

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Tecovirimat SIGA erandlikel asjaoludel antud müügiloa kolmandal iga-aastasel taashindamisel (EMA/S/0000248804) selgus lõppenud uuringute PALM007¹ ja STOMP² kättesaadavate andmete esialgsel läbivaatamisel, et uuringud ei täitnud esmaseid või teiseseid tulemusnäitajaid. Need uuringud keskendusid tekovirimaadi kasutamisele ahvirõugete ravis (ingl *mpox*, varem ka *monkeypox*; ahvirõugeid põhjustava viiruse nimetus on endiselt *monkeypox virus* (MPXV)). Ehkki täisandmestikud ei olnud veel kättesaadavad, tekitas see uus teave probleeme seoses Tecovirimat SIGA tõhususe võimaliku puudumisega ahvirõugete näidustusel. Samuti ei olnud võimalik välistada sarnaseid probleeme muudel heakskiidetud näidustustel.

21. juulil 2025 avaldati uuringu UNITY kõrgetasemelised tulemused; uuringu ülesehitus sarnanes uuringule STOMP³ ja selle tulemused tundusid olevat kooskõlas uuringute STOMP ja PALM007 tulemustega. Muud ahvirõugete kliinilised uuringud tekovirimaadiga olid pooleli või hiljuti lõppenud, kuid nende tulemused ei olnud veel kättesaadavad.

Nende uute andmete põhjal tehtud järeldused tuli läbi vaadata, võttes arvesse kõiki kättesaadavaid andmeid, et teha kindlaks, kas heakskiidetud näidustustel esines mõju Tecovirimat SIGA kasulikkuse ja riski suhtele.

Seetõttu algatas Euroopa Komisjon 23. juulil 2025 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju Tecovirimat SIGA kasulikkuse ja riski suhtele ning esitada soovitus asjakohase müügiloa säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Müügiloa andmise ajal ei olnud võimalik esitada põhjalikke andmeid tekovirimaadi efektiivsuse ja ohutuse kohta tavapärestes kasutustingimustes, sest näidustusi, mille jaoks ravimi müügiluba anti, esines liiga harva, ning sellise teabe kogumine oleks olnud vastuolus üldtunnustatud meditsiinieetika põhimõtetega. Seetõttu põhines müügiluba peamiselt mittekliinilistel (loomkatsetega) uuringutel, mida toetasid inimeste farmakokineetilised ja ohutusuuringud. Tecovirimat SIGA kasulikkust inimestele prognoositi ortopoksviirushaiguste loomudelitel uuringute põhjal. Need uuringud koos tekovirimaadi toimemehhanismiga, *in vitro* farmakoloogiliste hindamistega, mis tõendasid viirusvastast toimet mitmete ortopoksviiruste vastu, ja hästi säilinud farmakoloogilise sihtmärgiga andsid aluse nelja näidustuse lisamiseks. Mittekliinilised uuringud tõendasid tekovirimaadi märkimisväärset kasulikkust elumusele, kahjustuste koormuse vähenemist ja vireemia vähenemist. Suremusnäitajate hindamiseks loodud letaalsed ahviliste mudelid, mis töötati algselt välja inimeste esinevate rõugete jäljendamiseks, tõendasid efektiivsust isegi pärast kahjustuste tekkimist. Need andmed näitasid siiski, et tekovirimaati tuleb ametlike soovitude kohaselt kasutada võimalikult kiiresti pärast diagnoosi.

