

IV priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Vykdamas trečią kasmetinę Tecovirimat SIGA registracijos išimtinėmis aplinkybėmis pakartotinio vertinimo procedūrą (EMA/S/0000248804), atliktus preliminarį turimų užbaigtų tyrimų PALM007¹ ir STOMP², kuriais siekta įvertinti tekovirimato veiksmingumą gydant b raupus (ankstesnis pavadinimas – beždžionių raupai; b raupus sukeliantis virusas toliau vadinamas beždžionių raupų virusu (MPXV)) duomenis, nustatyta, kad šiais tyrimais nepavyko surinkti statistiškai įtikinamų duomenų pagal pirmines ir antrines vertinamąsias baigtis. Nors išsamių duomenų rinkinių dar nebuvo gauta, ši nauja informacija sukėlė abejonių dėl galimo Tecovirimat SIGA neveiksmingumo, jį vartojant pagal b raupų gydymo indikaciją. Be to, nebuvo galima atmesti panašių abejonių ir dėl kitų įregistruotų indikacijų.

2025 m. liepos 21 d. buvo paskelbti esminiai tekovirimato tyrimo UNITY, kurio modelis buvo panašus į tyrimo STOMP, rezultatai³, ir paaiškėjo, kad jie atitinka tyrimo STOMP ir PALM007 rezultatus. Kiti pagal b raupų indikaciją vartojamo tekovirimato klinikiniai tyrimai dar nebuvo užbaigti arba buvo užbaigti neseniai, bet jų rezultatai dar nebuvo pateikti.

Šiais naujais duomenimis pagrįstas išvadas reikėjo peržiūrėti, atsižvelgiant į visus turimus duomenis, kad būtų galima nustatyti, ar jie turi poveikį pagal patvirtintas indikacijas vartojamo Tecovirimat SIGA naudos ir rizikos santykiui.

Todėl 2025 m. liepos 23 d. EK pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį Tecovirimat SIGA naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamo registracijos pažymėjimo, sustabdyti jo galiojimo, pakeisti jo sąlygų, ar reikėtų palikti jį galioti.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Šio vaisto registracijos metu nebuvo įmanoma pateikti išsamių duomenų apie įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamo tekovirimato veiksmingumą ir saugumą, nes indikacijos, pagal kurias šis vaistas buvo įregistruotas, buvo pernelyg retos, ir tokios informacijos rinkimas prieštarautų visuotinai priimtiniams medicinos etikos principams. Todėl registracija iš esmės buvo pagrįsta neklinikiniais (su gyvūnais atliktais) tyrimais, su kuriais kartu buvo pateikti farmakokinetikos (FK) žmogaus organizme ir saugumo tyrimai. Tecovirimat SIGA nauda žmonėms buvo numatyta remiantis tyrimais, atliktais su *orthopoxvirus* genties virusų sukeliamų ligų gyvūnų modeliais. Šie tyrimai, taip pat tekovirimato veikimo mechanizmas, *in vitro* farmakologiniai tyrimai, kuriais įrodytas antivirusinis poveikis keliems ortopoksviruso genties virusams, ir labai mažas vaistu veikiamo viruso kintamumas lėmė sprendimą įregistruoti šias keturias indikacijas. Atliekant neklinikinius tyrimus, nustatytas reikšmingas gydymo tekovirimatu teigiamas poveikis išgyvenimo trukmei, viruso sukeliamiems pažeidimams ir virusų kiekiui kraujyje. Naudojant letalius nežmoginių primatų (NP) modelius, kurie iš pradžių buvo sukurti siekiant imituoti raupų infekciją žmogaus organizme ir įvertinti poveikį mirtingumui, buvo įrodytas vaisto veiksmingumas net ir atsiradus viruso sukeliamiems pažeidimams. Tačiau šie duomenys parodė, kad, nustačius diagnozę, tekovirimatą reikia vartoti kuo greičiau, kaip numatyta oficialiose rekomendacijose.

