

**Prilog IV.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

U kontekstu treće godišnje ponovne procjene odobrenja za stavljanje u promet lijeka Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) u iznimnim okolnostima, preliminarni pregled dostupnih podataka iz dovršenih ispitivanja PALM007<sup>1</sup> i STOMP<sup>2</sup> u kojima je ispitivan tekovirimat za liječenje majmunskih boginja (mpox), dok se virus koji uzrokuje majmunske boginje i dalje naziva virus majmunskih boginja (MPXV), upućuje na to da ispitivanja nisu zadovoljila primarne ili sekundarne mjere ishoda. Iako potpuni podatci još nisu bili dostupni, te nove informacije izazvale su zabrinutost zbog moguće nedjelotvornosti lijeka Tecovirimat SIGA u indikaciji majmunskih boginja. Nadalje, nisu se mogli isključiti slični razlozi za zabrinutost u pogledu drugih odobrenih indikacija.

Dana 21. srpnja 2025. objavljeni su ključni rezultati ispitivanja UNITY u kojem je procijenjen tekovirimat sa sličnim planom ispitivanja kao i ispitivanja STOMP<sup>3</sup> te se čini da su u skladu s rezultatima ispitivanja STOMP i PALM007. Ostala klinička ispitivanja majmunskih boginja s tekovirimatom bila su u tijeku ili su nedavno završena, ali rezultati tih ispitivanja još nisu bili dostupni.

Nalaze proizašle iz tih novih podataka trebalo je pregledati, uzimajući u obzir sve dostupne podatke, kako bi se utvrdilo je li došlo do utjecaja na omjer koristi i rizika lijeka Tecovirimat SIGA u odobrenim indikacijama.

Europska komisija stoga je 23. srpnja 2025. pokrenula postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i zatražila od CHMP-a da procijeni učinak prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijeka Tecovirimat SIGA te da izda preporuku o tome treba li relevantno odobrenje za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

U trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet nije bilo moguće dostaviti sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i sigurnosti tekovirimata u normalnim uvjetima primjene jer su se indikacije u kojima je odobren pojavile prerijetko te bi prikupljanje takvih informacija bilo u suprotnosti s općeprihvaćenim načelima medicinske etike. Odobrenje se stoga uglavnom temeljilo na nekliničkim ispitivanjima (na životinjama), potkrijepljenima farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima i ispitivanjima neškodljivosti. Koristi od lijeka Tecovirimat SIGA u ljudi predviđene su iz ispitivanja na životinjskim modelima bolesti uzrokovanih ortopoksvirusima. Ta ispitivanja, u kombinaciji s mehanizmom djelovanja tekovirimata, *in vitro* farmakoloških procjena koje pokazuju antivirusnu aktivnost protiv niza ortopoksvirusa i visoko konzerviranim ciljem lijeka, poslužila su kao osnova za uključivanje četiriju indikacija. Neklinička ispitivanja pokazala su značajnu korist za preživljenje, smanjeno opterećenje lezijama i smanjenu viremiju uz liječenje tekovirimatom. Modeli s nehumanoidnim primatima izloženim smrtonosnim dozama, koji su izvorno razvijeni za oponašanje velikih boginja u ljudi i ispitivanje smrtnosti, pokazali su djelotvornost čak i nakon razvoja lezija. Međutim, ti su podatci upućivali na to da tekovirimat treba primijeniti što je prije moguće nakon dijagnoze, u skladu sa službenim preporukama.

Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje sigurnosti i djelotvornosti tekovirimata u odobrenim indikacijama, nositelj odobrenja za stavljanje u promet bio je obvezan svake godine dostavljati ažurirane informacije o svim novim povezanim informacijama. U ovom je pregledu CHMP razmotrio sve dostupne podatke, uključujući podatke iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), programa pristupa (CAR i CDC) i opservacijskog ispitivanja (MOSAIC), farmakokinetičke podatke, pretkliničke podatke o djelotvornosti (*in vitro* i *in vivo*, uključujući nove

<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/>

privremene rezultate intravenske aplikacije klade II MPXV-a u nehumanoidnih primata) te podatke iz literature. Potpuni podatci bili su dostupni iz ispitivanja PALM007 i razumno potpuni podatci iz ispitivanja STOMP. Stoga, iako nisu bili dostupni potpuni podatci iz svih ispitivanja, s obzirom na dostupne rezultate smatra se malo vjerojatnim da bi budući i konačni podatci iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja promijenili zaključke procjene. CHMP je također razmotrio stajališta koja je iznijela Znanstvena savjetodavna skupina za cjepiva i terapije za zarazne bolesti.

