

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

I forbindelse med den tredje årlige revurdering af markedsføringstilladelsen under særlige omstændigheder for Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) indikerede en foreløbig gennemgang af de tilgængelige data fra de afsluttede PALM007¹- og STOMP²-studier med tecovirimat til behandling af mpox (tidligere benævnt abekopper, idet den virus, der forårsager mpox, fortsat benævnes abekoppevirus (MPXV)), at studierne ikke opfyldte deres primære eller sekundære endepunkter. Selvom der endnu ikke forelå fuldstændige datasæt, gav disse nye oplysninger anledning til betænkeligheder med hensyn til en eventuel manglende effekt ved Tecovirimat SIGA ved indikationen mpox. Desuden kunne tilsvarende betænkeligheder med hensyn til de andre godkendte indikationer ikke udelukkes.

Den 21. juli 2025 blev der offentliggjort resultater på højt niveau fra UNITY-studiet, hvor tecovirimat blev vurderet med samme studiedesign som i STOMP³, og resultaterne syntes at være i overensstemmelse med resultaterne fra STOMP og PALM007. Andre kliniske mpox-studier med tecovirimat var i gang eller for nylig afsluttet, men resultaterne fra disse studier forelå endnu ikke.

Fundene fra disse nye data skulle gennemgås under hensyntagen til alle tilgængelige data for at vurdere, om de havde indvirkning på benefit/risk-forholdet for Tecovirimat SIGA i de godkendte indikationer.

Den 23. juli 2025 iværksatte Europa-Kommissionen derfor en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og anmodede CHMP om at vurdere indvirkningen af ovennævnte betænkeligheder på benefit/risk-forholdet for Tecovirimat SIGA og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt den pågældende markedsføringstilladelse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

På tidspunktet for markedsføringstilladelsen var det ikke muligt at fremlægge fyldestgørende data om virkningen og sikkerheden ved tecovirimat under normale anvendelsesbetingelser, fordi de indikationer, det blev godkendt til, var for sjældne, og det ville have været i strid med almindeligt anerkendte principper for medicinsk etik at indsamle sådanne data. Godkendelsen var derfor hovedsagelig baseret på ikke-kliniske (dyre)studier, understøttet af farmakokinetiske studier hos mennesker og sikkerhedsstudier. Fordelene ved Tecovirimat SIGA hos mennesker blev forudsagt ud fra studier med dyremodeller med orthopoxvirus sygdomme. Disse studier, kombineret med tecovirimats virkningsmekanisme, vurderinger af in vitro-farmakologi, hvor der er påvist antiviral aktivitet mod en række orthopoxvira, og det velbevarede lægemiddelmål, dannede grundlag for at medtage de fire indikationer. De ikke-kliniske studier påviste betydelige fordele med hensyn til overlevelse, reduceret læsionsbyrde og nedsat viræmi ved behandling med tecovirimat. De letale ikke-humane primatmodeller, som oprindeligt blev udviklet til at efterligne kopper hos mennesker, og som medregnede mortalitet, viste effekt, selv efter at læsionerne havde udviklet sig. Disse data tydede dog på, at tecovirimat bør anvendes så hurtigt som muligt, efter at diagnosen er stillet, i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

For at sikre tilstrækkelig overvågning af sikkerheden og virkningen ved tecovirimat i de godkendte indikationer blev indehaveren af markedsføringstilladelsen specifikt pålagt at fremlægge årlige opdateringer i forhold til eventuelle nye relevante data. I forbindelse med denne gennemgang vurderede CHMP alle tilgængelige data, herunder data fra randomiserede kontrollerede studier

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/>

(PALM007, STOMP, UNITY og PLATINUM UK), adgangsprogrammer (CAR og CDC) og et observationsstudie (MOSAIC), farmakokinetiske data, prækliniske effektdata (in vitro og in vivo, herunder nye foreløbige resultater af intravenøs Clade II-MPXV-eksponering hos ikke-humane primater) og litteraturen. Der forelå fuldstændige data fra PALM007 og rimeligt fyldestgørende data fra STOMP. Selvom der ikke forelå fuldstændige data fra alle studier, anses det på baggrund af de foreliggende resultater derfor for usandsynligt, at de fremtidige og endelige data fra de randomiserede kontrollerede studier vil ændre konklusionerne fra vurderingen. CHMP vurderede også de synspunkter, der var fremsat af den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende vacciner og behandlinger mod smitsomme sygdomme.

