

**IV. melléklet**  
**Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) forgalombahozatali engedélyének kivételes körülmények között történő, harmadik éves újraértékelésével összefüggésben az mpox kezelésére alkalmazott tekovirimattal végzett, befejezett PALM007<sup>1</sup> és STOMP<sup>2</sup> vizsgálatokból rendelkezésre álló adatok előzetes felülvizsgálata alapján arra lehet következtetni, hogy a vizsgálatok nem érték el az elsődleges, ill. másodlagos végpontjaikat. (Az mpox betegség korábban majomhimlő néven volt ismert; az mpox-ot okozó vírusra továbbra is majomhimlő-vírusként (MPXV) hivatkoznak.) Bár még nem álltak rendelkezésre teljes adatkészletek, ez az új információ aggályokat vetett fel a Tecovirimat SIGA hatásosságának esetleges hiányával kapcsolatban az mpox javallatban. Továbbá nem zárhatók ki hasonló aggályok a többi engedélyezett javallattal kapcsolatban sem.

2025. július 21-én közzétették a tekovirimattal végzett, a STOMP-hoz hasonló kialakítású UNITY vizsgálat magas szintű eredményeit, amelyek<sup>3</sup> konzisztensnek tűntek a STOMP és a PALM007 vizsgálat eredményeivel. A tekovirimattal végzett egyéb mpox-klinikai vizsgálatok folyamatban voltak vagy a közelmúltban fejeződtek be, de e vizsgálatok eredményei még nem álltak rendelkezésre.

Az ezen újonnan felmerülő adatokból származó megállapításokat az összes rendelkezésre álló adat figyelembevételével felül kellett vizsgálni annak megállapítása érdekében, hogy hatással voltak-e a Tecovirimat SIGA előny-kockázat profiljára az engedélyezett javallatokban.

2025. július 23-án az Európai Bizottság ezért a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást indított, és felkérte a CHMP-t, hogy értékelje a fenti aggályoknak a Tecovirimat SIGA előny-kockázat profiljára gyakorolt hatását, és adjon ki ajánlást arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyt fenn kell-e tartani, módosítani kell-e, fel kell-e függeszteni vagy vissza kell-e vonni.

### A tudományos értékelés átfogó összegzése

A forgalombahozatali engedély kiadásának időpontjában nem lehetett átfogó adatokat szolgáltatni a tekovirimat normál alkalmazási körülmények közötti hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan, mivel azok a javallatok, amelyekben engedélyezték, túl ritkán fordultak volna elő, és az ilyen információk gyűjtése ellentétes lett volna az orvosi etika általánosan elfogadott elveivel. Az engedély ezért főként nem klinikai (állatokon végzett) vizsgálatokon alapult, amelyeket humán farmakokinetikai (PK) és biztonságossági vizsgálatok támasztottak alá. A Tecovirimat SIGA előnyeit embereknél az orthopoxvírus betegségek állatmodelljein végzett vizsgálatok alapján becsülték meg. Ezek a vizsgálatok a tekovirimat hatásmechanizmusával, számos orthopoxvírussal szembeni antivirális hatást bizonyító in vitro farmakológiai értékelésekkel, valamint a rendkívül konzervált gyógyszercélponttal együtt szolgáltak alapul a négy javallat felvételéhez. A nem klinikai vizsgálatok a tekovirimat-kezeléssel jelentős túlélési előnyt, kisebb lézióterhelést és alacsonyabb viraemia-szintet igazoltak. A humán kórképet modellező, halálozás kimutatására tervezett nem humán főemlős (NHP) letális modellek – amelyeket eredetileg a feketehimlő emberi lefolyásának utánzására fejlesztettek ki – a léziók megjelenését követően is hatásosságot igazoltak. Ezek az adatok azonban azt mutatták, hogy a tekovirimatot a diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb alkalmazni kell, a hivatalos ajánlásokkal összhangban.

