

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Saistībā ar *Tecovirimat SIGA* (EMA/S/0000248804) reģistrācijas izņēmuma kārtā trešo ikgadējo atkārtoto novērtējumu, sākotnēji pārskatot pieejamos datus no pabeigtiem pētījumiem PALM007¹ un STOMP² par tekovirimāta lietošanu pērtiķu baku (iepriekš angļiski dēvētas par "monkeypox", bet tagad par "mpox", savukārt vīrusu, kas izraisa pērtiķu bakas, joprojām dēvē par pērtiķu baku vīrusu (*monkeypox virus*; MPXV)) ārstēšanai, tika konstatēts, ka pētījumos nav sasniegti primārie vai sekundārie mērķa kritēriji. Lai gan pilnas datu kopas vēl nebija pieejamas, šī jaunā informācija radīja bažas par iespējamu *Tecovirimat SIGA* neefektivitāti pērtiķu baku indikācijas gadījumā. Turklāt nevar izslēgt līdzīgas bažas attiecībā uz citām reģistrētajām indikācijām.

2025. gada 21. jūlijā tika publicēti augsta līmeņa rezultāti no pētījuma UNITY³, kurā tekovirimāts tika vērtēts, izmantojot līdzīgu plānojumu kā pētījumam STOMP, un šie rezultāti, šķiet, saskanēja ar pētījumu STOMP un PALM007 rezultātiem. Citi pērtiķu baku klīniskie pētījumi ar tekovirimātu vēl turpinājās vai bija nesen pabeigti, bet šo pētījumu rezultāti vēl nebija pieejami.

Šie jaunie dati bija jāpārskata, ņemot vērā visus pieejamos datus, lai noteiktu, vai bija ietekme uz *Tecovirimat SIGA* ieguvumu un riska attiecību reģistrēto indikāciju gadījumā.

Tāpēc 2025. gada 23. jūlijā EK sāka procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un lūdza CHMP novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz *Tecovirimat SIGA* ieguvumu un riska attiecību un sniegt ieteikumu par to, vai attiecīgā reģistrācijas apliecība būtu jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Reģistrācijas laikā nebija iespējams sniegt visaptverošus datus par tekovirimāta efektivitāti un drošumu normālos lietošanas apstākļos, jo indikācijas, kurām tas tika reģistrēts, bija sastopamas pārāk reti, un šādas informācijas vākšana būtu pretrunā vispārpieņemtiem medicīniskās ētikas principiem. Tādēļ reģistrācijas pamatā galvenokārt bija neklīniski (dzīvniekiem veiktie) pētījumi, kurus papildināja farmakokinētikas (FK) un drošuma pētījumi cilvēkiem. *Tecovirimat SIGA* ieguvumi cilvēkiem tika prognozēti, pamatojoties uz pētījumiem ar ortopoksvīrusu izraisīto slimību modeļiem dzīvniekiem. Šie pētījumi apvienojumā ar tekovirimāta darbības mehānismu, *in vitro* farmakoloģijas novērtējumiem, kas liecināja par pretvīrusu aktivitāti pret vairākiem ortopoksvīrusiem, kā arī ļoti konservatīvo zāļu mērķmolekulu, veidoja pamatu četru indikāciju iekļaušanai. Neklīniskajos pētījumos tika pierādīts nozīmīgs dzīvildzes uzlabojums, mazāks bojājumu slogs un mazāka virēmija, lietojot tekovirimātu. Letālie primātu kārtas dzīvnieku, kas nav cilvēku ģints primāti (*non-human primate*; NHP), modeļi, kas sākotnēji bija izstrādāti, lai atdarinātu bakas cilvēkiem, un kas tika izmantoti, lai novērotu mirstību, pierādīja efektivitāti pat pēc tam, kad bija radušies bojājumi. Tomēr šie dati liecināja, ka tekovirimāts jālieto pēc iespējas ātrāk pēc diagnozes noteikšanas saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

Lai nodrošinātu atbilstošu tekovirimāta drošuma un efektivitātes uzraudzību reģistrēto indikāciju gadījumā, reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) tika noteikts īpašs pienākums katru gadu sniegt jebkādu jaunāko informāciju. Šajā pārskatīšanas posmā CHMP izskatīja visus pieejamos datus, tostarp no randomizētiem, kontrolētiem pētījumiem (RKP) (PALM007, STOMAP, UNITY, PLATINUM UK), piekļuves programmām (CAR un CDC) un novērojumpētījuma (MOSAIC), FK datus, preklīniskos efektivitātes datus (*in vitro* un *in vivo*, jaunus starpposma rezultātus par II apakštipa MPXV intravenozās ekspozīcijas pētījumu NHP) un literatūras avotiem. Bija pieejami pilnīgi dati no PALM007