Et tagada tekovirimaadi ohutuse ja efektiivsuse piisav järelevalve heakskiidetud näidustustel, nõuti ravimi müügiloa hoidjalt erikohustusena igal aastal uue teabe esitamist. Käesolevas läbivaatamismenetluses vaatas inimravimite komitee läbi kõik kättesaadavad andmed, sealhulgas randomiseeritud võrdlusuuringute (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM-UK), juurdepääsuprogrammide (CAR ja CDC) ja vaatlusuuringu (MOSAIC) andmed, farmakokineetilised andmed, prekliinilised efektiivsusandmed (*in vitro* ja *in vivo*, sh uued vahetulemused ahvilistele II klaadi MPXV intravenoossel manustamisel) ja kirjandusandmed. Täielikud andmed olid olemas uuringust PALM007 ja piisavalt täielikud andmed uuringust STOMP. Ehkki kõigi uuringute kohta ei olnud täielikud andmed

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/>

kättesaadavad, peetakse olemasolevate tulemuste põhjal ebatõenäoliseks, et randomiseeritud võrdlusuuringute tulevased ja lõplikud andmed muudaksid hindamisjärelt. Inimravimite komitee võttis arvesse ka nakkushaiguste vaktsiinide ja ravimite teadusnõuanderühma seisukohti.

Kõik randomiseeritud võrdlusuuringud olid sarnase üldise topeltpimedat platseebokontrolliga uuringu ülesehitusega, mis põhines Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) põhiprotokollil. Seni ei olnud kättesaadavad tulemusandmed suurema riskiga patsiente hõlmanud uuringute avatud uuringurühmadelt. Uuringusse PALM007 värvati sarnasel hulgal haiglaravil mees- ja naissoost patsiente, kelle mediaanvanus oli 11 aastat ja kellel olid I tüüpi ahvirõuged. Ülejäänud kolmes uuringus osalesid peamiselt II tüüpi ahvirõugetega täiskasvanud meessoost patsiendid – see ühtis üldiselt 2022. aasta haiguspuhangu mustritega, kus haigus levis peamiselt suguühete teel meestega seksivate meeste vahel. Enamik patsiente oli uuringuravi alguses kaugelearenenud haigusstaadiumis (mediaanaeg sümptomite tekkest ravi alguseni oli uuringus PALM007 6 päeva, uuringus STOMP 8 päeva, uuringus UNITY 9 päeva ja uuringus PLATINUM-UK 7 päeva).

Üldiselt ei olnud randomiseeritud võrdlusrühmades tekovirimaadi ja platseebo vahel märkimisväärsed erinevusi seoses kahjustuste paranemise ja muude näitajatega, nagu suremus, viroloogilised tulemusnäitajad ja valu või analgeesia kasutamine. Mõnes randomiseeritud võrdlusuuringus täheldati platseeboga võrreldes tekovirimaadiravi kasuks osutavaid positiivseid suundumusi, näiteks kahjustuse varasem paranemine patsientidel, kellel oli uuringu alguses üle 100 kahjustuse või ravi alustamine 4 päeva jooksul sümptomite tekkest (uuring PALM007). Need tulemused saadi aga tagantjärele tehtud tundlikkusanalüüsist ja need ei olnud statistiliselt olulised. Samuti tuleb võtta arvesse randomiseeritud võrdlusuuringute metodoloogilisi piiranguid, näiteks piiratud kontrolli sümptomite ilmnemise tuvastamise ja kliinilise paranemise suunamise üle.

Immuunkomprimeeritud patsiente peetakse kõige suuremas raske või pikaajalise haiguskulu ohus olevateks ning seetõttu vajavad nad kõige tõenäolisemalt viirusvastast ravi. Siiski viitavad loomuuuringute andmed sellele, et tekovirimaat võib olla immuunkomprimeeritud patsientidel vähem efektiivne, kuigi uuringute avatud rühmade andmed ei ole veel kättesaadavad. Lisaks on patsientidel, kes saavad ahvirõugete vastu pikaajalist ravi tekovirimaadiga, eelkõige immuunkomprimeeritud patsientidel, tekkinud resistentsusmutatsioonid. Ehkki praegused andmed näitavad, et absoluutne risk on endiselt väike, väärivad välditava selektiivse surve potentsiaal korduva või tarbetu ravimi määramise kontekstis esiletõstmist. Kuigi need tulemused on seotud ahvirõugetega, peetakse neid potentsiaalselt asjakohaseks tekovirimaadi kasutamisel ortopoksiviirusinfektsioonide ravis ja ravimiteavet ajakohastatakse vastavalt.