A tekovirimat biztonságosságának és hatásosságának az engedélyezett javallatokban való megfelelő nyomon követése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultját konkrét kötelezettségként arra kötelezték, hogy évente nyújtson be frissítéseket az esetleges új, kapcsolódó információkról. Ebben a

<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/>

felülvizsgálatban a CHMP figyelembe vette az összes rendelkezésre álló adatot, beleértve a randomizált kontrollált vizsgálatokból (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), a hozzáférési programokból (CAR és CDC) és egy megfigyeléses vizsgálatból (MOSAIC), a farmakokinetikai adatokból, a preklinikai hatásossági adatokból (in vitro és in vivo, beleértve egy II-es klád intravénás MPXV-expozíció új időközi eredményeit NHP-kben) és a szakirodalomból származó adatokat. Teljes körű adatok álltak rendelkezésre a PALM007-ből, és gyakorlatilag teljes adatok a STOMP-ból. Ezért, bár az összes vizsgálatból nem álltak rendelkezésre teljes körű adatok, a rendelkezésre álló eredmények fényében valószínűtlennek tekinthető, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálatok jövőbeli és végleges adatai megváltoztatnák az értékelés következtetéseit. A CHMP figyelembe vette a fertőző betegségek elleni vakcinákkal és terápiákkal foglalkozó tudományos tanácsadó csoport (SAG) által kifejtett véleményeket is.

Valamennyi randomizált, kontrollált vizsgálat hasonló, általános, kettős vak, placebokontrollos vizsgálati elrendezésen alapult, amely az Egészségügyi Világszervezet (WHO) törzsprotokollján alapult. A nagyobb kockázatú betegek részvételével végzett vizsgálatok nyílt elrendezésű kezelési karjaiból mindeddig nem álltak rendelkezésre kimeneti adatok. A PALM007 vizsgálatba hasonló számú hospitalizált fiú és lány beteget vettek fel, medián életkoruk 11 év volt, I-es kládba tartozó mpox-fertőzéssel. A másik három vizsgálatba túlnyomórészt felnőtt férfi, II-es kládú mpox-fertőzésben szenvedő betegek kerültek bevonásra, ami összességében a 2022-es mpox-járvány mintázatait tükrözi, elsősorban a férfakkal szexuális kapcsolatot létesítő férfiak közötti szexuális úton történő terjedéssel. A betegek többsége a vizsgálati kezelés kezdetekor már előrehaladott betegségstátuszban volt (a tünetek jelentkezésétől a kezelés megkezdéséig eltelt medián idő a PALM007-ben 6 nap, a STOMP-ban 8 nap, a UNITY-ben 9 nap, a PLATINA-UK-ben pedig 7 nap volt).

Összességében a randomizált, kontrollált vizsgálatok során nem volt szignifikáns különbség a tekovirimat és a placebo karok között a léziók gyógyulása és más végpontok, mint például a mortalitás, a virológiai eredmények és a fájdalom/fájdalomcsillapítás tekintetében. Egyes randomizált, kontrollált vizsgálatok során pozitív tendenciákat figyeltek meg a tekovirimat-kezelés javára a placeboval szemben, például a léziók korábbi gyógyulását figyelték azoknál a betegeknél, akiknek kiinduláskor 100-nál is több elváltozásuk volt, illetve akkor, amikor a kezelést a PALM007 vizsgálatban a tünetek jelentkezésétől számított 4 napon belül megkezdték. Ezek az eredmények azonban post hoc érzékenységi elemzésekből származtak, és statisztikailag nem voltak szignifikánsak. Fontos továbbá felismerni a randomizált, kontrollált vizsgálatok módszertani korlátait, mint például a tünetek kezdetének azonosítása és a klinikai gyógyulás meghatározása feletti korlátozott kontrollt.

A legyengült immunrendszerű betegek vannak leginkább kitéve a súlyos vagy elhúzódó betegségfolyás kockázatának, ezért nagy valószínűséggel antivirális kezelést igényelnek. Vannak azonban állatkísérletekből származó adatok, amelyek arra utalnak, hogy a tekovirimat hatásossága csökkenhet a legyengült immunrendszerű betegek esetében, jóllehet a vizsgálatok nyílt elrendezésű kezelési karjaiból származó adatok még nem állnak rendelkezésre. Ezenkívül az mpox miatt hosszabb ideig tartó tekovirimat-kezelésében részesülő betegeknél rezisztens mutációk jelentkeztek, különösen a legyengült immunrendszerű betegeknél. Bár a jelenlegi adatok arra utalnak, hogy az abszolút kockázat továbbra is alacsony, figyelembe kell venni az elkerülhető szelekciós nyomás lehetőségét ismételt vagy indokolatlan gyógyszerfelírás esetén. Bár ezek az eredmények az mpox-ra vonatkoznak, általában relevánsnak tekinthetők a tekovirimat orthopoxvírus-fertőzések kezelésében való alkalmazása szempontjából, és a kísérőiratokat ennek megfelelően frissítik.

