

**Anhang IV**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Im Rahmen der dritten jährlichen Neubewertung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter besondere Bedingungen für Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) ließ eine vorläufige Überprüfung der verfügbaren Daten aus den abgeschlossenen Studien PALM007<sup>1</sup> und STOMP<sup>2</sup> zu Tecovirimat für die Behandlung von Mpox (vormals als Affenpocken bezeichnet, während das Virus, das Mpox verursacht, weiterhin als Affenpocken-Virus (MPXV) bezeichnet wird) den Schluss zu, dass die Studien ihre primären oder sekundären Endpunkte nicht erfüllten. Zwar waren noch keine vollständigen Datensätze verfügbar, doch ließen diese neuen Informationen Bedenken hinsichtlich einer möglichen mangelnden Wirksamkeit von Tecovirimat SIGA in der Indikation für Mpox aufkommen. Darüber hinaus konnten ähnliche Bedenken hinsichtlich der anderen zugelassenen Indikationen nicht ausgeschlossen werden.

Am 21. Juli 2025 wurden zusammenfassende Ergebnisse der UNITY-Studie mit einem ähnlichen Studiendesign wie STOMP zur Bewertung von Tecovirimat veröffentlicht<sup>3</sup>, die offenbar mit denen aus den Studien STOMP und PALM007 übereinstimmten. Andere klinische Studien zu Tecovirimat bei Mpox waren noch im Gange oder wurden kürzlich abgeschlossen, aus diesen Studien lagen jedoch noch keine Ergebnisse vor.

Die Ergebnisse auf Basis dieser neuen Daten mussten unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten überprüft werden, um festzustellen, ob sich in den zugelassenen Indikationen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA ergaben.

Am 23. Juli 2025 leitete die Europäische Kommission daher ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und forderte den CHMP auf, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA zu beurteilen und eine Empfehlung dazu abzugeben, ob die entsprechende Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

### **Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung**

Zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen war es nicht möglich, umfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tecovirimat unter normalen Anwendungsbedingungen vorzulegen, da die Indikationen, in denen es zugelassen wurde, zu selten auftraten, und es hätte den allgemein anerkannten Grundsätzen der medizinischen Ethik widersprochen, solche Informationen zu erfassen. Die Zulassung beruhte daher überwiegend auf nicht-klinischen (tierexperimentellen) Studien, die durch pharmakokinetische (PK) Studien und Sicherheitsstudien beim Menschen gestützt wurden. Der Nutzen von Tecovirimat SIGA beim Menschen wurde aus Studien bei Tiermodellen von Orthopoxvirus-Erkrankungen vorhergesagt. Diese Studien bildeten in Kombination mit dem Wirkmechanismus von Tecovirimat, pharmakologischen In-vitro-Untersuchungen, die eine antivirale Wirksamkeit gegen eine Reihe von Orthopoxviren belegen, und dem hochkonservierten Wirkstofftarget die Grundlage für die Aufnahme der vier Indikationen. In den nichtklinischen Studien wurden ein signifikanter Nutzen hinsichtlich des Überlebens, eine verringerte Läsionslast und eine verringerte Virämie unter Behandlung mit Tecovirimat nachgewiesen. Bei nichtmenschlichen Primaten (NHP) als Tiermodell für tödliche Erkrankungen, die ursprünglich entwickelt wurden, um die Pocken beim Menschen zu imitieren, und die von der Teststärke her zur Untersuchung der Mortalität ausgerichtet waren, wurde eine Wirksamkeit aufgezeigt, auch dann, wenn sich bereits Läsionen entwickelt hatten. Diese Daten deuteten jedoch darauf hin, dass Tecovirimat gemäß den offiziellen Empfehlungen so bald wie möglich nach der Diagnose angewendet werden sollte.