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/>

un pietiekami pilnīgi dati no STOMP. Tāpēc, lai gan no visiem pētījumiem nebija pieejami pilnīgi dati, ņemot vērā pieejamos rezultātus, tiek uzskatīts, ka ir maz ticams, ka RKP turpmākie un galīgie dati varētu mainīt novērtējuma secinājumus. CHMP ņēma vērā arī viedokļus, ko pauda Zinātniskā konsultatīvā grupa (*Scientific Advisory Group*; SAG) par vakcīnām un infekcijas slimību ārstēšanas līdzekļiem.

Visiem RKP bija līdzīgs vispārējs dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījuma plānojums, kas balstīts uz Pasaules Veselības organizācijas (PVO) pamatprotokolu. Līdz šim nebija pieejami dati par rezultātiem no pētījumu zāļu atklātas lietošanas grupām, kurās bija iekļauti pacienti ar augstāku risku. Pētījumā PALM007 bija iekļauts līdzīgs skaits hospitalizētu vīriešu un sieviešu dzimuma pacientu, kuru vecuma mediāna bija 11 gadi un kuriem bija I apakštipa pērtiķu bakas. Trijos citos pētījumos pārsvarā tika iesaistīti pieauguši vīriešu dzimuma pacienti ar II apakštipa pērtiķu bakām, kopumā atspoguļojot 2022. gada uzliesmojumam raksturīgās iezīmes, kas saistītas galvenokārt ar pārņemšanu dzimumceļā starp vīriešiem, kuriem ir dzimumattiecības ar vīriešiem. Vairumam pacientu pētījuma terapijas sākumā slimība bija progresējusi (laika mediāna no simptomu rašanās līdz ārstēšanas uzsākšanai bija 6 dienas pētījumā PALM007, 8 dienas pētījumā STOMP, 9 dienas pētījumā UNITY un 7 dienas pētījumā PLATINUM-UK).

Kopumā RKP netika novērotas būtiskas atšķirības starp tekovirimāta un placebo grupām attiecībā uz bojājumu izžušanu un citiem mērķa kritērijiem, piemēram, mirstību, virusoloģiskajiem iznākumiem un sāpēm/pretsāpju līdzekļu lietošanu. Dažos RKP tika novērotas pozitīvas tendences par labu tekovirimāta terapijai salīdzinājumā ar placebo, piemēram, agrāka bojājumu izžušana pacientiem ar vairāk nekā 100 bojājumiem pētījuma sākumā vai kad ārstēšana tika uzsākta 4 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās pētījumā PALM007. Tomēr šie rezultāti tika iegūti *post-hoc* jutīguma analizēs un nebija statistiski nozīmīgi. Svarīgi arī apzināties RKP metodoloģiskos ierobežojumus, piemēram, ierobežotās iespējas kontrolēt simptomu parādīšanās noteikšanu un klīniskās izvēlejošanās konstatēšanu.

Tiek uzskatīts, ka pacientiem ar novājinātu imunitāti ir vislielākais risks saslimt ar smagu vai ilgstošu vīrusinfekciju, un tāpēc viņiem, visticamāk, būs nepieciešama pretvīrusu terapija. Tomēr ir dati no pētījumiem ar dzīvniekiem, kas liecina, ka tekovirimāta iedarbīgums pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu var būt samazināts, savukārt dati no pētījumu atklātajām grupām vēl nav pieejami. Turklāt pacientiem, kuri ilgstoši lietoja tekovirimātu pērtiķu baku ārstēšanai, īpaši pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu ir radušās rezistences mutācijas. Lai gan pašlaik pieejamie dati liecina, ka absolūtais risks joprojām ir zems, ir jāatzīst novēršama selektīva spiediena iespējamība saistībā ar atkārtotu vai nevajadzīgu zāļu izrakstīšanu. Lai gan šie secinājumi attiecas uz pērtiķu bakām, tiek uzskatīts, ka tie var būt potenciāli nozīmīgi vispārīgi attiecībā uz tekovirimāta lietošanu ortopoksvīrusu infekciju ārstēšanā, un zāļu informācija ir atbilstoši atjaunināta.