Sva randomizirana kontrolirana ispitivanja bila su sličnog općeg ustroja, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja na temelju glavnog protokola Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Dosad nisu bili dostupni podatci o ishodu iz otvorenih ispitivanja koja su uključivala bolesnike s višim rizikom. U ispitivanju PALM007 sudjelovao je sličan broj hospitaliziranih muških i ženskih bolesnika s medijanom dobi od 11 godina, s kladom I majmunskih boginja. U trima drugim ispitivanjima uglavnom su sudjelovali odrasli muški bolesnici s majmunskim boginjama klade II, što općenito odražava obrasce izbijanja bolesti iz 2022. uglavnom kao posljedice spolnog prijenosa među muškarcima koji imaju seksualne odnose s muškarcima. U većine bolesnika bolest je bila uznapredovala u trenutku početka liječenja u ispitivanju (medijan vremena od pojave simptoma do početka liječenja bio je 6 dana u ispitivanju PALM007, 8 dana u ispitivanju STOMP, 9 dana u ispitivanju UNITY i 7 dana u ispitivanju PLATINUM-UK).

U svim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima općenito nije bilo značajnih razlika između skupine koja je primala tekovirimat i skupine koja je primala placebo u pogledu povlačenja lezija i drugih mjera ishoda kao što su smrtnost, virološki ishodi i bol / primjena analgezije. Zabilježeni su pozitivni trendovi u korist liječenja tekovirimatom u odnosu na placebo u nekim od randomiziranih kontroliranih ispitivanja, kao što je ranije povlačenje lezija u bolesnika s više od 100 lezija na početku liječenja ili kada je liječenje pokrenuto u roku od 4 dana od pojave simptoma u ispitivanju PALM007. Međutim, ti su rezultati dobiveni iz *post hoc* analiza osjetljivosti i nisu bili statistički značajni. Također je važno prepoznati metodološka ograničenja randomiziranih kontroliranih ispitivanja, kao što su ograničena kontrola nad utvrđivanjem pojave simptoma i određivanjem kliničkog oporavka.

Imunokompromitirani bolesnici smatraju se najizloženijima riziku od teškog ili dugotrajnog virusnog ciklusa te je stoga najvjerojatnije da će im biti potrebno antivirusno liječenje. Međutim, postoje podatci iz ispitivanja na životinjama koji upućuju na to da tekovirimat može imati smanjenu djelotvornost u imunokompromitiranih bolesnika, dok podatci iz otvorenih ispitivanja još nisu dostupni. Nadalje, pojavile su se rezistentne mutacije u bolesnika koji su primali produljenu terapiju tekovirimatom protiv majmunskih boginja, posebno u imunokompromitiranih bolesnika. Iako trenutačni podatci upućuju na to da je apsolutni rizik i dalje nizak, mogućnost selektivnog pritiska koji se može izbjeći opravdava uzimanje u obzir u kontekstu ponovljenog ili nepotrebnog propisivanja lijeka. Iako se ti nalazi odnose na majmunske boginje, smatra se da su općenito od potencijalne važnosti za primjenu tekovirimata u liječenju infekcija ortopoksvirusom te se u skladu s time ažuriraju informacije o lijeku.

U četirima randomiziranim kontroliranim ispitivanjima incidencija štetnih događaja nastalih tijekom liječenja bila je uglavnom slična u skupini koja je primala tekovirimat i skupini koja je primala placebo. Ozbiljni štetni događaji bili su rijetki i općenito ujednačeni između liječenih skupina. Unatoč ograničenjima u prikupljanju nekih od tih podataka o sigurnosti (npr. povezanost nije procijenjena ili prijavljena, a demografske podskupine nisu dostavile podatke o sigurnosti), dostupni podatci pružaju uglavnom ohrabrujući sigurnosni profil za tekovirimat u liječenju majmunskih boginja u različitim kliničkim okruženjima, bez utvrđenih novih sigurnosnih signala. Sigurnost tekovirimata u podskupinama s demografskim/kliničkim značajkama koje su povezane s težim tijekom razvoja bolesti manje je dobro okarakterizirana.

## **Omjer koristi i rizika za majmunske boginje**

S obzirom na to da se očekuje da će tekovirimat zaustaviti širenje virusa, nositelj odobrenja za stavljanje u promet tvrdi da bi, kako bi se vidio učinak, liječenje trebalo započeti na vrhuncu viremije ili prije njega. Prema kriterijima uključivanja, većina bolesnika u ispitivanjima imala je aktivne lezije koje su upućivale na to da je prošlo vršno virusno opterećenje. Tekovirimat se primjenjivao je u prosjeku 6 – 9 dana nakon prijavljene pojave simptoma.