A négy randomizált, kontrollált vizsgálat során a kezelés közben jelentkező nemkívánatos események incidenciája nagyjából hasonló volt a tekovirimat- és a placebo-csoportok között. Súlyos nemkívánatos események ritkán fordultak elő, és általában egyensúlyban voltak a kezelési karok között. Annak ellenére, hogy e biztonságossági adatok némelyikének gyűjtése korlátozott (pl. az összefüggést nem értékelték vagy nem jelentették, biztonságossági adatokat nem szolgáltattak demográfiai alcsoportok

szerint), a rendelkezésre álló adatok széles körben megnyugtató biztonságossági profilt biztosítanak a tekovirimat számára az mpox különböző klinikai környezetekben történő kezelésében, és nem azonosítottak új biztonságossági szignálokat. A tekovirimat biztonságossága a betegség súlyosabb lefolyásához társuló demográfiai/klinikai jellemzőkkel rendelkező alcsoportokban kevésbé jól jellemzett.

### **Előny-kockázat profil mpox-ban**

Tekintettel arra, hogy a tekovirimat a várakozások szerint gátolja a vírus disszeminációját, a forgalombahozatali engedély jogosultja azzal érvel, hogy a hatás észleléséhez a kezelést a viraemia csúcsán vagy azt megelőzően kell megkezdeni. A bevásztási kritériumok alapján a vizsgálatokban részt vevő betegek többségénél aktív léziók alakultak ki, ami azt jelzi, hogy a csúcs-virális terhelés már elmúlt. A tekovirimat-ot átlagosan 6–9 nappal a tünetek megjelenése után adták be.

E hipotézis alátámasztására a forgalombahozatali engedély jogosultja az elváltozások számának post hoc longitudinális elemzését végezte el a PALM007 vizsgálatban, amely a léziók névlegesen statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb számát mutatta ki a tekovirimat-karon, mint a placebo-karon, különösen a tünetek jelentkezésétől számított legfeljebb 4, illetve 5 napon belül kezelt, valamint a legalább 100 kiindulási elváltozást mutató betegeknél. A forgalombahozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy az alkalmazási előírás 4.2 pontjában írják elő, hogy az mpox kezeléséhez a tekovirimatot a lehető leghamarabb, de legkésőbb a tünetek megjelenését követő 5 napon belül be kell adni. Bár ezek az eredmények pozitív hatásokra utalnak, feltáró jellegűek, és ezeket az alcsoportokat nem határozták meg előre. Ezeket a megállapításokat a többi vizsgálat sem támasztotta alá. Ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni a korábbi kezelés jobb eredményeinek irányába mutató lehetséges tendenciákról, a legtöbb vizsgálatban túl kevés olyan beteg volt, aki a tünetek kialakulása után korai kezelésben részesült. Emellett a vizsgálatok során némi bizonytalanság figyelhető meg a tünetek megjelenésének meghatározását és a saját bevallás szerinti elváltozásértékelés pontosságát illetően, ami gyengíti az alcsoportok elemzését.

