

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στο πλαίσιο της τρίτης ετήσιας επαναξιολόγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό εξαιρετικές περιστάσεις για το Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804), κατόπιν της προκαταρκτικής εξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων από τις ολοκληρωμένες δοκιμές PALM007¹ και STOMP² για την τεκοβιριμάτη για τη θεραπεία της ευλογιάς [παλαιότερα αναφερόταν ως ευλογία των πιθήκων, ενώ ο ιός που προκαλεί την ευλογία εξακολουθεί να αναφέρεται ως ιός της ευλογιάς των πιθήκων (MPXV)], προέκυψε ότι οι μελέτες δεν πληρούσαν τα πρωτεύοντα ή δευτερεύοντα καταληκτικά τους σημεία. Παρότι δεν υπήρχαν ακόμη πλήρη σύνολα δεδομένων, οι νέες αυτές πληροφορίες ήγειραν ανησυχίες σχετικά με την πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας του Tecovirimat SIGA για την ένδειξη που αφορά την ευλογία των πιθήκων. Επιπλέον, δεν μπορούσαν να αποκλειστούν παρόμοιες ανησυχίες σχετικά με τις άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις.

Στις 21 Ιουλίου 2025 δημοσιεύθηκαν υψηλής ποιότητας αποτελέσματα της δοκιμής UNITY για την αξιολόγηση της τεκοβιριμάτης, με σχεδιασμό μελέτης παρόμοιο με αυτόν της STOMP³, και φαίνεται ότι τα αποτελέσματα συνάδουν με αυτά των μελετών STOMP και PALM007. Άλλες κλινικές δοκιμές της τεκοβιριμάτης κατά της ευλογιάς των πιθήκων βρίσκονταν σε εξέλιξη ή ολοκληρώθηκαν πρόσφατα, αλλά τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δεν ήταν ακόμη διαθέσιμα.

Τα ευρήματα από τα εν λόγω νέα δεδομένα έπρεπε να εξεταστούν λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, προκειμένου να προσδιοριστεί ο πιθανός αντίκτυπος στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Tecovirimat SIGA για τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Ως εκ τούτου, στις 23 Ιουλίου 2025 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Tecovirimat SIGA και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν η σχετική άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, δεν ήταν δυνατή η παροχή ολοκληρωμένων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τεκοβιριμάτης υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, διότι οι ενδείξεις για τις οποίες εγκρίθηκε ήταν πολύ σπάνιες και η συλλογή συναφών πληροφοριών θα ήταν αντίθετη προς τις γενικά αποδεκτές αρχές της ιατρικής δεοντολογίας. Ως εκ τούτου, η έγκριση βασίστηκε κυρίως σε μη κλινικές μελέτες (σε ζώα), υποστηριζόμενες από μελέτες φαρμακοκινητικής (PK) και μελέτες ασφάλειας στον άνθρωπο. Τα οφέλη του Tecovirimat SIGA στον άνθρωπο προβλέφθηκαν βάσει μελετών σε μοντέλα ζώων προσβεβλημένα από ιούς orthorox. Οι μελέτες αυτές, σε συνδυασμό με τον μηχανισμό δράσης της τεκοβιριμάτης, τις in vitro φαρμακολογικές αξιολογήσεις που καταδεικνύουν αντιική δράση έναντι ορισμένων ιών orthorox και μεγάλης διάρκειας διατήρησής της στον στόχο, αποτέλεσαν τη βάση για τη συμπερίληψη των τεσσάρων ενδείξεων. Στο πλαίσιο των μη κλινικών μελετών καταδείχθηκε ότι η θεραπεία με τεκοβιριμάτη επέφερε σημαντικό όφελος στην επιβίωση, μείωση της επιβάρυνσης λόγω βλαβών και μείωση της ιαιμίας. Τα θανατηφόρα μοντέλα σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα (NHP), τα οποία είχαν αναπτυχθεί αρχικά για τη μίμηση της ευλογιάς των πιθήκων στον άνθρωπο και την πρόκληση θνησιμότητας, κατέδειξαν αποτελεσματικότητα ακόμη και μετά την ανάπτυξη βλαβών. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά κατέδειξαν ότι η τεκοβιριμάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατόν μετά τη διάγνωση, σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις.