Siekiant užtikrinti tinkamą pagal patvirtintas indikacijas vartojamo tekovirimato saugumo ir veiksmingumo stebėseną, registruotojui buvo nustatytas konkretus įpareigojimas – reikalavimas kasmet pateikti visą naujausią susijusią informaciją. Šios peržiūros metu CHMP apsvairstė visus turimus duomenis, įskaitant kontroliuojamų atsitiktinių imčių tyrimų (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), prieigos programų (CAR ir CDC) ir stebimojo tyrimo (MOSAIC), duomenis, taip pat FK duomenis,

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/>

ikiklinikinių veiksmingumo tyrimų duomenis (*in vitro* ir *in vivo* duomenis, įskaitant naujus tarpinius tyrimų su nežmoginiais primatais, kuriems buvo atliktos II klado MPXV injekcijos, rezultatus) ir mokslinius straipsnius. Buvo pateikti išsamūs PALM007 duomenys ir pakankamai išsamūs STOMP duomenys. Todėl, nors buvo pateikti ne visų tyrimų išsamūs duomenys, atsižvelgiant į turimus rezultatus, manoma, kad mažai tikėtina, jog būsiami ir galutiniai kontroliuojamų atsitiktinių imčių tyrimų duomenys turėtų įtakos vertinimo išvadoms. CHMP taip pat apsvairstė mokslinių konsultacijų grupės infekcinių ligų vakcinų ir vaistų klausimais pateiktas nuomones.

Visi kontroliuojami atsitiktinių imčių tyrimai buvo atlikti taikant panašų bendrąjį abipusiai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo modelį, remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) parengtu esminiu protokolu. Lig šiol negauta su gydymo rezultatais susijusių tyrimų duomenų iš dviejų atviro tyrimo modelio atšakų, į kurias buvo įtraukti didesnės rizikos grupei priskiriami pacientai. Į tyrimą PALM007 buvo įtrauktas panašus skaičius hospitalizuotų vyriškos ir moteriškos lyties pacientų, kurių amžiaus mediana buvo 11 metų ir kurie buvo užsikrėtę I klado b raupų virusu. Į kitus tris tyrimus buvo įtraukti daugiausia II klado b raupų virusu užsikrėtę suaugę vyrai; tai iš esmės atspindėjo 2022 m. įvykusio protrūkio tendencijas, t. y. šiuo virusu daugiausia užsikrėtė vyrai, turintys lytinių santykių su vyrais. Tyrimo pradžioje daugumos pacientų liga buvo pažengusios stadijos (tyrime PALM007 laiko nuo simptomų pradžios (atsiradimo) iki gydymo pradžios mediana buvo 6 dienos, tyrime STOMP – 8 dienos, tyrime UNITY – 9 dienos ir tyrime PLATINA-UK – 7 dienos).

Apskritai nenustatyta jokių reikšmingų skirtumų tarp kontroliuojamų atsitiktinių imčių tyrimų tekovirimato ir placebo atšakų pagal pažeidimų gijimą ir kitas vertinamąsias baigtis, kaip antai mirtingumą, virusologinį poveikį ir skausmą / nuskausminamųjų vartojimą. Kai kuriuose kontroliuojamuose atsitiktinių imčių tyrimuose nustatyta gydymui tekovirimatu palankių (lyginant su placebo) tendencijų, pvz., tyrime PALM007 pacientų, kurie prieš pradėdant gydymą turėjo daugiau kaip 100 pažeidimų arba kurių gydymas buvo pradėtas per 4 dienas nuo simptomų pradžios (atsiradimo), pažeidimai sugijo greičiau. Tačiau šie rezultatai buvo gauti atlikus *post hoc* jautrumo analizes ir nebuvo statistiškai reikšmingi. Taip pat svarbu pripažinti metodologinius kontroliuojamų atsitiktinių imčių tyrimų trūkumus, kaip antai ribotą simptomų atsiradimo (pradžios) ir klinikinio pažeidimų sugijimo nustatymo kontrolę.

Manoma, kad imunodeficitą turintiems pacientams kyla didžiausia sunkios arba užsitęsios virusinės infekcijos eigos rizika, todėl jiems labiausiai reikės gydymo antivirusiniais vaistais. Tačiau kai kurie tyrimų su gyvūnais duomenys leidžia manyti, kad tekovirimato veiksmingumas imunodeficitą turintiems pacientams gali būti mažesnis, o tyrimų duomenys iš atviro tyrimo modelio atšakų duomenų dar nepateikti. Be to, pacientams taikant ilgalaikį b raupų gydymą tekovirimatu, būtent imunodeficitą turinčių pacientų populiacijoje, nustatyta su atsparumu susijusių mutacijų. Nors, remiantis šiuo metu turimais duomenimis, absoliučioji rizika tebėra nedidelė, pakartotinai arba nesant būtinybės skiriamas vaistas gali paskatinti viruso mutacijas. Nors šios išvados yra susijusios su b raupais, manoma, kad jos gali būti svarbios skiriant tekovirimatą pagal visų ortopoksviruso genties virusų sukeltamų ligų gydymo indikacijas, todėl atitinkamai atnaujinta preparato informaciniuose dokumentuose pateikta informacija.