Neljas randomiseeritud võrdlusuuringus oli ravist tulenevate kõrvalnähtude esinemissagedus tekovirimaadi ja platseebo rühmades üldiselt sarnane. Raskeid kõrvalnähte esines harva ja need olid ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus. Hoolimata piirangutest teatavate ohutusandmete kogumisel (nt seotust ei hinnatud või sellest ei teatatud, ohutusandmeid ei esitatud demograafiliste alarühmade kaupa), annavad kättesaadavad andmed ahvirõugete ravis eri kliinilistes tingimustes kasutatava tekovirimaadi ohutusprofiili üldiselt julgustava ülevaate, kusjuures uusi ohusignaale ei ole tuvastatud. Tekovirimaadi ohutust raskema haiguskuluga seostatavate demograafiliste/kliiniliste omadustega alarühmades on vähem kirjeldatud.

Kasulikkuse ja riski suhe ahvirõugete ravis

Kuivõrd tekovirimaat eeldatavasti blokeerib viiruse leviku, väldab ravimi müügiloa hoidja, et toime nägemiseks tuleb ravi alustada vireemia kõrgepunktis või enne seda. Uuringusse kaasamise kriteeriumide alusel olid enamikul uuringus osalenud patsientidel aktiivsed kahjustused, mis viitasid vireemia kõrgepunkti möödumisele. Tekovirimaati manustati keskmiselt 6–9 päeva pärast teatatud sümptomite ilmnemist.

Selle hüpoteesi toetuseks tegi ravimi müügiloa hoidja uuringu PALM007 järgsed kahjustuste arvu kesteinanalüüsid, mis tõendasid tekovirimaadi rühmas nominaalselt statistiliselt olulist väiksemat kahjustuste arvu võrreldes platseeborühmaga, eelkõige patsientidel, keda raviti ≤ 4 päeva ja 5 päeva pärast sümptomite tekkimist, ning patsientidel, kelle algne kahjustuste arv oli ≥ 100 . Ravimi müügiloa hoidja tegi ettepaneku täpsustada ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2, et ahvirõugete ravis tuleb tekovirimaadi manustada võimalikult vara ja mitte hiljem kui 5 päeva pärast sümptomite ilmnemist. Kuigi need tulemused viitavad positiivsele toimele, on need siiski uurimuslikud ja neid alarühmi ei määratletud eelnevalt. Samuti ei ole teised uuringud neid järeldusi kinnitanud. Enamikus uuringutes oli liiga vähe patsiente, kes said ravimit varakult pärast sümptomite ilmnemist, et teha järeldusi võimalike paremate tulemuste saavutamise suundumuste kohta varasema ravi korral. Lisaks on uuringutes täheldatud sümptomite ilmnemise määratluse ja enda teatatud kahjustuste hindamise täpsuse teatavat määramatust, mis nõrgendab alarühmade analüüsi.

Uue mittefataalse ahviliste uuringu 25-06 tulemused, mis tehti uue mudeliga, kasutades II klaadi MPXV-d, mida iseloomustavad väike suremus ($< 1\%$) ja kahjustustega kulg ning mis kajastab seega paremini inimese ahvirõugete fenotüüpi, näitasid, et tekovirimaadi viirusvastane toime sõltus tugevalt manustamise ajast. Suurim kasu saavutati, kui ravi alustati enne kahjustuste ilmnemist. Kõige tugevam viirusvastane toime, mida mõõdeti progresseeruvate kahjustuste vähenemise, maksimaalsete kogukahjustuste ja viiruskoormuse kaudu, saavutati siis, kui ravi alustati 2. päeval enne kahjustuste ilmnemist. Algset müügiluiba toetanud uuring SR10-0037F näitas efektiivsuse vähenemist, kui ahvilistel alustati ravi 6. päeval pärast MPXV intravenoosset manustamist. Seetõttu viitavad inimravimite komitee arvates mittekliinilised andmed sellele, et tekovirimaadiravi ajastus võib olla kriitilise tähtsusega. Mittekliinilistes uuringutes manustati ravi siiski teatud ajahetkedel pärast viiruse intravenoosset manustamist, mitte sümptomite ilmnemise järel. Nagu märkis ka teadusnõuanderühm, on inimeste nakatumise ajaline määratlemine keeruline. Lisaks puuduvad andmed intravenoosse kokkupuute ja limaskestast pinna infektsiooni vahelise ajalise seose kohta. Seega, kuigi need andmed on informatiivsed, ei ole need piisavad, et määratleda tekovirimaadi manustamise terapeutiline aken ahvirõugete ravis, arvestades olemasolevaid kliinilisi tulemusi.