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/>

Προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της τεκοβιριμάτης στις εγκεκριμένες ενδείξεις της, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) κλήθηκε, ως ειδική υποχρέωση, να υποβάλει ετήσιες επικαιροποιήσεις σχετικά με τυχόν νέες σχετικές πληροφορίες. Στην παρούσα επανεξέταση, η CHMP έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, μεταξύ άλλων από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), προγράμματα πρόσβασης (CAR και CDC) και από μια μελέτη παρατήρησης (MOSAIC), φαρμακοκινητικά δεδομένα, προκλινικά δεδομένα αποτελεσματικότητας (in vitro και in vivo, συμπεριλαμβανομένων νέων ενδιάμεσων αποτελεσμάτων μιας ενδοφλέβιας πρόκλησης MPXV τύπου Clade II σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα), καθώς και από τη βιβλιογραφία. Πλήρη δεδομένα ήταν διαθέσιμα από τη δοκιμή PALM007 και ευλόγως πλήρη από τη δοκιμή STOMP. Ως εκ τούτου, παρότι τα πλήρη δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα από όλες τις δοκιμές, με βάση τα διαθέσιμα αποτελέσματα θεωρείται απίθανο τα μελλοντικά και τελικά δεδομένα των δοκιμών RCT να μεταβάλουν τα συμπεράσματα της αξιολόγησης. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τις απόψεις που εκφράστηκαν από την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) σχετικά με τα εμβόλια και τις θεραπείες για τις λοιμώξεις νόσους.

Όλες οι δοκιμές RCT είχαν παρόμοιο γενικό διπλό τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο σχεδιασμό με βάση το βασικό πρωτόκολλο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Μέχρι σήμερα δεν υπήρξαν διαθέσιμα δεδομένα για τα αποτελέσματα από τα ανοικτής ετικέτας σκέλη των δοκιμών στα οποία μετείχαν ασθενείς που διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο. Στη δοκιμή PALM007 μετείχε παρόμοιος αριθμός ανδρών και γυναικών νοσηλευόμενων ασθενών με διάμεση ηλικία 11 ετών, με ευλογία των πιθήκων τύπου clade I. Στις τρεις άλλες δοκιμές μετείχαν κυρίως ενήλικες άνδρες ασθενείς με ευλογία των πιθήκων τύπου clade II, αντικατοπτρίζοντας συνολικά τα πρότυπα έξαρσης της κατά κύριο λόγο σεξουαλικά μεταδιδόμενης νόσου το 2022 στους άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες. Οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν σε προχωρημένο στάδιο της ασθένειάς τους κατά τον χρόνο έναρξης της δοκιμαστικής θεραπείας (ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την έναρξη της θεραπείας ήταν 6 ημέρες στη δοκιμή PALM007, 8 ημέρες στη δοκιμή STOMP, 9 ημέρες στη δοκιμή UNITY και 7 ημέρες στη δοκιμή PLATINUM-UK).

Συνολικά, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκελών τεκοβιριμάτης και εικονικού φαρμάκου στις δοκιμές RCT για την ίαση των βλαβών και άλλα τελικά σημεία, όπως η θνησιμότητα, τα ιολογικά αποτελέσματα και ο πόνος/χρήση αναλγητικών. Σε ορισμένες δοκιμές RCT παρατηρήθηκαν θετικές τάσεις της θεραπείας με τεκοβιριμάτη έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως στη δοκιμή PALM007, η πρώιμη ίαση των βλαβών σε ασθενείς με περισσότερες από 100 βλάβες κατά την έναρξη της θεραπείας ή στην περίπτωση έναρξης της θεραπείας εντός 4 ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν από εκ των υστέρων αναλύσεις ευαισθησίας και δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Είναι επίσης σημαντικό να αναγνωριστούν οι μεθοδολογικοί περιορισμοί των δοκιμών RCT, όπως ο περιορισμένος έλεγχος όσον αφορά τον χρονικό προσδιορισμό της έναρξης των συμπτωμάτων και τον προσδιορισμό της κλινικής ίασης.

Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς θεωρείται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής ή παρατεταμένης διάρκειας του ιού και, ως εκ τούτου, είναι πιθανότερο να χρειαστούν αντιική θεραπεία. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα από μελέτες σε ζώα που υποδεικνύουν ότι η τεκοβιριμάτη ενδέχεται να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ενώ τα δεδομένα από τα ανοικτής ετικέτας σκέλη των μελετών δεν είναι ακόμη διαθέσιμα. Επιπλέον, έχουν προκύψει ανθεκτικές μεταλλάξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία τεκοβιριμάτης για την ευλογία των πιθήκων, ιδίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Παρότι τα τρέχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει χαμηλός, ωστόσο, στο πλαίσιο επαναλαμβανόμενης ή περιττής συνταγογράφησης, δικαιολογείται η αναγνώριση της αναπόφευκτης πιθανότητας εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών. Παρότι τα ευρήματα αυτά αφορούν την ευλογία των πιθήκων, θεωρούνται εν γένει δυνητικά συναφή προς τη χρήση της τεκοβιριμάτης για τη θεραπεία λοιμώξεων από ιούς orthorox και οι πληροφορίες προϊόντος επικαιροποιούνται αναλόγως.

Στις τέσσερις δοκιμές RCT, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από τη θεραπεία ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοιες μεταξύ των ομάδων της τεκοβιριμάτης και του εικονικού φαρμάκου. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες και γενικά ισορροπημένες μεταξύ των σκελών θεραπείας. Παρά τους περιορισμούς στη συλλογή ορισμένων εκ των δεδομένων ασφάλειας (π.χ. δεν αξιολογήθηκε ή δεν αναφέρθηκε η συνάφεια, δεν παρασχέθηκαν δεδομένα ασφάλειας ανά δημογραφική υποομάδα), τα διαθέσιμα δεδομένα παρέχουν μια ευρέως καθησυχαστική εικόνα ασφάλειας για την τεκοβιριμάτη στη θεραπεία της ευλογιάς των πιθήκων σε διάφορα κλινικά περιβάλλοντα, χωρίς να έχουν εντοπιστεί νέα σήματα ασφάλειας. Η ασφάλεια της τεκοβιριμάτης σε υποομάδες με δημογραφικά/κλινικά χαρακτηριστικά που συνδέονται με σοβαρότερη πορεία της νόσου είναι λιγότερο καλά χαρακτηρισμένη.

Σχέση οφέλους-κινδύνου για την ένδειξη της ευλογιάς των πιθήκων

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η τεκοβιριμάτη αναμένεται να αναστείλει τη διάδοση του ιού, ο KAK υποστηρίζει ότι, για να διαπιστωθεί κάποια επίδραση, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται κατά ή πριν από τη μέγιστη ιαιμία. Βάσει των κριτηρίων συμμετοχής στη θεραπεία, οι περισσότεροι ασθενείς που μετείχαν στις δοκιμές εμφάνισαν ενεργές βλάβες που υποδήλωναν ότι το ιικό φορτίο αιχμής είχε παρέλθει. Η τεκοβιριμάτη χορηγήθηκε κατά μέσο όρο 6-9 ημέρες μετά την ημερομηνία αναφοράς της έναρξης των συμπτωμάτων.