---

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

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

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

Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tecovirimat in seinen zugelassenen Indikationen zu gewährleisten, wurde der Inhaber der Marktzulassung (MAH) als spezifische Verpflichtung dazu aufgefordert, jährlich aktualisierte neue und damit zusammenhängende Informationen vorzulegen. Bei der vorliegenden Überprüfung berücksichtigte der CHMP alle verfügbaren Daten, einschließlich Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), Zugangsprogrammen (CAR und CDC) und einer Beobachtungsstudie (MOSAIC), PK-Daten, präklinischer Wirksamkeitsdaten (in vitro und in vivo, einschließlich neuer Zwischenergebnisse nach intravenöser Challenge mit MPXV Klade II bei nichtmenschlichen Primaten) und Daten aus der Literatur. Es lagen vollständige Daten aus der Studie PALM007 und relativ vollständige Daten aus der Studie STOMP vor. Somit lagen zwar nicht aus allen Studien vollständige Daten vor, angesichts der vorliegenden Ergebnisse erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass die zukünftigen und abschließenden Daten der randomisierten kontrollierten Studien zu anderen Schlussfolgerungen führen würden. Der CHMP berücksichtigte auch die Einschätzungen der Wissenschaftlichen Beratungsgruppe (Scientific Advisory Group, SAG) zu Impfstoffen und Therapien für Infektionskrankheiten.

Alle randomisierten kontrollierten Studien waren im Wesentlichen doppelblind und placebokontrolliert und basierten auf dem Kernprotokoll der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Bislang liegen keine Ergebnisdaten aus den offenen Armen der Studien vor, an denen Patienten mit erhöhtem Risiko teilnahmen. In die Studie PALM007 wurde eine ähnliche Anzahl an hospitalisierten männlichen und weiblichen Patienten mit einem medianen Alter von 11 Jahren mit Mpox Klade I rekrutiert. In den drei anderen Studien wurden überwiegend erwachsene männliche Patienten mit Mpox Klade II aufgenommen, was insgesamt das während des Ausbruchs 2022 festgestellten Musters einer hauptsächlich sexuellen Übertragung zwischen Männern, die Sex mit Männern haben, widerspiegelt. Bei den meisten Patienten war die Erkrankung zum Zeitpunkt des Beginns der Studienbehandlung fortgeschritten (die mediane Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zum Behandlungsbeginn betrug in der Studie PALM007 6 Tage, in der Studie STOMP 8 Tage, in der Studie UNITY 9 Tage und in der Studie PLATINUM-UK 7 Tage).

Insgesamt gab es in den randomisierten klinischen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Tecovirimat- und dem Placebo-Arm in Bezug auf das Abklingen der Läsionen und andere Endpunkte, wie z. B. Mortalität, virologische Ergebnisse und Schmerzen/Anwendung von Analgesie. In einigen der randomisierten klinischen Studien ergaben sich positive Trends zugunsten der Behandlung mit Tecovirimat gegenüber Placebo, wie z. B. ein früheres Abklingen der Läsionen bei Patienten mit mehr als 100 Läsionen zur Baseline oder bei Behandlungsbeginn innerhalb von 4 Tagen nach Einsetzen der Symptome in der Studie PALM007. Diese Ergebnisse stammten jedoch aus Post-hoc-Sensitivitätsanalysen und waren statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus sind auch die methodischen Einschränkungen der randomisierten klinischen Studien zu beachten, wie z. B. die begrenzte Kontrolle über die Identifizierung des Auftretens von Symptomen und die Bestimmung der klinischen Besserung.

Bei immungeschwächten Patienten wird davon ausgegangen, dass das Risiko eines schweren oder langwierigen Virusverlaufs am größten ist und sie daher am ehesten eine antivirale Behandlung benötigen. Es liegen jedoch Daten aus tierexperimentellen Studien vor, die darauf hindeuten, dass Tecovirimat bei immungeschwächten Patienten möglicherweise eine geringere Wirksamkeit hatte, jedoch sind noch keine Daten aus den offenen Armen der Studien verfügbar. Darüber hinaus sind bei Patienten, die eine längere Tecovirimat-Behandlung gegen Mpox erhalten, insbesondere bei immungeschwächten Patienten, Resistenzmutationen aufgetreten. Auch wenn die aktuellen Daten darauf hindeuten, dass das absolute Risiko gering bleibt, sollte das Potenzial für vermeidbaren Selektionsdruck im Zusammenhang mit wiederholter oder unnötiger Verschreibung berücksichtigt werden. Obwohl sich diese Ergebnisse auf Mpox beziehen, werden sie als potenziell relevant für die

Anwendung von Tecovirimat bei der Behandlung von Orthopoxvirusinfektionen im Allgemeinen betrachtet, und die Produktinformation wird entsprechend aktualisiert.