U prilog toj hipotezi nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet proveo je post hoc longitudinalne analize broja lezija u ispitivanju PALM007, koje su pokazale nominalno statistički značajno manji broj lezija u skupini koja je primala tekovirimat u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, posebno u bolesnika liječenih  $\leq 4$  dana i 5 dana od pojave simptoma te bolesnika s početnim brojem lezija  $\geq 100$ . Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je da se u dijelu 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka navede da se za liječenje majmunskih boginja tekovirimat treba primijeniti što je prije moguće i najkasnije pet dana nakon pojave simptoma. Međutim, iako ti rezultati upućuju na pozitivne učinke, oni su preliminarni, a podskupine nisu bile unaprijed određene. Nadalje, ti nalazi nisu potkrijepljeni drugim ispitivanjima. U većini ispitivanja u premlag je broja bolesnika liječenje započelo rano nakon pojave simptoma kako bi se donijeli zaključci o mogućim trendovima u pogledu boljeg ishoda uz ranije liječenje. Osim toga, u ispitivanjima je zabilježena određena nesigurnost u pogledu definicije pojave simptoma i točnosti samoprijavljene procjene lezija, što oslabljuje analize podskupina.

Rezultati novog ispitivanja u nehumanoidnih primata 25-06 provedenog s dozama nižim od smrtonosnih prema novom modelu u kojem se upotrebljava klada II MPXV-a koju karakterizira niska smrtnost ( $< 1\%$ ) i pojava lezija, koje bolje odražava fenotip ljudskih majmunskih boginja, pokazali su da antivirusni učinci tekovirimata uvelike ovise o vremenu primjene. Većina koristi postignuta je kada je liječenje započelo prije pojave lezija. Najizraženija antivirusna aktivnost, izmjerena supresijom progresivnih lezija, najvećim ukupnim stvaranjem lezija i virusnim opterećenjima, javila se kada je liječenje započelo drugog dana, prije pojave lezija. Ispitivanje SR10-0037F koje je bilo u prilog početnom odobrenju za stavljanje u promet bilo je pokazalo smanjenje djelotvornosti kada je liječenje nehumanoidnih primata započelo šestog dana nakon intravenske aplikacije MPXV-a. Stoga se CHMP složio da neklinički podatci upućuju na to da vrijeme liječenja tekovirimatom može biti ključno. Međutim, u nekliničkim ispitivanjima liječenje je primijenjeno u određenim vremenskim točkama nakon intravenske aplikacije, a ne nakon pojave simptoma. Međutim, kao što je primijetila i Znanstvena savjetodavna skupina, određivanje trenutka pojave infekcije u ljudi je složeno. Nadalje, ne postoje podatci o vremenskoj korelaciji između intravenske izloženosti i infekcije na površini sluznice. Stoga, iako su informativni, ti podatci nisu dovoljni za definiranje terapijskog okvira za primjenu tekovirimata u liječenju majmunskih boginja, uzimajući u obzir dostupne kliničke rezultate.

Nadalje, CHMP i Znanstvena savjetodavna skupina složili su se da se vršna viremija u majmunskih boginja obično javlja rano i da je uglavnom prošla do trenutka pojave lezija. Međutim, s obzirom na to da do replikacije virusa majmunskih boginja uglavnom dolazi na površini sluznice (barem za kladu II.b), viremija nije najpouzdaniji marker za pojavu ili progresiju lezija izazvanih majmunskim boginjama, kako je upozorila Znanstvena savjetodavna skupina, a suglasio se CHMP.

Stoga, iako je CHMP smatrao vjerojatnim da je razlog zbog kojeg tekovirimat nije pokazao djelotvornost u liječenju majmunskih boginja u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima možda bio u planu i uvjetima liječenja (konkretno vrijeme početka liječenja tekovirimatom), trenutačno dostupni dokazi nisu dovoljni za utvrđivanje djelotvornosti tekovirimata danog u ranijem trenutku ili za utvrđivanje ispravnog terapijskog prozora (ako postoji). Znanstvena savjetodavna skupina također je smatrala da se odgovarajući vremenski okvir za liječenje majmunskih boginja tekovirimatom ne može utvrditi na temelju trenutačno dostupnih kliničkih podataka.

CHMP i Znanstvena savjetodavna skupina također su napomenuli da, iako bi veća svijest (npr. uključivanjem zajednice) mogla ubrzati početak liječenja, početak liječenja u roku od pet dana od

pojave simptoma uglavnom nije bio izvediv u kliničkim ispitivanjima te bi i dalje predstavljao izazov u kliničkoj praksi jer trenutačno ne postoji standardno testiranje na mjestu skrbi koje bi pružilo brzu dijagnozu.

CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Tecovirimat SIGA više nije povoljan u indikaciji majmunskih boginja.