Προς υποστήριξη αυτής της υπόθεσης, ο KAK διενήργησε εκ των υστέρων διαχρονικές αναλύσεις του αριθμού των βλαβών από τη δοκιμή PALM007, οι οποίες κατέδειξαν ονομαστικά στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο αριθμό βλαβών στο σκέλος της τεκοβιριμάτης σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ιδίως στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ≤ 4 ημέρες και 5 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και στους ασθενείς με αριθμό βλαβών κατά την έναρξη της μελέτης ≥ 100 . Ο KAK πρότεινε να διευκρινιστεί στην παράγραφο 4.2 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) ότι για τη θεραπεία της ευλογιάς των πιθήκων η τεκοβιριμάτη πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν και το αργότερο 5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Ωστόσο, ενώ τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν θετικές επιδράσεις, είναι διερευνητικά και οι εν λόγω υποομάδες δεν είχαν προκαθοριστεί. Επιπλέον, τα εν λόγω ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί στις άλλες δοκιμές. Στις περισσότερες δοκιμές, ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν δόση σε πρώιμο στάδιο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν πολύ μικρός για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με πιθανές τάσεις καλύτερης έκβασης λόγω έναρξης της θεραπείας σε πρώιμο στάδιο. Επιπλέον, παρατηρούνται κάποιες αβεβαιότητες σε όλες τις δοκιμές όσον αφορά τον ορισμό της χρονικής έναρξης των συμπτωμάτων και την ορθότητα της αυτοαναφερόμενης αξιολόγησης των βλαβών, οι οποίες αποδυναμώνουν τις αναλύσεις των υποομάδων.

Τα αποτελέσματα της νέας μη θανατηφόρου μελέτης NHP 25-06 η οποία διενεργήθηκε σε ένα νέο μοντέλο με τη χρήση του ιού MPXV τύπου clade II που χαρακτηρίζεται από χαμηλή θνησιμότητα ($<1\%$) και προκαλεί νόσο με βλάβες, αντικατοπτρίζοντας καλύτερα τον ανθρώπινο φαινότυπο της ευλογιάς των πιθήκων, κατέδειξαν ότι οι αντιϊκές επιδράσεις της τεκοβιριμάτης εξαρτιόνταν σε μεγάλο βαθμό από τον χρόνο χορήγησης. Τα περισσότερα οφέλη επιτεύχθηκαν όταν η θεραπεία ξεκίνησε πριν από την εμφάνιση βλαβών. Η πλέον έντονη αντιϊκή δράση, όπως μετράται με την καταστολή των προοδευτικών βλαβών, τον μέγιστο συνολικό σχηματισμό βλαβών και τα ιικά φορτία, εμφανίστηκε όταν η θεραπεία ξεκίνησε την ημέρα 2, πριν την εμφάνιση των βλαβών. Η μελέτη SR10-0037F που υποστήριξε την αρχική άδεια κυκλοφορίας είχε καταδείξει μείωση της αποτελεσματικότητας όταν η θεραπεία σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα (NHP) ξεκινούσε την έκτη ημέρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του MPXV. Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε ότι τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρονική στιγμή χορήγησης της θεραπείας με τεκοβιριμάτη μπορεί να είναι κρίσιμης σημασίας. Ωστόσο, στις μη κλινικές μελέτες, η θεραπεία χορηγήθηκε σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία μετά την ενδοφλέβια πρόκληση και όχι μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Παρόλο που, όπως επισημάνθηκε επίσης από την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα, ο χρονικός προσδιορισμός της λοίμωξης στον άνθρωπο είναι

περίπλοκος. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρονική συσχέτιση μεταξύ της ενδοφλέβιας έκθεσης και της λοίμωξης στην επιφάνεια του βλεννογόνου. Ως εκ τούτου, λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων κλινικών αποτελεσμάτων, τα δεδομένα αυτά, παρά τον ενημερωτικό τους χαρακτήρα, δεν επαρκούν για τον προσδιορισμό του θεραπευτικού εύρους της τεκοβιριμάτης στη θεραπεία της ευλογιάς των πιθήκων.

Επιπλέον, η CHMP και η SAG συμφώνησαν ότι η μέγιστη ιαιμία στην ευλογιά των πιθήκων τείνει να εμφανίζεται νωρίς και, γενικά, έχει ήδη παρέλθει από τη στιγμή εμφάνισης των βλαβών. Ωστόσο, δεδομένου ότι ο πολλαπλασιασμός του ιού της ευλογιάς των πιθήκων εντοπίζεται κυρίως στην επιφάνεια του βλεννογόνου (τουλάχιστον για τον τύπο clade IIb), η ιαιμία δεν είναι ο πιο αξιόπιστος δείκτης της εμφάνισης ή της εξέλιξης των βλαβών της ευλογιάς των πιθήκων, όπως επισημαίνεται από τη SAG και συμφωνήθηκε από την CHMP.

