovněž poznamenaly, že ačkoli by zvýšené povědomí veřejnosti (např. díky zapojení komunity) mohlo urychlit zahajování léčby, zahájení léčby do 5 dnů od nástupu

příznaků nebylo v klinických studiích většinou proveditelné a v klinické praxi by bylo i nadále problematické, neboť v současné době neexistuje standardní testování v místě péče, které by rychle určilo diagnózu.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Tecovirimat SIGA v indikaci pro onemocnění mpox již není příznivý.

Poměr přínosů a rizik u ostatních indikací

Virová dynamika a průběh onemocnění u pravých neštovic, kravských neštovic a viru vakcinie se od onemocnění mpox liší, a to i přes jejich strukturální podobnosti. Výsledky randomizovaných kontrolovaných studií onemocnění mpox týkající se účinnosti se proto nepovažují za přímo relevantní k prokázání účinnosti tekovirimátu v ostatních třech schválených indikacích. Celkově lze říci, že vzhledem k tomu, že chybí negativní údaje o klinické účinnosti, jaké jsou nyní k dispozici pro onemocnění mpox, jsou údaje *in vitro* a údaje ze zkoušek na zvířatech, které podpořily původní rozhodnutí o registraci v indikacích pro pravé neštovice, kravské neštovice a virus vakcinie, stále považovány za relevantní a měly by se považovat za prediktivní pro účinnost tekovirimátu při léčbě onemocnění vyvolaných uvedenými viry u člověka. Je třeba upozornit, že v současné době nejsou klinické studie u těchto indikací stále možné z důvodu eradikace (pravé neštovice) nebo velmi nízkých incidencí (kravské neštovice, vakcinie). Včasné načasování léčby ve studiích na zvířatech dále odráží realistický scénář u člověka, pokud jde o pravé neštovice, kde je upřednostňována rychlá diagnóza a léčba.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Tecovirimat SIGA zůstává u těchto indikací příznivý, s výhradou každoročního vyhodnocení a uspokojivého dodržování stanovených zvláštních povinností. Včasné zahájení léčby se u všech virů považuje za důležité a stávající obecné doporučení v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku, aby byla léčba zahájena co nejdříve, se vzhledem k chybějícím klinickým údajům týkajícím se těchto virů považuje za přiměřené, a to s ohledem na skutečnost, že virová kinetika a klinický průběh onemocnění u těchto virů nejsou stejné jako u viru vyvolávajícího onemocnění mpox u člověka.

Výbor CHMP usoudil, že v bodech 4.2 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku jsou nutná drobná vyjasnění a byly opraveny typografické chyby.

Závěr

Celkově se výbor CHMP domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Tecovirimat SIGA při léčbě onemocnění mpox již není příznivý. Pokud jde o poměr přínosů a rizik přípravku Tecovirimat SIGA při léčbě dospělých a dětí s tělesnou hmotností nejméně 13 kg, kteří trpí pravými neštovicemi, kravskými neštovicemi a komplikacemi způsobenými replikací viru vakcinie po očkování proti pravým neštovicím, nejsou k dispozici žádné nové významné informace. Výbor proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci.

Stanovisko výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Tecovirimat SIGA (tekovirimát).
- Výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje z klinických studií s přihlédnutím ke všem dostupným údajům, které přeložil držitel rozhodnutí o registraci, jakož i k názorům, které vyslovila vědecká poradní skupina pro očkovací látky a terapie infekčních onemocnění.

- Výbor CHMP vzal na vědomí údaje získané *in vitro* a studie ortopoxvirových onemocnění na zvířecích modelech, které predikovaly přínosy přípravku Tecovirimat SIGA u člověka pro účely původního rozhodnutí o registraci.
- U všech randomizovaných klinických studií výbor CHMP konstatoval, že mezi rameny s tekovirimátem a rameny s placebem neexistují významné rozdíly, pokud jde o zhojení lézí u onemocnění mpox a další sledované cílové parametry, jako je úmrtnost, virologické výsledky a bolest. Výbor CHMP dospěl k závěru, že přípravek Tecovirimat SIGA není za podmínek zkoumaných v těchto studiích onemocnění mpox účinný.
- Výbor CHMP považoval za pravděpodobné, že důvodem je pozdní načasování podání léčby v těchto studiích. Důkazy, které jsou v současné době k dispozici, však nepostačují ke stanovení účinnosti tekovirimátu ve schválené indikaci pro léčbu onemocnění mpox v jakémkoli terapeutickém okně.
- Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Tecovirimat SIGA není v indikaci pro onemocnění mpox příznivý.
- Výbor CHMP rovněž konstatoval, že pokud jde o poměr přínosů a rizik tekovirimátu při léčbě dospělých a dětí s tělesnou hmotností nejméně 13 kg, kteří trpí pravými neštovicemi, kravskými neštovicemi a komplikacemi způsobenými replikací viru vakcinie po očkování proti pravým neštovicím, nejsou k dispozici žádné nové významné informace. Informace o vzniku rezistence u onemocnění mpox, které jsou považovány za potenciálně relevantní pro použití v těchto indikacích, jsou však v informacích o přípravku aktualizovány.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Tecovirimat SIGA zůstává příznivý s výhradou přezkumu schválených podmínek rozhodnutí o registraci a s přihlédnutím ke schváleným změnám informací o přípravku.

Výbor proto doporučuje změnu v registraci přípravku Tecovirimat SIGA (tekovirimát).