Četros RKP ar ārstēšanu saistīto nevēlamo notikumu sastopamība tekovirimāta un placebo grupās kopumā bija līdzīga. Nopietni nevēlami notikumi radās reti un kopumā vienlīdz bieži visās ārstēšanas grupās. Neraugoties uz dažu šo drošuma datu vākušanas ierobežojumiem (piemēram, netika novērtēta vai ziņota saistība, kā arī netika sniegti drošuma dati par demogrāfiskajām apakšgrupām), pieejamie dati liecina par kopumā iepriecinošu tekovirimāta drošuma profilu pērtiķu baku ārstēšanā dažādās klīniskās situācijās, un nav konstatēti jauni drošuma signāli. Tekovirimāta drošums pacientu apakšgrupās, kurām ir demogrāfiskas vai klīniskas pazīmes, kas saistītas ar smagāku slimības gaitu, nav tik labi aprakstīts.

Ieguvumu un riska attiecība pērtiķu baku gadījumā

Ņemot vērā to, ka ir sagaidāms, ka tekovirimāts bloķēs vīrusa izplatīšanos, RAĪ apgalvo, ka, lai konstatētu iedarbību, ārstēšana ir jāuzsāk maksimālas virēmijas laikā vai pirms tās. Saskaņā ar iekļaušanas kritērijiem lielākajai daļai pētījumos iesaistīto pacientu bija aktīvi bojājumi, kas liecināja,

ka vīrusu slodzes maksimums jau ir pagājis. Tekovirimāts tika lietotas vidēji 6–9 dienas pēc ziņoto simptomu parādīšanās.

Lai pamatotu šo hipotēzi, RAĪ pētījumā PALM007 veica bojājumu skaita *post-hoc* longitudinālās analīzes, kas uzrādīja nomināli statistiski nozīmīgi mazāku bojājumu skaitu tekovirimāta grupā salīdzinājumā ar placebo grupu, īpaši pacientiem, kurus ārstēja ≤ 4 dienas un 5 dienas pēc simptomu parādīšanās, un pacientiem ar sākotnējo bojājumu skaitu ≥ 100 . RAĪ ierosināja zāļu apraksta (ZA) 4.2. apakšpunktā norādīt, ka pērtiķu baku ārstēšanai tekovirimāts jālieto pēc iespējas agrāk un ne vēlāk kā piecas dienas pēc simptomu parādīšanās. Tomēr, lai gan šie rezultāti liecina par pozitīvu ietekmi, tie ir provizorisks, un šīs apakšgrupas iepriekš netika noteiktas. Turklāt šie rezultāti nav apstiprinājušies citos pētījumos. Lielākajā daļā pētījumu bija pārāk maz pacientu, kuriem zāles tika lietotas drīz pēc simptomu parādīšanās, lai varētu izdarīt secinājumus par iespējamām tendencēm, kas liecinātu par labākiem rezultātiem, agrāk uzsākot ārstēšanu. Turklāt dažos pētījumos ir novērota zināma nenoteiktība attiecībā uz simptomu parādīšanās definīciju un pašu pacientu sniegtā bojājumu novērtējuma precizitāti, kas vājina apakšgrupu analīzes.

Jaunā, ar II apakštipa MPXV veiktā neletālā NHP pētījumā 25-06, kurā tika izmantots jauns modelis, kam raksturīga zema mirstība ($<1\%$) un slimība ar izsitumiem, kas labāk atspoguļo cilvēkiem raksturīgo pērtiķu baku fenotipu, rezultāti liecināja, ka tekovirimāta pretvīrusu iedarbība bija ļoti atkarīga no lietošanas laika. Lielākā daļa ieguvumu tika sasniegti, ja ārstēšana tika uzsākta pirms bojājumu parādīšanās. Visizteiktākā pretvīrusu iedarbība, ko novērtēja pēc progresējošo bojājumu nomākšanas, maksimālās kopējās bojājumu veidošanās un vīrusu slodzes, tika novērota gadījumos, kad ārstēšanu uzsāka 2. dienā, pirms bojājumi bija parādījušies. Pētījumā SR10-0037F, kas kalpoja par pamatu sākotnējai reģistrācijai, tika novērots efektivitātes samazinājums gadījumos, kad ārstēšana NPH tika uzsākta sestajā dienā pēc MPXV intravenozas ievadīšanas. Tāpēc *CHMP* piekrita, ka neklīniskie dati norāda, ka tekovirimāta terapijas uzsākšanas laiks var būt izšķirošs. Tomēr neklīniskajos pētījumos ārstēšana tika veikta noteiktos laika punktos pēc intravenozas provokācijas, nevis pēc simptomu parādīšanās. Turklāt, kā norādījusi arī *SAG*, ir sarežģīti noteikt inficēšanās laiku cilvēkiem. Turklāt nav datu par sakarību laika ziņā starp intravenozu iedarbību un infekciju gļotādas virsmā. Tāpēc, lai gan šie dati ir informatīvi, ņemot vērā pieejamos klīniskos rezultātus, tie nav pietiekami, lai noteiktu tekovirimāta lietošanas terapeitisko diapazonu pērtiķu baku ārstēšanā.