Ως εκ τούτου, ενώ η CHMP έκρινε εύλογο ότι στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ο λόγος για τον οποίο η τεκοβιριμάτη δεν κατέδειξε αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ευλογιάς των πιθήκων μπορεί να ήταν οι παράμετροι του σχεδιασμού και της θεραπείας (ιδίως το χρονοδιάγραμμα έναρξης της χορήγησης τεκοβιριμάτης), τα επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της τεκοβιριμάτης που χορηγήθηκε σε προγενέστερο χρονικό σημείο, ή για τον προσδιορισμό του ορθού θεραπευτικού εύρους (υπό την προϋπόθεση ότι αυτό υπάρχει). Η SAG ήταν επίσης της άποψης ότι με βάση τα επί του παρόντος διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν μπορεί να προσδιοριστεί ένα κατάλληλο θεραπευτικό εύρος της τεκοβιριμάτης για τη θεραπεία της ευλογιάς των πιθήκων.

Η CHMP και η SAG επισήμαναν επίσης ότι, παρά την αυξημένη ευαισθητοποίηση του κοινού (π.χ. μέσω της συμμετοχής της κοινότητας) η οποία θα μπορούσε να επιταχύνει την έναρξη της θεραπείας, η έναρξη της θεραπείας εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων δεν ήταν ως επί το πλείστον εφικτή στις κλινικές δοκιμές και θα εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση στην κλινική πρακτική, καθώς επί του παρόντος δεν υπάρχει τυποποιημένο χρονικό σημείο εξέτασης για ταχεία διάγνωση.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Tecovirimat SIGA δεν ήταν πλέον ευνοϊκή για την ένδειξη της ευλογιάς των πιθήκων.

Σχέση οφέλους-κινδύνου για τις άλλες ενδείξεις

Η ιογενής δυναμική και οι τύποι νόσων που προκαλούνται από τον ιό της ευλογιάς (smallpox), τον ιό της ευλογιάς των βοοειδών και τον ιό vaccinia διαφέρουν από τον ιό της ευλογιάς των πιθήκων, παρά τις δομικές ομοιότητές τους. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις δοκιμές RCT για την ευλογιά των πιθήκων δεν θεωρούνται άμεσα συναφή για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας της τεκοβιριμάτης στις τρεις άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις. Συνολικά, ελλείψει αρνητικών δεδομένων κλινικής αποτελεσματικότητας, όπως αυτά που υπάρχουν πλέον για την ευλογιά των πιθήκων, τα δεδομένα in vitro και τα δεδομένα επί ζώων που υποστήριξαν την αρχική άδεια κυκλοφορίας για τις ενδείξεις του ιού της ευλογιάς (smallpox), της ευλογιάς των βοοειδών και του ιού vaccinia εξακολουθούν να θεωρούνται συναφή και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως προβλεπτικά δεδομένα της αποτελεσματικότητας της τεκοβιριμάτης για τη θεραπεία των εν λόγω ιών στον άνθρωπο. Επισημαίνεται ότι, επί του παρόντος, οι κλινικές μελέτες εξακολουθούν να μην είναι εφικτές για τις εν λόγω ενδείξεις λόγω εκρίζωσης (της ευλογιάς/smallpox) ή του πολύ μικρού αριθμού κρουσμάτων (της ευλογιάς των βοοειδών, του ιού vaccinia). Επιπλέον, στην περίπτωση προτεραιοποίησης της ταχείας διάγνωσης και θεραπείας, οι μελέτες για τη θεραπεία της ευλογιάς σε ζώα κατά το πρώιμο στάδιο αντικατοπτρίζουν ένα ρεαλιστικό σενάριο για την ευλογιά στον άνθρωπο.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Tecovirimat SIGA παραμένει θετική για τις εν λόγω ενδείξεις, με την επιφύλαξη της ετήσιας επαναξιολόγησης και της ικανοποιητικής τήρησης των ειδικών υποχρεώσεων που ισχύουν. Η πρώιμη έναρξη της θεραπείας για όλους τους ιούς

θεωρείται σημαντική και, ελλείψει κλινικών δεδομένων για τους εν λόγω ιούς, οι τρέχουσες γενικές συστάσεις στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ για την έναρξη της θεραπείας το συντομότερο δυνατόν θεωρούνται επαρκείς, δεδομένου ότι η ιική κινητικότητα και η κλινική πορεία των εν λόγω ιών δεν είναι οι ίδιες με εκείνες του ιού της ευλογιάς των πιθήκων.