Az alacsony mortalitású (<1%) és léziós megbetegedéssel jellemezhető, a humán mpox fenotípust jobban tükröző, II-es kládú MPXV-t alkalmazó új modellben végzett, nem letális NHP-vizsgálat (25-06) eredményei azt mutatták, hogy a tekovirimat antivirális hatása nagymértékben függ az alkalmazás időzítésétől. A legtöbb előnyt akkor érték el, amikor a kezelést a léziók megjelenése előtt kezdték. A legkifejezettebb antivirális hatás – a progresszív léziók gátlásával, a maximális összléziószám, valamint a vírusterhelés alakulása alapján – akkor volt megfigyelhető, amikor a kezelést a 2. napon, a léziók megjelenését megelőzően indították. A kezdeti forgalombahozatali engedélyt alátámasztó SR10-0037F vizsgálat a hatásosság csökkenését mutatta, amikor a kezelést az NHP-kben az intravénás MPXV-expozíciót követő hatodik napon indították. Ezért a CHMP egyetértett azzal, hogy a nem klinikai adatok szerint a tekovirimat-kezelés időzítése kritikus fontosságú lehet. A nem klinikai vizsgálatokban azonban a kezelést az intravénás expozíciót követő adott időpontokban adták be, nem pedig a tünetek kezdete után. Ugyanakkor, amint azt a tudományos tanácsadó csoport is megjegyezte, embereknél a fertőződés időpontjának megállapítása bonyolult. Továbbá nem állnak rendelkezésre adatok az intravénás expozíció és a nyálkahártyák felületén jelentkező fertőzés közötti időbeli korrelációról. Ezért ezek az adatok – bár informatívak – nem elegendőek a tekovirimat beadására szolgáló terápiás időablak meghatározásához a mpox kezelése során, figyelembe véve a rendelkezésre álló klinikai eredményeket.

Továbbá a CHMP és a tudományos tanácsadó csoport egyetértett abban, hogy mpox-ban a viraemia csúcsa általában korán jelentkezik, és a léziók csak később jelennek meg. Ugyanakkor, mivel az mpox vírus replikációja döntően a nyálkahártyák felszínén zajlik (legalábbis a IIb klád esetében), a viraemia nem a legmegbízhatóbb marker az mpox-léziók megjelenésének vagy progressziójának megítélésére, amint arra a SAG rámutatott, és amit a CHMP is elfogadott.

Ezért, bár a CHMP valószínűnek tartotta, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálatok során a tekovirimat hatásosságát azért nem sikerült igazolni, mert a tervezési és kezelési körülmények ezt nem tették lehetővé (különösen a tekovirimat-kezelés megkezdésének időzítését tekintve), a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem elégségesek ahhoz, hogy a korábbi időpontban alkalmazott tekovirimat hatásosságát megállapítsák, vagy meghatározzák, mi lehet a megfelelő terápiás időablak (feltéve, hogy van ilyen). A tudományos tanácsadó csoport továbbá azon a véleményen volt, hogy a jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok alapján nem határozható meg megfelelő terápiás időablak az mpox tekovirimattal történő kezelésére.

A CHMP és a tudományos tanácsadó csoport azt is megjegyezte, hogy bár a fokozott lakossági tudatosság (pl. a közösség bevonása révén) felgyorsíthatja a kezelés megkezdését, a kezelésnek a tünetek megjelenésétől számított 5 napon belüli megkezdése a klinikai vizsgálatokban többnyire nem volt megvalósítható, és továbbra is kihívást jelentene a klinikai gyakorlatban, mivel jelenleg nincs standard betegség melletti (point-of-care) teszt a gyors diagnózishoz.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Tecovirimat SIGA előny-kockázat profilja már nem kedvező az mpox javallatban.

### **Előny-kockázat profil az egyéb javallatokban**

Szerkezeti hasonlóságaik ellenére a feketehimlő, a tehénhimlő és a vaccinia vírus vírusdinamikája és betegséglefolyása különbözik az mpox-étól. Ezért az mpox randomizált, kontrollált vizsgálataiból származó hatásossági eredmények nem tekinthetők közvetlen relevanciának a tekovirimat hatásosságának igazolása szempontjából a három másik engedélyezett javallatban. Összességében, negatív klinikai hatásossági adatok hiányában – amelyek jelenleg az mpox vonatkozásában már rendelkezésre állnak –, a feketehimlő, tehénhimlő és vaccinia vírus javallatban a kezdeti forgalombahozatali engedélyt alátámasztó in vitro és állatkísérleti adatok továbbra is relevánsnak tekintendők, és várhatóan prediktív értékkel bírnak a tekovirimat ezen vírusok humán kezelésében mutatott hatásosságára nézve. Meg kell jegyezni, hogy jelenleg ezekben a javallatokban klinikai vizsgálatok továbbra sem lehetségesek a kiirtás (feketehimlő) vagy a nagyon alacsony előfordulási gyakoriság (tehénhimlő, vaccinia) miatt. Továbbá az állatkísérletes vizsgálatokban alkalmazott korai kezelési időzítés reálisan tükrözi a humán helyzetet feketehimlő esetében, ahol a gyors diagnózis és a kezelés mielőbbi megkezdése prioritást élvez.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Tecovirimat SIGA előny-kockázat profilja kedvező marad ezekben a javallatokban, az éves újraértékelés és az érvényben lévő konkrét kötelezettségek kielégítő betartása esetén. Az összes vírus kezelésének korai megkezdése fontosnak tekinthető, és az alkalmazási előírás 4.2 pontjában szereplő, a kezelés mielőbbi megkezdésére vonatkozó jelenlegi általános ajánlás megfelelőnek tekinthető az e vírusokkal kapcsolatos klinikai adatok hiányában, mivel e vírusok víruskinetikája és klinikai lefolyása nem egyezik meg a humán majomhimlő-víruséval.