Turklāt *CHMP* un *SAG* vienojās, ka pērtiķu baku gadījumā virēmijas maksimums parasti tiek sasniegts agrīnā stadijā un parasti jau ir pagājis līdz brīdim, kad parādās bojājumi. Tomēr, tā kā pērtiķu baku vīrusa replikācija galvenokārt notiek gļotādas virsmā (vismaz IIb apakštipa vīrusa gadījumā), virēmija nav visdrošākais rādītājs pērtiķu baku izpausmju parādīšanās vai progresēšanas novērtēšanai, kā norādīja *SAG* un piekrita *CHMP*.

Tāpēc, lai gan *CHMP* uzskatīja par ticamu, ka iemesls, kāpēc tekovirimāts RKP neuzrādīja efektivitāti pērtiķu baku ārstēšanā, varētu būt pētījumu plānojums un ārstēšanas apstākļi (proti, tekovirimāta lietošanas uzsākšanas laiks), pašlaik pieejamie pierādījumi nav pietiekami, lai pierādītu tekovirimāta efektivitāti, to lietojot agrīnākā posmā, vai lai noteiktu, kāds varētu būt pareizais ārstēšanas laika posms (ja tāds vispār pastāv). *SAG* arī pauda viedokli, ka, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem klīniskajiem datiem, nav iespējams noteikt piemērotu ārstēšanas laika posmu pērtiķu baku ārstēšanai ar tekovirimātu.

CHMP un *SAG* arī norādīja, ka, lai gan lielāka sabiedrības informētība (piemēram, iesaistot kopienu) varētu paātrināt ārstēšanas uzsākšanu, ārstēšanas sākšana piecu dienu laikā pēc simptomu parādīšanās klīniskajos pētījumos lielākoties nebija iespējama un joprojām būtu sarežģīta klīniskajā praksē, jo pašlaik nav pieejami standarta ātrās diagnostikas testi, ko varētu izmantot ārstniecības iestādē.

CHMP secināja, ka *Tecovirimat SIGA* ieguvumu un riska attiecība pērtiķu baku indikācijas gadījumā vairs nav labvēlīga.

Ieguvumu un riska attiecība citu indikāciju gadījumā

Vīrusu dinamika un slimības gaita bakām, govju bakām un *Vaccinia* vīrusa infekcijai atšķiras no pērtiķu bakām, neraugoties uz to strukturālajām līdzībām. Tāpēc pērtiķu baku RKP rezultāti attiecībā uz efektivitāti netiek uzskatīti par tieši attiecināmiem uz tekovirimāta efektivitātes pierādīšanu pārējo trīs reģistrēto indikāciju gadījumā. Kopumā, ņemot vērā to, ka nav negatīvu klīniskās efektivitātes datu, kādi tagad ir pieejami attiecībā uz pērtiķu bakām, *in vitro* un dzīvnieku pētījumu dati, kas pamatoja sākotnējo reģistrāciju attiecībā uz baku, govju baku un *Vaccinia* vīrusa indikācijām, joprojām tiek uzskatīti par atbilstošiem un tiem vajadzētu ļaut prognozēt tekovirimāta efektivitāti šo vīrusinfekciju ārstēšanā cilvēkiem. Jāatzīmē, ka pašlaik klīniskie pētījumi attiecībā uz šīm indikācijām joprojām nav iespējami, jo slimības ir izskaustas (bakas) vai to sastopamība ir ļoti zema (govju bakas, *Vaccinia* infekcija). Turklāt ārstēšanas agrīna uzsākšana pētījumos ar dzīvniekiem atspoguļo reālistisku cilvēku situāciju saistībā ar bakām, kurā prioritāte tiek dota ātrai diagnostikai un ārstēšanai.