Lisaks nõustasid inimravimite komitee ja teadusnõuanderühm, et ahvirõugete vireemia kõrgpunkt esineb tavaliselt varakult ja on üldiselt kahjustuste tekkeajaks möödunud. Teadusnõuanderühm märkis ja inimravimite komitee nõustus, et kuivõrd ahvirõugete viiruse replikatsioon toimub enamasti limaskestadel (vähemalt IIb klaadi viiruse puhul), ei ole vireemia ahvirõugete kahjustuste tekkimise ega progresseerumise kõige usaldusväärsem marker.

Kuigi inimravimite komitee pidas usutavaks, et tekovirimaadi puuduv efektiivsus ahvirõugete ravis võis olla tingitud randomiseeritud võrdlusuuringute ülesehitusest ja ravitingimustest (eelkõige tekovirimaadi kasutamise algusajast), ei ole praegu kättesaadavad tõendid piisavad, et tõendada varem manustatud tekovirimaadi efektiivsust või tuvastada õige terapeutiline aken (kui see on olemas).

Teadusnõuanderühm oli ka seisukohal, et olemasolevate kliiniliste andmete põhjal ei saa määratleda sobivat raviakent ahvirõugete raviks tekovirimaadiga.

Lisaks märkisid inimravimite komitee ja teadusnõuanderühm, et ehkki üldsuse suurem teadlikkus (nt kogukonna kaasamise kaudu) võib kiirendada ravi alustamist, ei ole ravi alustamine 5 päeva jooksul alates sümptomite ilmnemisest kliinilistes uuringutes enamasti teostatav ning see oleks kliinilises praktikas keeruline, sest praegu ei ole kiirdiagnoosi jaoks raviasutustes standardset testi.

Inimravimite komitee järeldas, et Tecovirimat SIGA kasulikkuse ja riski suhe ei ole ahvirõugete näidustusel enam soodne.

Kasulikkuse ja riski suhe muudel näidustustel

Nii rõugete, veiserõugete kui ka vaktsiiniaviiruse viirusdünaamika ja haiguskulg on ahvirõugete omast erinevad, hoolimata nende struktuursetest sarnasustest. Seetõttu ei peeta ahvirõugete randomiseeritud võrdlusuuringutest saadud efektiivsustulemusi kolmel muul heakskiidetud näidustusel tekovirimaadi efektiivsuse tõendamisel otseselt asjakohaseks. Kuna puuduvad negatiivsed kliinilise efektiivsuse andmed, mis on praegu kättesaadavad ahvirõugete kohta, peetakse *in vitro* ja loomadega seotud andmeid, mis toetasid esmast müügiluba rõugete, veiserõugete ja vaktsiiniaviiruse näidustustel, endiselt asjakohaseks ning need peaksid prognoosima tekovirimaadi efektiivsust nende viiruste ravis inimestel. Tuleb märkida, et praegu ei ole kliinilised uuringud neil näidustustel jätkuvalt võimalikud likvideerimise (rõuged) või väga väikese esinemissageduse (lehmarrõuged, vaktsiinia) tõttu. Lisaks kajastab loomuuuringutes ravi varajane ajastus realistlikku inimeste rõugete stsenaariumi, mille korral peetakse olulisimaks kiiret diagnoosimist ja ravi.