A CHMP úgy vélte, hogy kisebb pontosításokra van szükség az alkalmazási előírás 4.2 és 5.1 pontjában, és kijavították a tipográfiai hibákat.

### **Következtetés**

Összességében a CHMP úgy véli, hogy a Tecovirimat SIGA előny-kockázat profilja az mpox kezelésében már nem kedvező. Nem áll rendelkezésre új, klinikailag jelentős információ a Tecovirimat SIGA előny-kockázat profiljára vonatkozóan a legalább 13 kg testtömegű felnőttek és gyermekek kezelésében feketehimlő, tehénhimlő, valamint a feketehimlő elleni oltást követő, a vaccinia vírus replikációjából eredő szövődmények esetén. A bizottság ezért a forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását javasolja.

### **A CHMP véleménye**

Mivel:

- Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) megvizsgálta a Tecovirimat SIGA-ra (tekovirimat) vonatkozó, a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást.
- A CHMP áttekintette a klinikai vizsgálatokból származó, rendelkezésre álló adatokat, figyelembe véve a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, összes rendelkezésre álló adatot, valamint a fertőző betegségek oltóanyagaival és terápiáival foglalkozó tudományos tanácsadó csoport által kifejtett nézeteket.
- A CHMP tudomásul vette az orthopoxvírus-betegségekre vonatkozó in vitro adatokat és állatmodell-vizsgálatokat, amelyek előre jelezték a Tecovirimat SIGA emberekre gyakorolt előnyeit az eredeti forgalombahozatali engedély érdekében.
- A randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján a CHMP megállapította, hogy nincsenek szignifikáns különbségek a tekovirimat-kar és a placebo-kar között az mpox-léziók gyógyulása és más végpontok – például a mortalitás, a virológiai kimenetel és a fájdalom – tekintetében. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Tecovirimat SIGA az ezekben az mpox-vizsgálatokban vizsgált körülmények között nem hatásos.
- A CHMP valószínűnek tartotta, hogy ez annak tudható be, hogy ezekben a vizsgálatokban a gyógyszer beadása későn történt. A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok azonban nem elégségesek ahhoz, hogy igazolják a tekovirimat bármely terápiás időablakban való hatásosságát az mpox kezelésére engedélyezett javallatban.
- Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Tecovirimat SIGA előny-kockázat profilja nem kedvező az mpox javallatában.
- A CHMP továbbá arra a következtetésre jutott, hogy nem állnak rendelkezésre új, jelentős információk a tekovirimat előny-kockázat profiljára vonatkozóan a himlőben, a tehénhimlőben szenvedő felnőttek és legalább 13 kg testtömegű gyermekek kezelése tekintetében, valamint a vaccinia vírus replikációja által okozott szövődmények tekintetében a feketehimlő elleni oltást követően. Mindazonáltal az mpox-szal kapcsolatos rezisztencia kialakulására vonatkozó információkat, amelyeket potenciálisan relevánsnak tartanak az ilyen javallatokban történő alkalmazás szempontjából, aktualizálták a kísérőiratokban.

A fentiekre tekintettel a bizottság úgy véli, hogy a Tecovirimat SIGA előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, feltéve, hogy felülvizsgálják a forgalombahozatali engedély elfogadott feltételeit, és figyelembe veszik a kísérőiratok elfogadott módosításait.

Ezért a bizottság a Tecovirimat SIGA (tekovirimat) forgalombahozatali engedélyére vonatkozó feltételek módosítását javasolja.