

Bijlage IV
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

In het kader van de derde jaarlijkse herbeoordeling van de onder uitzonderlijke omstandigheden verleende vergunning voor het in de handel brengen van Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) blijkt uit een voorlopige beoordeling van de beschikbare gegevens uit de voltooide PALM007¹- en STOMP²-onderzoeken naar tecovirimat voor de behandeling van mpox (voorheen 'apenpokken' genoemd, terwijl het virus dat mpox veroorzaakt nog steeds als 'apenpokkenvirus' (MPXV) wordt aangeduid) dat de onderzoeken niet aan hun primaire of secundaire eindpunten voldeden. Hoewel er nog geen volledige gegevensreeksen beschikbaar waren, gaf deze nieuwe informatie aanleiding tot bedenkingen over een mogelijk gebrek aan werkzaamheid van Tecovirimat SIGA voor de indicatie 'mpox'. Voorts konden soortgelijke bedenkingen met betrekking tot de andere goedgekeurde indicaties niet worden uitgesloten.

Op 21 juli 2025 werden resultaten op hoog niveau van het UNITY-onderzoek ter evaluatie van tecovirimat, met een vergelijkbare onderzoeksopzet als STOMP, gepubliceerd³; deze leken overeen te komen met de gegevens voor STOMP en PALM007. Andere klinische onderzoeken naar mpox met tecovirimat liepen nog of waren onlangs afgerond, maar zonder dat de resultaten ervan beschikbaar waren.

De bevindingen van deze nieuwe gegevens moesten, rekening houdend met alle beschikbare gegevens, worden beoordeeld om te bepalen of er sprake was van een effect op de baten-risicoverhouding van Tecovirimat SIGA voor de goedgekeurde indicaties.

De Europese Commissie zette daarom op 23 juli 2025 een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang en verzocht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) om het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van Tecovirimat SIGA te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de betreffende vergunning voor het in de handel brengen van dit middel moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Op het moment van verlening van de handelsvergunning was het niet mogelijk om uitgebreide gegevens te verstrekken over de werkzaamheid en veiligheid van tecovirimat onder normale gebruiksomstandigheden, omdat de indicaties waarbij het middel werd goedgekeurd te zelden werden aangetroffen en het in strijd zou zijn geweest met algemeen aanvaarde beginselen van medische ethiek om dergelijke informatie te verzamelen. De vergunning was daarom voornamelijk gebaseerd op niet-klinische (dier)studies, ondersteund door farmacokinetische (FK)-studies en veiligheidsstudies bij mensen. De voordelen van Tecovirimat SIGA bij mensen werden voorspeld op basis van studies met diermodellen van orthopoxvirusziekten. Deze studies vormden, in combinatie met het werkingsmechanisme van tecovirimat, farmacologische in-vitro-evaluaties ter aantoning van de antivirale activiteit tegen een aantal orthopoxvirussen en het sterk geconserveerde aangrijpingspunt van het geneesmiddel, de grondslag voor het opnemen van de vier indicaties. De niet-klinische studies toonden een significant overlevingsvoordeel, verminderde laesielast en verlaagde viremie aan bij behandeling met tecovirimat. De letale niet-humane primatenmodellen (NHP-modellen), oorspronkelijk ontwikkeld om pokken bij mensen na te bootsen en ontworpen om mortaliteit te meten, toonden de werkzaamheid van het middel aan, zelfs nadat laesies zich hadden ontwikkeld. Deze gegevens gaven

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/>

echter aan dat tecovirimat zo snel mogelijk na de diagnose moet worden gebruikt, overeenkomstig de officiële aanbevelingen.

Om adequate monitoring van de veiligheid en werkzaamheid van tecovirimat bij de goedgekeurde indicaties te waarborgen, werd de houder van de handelsvergunning specifiek verplicht om jaarlijks updates te verstrekken over alle nieuwe gerelateerde informatie. In het kader van onderhavige beoordeling heeft het CHMP alle beschikbare gegevens in aanmerking genomen, waaronder gegevens van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (*randomised controlled trials* – RCT's) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), toegangsprogramma's (CAR en CDC) en een observationele studie (MOSAIC), evenals FK-gegevens, preklinische werkzaamheidsgegevens (in vitro en in vivo, met inbegrip van nieuwe tussentijdse resultaten van een intraveneuze clade II-MPXV-challenge bij NHP's) en de literatuur. Er waren volledige gegevens beschikbaar voor PALM007 en redelijk volledige gegevens voor STOMP. Hoewel niet van alle onderzoeken volledige gegevens beschikbaar waren, wordt het gezien de beschikbare resultaten derhalve onwaarschijnlijk geacht dat de toekomstige en definitieve gegevens van de RCT's de beoordelingsconclusies zouden veranderen. Het CHMP nam ook de standpunten van de wetenschappelijke adviesgroep (SAG) voor vaccins en therapieën voor infectieziekten in aanmerking.