Alle randomiserede kontrollerede studier havde samme generelle dobbeltblindede, placebokontrollerede studiedesign, der var baseret på Verdenssundhedsorganisationens (WHO's) hovedprotokol. Der forelå indtil da ingen resultatdata fra de åbne grupper i de studier, der omfattede højrisikopatienter. I PALM007 deltog et tilsvarende antal hospitalsindlagte mandlige og kvindelige patienter med en median alder på 11 år med Clade I-mpox. I de tre andre studier blev der hovedsageligt rekrutteret voksne mandlige patienter med Clade II-mpox, hvilket samlet set afspejler udbrudsmønstrene i 2022, nemlig seksuel overførsel mellem mænd, der har sex med mænd. De fleste af patienterne havde fremskreden sygdom på tidspunktet for påbegyndelse af forsøgsbehandlingen (median tid fra symptomdebut til påbegyndelse af behandling var 6 dage i PALM007, 8 dage i STOMP, 9 dage i UNITY og 7 dage i PLATINUM-UK).

Samlet set var der ingen signifikante forskelle mellem tecovirimat- og placebogrupperne på tværs af de randomiserede kontrollerede studier, hvad angår heling af læsioner og andre endepunkter som f.eks. dødelighed, virologiske resultater og smerter/brug af smertestillende midler. Der sås positive tendenser ved behandling med tecovirimat i forhold til placebo i nogle af de randomiserede kontrollerede studier, f.eks. tidligere heling af læsioner hos patienter med mere end 100 læsioner ved baseline, eller når behandlingen blev påbegyndt inden for 4 dage efter symptomdebut i PALM007. Disse resultater var imidlertid udledt af post hoc-følsomhedsanalyser og var ikke statistisk signifikante. Det er også vigtigt at anerkende de metodemæssige begrænsninger i de randomiserede kontrollerede studier, f.eks. begrænset kontrol med identifikation af symptomdebut og bestemmelse af klinisk heling.

Immunsvækkede patienter anses for at have størst risiko for at få et alvorligt eller langvarigt virusforløb og vil derfor med størst sandsynlighed have behov for antiviral behandling. Data fra dyrestudier tyder dog på, at tecovirimat kan have nedsat effekt hos immunsvækkede patienter, og der foreligger endnu ikke data fra de åbne grupper i studierne. Desuden er der opstået resistensmutationer hos patienter, der får langvarig behandling med tecovirimat mod mpox, navnlig hos immunsvækkede patienter. De aktuelle data tyder på, at den absolutte risiko fortsat er lav, men man bør anerkende muligheden for undgåeligt selektionspres i forbindelse med gentagen eller unødvendig ordinerings. Skønt disse fund vedrører mpox, anses de generelt for at have potentiel relevans for anvendelse af tecovirimat til behandling af infektioner med orthopoxvirus, og produktinformationen opdateres i overensstemmelse hermed.

I de fire randomiserede kontrollerede studier var forekomsten af behandlingsrelaterede bivirkninger stort set den samme i tecovirimat- og placebogrupperne. Alvorlige bivirkninger var sjældne og generelt jævnt fordelt mellem behandlingsgrupperne. På trods af begrænsninger i indsamlingen af nogle af disse sikkerhedsdata (f.eks. manglende vurdering eller rapportering af sammenhæng, manglende sikkerhedsdata fra demografiske undergrupper) giver de tilgængelige data en ganske betryggende sikkerhedsprofil for tecovirimat til behandling af mpox på tværs af forskellige kliniske miljøer, idet der ikke er identificeret nye sikkerhedssignaler. Sikkerheden ved tecovirimat i delgrupper med demografiske/kliniske karakteristika, der er forbundet med et mere alvorligt sygdomsforløb, er mindre godt beskrevet.

Benefit/risk-forhold ved mpox

Da tecovirimat forventes at blokere virusspredningen, anfører indehaveren af markedsføringstilladelsen, at man for at opnå en effekt bør indlede behandlingen ved eller inden spidsværdien for viræmi. I overensstemmelse med inklusionskriterierne havde de fleste patienter i studierne aktive læsioner, hvilket tydede på, at den maksimale virusbelastning var overstået. Tecovirimat blev administreret i gennemsnit 6-9 dage efter rapporteret symptomdebut.