CHMP secināja, ka *Tecovirimat SIGA* ieguvumu un riska attiecība šīm indikācijām joprojām ir labvēlīga, ja katru gadu tiek veikts atkārtots novērtējums un tiek pienācīgi ievērotas spēkā esošās konkrētās saistības. Tiek uzskatīts, ka ārstēšanas agrīna uzsākšana ir svarīga visām vīrusinfekcijām, un pašreizējais vispārīgais ieteikums zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā – sākt ārstēšanu pēc iespējas ātrāk – tiek uzskatīts par atbilstošu, ņemot vērā klīnisko datu trūkumu par šiem vīrusiem, jo šo vīrusu kinētika un slimības klīniskā gaita atšķiras no cilvēka pērtiķu baku vīrusa.

CHMP uzskatīja, ka zāļu apraksta 4.2. un 5.1. apakšpunktā ir nepieciešami nelieli precizējumi un tika izlabotas tipogrāfiskās kļūdas.

Slēdziens

Kopumā CHMP uzskata, ka *Tecovirimat SIGA* ieguvumu un riska attiecība pērtiķu baku ārstēšanā vairs nav labvēlīga. Nav pieejama jauna nozīmīga informācija par *Tecovirimat SIGA* ieguvumu un riska attiecību, ārstējot pieaugušos un bērnus, kuru ķermeņa masa ir vismaz 13 kg un kuri slimo ar bakām, govju bakām un komplikācijām, ko izraisa *Vaccinia* vīrusa replikācija pēc vakcinācijas pret bakām. Tāpēc komiteja iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

CHMP atzinums

Tā kā:

- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru zālēm *Tecovirimat SIGA* (tecovirimāts).
- CHMP pārskatīja pieejamos klīnisko pētījumu datus, ņemot vērā visus pieejamos datus, ko iesniedzis RAĪ, kā arī viedokļus, ko pauda Zinātnisko konsultatīvā grupa ar vakcīnām un infekcijas slimību ārstēšanas līdzekļiem saistītajos jautājumos.
- CHMP ņēma vērā *in vitro* datus un pētījumus ar ortopoksvīrusu slimību modeļiem dzīvniekiem, kuros tika prognozēti *Tecovirimat SIGA* ieguvumi cilvēkiem sākotnējās reģistrācijas apliecības saņemšanai.
- Visos randomizētajos klīniskajos pētījumos CHMP konstatēja, ka starp tekovirimāta un placebo grupām nav būtisku atšķirību attiecībā uz pērtiķu baku izraisīto bojājumu izžušanu un citiem mērķa kritērijiem, piemēram, mirstību, viroloģiskajiem iznākumiem un sāpēm. CHMP secināja, ka *Tecovirimat SIGA* efektivitāte šajos pērtiķu baku pētījumos izvērtētajos apstākļos ir nepietiekama.

- *CHMP* uzskatīja par ticamu, ka tas ir saistīts ar vēlīno ārstēšanas uzsākšanas laiku šajos pētījumos. Tomēr pašlaik pieejamie pierādījumi nav pietiekami, lai noteiktu tekovirimāta efektivitāti reģistrētās indikācijas gadījumā pērtiķu baku ārstēšanai jebkurā terapeitiskajā laika posmā.
- Tāpēc *CHMP* secināja, ka *Tecovirimat SIGA* ieguvumu un riska attiecība pērtiķu baku indikācijas gadījumā nav labvēlīga.
- *CHMP* arī secināja, ka nav kļuvusi pieejama jauna nozīmīga informācija par tekovirimāta ieguvumu un riska attiecību, ārstējot pieaugušos un bērnus, kuru ķermeņa masa ir vismaz 13 kg un kuri slimo ar bakām, govju bakām un komplikācijām, ko rada *Vaccinia* vīrusa replikācija pēc vakcinācijas pret bakām. Tomēr zāļu informācijā ir atjaunināta informācija par rezistences attīstību pērtiķu baku gadījumā, ko uzskata par potenciāli būtisku attiecībā uz zāļu lietošanu šo indikāciju gadījumā.

Nemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka *Tecovirimat SIGA* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva ar nosacījumu, ka tiek pārskatīti saskaņotie reģistrācijas nosacījumi un ņemti vērā saskaņotie zāļu informācijas grozījumi.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Tecovirimat SIGA* (tekovirimāta) reģistrācijas nosacījumos.