In den vier randomisierten klinischen Studien war die Inzidenz von während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen in der Tecovirimat- und der Placebo-Gruppe weitgehend ähnlich. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten selten auf und waren zwischen den Behandlungsarmen im Allgemeinen ausgewogen. Trotz Einschränkungen bei der Erhebung einiger dieser Sicherheitsdaten (z. B. wurde der Zusammenhang nicht untersucht oder berichtet, es wurden keine Sicherheitsdaten nach demografischen Untergruppen bereitgestellt) lassen die verfügbaren Daten ein im Großen und Ganzen positives Sicherheitsprofil für Tecovirimat bei der Behandlung von Mpox in verschiedenen klinischen Settings erkennen, und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Sicherheit von Tecovirimat in Untergruppen mit demografischen/klinischen Merkmalen, die mit einem schwereren Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht werden, ist weniger gut beschrieben.

### **Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Mpox**

In Anbetracht dessen, dass Tecovirimat vermutlich die Verbreitung des Virus blockiert, argumentiert der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass die Behandlung an oder vor dem Höhepunkt der Virämie eingeleitet werden sollte, um eine Wirkung zu erkennen. Den Einschlusskriterien entsprechend wiesen die meisten Patienten aktive Läsionen auf, die auf eine maximale Viruslast hindeuteten. Tecovirimat wurde durchschnittlich 6-9 Tage nach Meldung des Auftretens von Symptomen angewendet.

Zur Stützung dieser Hypothese führte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nachträgliche Längsschnittanalysen der Läsionszahl in der Studie PALM007 durch, die nominell statistisch signifikant niedrigere Läsionszahlen im Tecovirimat-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zeigten, insbesondere bei Patienten, die  $\leq 4$  Tage bzw. 5 Tage nach Symptombeginn behandelt wurden, und bei Patienten mit einer Läsionszahl von  $\geq 100$  zur Baseline. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anzugeben, dass Tecovirimat zur Behandlung von Mpox so früh wie möglich, spätestens jedoch 5 Tage nach Auftreten der Symptome, anzuwenden ist. Obwohl diese Ergebnisse auf positive Wirkungen hindeuten, sind sie exploratorisch, und diese Untergruppen waren nicht vorab festgelegt. Darüber hinaus wurden diese Ergebnisse in den anderen Studien nicht bestätigt. In den meisten Studien gab es zu wenige Patienten, die frühzeitig nach Symptombeginn behandelt wurden, um mögliche Trends hin zu einem besseren Behandlungsergebnis durch eine frühere Behandlung ableiten zu können. Darüber hinaus besteht in den Studien eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Definition des Symptombeginns und der Genauigkeit der Selbstauskünfte zur Beurteilung der Läsionen, was die Analysen der Untergruppen schwächt.

Die Ergebnisse der neuen nichtletalen Studie 25-06, die an einem neuen NHP-Modell unter Verwendung von MPXV Klade II durchgeführt wurde, die durch geringe Mortalität ( $< 1\%$ ) und läsionale Erkrankung gekennzeichnet ist und den Mpox-Phänotyp beim Menschen besser widerspiegelt, zeigten, dass die antiviralen Wirkungen von Tecovirimat stark vom Zeitpunkt der Verabreichung abhängig waren. Der größte Nutzen wurde erzielt, wenn die Behandlung eingeleitet wurde, bevor Läsionen auftraten. Die antivirale Aktivität, die anhand der Suppression progredienter Läsionen, der maximalen Läsionsbildung insgesamt und der Viruslast gemessen wurde, war am ausgeprägtesten, wenn die Behandlung an Tag 2 eingeleitet wurde, bevor Läsionen auftraten. In der Studie SR10-0037F, die die ursprüngliche Genehmigung für das Inverkehrbringen stützte, wurde eine Abnahme der Wirksamkeit bei Behandlungsbeginn an Tag 6 nach intravenöser MPXV-Challenge bei nichtmenschlichen Primaten gezeigt. Der CHMP stimmte daher zu, dass die vorklinischen Daten darauf hindeuten, dass der Zeitpunkt der Behandlung mit Tecovirimat entscheidend sein könnte. In den vorklinischen Studien