Alle RCT's hadden een vergelijkbare algemene dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeksopzet op basis van het kernprotocol van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Tot op heden zijn er geen uitkomstgegevens beschikbaar over de open-labelarmen van de onderzoeken waarin patiënten met een hoger risico waren opgenomen. PALM007 betrof een vergelijkbaar aantal in het ziekenhuis opgenomen mannelijke en vrouwelijke patiënten met een mediane leeftijd van 11 jaar die leden aan clade I-mpox. De drie andere onderzoeken betroffen voornamelijk volwassen mannelijke patiënten met clade II-mpox, die over het geheel genomen een afspiegeling vormden van de uitbraakpatronen van 2022, d.w.z. voornamelijk seksuele overdracht tussen mannen die seks hebben met mannen. De meeste patiënten hadden gevorderde ziekte op het moment dat de onderzoeksbehandeling werd gestart (de mediane tijd vanaf de aanvang van de symptomen tot het begin van de behandeling was zes dagen in PALM007, acht dagen in STOMP, negen dagen in UNITY en zeven dagen in PLATINUM UK).

Over het geheel genomen waren er in de RCT's geen significante verschillen tussen de tecovirimat- en placeboarmen wat betreft het verdwijnen van laesies en andere eindpunten zoals mortaliteit, virologische uitkomsten en pijn/gebruik van pijnstillers. In sommige RCT's werden positieve trends waargenomen ten gunste van behandeling met tecovirimat ten opzichte van placebo, zoals snellere verdwijning van laesies bij patiënten met meer dan honderd laesies bij aanvang of wanneer de behandeling binnen vier dagen na aanvang van symptomen werd gestart in PALM007. Deze resultaten werden echter afgeleid van post-hocgevoeligheidsanalyses en waren niet statistisch significant. Het is ook belangrijk om de methodologische beperkingen van de RCT's te erkennen, zoals beperkte controle over vaststelling van de aanvang van symptomen en bepaling van klinisch herstel.

Immuungecompromitteerde patiënten lopen het grootste risico op een ernstig of langdurig viraal ziekteverloop en hebben daarom waarschijnlijk het vaakst behoefte aan antivirale behandeling. Er zijn echter gegevens uit dierstudies die erop wijzen dat tecovirimat mogelijk verminderde werkzaamheid heeft bij immuungecompromitteerde patiënten, terwijl er nog geen gegevens van de open-labelarmen van de studies beschikbaar zijn. Bovendien zijn er resistentiemutaties ontstaan bij patiënten die een langdurige behandeling met tecovirimat voor mpox kregen, met name bij immuungecompromitteerde patiënten. Hoewel de huidige gegevens erop wijzen dat het absolute risico laag blijft, moet het potentieel voor vermijdbare selectieve druk worden erkend in het kader van herhaald of onnodig voorschrijven. Deze bevindingen hebben weliswaar betrekking op mpox, maar worden zij over het algemeen beschouwd als mogelijk relevant voor het gebruik van tecovirimat bij de behandeling van orthopoxvirusinfecties en wordt de productinformatie dienovereenkomstig bijgewerkt.

In de vier RCT's was de incidentie van tijdens de behandeling voorkomende ongewenste voorvallen in grote lijnen vergelijkbaar tussen de tecovirimat- en de placebogroepen. Ernstige ongewenste voorvallen kwamen niet vaak voor en waren over het algemeen evenwichtig verdeeld over de behandelarmen. Ondanks beperkingen bij het verzamelen van sommige van deze veiligheidsgegevens (bijvoorbeeld het niet beoordelen of rapporteren van verbondenheid en het ontbreken van veiligheidsgegevens per demografische subgroep), bieden de beschikbare gegevens een over het algemeen geruststellend veiligheidsprofiel voor tecovirimat bij de behandeling van mpox in diverse klinische omstandigheden, zonder dat er nieuwe veiligheidssignalen zijn vastgesteld. De veiligheid van tecovirimat in subgroepen met demografische/klinische kenmerken die in verband worden gebracht met een ernstiger ziekteverloop is minder goed gekarakteriseerd.