Η CHMP έκρινε ότι απαιτούνται ήσσονος σημασίας διευκρινίσεις στις παραγράφους 4.2 και 5.1 της ΠΧΠ και διορθώθηκαν τα τυπογραφικά σφάλματα.

Συμπέρασμα

Συνολικά, η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Tecovirimat SIGA για τη θεραπεία της ευλογιάς των πιθήκων δεν είναι πλέον ευνοϊκή. Δεν έχουν καταστεί διαθέσιμες νέες σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Tecovirimat SIGA για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 13 kg με ευλογιά (smallpox), με ευλογιά των βοοειδών και με επιπλοκές οφειλόμενες στον πολλαπλασιασμό του ιού vaccinia μετά τον εμβολιασμό κατά της ευλογιάς (smallpox). Ως εκ τούτου, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Tecovirimat SIGA (τεκοβιριμάτη).
- Η CHMP επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, καθώς και τις απόψεις που εκφράστηκαν από την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα για τα εμβόλια και τις θεραπείες των λοιμωδών νόσων.
- Η CHMP έλαβε υπόψη τα in vitro δεδομένα και τις μελέτες σε ζωικά μοντέλα προσβεβλημένα από ιούς orthorox που προέβλεπαν τα οφέλη του Tecovirimat SIGA στον άνθρωπο για την αρχική άδεια κυκλοφορίας.
- Με βάση τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, η CHMP επισήμανε την απουσία σημαντικών διαφορών μεταξύ του σκέλους τεκοβιριμάτης και του σκέλους εικονικού φαρμάκου όσον αφορά την ίαση των βλαβών που σχετίζονται με την ευλογιά των πιθήκων και άλλων τελικών σημείων, όπως η θνησιμότητα, τα ιολογικά αποτελέσματα και ο πόνος. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το Tecovirimat SIGA δεν είναι αποτελεσματικό κατά της ευλογιάς των πιθήκων υπό τους όρους που μελετήθηκε στο πλαίσιο αυτών των δοκιμών.
- Η CHMP έκρινε εύλογο ότι αυτό οφείλεται στον καθυστερημένο χρόνο χορήγησης της θεραπείας στις εν λόγω δοκιμές. Ωστόσο, τα επί του παρόντος διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της τεκοβιριμάτης στην εγκεκριμένη ένδειξη, δηλαδή για τη θεραπεία της ευλογιάς των πιθήκων, ανεξαρτήτως του θεραπευτικού της εύρους.
- Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Tecovirimat SIGA δεν είναι θετική για την ένδειξη της ευλογιάς των πιθήκων.
- Η CHMP κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι δεν έχουν καταστεί διαθέσιμες νέες σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου της τεκοβιριμάτης για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 13 kg με ευλογιά (smallpox), με ευλογιά των βοοειδών και με επιπλοκές που οφείλονται στον πολλαπλασιασμό του ιού vaccinia μετά τον εμβολιασμό κατά της ευλογιάς (smallpox). Ωστόσο, οι πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη

ανθεκτικότητας της ευλογιάς των πιθήκων, οι οποίες θεωρούνται δυνητικά σημαντικές για τη χρήση της τεκοβιριμάτης στις εν λόγω ενδείξεις, επικαιροποιούνται στις πληροφορίες προϊόντος.

Με βάση τα ανωτέρω, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Tecovirimat SIGA παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση ότι οι συμφωνηθέντες όροι της άδειας κυκλοφορίας θα αναθεωρηθούν και ότι θα ληφθούν υπόψη οι συμφωνηθείσες τροποποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Tecovirimat SIGA (τεκοβιριμάτη).