wurde die Behandlung jedoch zu bestimmten Zeitpunkten nach intravenöser Challenge und nicht nach Einsetzen der Symptome verabreicht. Wie auch von der Wissenschaftlichen Beratungsgruppe (SAG) angemerkt, ist das Datieren der Infektion beim Menschen hingegen kompliziert. Darüber hinaus liegen keine Daten zur zeitlichen Korrelation zwischen intravenöser Exposition und Infektion an der Schleimhautoberfläche vor. Daher sind diese Daten zwar informativ, reichen aber angesichts der vorliegenden klinischen Ergebnisse nicht aus, um ein therapeutisches Fenster für die Gabe von Tecovirimat bei der Behandlung von Mpox zu definieren.

Darüber hinaus stimmten der CHMP und die SAG darin überein, dass die maximale Virämie bei Mpox tendenziell früh auftritt und zum Zeitpunkt des Auftretens der Läsionen im Allgemeinen bereits überschritten ist. Da die Replikation des Mpox-Virus jedoch hauptsächlich auf der Schleimhautoberfläche stattfindet (zumindest bei Klade IIb), ist die Virämie kein zuverlässiger Marker für den Beginn oder das Fortschreiten von Mpox-Läsionen, wie von der SAG festgestellt und vom CHMP bestätigt wurde.

Obwohl der CHMP es für plausibel hielt, dass die fehlende Wirksamkeit von Tecovirimat bei der Behandlung von Mpox in den randomisierten klinischen Studien auf das Studiendesign und die Behandlungsbedingungen (insbesondere den Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Tecovirimat) zurückzuführen sein könnte, reichen die derzeit verfügbaren Erkenntnisse nicht aus, um die Wirksamkeit von Tecovirimat bei einem früheren Behandlungszeitpunkt zu belegen oder das richtige therapeutische Fenster zu identifizieren (sofern es ein solches gibt). Die SAG war außerdem der Ansicht, dass anhand der derzeit verfügbaren klinischen Daten kein geeignetes Behandlungsfenster für die Behandlung von Mpox mit Tecovirimat definiert werden kann.

Der CHMP und die SAG stellten außerdem fest, dass zwar eine verstärkte Sensibilisierung der Öffentlichkeit (z. B. durch Ansprechen der Gemeinschaft) den Behandlungsbeginn beschleunigen könnte, ein Behandlungsbeginn innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn jedoch in den klinischen Studien meist nicht durchführbar war und auch in der klinischen Praxis eine Herausforderung darstellen würde, da es derzeit keinen patientennahen Standardtest für eine schnelle Diagnose gibt.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA in der Mpox-Indikation nicht mehr günstig ist.