Visuose keturiuose kontroliuojamuose atsitiktinių imčių tyrimuose su gydymu susijusio nepageidaujamo poveikio reiškinių dažnis tekovirimato ir placebo grupėse buvo iš esmės panašus. Sunkūs nepageidaujamo poveikio reiškiniai buvo nedažni ir nustatyti panašiai tiek pat pacientų skirtingose gydymo atšakose. Nepaisant kai kurių iš šių saugumo duomenų rinkimo procedūros trūkumų (pvz., nebuvo vertinamas priešastingumas ir nebuvo pateikti su tuo susiję duomenys; nepateikti saugumo duomenys pagal demografinius pogrupius), turimi duomenys iš esmės patvirtina tekovirimato saugumo charakteristikas gydant b raupus įvairiomis klinikinėmis aplinkybėmis, o naujų saugumo signalų taip pat nenustatyta. Tekovirimato saugumas pogrupiuose, kurių demografiniai duomenys / klinikinės charakteristikos siejami su sunkesne ligos eiga, ištirtas ne taip išsamiai.

Pagal b raupų indikaciją vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykis

Atsižvelgdamas į tai, kad tekovirimatas turėtų slopinti viruso plitimą, registruotojas teigia, kad norint pamatyti vaisto poveikį, gydymą reikėtų pradėti, kai virusų kiekis kraujyje yra didžiausias arba iki jam pasiekiant aukščiausią lygį. Taikant atitinkamus įtraukimo į tyrimą kriterijus, dauguma tyrimuose dalyvavusių pacientų turėjo aktyvių pažeidimų, rodančių, kad didžiausio virusų kiekio kraujyje susidarymo momentas jau buvo praėjęs. Tekovirimatas buvo skirtas praėjus vidutiniškai 6–9 dienoms po simptomų pradžios (atsiradimo).

Siekdamas pagrįsti šią hipotezę, registruotojas atliko *post hoc* išilgines tyrimus PALM007 dalyvavusių pacientų pažeidimų skaičiaus analizes, kurios parodė, kad pažeidimų skaičius tekovirimato atšakoje buvo nominaliai statistiškai reikšmingai mažesnis nei placebo atšakoje, ypač pacientų, kurių gydymas buvo pradėtas praėjus ≤ 4 –5 dienoms nuo simptomų atsiradimo, ir pacientų, kurie prieš pradedant gydymą turėjo ≥ 100 pažeidimų, grupėje. Registruotojas pasiūlė preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje nurodyti, kad gydant b raupus, tekovirimatas turėtų būti skiriamas kuo anksčiau ir ne vėliau kaip per 5 dienas nuo simptomų pradžios (atsiradimo). Vis dėlto, nors šie rezultatai rodo teigiamą poveikį, jie yra žvalgomąjio pobūdžio, o šie tiriamųjų pogrupiai nebuvo iš anksto apibrėžti. Be to, šios išvados nebuvo patvirtintos kitų tyrimų metu. Į daugumą tyrimų buvo įtraukta per mažai pacientų, kuriems vaistas buvo skirtas ankstyvame etape po simptomų pradžios (atsiradimo), kad būtų galima padaryti išvadą dėl galimų tendencijų, susijusių su geresniais gydymo rezultatais, kai gydymas pradedamas anksčiau. Be to, kyla neaiškumų dėl simptomų pradžios (atsiradimo) apibrėžimo atliekant tyrimus ir dėl pačių tiriamųjų pateikto pažeidimų vertinimo tikslumo, dėl to pogrupių analizių duomenys nėra tokie įtikinami.