### **Omjer koristi i rizika u drugim indikacijama**

Dinamika virusa i tijek bolesti velikih boginja, kravljih boginja i virusa vakcinije razlikuju se od majmunskih boginja unatoč njihovim strukturnim sličnostima. Stoga se smatra da rezultati djelotvornosti iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja za majmunske boginje nisu izravno relevantni za dokazivanje djelotvornosti tekovirimata u trima drugim odobrenim indikacijama. Općenito, u nedostatku negativnih podataka o kliničkoj djelotvornosti koji su sada dostupni za majmunske boginje, podatci dobiveni *in vitro* i na životinjama na kojima se temeljilo početno odobrenje za stavljanje u promet za velike boginje, kravlje boginje i virus vakcinije i dalje se smatraju relevantnima te bi trebali predvidjeti djelotvornost tekovirimata u liječenju tih virusa u ljudi. Napominje se da za te indikacije trenutačno i dalje nisu moguća klinička ispitivanja zbog iskorjenjivanja (velike boginje) ili vrlo malog broja slučajeva (kravlje boginje, vakcinija). Nadalje, rani vremenski okvir liječenja u ispitivanjima na životinjama odražava realističan scenarij u slučaju velikih boginja u ljudi, u kojem se prednost daje brzoj dijagnozi i liječenju.

CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika lijeka Tecovirimat SIGA ostaje povoljan u tim indikacijama, podložno godišnjoj ponovnoj procjeni i zadovoljavajućem poštovanju specifičnih obveza koje su na snazi. Rani početak liječenja svih virusa smatra se važnim, a postojeći opći savjeti o započinjanju liječenja u dijelu 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka smatraju se primjerenima u nedostatku kliničkih podataka povezanih s tim virusima s obzirom na to da virusna kinetika i klinički tijek tih virusa nisu isti kao oni u slučaju virusa majmunskih boginja u ljudi.

CHMP je smatrao da su potrebna manja pojašnjenja u dijelovima 4.2. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka te su ispravljene tipografske pogreške.

### **Zaključak**

Ukupno gledajući, CHMP smatra da omjer koristi i rizika lijeka Tecovirimat SIGA u liječenju majmunskih boginja više nije povoljan. Nisu dostupne nove značajne informacije o omjeru koristi i rizika lijeka Tecovirimat SIGA za liječenje odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 13 kg s velikim boginjama, kravljim boginjama i komplikacijama zbog replikacije virusa vakcinije nakon cijepljenja protiv velikih boginja. Stoga Odbor preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

### **Mišljenje CHMP-a**

Budući da:

- Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) razmotrio je postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Tecovirimat SIGA (tekovirimat).
- CHMP je pregledao dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja, uzimajući u obzir sve dostupne podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, kao i stajališta Znanstvene savjetodavne skupine za cjepiva i terapije za zarazne bolesti.
- CHMP je primio na znanje *in vitro* podatke i ispitivanja na životinjskim modelima bolesti uzrokovanih ortopoksvirusima u kojima su predviđene koristi od lijeka Tecovirimat SIGA u ljudi za početno odobrenje za stavljanje u promet.

- U randomiziranim kliničkim ispitivanjima CHMP je uočio izostanak značajnih razlika između skupina oboljelih od majmunskih boginja koje su primale tekovirimat odnosno placebo u pogledu povlačenja lezija i drugih mjera ishoda kao što su smrtnost, virološki ishodi i bol. CHMP je zaključio da lijek Tecovirimat SIGA nije dovoljno djelotvoran u uvjetima ispitivanja u tim ispitivanjima majmunskih boginja.
- CHMP je smatrao vjerojatnim da je razlog tomu kasno vrijeme primjene lijeka u tim ispitivanjima. Međutim, trenutačno dostupni dokazi nisu dovoljni za utvrđivanje djelotvornosti tekovirimata u odobrenoj indikaciji za liječenje majmunskih boginja u bilo kojem terapijskom okviru.
- Stoga je CHMP zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Tecovirimat SIGA nije povoljan u indikaciji majmunskih boginja.
- CHMP je također zaključio da nisu dostupne nove značajne informacije o omjeru koristi i rizika tekovirimata za liječenje odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 13 kg s velikim boginjama, krvljivim boginjama i komplikacijama zbog replikacije virusa vakcinije nakon cijepljenja protiv velikih boginja. Međutim, informacije o razvoju rezistencije s majmunskim boginjama, koje se smatraju potencijalno relevantnima za primjenu u tim indikacijama, ažurirane su u informacijama o lijeku.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za lijek Tecovirimat SIGA i dalje povoljan pod uvjetom da se izmijene dogovoreni uvjeti za odobrenje za stavljanje u promet i uzmu u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku.

Odbor stoga preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Tecovirimat SIGA (tekovirimat).