### **Nutzen-Risiko-Verhältnis in den anderen Indikationen**

Die Virusdynamik und der Krankheitsverlauf nach Infektion mit dem Pocken-, Kuhpocken- und Vacciniavirus unterscheiden sich trotz struktureller Ähnlichkeiten jeweils von denen nach Infektion mit dem Mpox-Virus. Daher werden die Wirksamkeitsergebnisse aus den randomisierten klinischen Studien zu Mpox für den Nachweis der Wirksamkeit von Tecovirimat in den drei anderen zugelassenen Indikationen nicht als direkt relevant betrachtet. Insgesamt werden die In-vitro-Daten und die tierexperimentellen Daten, die die ursprüngliche Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Indikationen Pocken-, Kuhpocken- und Vacciniavirus-Infektionen stützten, wie sie jetzt für Mpox vorliegen, in Ermangelung negativer klinischer Wirksamkeitsdaten weiterhin als relevant angesehen und sollten eine Einschätzung der Wirksamkeit von Tecovirimat bei der Behandlung dieser Viren beim Menschen ermöglichen. Es wird darauf hingewiesen, dass klinische Studien in diesen Indikationen aufgrund der Ausrottung (Pocken) oder der sehr geringen Inzidenz (Kuhpocken, Vaccinia-Infektionen) weiterhin nicht möglich sind. Darüber hinaus spiegelt der frühe Behandlungszeitpunkt in den tierexperimentellen Studien ein realistisches menschliches Szenarium für Pocken wider, bei dem eine rasche Diagnose und Behandlung priorisiert werden.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA bei diesen Indikationen vorbehaltlich einer jährlichen Neubewertung und einer zufriedenstellenden Einhaltung der geltenden spezifischen Verpflichtungen weiterhin positiv ist. Ein frühzeitiger

Behandlungsbeginn wird bei allen Viren als wichtig erachtet, und die derzeitige allgemeine Empfehlung in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, mit der Behandlung so früh wie möglich zu beginnen, wird in Ermangelung klinischer Daten zu diesen Viren als angemessen erachtet, da die Viruskinetik und der klinische Verlauf dieser Virusinfektionen nicht mit denen des humanen Mpox-Virus übereinstimmen.

Der CHMP war der Auffassung, dass in den Abschnitten 4.2 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geringfügige Klarstellungen erforderlich waren, und es wurden Tippfehler berichtigt.

### **Fazit**

Insgesamt ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA bei der Behandlung von Mpox nicht mehr günstig ist. Es liegen keine neuen signifikanten Informationen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg mit Pocken, Kuhpocken und Komplikationen aufgrund einer Replikation des Vacciniavirus nach der Impfung gegen Pocken vor. Daher empfiehlt der Ausschuss eine Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

### **Stellungnahme des CHMP**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Tecovirimat SIGA (Tecovirimat) geprüft.
- Der CHMP überprüfte die verfügbaren Daten aus klinischen Studien unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, sowie die von der Wissenschaftlichen Beratungsgruppe zu Impfstoffen und Therapien für Infektionskrankheiten vorgebrachten Einschätzungen.
- Der CHMP nahm die In-vitro-Daten und Studien bei Tiermodellen von Orthopoxvirus-Erkrankungen zur Kenntnis, die eine Einschätzung des Nutzens von Tecovirimat SIGA beim Menschen im Rahmen der Erstzulassung ermöglichten.
- Der CHMP stellte in allen randomisierten klinischen Studien fest, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Tecovirimat- und der Placebo-Gruppe hinsichtlich des Abklingens von Mpox-Läsionen und anderer Endpunkte wie Mortalität, virologische Ergebnisse und Schmerzen gab. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Tecovirimat SIGA unter den in diesen Mpox-Studien untersuchten Bedingungen mangelhaft ist.
- Der CHMP hielt es für plausibel, dass dies auf den späten Zeitpunkt der Verabreichung der Behandlung in diesen Studien zurückzuführen ist. Die derzeit verfügbare Evidenz reicht jedoch nicht aus, um die Wirksamkeit von Tecovirimat in der zugelassenen Indikation zur Behandlung von Mpox in jedem Therapiefenster aufzuzeigen.
- Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA in der Mpox-Indikation nicht günstig ist.
- Der CHMP gelangte ferner zu dem Schluss, dass keine neuen signifikanten Informationen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg mit Pocken, Kuhpocken und Komplikationen aufgrund einer Replikation des Vacciniavirus nach der Impfung gegen Pocken vorliegen. Dennoch werden die Informationen zur Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit Mpox, die als potenziell relevant für die Anwendung in diesen Indikationen angesehen werden, in der Produktinformation aktualisiert.

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA vorbehaltlich der Überarbeitung der vereinbarten Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tecovirimat SIGA (Tecovirimat) aus.