Til støtte for denne hypotese foretog indehaveren af markedsføringstilladelsen longitudinale post hoc-analyser af læsionstallet i PALM007, som nominelt viste et statistisk signifikant lavere læsionstal for tecovirimat-gruppen end for placebogruppen, navnlig hos patienter, der blev behandlet ≤ 4 dage og 5 dage efter symptomdebut, og patienter med et læsionstal ≥ 100 ved baseline. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at det i pkt. 4.2 i produktresuméet præciseres, at tecovirimat til behandling af mpox bør administreres så tidligt som muligt og senest 5 dage efter symptomdebut. Selvom disse resultater tyder på positive virkninger, er de dog eksplorative, og disse delgrupper var ikke foruddefineret. Desuden er disse resultater ikke blevet bekræftet i de andre studier. I de fleste studier var der for få patienter, der blev doseret tidligt efter symptomdebut, til at drage konklusioner om mulige tendenser i retning af et bedre resultat ved tidligere behandling. Desuden bemærkes der en vis usikkerhed på tværs af studierne med hensyn til definitionen af symptomdebut og nøjagtigheden af selvrapporterede læsionsvurderinger, hvilket svækker delgruppeanalyserne.

Resultaterne af det nye studie 25-06 med ikke-letale læsioner hos ikke-humane primater, der blev gennemført i en ny model, hvor der blev anvendt Clade II-MPXV, der er kendetegnet ved lav dødelighed ($< 1\%$) og læsionssygdom, og som bedre afspejler den humane mpox-fænotype, viste, at tecovirimats antivirale effekt var stærkt afhængig af indgivelsestidspunktet. Der blev opnået flest fordele, når behandlingen blev indledt, inden der opstod læsioner. Den mest udtalte antivirale aktivitet, målt ved hæmning af progressive læsioner, maksimal samlet læsionsdannelse og virusbelastning, forekom, når behandlingen blev påbegyndt på dag 2, før læsionerne opstod. Studie SR10-0037F, der understøttede den oprindelige markedsføringstilladelse, havde vist et fald i effekt, når behandlingen blev påbegyndt hos ikke-humane primater på dag 6 efter intravenøs MPXV-eksponering. CHMP var derfor enig i, at de ikke-kliniske data tyder på, at timingen af behandling med tecovirimat kan være kritisk. I de ikke-kliniske studier blev behandlingen imidlertid administreret på givne tidspunkter efter intravenøs eksponering i stedet for efter symptomdebut. Som den videnskabelige rådgivende gruppe også bemærker, er det kompliceret at datere infektionen hos mennesker. Desuden foreligger der ingen data om den tidsmæssige korrelation mellem intravenøs eksponering og infektion på slimhindeoverfladen. Selvom disse data er informative, er de derfor utilstrækkelige til at definere et terapeutisk vindue for administration af tecovirimat til behandling af mpox, jf. de tilgængelige kliniske resultater.

CHMP og den videnskabelige rådgivende gruppe var endvidere enige om, at den viræmiske spidsbelastning ved mpox typisk forekommer tidligt og generelt er overstået, når læsionerne debuterer. Da replikation af mpox-virus for det meste forekommer i slimhinden (i det mindste for Clade IIb), er viræmi imidlertid ikke den mest pålidelige markør for mpox-læsioners debut eller progression, som påpeget af den videnskabelige rådgivende gruppe og anerkendt af CHMP.

Selvom CHMP fandt det plausibelt, at årsagen til, at tecovirimat ikke udviste effekt ved behandling af mpox i de randomiserede kontrollerede studier, kan have skyldtes designet og behandlingsbetingelserne (især tidspunktet for påbegyndelse af tecovirimat-behandling), er den aktuelt foreliggende evidens derfor ikke tilstrækkelig til at fastslå effekten af tecovirimat indgivet på et tidligere tidspunkt eller til at identificere, hvad der kan være det korrekte terapeutiske vindue (hvis et sådant findes). Den videnskabelige rådgivende gruppe mente også, at et passende behandlingstvindue

til behandling af mpox med tecovirimat ikke kan defineres på grundlag af de aktuelt tilgængelige kliniske data.

CHMP og den videnskabelige rådgivende gruppe bemærkede også, at selvom øget offentlig bevidsthed (f.eks. gennem inddragelse af lokalsamfundet) kunne fremskynde behandlingsstart, var det for det meste ikke muligt at påbegynde behandling inden for 5 dage før symptomdebut i de kliniske studier, og det ville fortsat være en udfordring i klinisk praksis, da der i øjeblikket ikke findes nogen patientnære standardtest til hurtig diagnosticering.

CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for Tecovirimat SIGA ikke længere er positivt i indikationen mpox.

Benefit/risk-forhold ved de øvrige indikationer

Virusdynamikken og sygdomsforløbet for kopper, kokopper og vacciniavirus adskiller sig hver især fra mpox på trods af deres strukturelle ligheder. Effektsresultaterne fra de randomiserede kontrollerede mpox-studier anses derfor ikke for at have direkte relevans for påvisningen af tecovirimats effekt i de tre andre godkendte indikationer. Da der ikke foreligger negative kliniske effektdata, som det nu er tilfældet for mpox, anses de in vitro- og dyredata, der lå til grund for den oprindelige markedsføringstilladelse for indikationerne kopper, kokopper og vacciniavirus, generelt stadig for at være relevante, idet de bør kunne forudsige tecovirimats effekt ved behandling af disse vira hos mennesker. Det bemærkes, at kliniske studier på nuværende tidspunkt fortsat ikke er mulige ved disse indikationer på grund af udryddelse (kopper) eller meget lave forekomster (kokopper, vaccinia). Desuden afspejler den tidlige timing af behandlingen i dyrestudierne et realistisk humant scenarie for kopper, hvor hurtig diagnosticering og behandling prioriteres.

CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for Tecovirimat SIGA fortsat er positivt i disse indikationer under forudsætning af en årlig revurdering og tilfredsstillende overholdelse af de gældende specifikke forpligtelser. Det anses for vigtigt, at behandlingen af alle viraene påbegyndes tidligt, og den nuværende generelle anbefaling i produktresuméets pkt. 4.2 om at starte behandlingen så hurtigt som muligt anses for tilstrækkelig i mangel af kliniske data for disse vira, da de ikke har samme virale kinetik og kliniske forløb som humant mpox-virus.

CHMP vurderede, at der var behov for mindre præciseringer i produktresuméets pkt. 4.2 og 5.1, og typografiske fejl blev rettet.

Konklusion

Overordnet vurderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for Tecovirimat SIGA til behandling af mpox ikke længere er positivt. Der er ikke fremkommet nye væsentlige oplysninger om benefit/risk-forholdet for Tecovirimat SIGA til behandling af voksne og børn med en legemsvægt på mindst 13 kg, der har kopper, kokopper og komplikationer som følge af replikation af vacciniavirus efter vaccination mod kopper. Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen ændres.

CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) behandlede sagen vedrørende Tecovirimat SIGA (tecovirimat) i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.
- CHMP gennemgik de foreliggende data fra kliniske studier under hensyntagen til alle tilgængelige data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt, samt synspunkterne fra den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende vacciner og behandlinger mod smitsomme sygdomme.

- CHMP noterede sig de in vitro-data og studier med dyremodeller med orthopoxvirussygdomme, der forudså fordelene ved Tecovirimat SIGA hos mennesker i forbindelse med den oprindelige markedsføringstilladelse.
- I de randomiserede kliniske studier bemærkede CHMP, at der ikke var signifikante forskelle mellem tecovirimat- og placebogrupperne, hvad angår heling af mpox-læsioner og andre endepunkter som f.eks. dødelighed, virologiske resultater og smerter. CHMP konkluderede, at Tecovirimat SIGA ikke har nogen effekt under de betingelser, der er undersøgt i disse mpox-studier.
- CHMP fandt det plausibelt, at dette skyldes det sene tidspunkt for administration af behandlingen i disse studier. Den dokumentation, der i øjeblikket er til rådighed, er imidlertid utilstrækkelig til at fastslå effekten af tecovirimat i den godkendte indikation til behandling af mpox i et givet terapeutisk vindue.
- CHMP konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for Tecovirimat SIGA ikke er positivt ved indikationen mpox.
- CHMP konkluderede også, at der ikke er fremkommet nye væsentlige oplysninger vedrørende benefit/risk-forholdet for tecovirimat til behandling af voksne og børn med en legemsvægt på mindst 13 kg, der har kopper, kokopper og komplikationer som følge af replikation af vacciniavirus efter vaccination mod kopper. Oplysninger om udvikling af resistens ved mpox, der anses for potentielt relevant for anvendelsen i disse indikationer, opdateres dog i produktinformationen.

I lyset af ovenstående vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for Tecovirimat SIGA fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne betingelser for markedsføringstilladelsen revideres, og under hensyntagen til de vedtagne ændringer af produktinformationen.

Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen for Tecovirimat SIGA (tecovirimat) ændres.