Inimravimite komitee järeldas, et Tecovirimat SIGA kasulikkuse ja riski suhe on nendel näidustustel endiselt soodne, kui tehakse iga-aastane taashindamine ja kehtestatud erikohustustest peetakse rahuldavalt kinni. Kõigi viiruste puhul peetakse oluliseks ravi varajast alustamist ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 esitatud kehtivat üldist soovitusi alustada ravi niipea kui võimalik peetakse piisavaks, kui puuduvad kliinilised andmed nende viiruste kohta, arvestades, et nende viiruste kineetika ja kliiniline kulg ei ole sama mis inimese ahvirõugete viirusel.

Inimravimite komitee leidis, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.2 ja 5.1 on vaja lisada väikesed selgitused, ning parandas trükivead.

Kokkuvõte

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et Tecovirimat SIGA kasulikkuse ja riski suhe ahvirõugete ravis ei ole enam soodne. Ei ole saadud uut olulist teavet Tecovirimat SIGA kasulikkuse ja riski suhte kohta vähemalt 13 kg kehahammasiga täiskasvanute ja laste ravis, kellel on rõuged, veiserõuged või rõugetevastase vaktsineerimise järgsest vaktsiiniaviiruse replikatsioonist tulenevad tüsistused. Seetõttu soovitab komitee muuta müügiloo tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Arvestades järgmist:

- Inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast esildist Tecovirimat SIGA (tekovirimaat) kohta.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kliinilistest uuringutest saadud kättesaadavad andmed, võttes arvesse kõiki ravimi müügiloo hoidja esitatud kättesaadavaid andmeid ning nakkushaiguste vaktsiinide ja ravimite teadusliku nõuanderühma seisukohti.
- Inimravimite komitee võttis teadmiseks ortopoksviirushaiguste loomudelitel *in vitro* andmed ja uuringud, milles prognoositi esmase müügiloo taotlemisel ravimi Tecovirimat SIGA kasulikkust inimestel.
- Inimravimite komitee märkis randomiseeritud kliiniliste uuringute kohta, et tekovirimaadi ja platseebo rühmade vahel ei esine olulisi erinevusi ahvirõugete kahjustuste paranemise ja muude selliste tulemusnäitajate osas nagu suremus, viroloogilised tulemused ja valu. Inimravimite komitee järeldas, et kõnealustes ahvirõugete uuringutes uuritud tingimustes ei ole Tecovirimat SIGA efektiivne.
- Inimravimite komitee pidas usutavaks, et see on tingitud ravi manustamise hilisest ajastusest nendes uuringutes. Praegu kättesaadavad tõendid ei ole siiski piisavad, et tõendada tekovirimaadi efektiivsust heakskiidetud näidustusel ahvirõugete ravis mis tahes terapeutilise aknaga.

- Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et Tecovirimat SIGA kasulikkuse ja riski suhe ei ole ahvirõugete näidustusel soodne.
- Inimravimite komitee järeldas ka, et ei ole saadud uut olulist teavet tekovirimaadi kasulikkuse ja riski suhte kohta vähemalt 13 kg kehamassiga täiskasvanute ja laste ravis, kellel on rõuged, veiserõuged või rõugetevastase vaktsineerimise järgest vaktsiiniaviiruse replikatsioonist tulenevad tüsistused. Siiski ajakohastatakse ravimiteabes ahvirõugetega seotud resistentsuse tekke teavet, mida peetakse ravimi nendel näidustustel kasutamise korral potentsiaalselt asjakohaseks.

Eelöeldut arvesse võttes leiab komitee, et ravimi Tecovirimat SIGA kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui müügiloa kokkulepitud tingimused vaadatakse läbi ja võetakse arvesse ravimiteabesse tehtavaid kokkulepitud muudatusi.

Seetõttu soovib komitee muuta ravimi Tecovirimat SIGA (tekovirimaat) müügiloa tingimusi.