Naujo neletalinių nežmoginių primatų modelių tyrimo 25–06, atlikto naudojant naują modelį su II klado MPXV, kuriam būdingas mažas mirtingumas (< 1 proc.) ir lengva ligos eiga ir kuris geriau atspindi žmogaus b raupų fenotipą, rezultatai parodė, kad tekovirimato antivirusinis poveikis labai priklauso nuo vaisto vartojimo laiko. Didžiausias teigiamas poveikis pasireiškė, kai gydymas buvo pradėtas prieš atsirandant pažeidimams. Stipriausias antivirusinis poveikis, vertintas pagal pažengusios stadijos pažeidimų susidarymo slopinimą, didžiausią bendrą susidariusių pažeidimų skaičių ir virusų kiekį kraujyje, buvo nustatytas, kai gydymas buvo pradedamas 2-ą dieną, iki atsirandant pažeidimams. Atliekant tyrimą SR10-0037F, kuriuo buvo pagrįsta pirminė registracija, nustatyta, kad vaisto veiksmingumas buvo mažesnis, kai nežmoginių primatų gydymas buvo pradėtas šeštą dieną po MPXV suleidimo į veną. Todėl CHMP sutiko, kad neklinikiniai duomenys rodo, jog tekovirimato vartojimo laikas gali būti itin svarbus. Tačiau atliekant neklinikinius tyrimus, vaistas buvo skiriamas tam tikrais laiko momentais po viruso suleidimo į veną, o ne po simptomų atsiradimo. Kaip pažymėjo ir mokslinių konsultacijų grupė, nustatyti žmonių užsikrėtimo virusu laiką yra sunku. Be to, nėra duomenų apie sąsają tarp intraveninės ekspozicijos ir infekcijos gleivinės paviršiuje laiko požiūriu. Todėl, nors šie duomenys yra informatyvūs, jų nepakanka siekiant nustatyti tekovirimato terapinį langą gydant b raupus, atsižvelgiant į turimus klinikinius rezultatus.

Be to, CHMP ir mokslinių konsultacijų grupė sutarė, kad didžiausias b raupų viruso kiekis kraujyje paprastai susidaro ankstyvame etape ir paprastai sumažėja iki atsirandant pažeidimams. Vis dėlto, kaip pažymėjo mokslinių konsultacijų grupė, kadangi b raupų viruso replikacija dažniausiai vyksta gleivinės paviršiuje (bent IIB pokladės viruso), virusų kiekis kraujyje nėra patikimiausias b raupų pažeidimų atsiradimo ar progresavimo žymuo, ir CHMP tam pritarė.

Todėl, nors CHMP laikėsi nuomonės, jog tikėtina priežastis, dėl kurios tekovirimato veiksmingumas gydant b raupus nebuvo įrodytas atliekant kontroliuojamus atsitiktinių imčių tyrimus, galėjo būti taikytas tyrimo modelis ir gydymo sąlygos (būtent gydymo tekovirimatu pradžios laikas), šiuo metu turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima įrodyti ankstesniame etape skiriamo tekovirimato veiksmingumą arba nustatyti, koks galėtų būti tinkamas jo terapinis langas (jei toks yra). Mokslinių

konsultacijų grupė taip pat laikėsi nuomonės, kad, remiantis šiuo metu turimais klinikiniais duomenimis, negalima nustatyti tinkamo b raupų gydymo tekovirimatu terapinio lango.

CHMP ir mokslinių konsultacijų grupė taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad, nors didinant visuomenės informuotumą (pvz., įtraukiant bendruomenes) būtų galima užtikrinti, kad gydymas būtų pradedamas greičiau, klinikinį tyrimų metu pradėti gydymą per 5 dienas nuo simptomų atsiradimo dauguma atvejų nebuvo įmanoma, be to, klinikinėje praktikoje tai ir toliau būtų sunku užtikrinti, nes šiuo metu nėra patvirtintų standartinių skubios diagnozės nustatymo tyrimų gydymo vietoje.

CHMP priėjo prie išvados, kad pagal b raupų indikaciją vartojamo Tecovirimat SIGA naudos ir rizikos santykis nebėra palankus.

Pagal kitas indikacijas vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykis

Raupų, karvių raupų ir *vaccinia* viruso sukeltos infekcijos virusinė dinamika ir ligos eiga skiriasi nuo b raupų, nepaisant jų struktūrinių panašumų. Todėl manoma, kad veiksmingumo rezultatai, gauti atlikus b raupų kontroliuojamus atsitiktinių imčių tyrimus, neturi tiesioginės įtakos siekiant įrodyti tekovirimato veiksmingumą pagal kitas tris patvirtintas indikacijas. Apskritai, nesant negatyvių klinikinio veiksmingumo duomenų, kokių šiuo metu yra dėl b raupų, *in vitro* tyrimų ir tyrimų su gyvūnais duomenys, kuriais buvo pagrįsta pradinė registracija pagal raupų, karvių raupų ir *vaccinia* viruso indikacijas, tebelaikomi svarbiais ir turėtų parodyti numatomą tekovirimato veiksmingumą gydant šiais virusais užsikrėtusius žmones. Pažymima, kad šiuo metu klinikinį tyrimų pagal šias indikacijas vis dar neįmanoma atlikti dėl ligos likvidavimo (raupų) arba labai retų minėtų ligos atvejų (karvių raupų, *vaccinia* viruso sukeltos komplikacijos). Be to, atliekant tyrimus su gyvūnais pasirinktas ankstyvas gydymo laikas atitinka realų žmonių raupų gydymo scenarijų, pagal kuriuos pirmenybė teikiama greitam diagnozavimui ir gydymui.

CHMP priėjo prie išvados, kad pagal šias indikacijas vartojamo Tecovirimat SIGA naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti kasmet atliekamas pakartotinis vertinimas ir tinkamai laikomasi nustatytų konkrečių įpareigojimų. Manoma, kad visų virusų atveju svarbu anksti pradėti gydymą, o šiuo metu preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje pateikta bendra rekomendacija kuo greičiau pradėti gydymą laikoma tinkama, nesant klinikinį duomenų apie šiuos virusus, atsižvelgiant į tai, kad šių virusų virusinė kinetika ir klinikinė eiga nėra tokie patys kaip žmogaus b raupų viruso.

CHMP nusprendė, kad preparato charakteristikų santraukos 4.2 ir 5.1 skyriuose reikia atlikti kelis nereikšmingus pataisymus, taip pat buvo ištaisytos tipografinės klaidos.

Išvada

Apskritai CHMP laikosi nuomonės, kad pagal b raupų gydymo indikaciją vartojamo Tecovirimat SIGA naudos ir rizikos santykis nebėra palankus. Nepateikta jokios naujos reikšmingos informacijos, susijusios su Tecovirimat SIGA naudos ir rizikos santykiu gydant suaugusiuosius ir ne mažiau kaip 13 kg sveriančius vaikus, kurie serga raupais, karvių raupais ar kuriems po vakcinacijos nuo raupų išsivystė komplikacijos dėl *vaccinia* viruso replikacijos. Todėl komitetas rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo sąlygas.

CHMP nuomonė

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvaustė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Tecovirimat SIGA (tekovirimato);

- CHMP peržiūrėjo turimus klinikinių tyrimų duomenis, atsižvelgdamas į visus registruotojo pateiktus duomenis, taip pat į mokslinių konsultacijų grupės infekcinių ligų vakcinų ir vaistų klausimais pateiktas nuomones;
- CHMP atkreipė dėmesį į *in vitro* tyrimų duomenis ir tyrimus su ortopoksviruso genties virusų sukeltamų ligų gyvūnų modeliais, kuriais remiantis buvo numatyta Tecovirimat SIGA nauda žmonėms pirminės registracijos metu;
- peržiūrėjęs atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus, CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad tarp tekovirimato ir placebo atšakų nenustatyta reikšmingų skirtumų, susijusių su b raupų sukeltų pažeidimų gijimu ir kitomis vertinamosiomis baigtimis, kaip antai mirtingumu, virusologiniu poveikiu ir skausmu. CHMP priėjo prie išvados, kad tomis sąlygomis, kuriomis buvo atlikti b raupų tyrimai, Tecovirimat SIGA veiksmingumas neįrodytas;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad tą galėjo lemti per vėlai šių tyrimų metu taikytas gydymas. Vis dėlto šiuo metu turimų įrodymų nepakanka, kad būtų galima įrodyti pagal įregistruotą b raupų gydymo indikaciją vartojamo tekovirimato veiksmingumą bet kuriame terapiniame lange;
- todėl CHMP nusprendė, kad pagal b raupų indikaciją vartojamo Tecovirimat SIGA naudos ir rizikos santykis yra nepalankus;
- CHMP taip pat priėjo prie išvados, kad nepateikta jokios naujos reikšmingos informacijos, susijusios su tekovirimato naudos ir rizikos santykiu gydant suaugusiuosius ir ne mažiau kaip 13 kg sveriančius vaikus, kurie serga raupais, karvių raupais ar kuriems po vakcinacijos nuo raupų išsivystė komplikacijos dėl *vaccinia* viruso replikacijos. Nepaisant to, preparato informaciniuose dokumentuose atnaujinama informacija apie b raupų viruso atsparumo vystymąsi, kuri laikoma potencialiai svarbia informacija vartojant vaistą pagal šias indikacijas.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Tecovirimat SIGA naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti peržiūrėtos registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygos, dėl kurių buvo sutarta, ir atsižvelgta į sutartus preparato informacinių dokumentų pakeitimus.

Dėl šių priežasčių komitetas rekomenduoja keisti Tecovirimat SIGA (tekovirimato) registracijos pažymėjimo sąlygas.