Baten-risicoverhouding bij mpox

Aangezien tecovirimat naar verwachting de verspreiding van het virus blokkeert, voert de vergunninghouder aan dat de behandeling op of vóór de piek van de viremie moet worden gestart om een waarneembaar effect te bewerkstelligen. Volgens de inclusiecriteria hadden de meeste patiënten in de onderzoeken actieve laesies, wat erop wees dat de piek van de virusbelasting al voorbij was. Tecovirimat werd gemiddeld zes tot negen dagen na aanvang van de symptomen toegediend.

Ter ondersteuning van deze hypothese voerde de vergunninghouder longitudinale post-hocanalyses van de laesietelling in PALM007 uit, waaruit nominaal statistisch significante lagere laesietellingen voor de tecovirimatarm bleken in vergelijking met de placeboarm, met name voor patiënten die ≤ 4 dagen en 5 dagen na symptoomaanvang werden behandeld en patiënten met baseline-laesietellingen van ≥ 100 . De vergunninghouder stelde voor om in rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) te specificeren dat tecovirimat voor de behandeling van mpox zo vroeg mogelijk, en uiterlijk vijf dagen na aanvang van de symptomen, moet worden toegediend. Er moet evenwel worden opgemerkt dat deze resultaten weliswaar wijzen op positieve effecten, maar verkennend van aard zijn, alsook dat deze subgroepen niet vooraf waren gespecificeerd. Verder zijn deze bevindingen niet bevestigd in de andere onderzoeken. In de meeste onderzoeken waren er te weinig patiënten die vroeg na aanvang van symptomen een dosis kregen toegediend om conclusies te kunnen trekken over mogelijke trends in een betere uitkomst bij vroegere behandeling. Bovendien is er in de verschillende onderzoeken enige onzekerheid opgemerkt over de definitie van symptoomaanvang en de nauwkeurigheid van de zelf gerapporteerde beoordeling van laesies, wat de subgroepanalyses verzwakt.

De resultaten van de nieuwe niet-letale NHP-studie 25-06, uitgevoerd in een nieuw model met clade II-MPXV, gekenmerkt door een lage mortaliteit ($< 1\%$) en laesieziekte, wat het menselijke mpox-fenotype beter weerspiegelt, toonden aan dat de antivirale effecten van tecovirimat sterk afhankelijk waren van het tijdstip van toediening. De meeste voordelen werden behaald wanneer de behandeling werd gestart voordat er laesies verschenen. De meest uitgesproken antivirale activiteit, gemeten aan de hand van de onderdrukking van progressieve laesies, de maximale totale laesievorming en de virusbelasting, trad op wanneer de behandeling werd gestart op dag 2, voordat er laesies verschenen. Uit onderzoek SR10-0037F, dat de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen ondersteunde, was gebleken dat de werkzaamheid bij aanvang van de behandeling bij NHP's op de zesde dag na intraveneuze MPXV-challenge afnam. Daarom was het CHMP het erover eens dat de niet-klinische gegevens erop wijzen dat de timing van de behandeling met tecovirimat cruciaal kan zijn. In de niet-klinische studies werd de behandeling echter toegediend op bepaalde tijdstippen na intraveneuze toediening, in plaats van na aanvang van symptomen. Zoals ook opgemerkt door de SAG, is het dateren van de infectie bij mensen echter ingewikkeld. Bovendien zijn er geen gegevens over de temporele correlatie tussen intraveneuze blootstelling en infectie aan het slijmvliesoppervlak. Hoewel deze gegevens informatief zijn, zijn zij daarom ontoereikend om een therapeutisch venster voor de

toediening van tecovirimat bij de behandeling van mpox vast te stellen, rekening houdend met de beschikbare klinische resultaten.

Verder waren het CHMP en de SAG het erover eens dat de piek van de viremie bij mpox doorgaans vroeg optreedt en over het algemeen al voorbij is tegen de tijd dat de laesies zich voordoen. Aangezien de virale replicatie bij mpox zich echter voornamelijk op het slijmvliesoppervlak voordoet (althans voor clade IIB), is viremie niet de meest betrouwbare marker voor het ontstaan of de progressie van mpox-laesies, zoals door de SAG werd gesignaleerd en door het CHMP is onderschreven.

Hoewel het CHMP het aannemelijk achtte dat de reden waarom tecovirimat in de RCT's geen werkzaamheid vertoonde bij de behandeling van mpox, mogelijk te wijten was aan de opzet en de behandelingsomstandigheden (met name het aanvangstijdstip van de toediening van tecovirimat), is het momenteel beschikbare bewijs onvoldoende om de werkzaamheid van tecovirimat bij toediening op een eerder tijdstip vast te stellen, of om te bepalen wat het juiste therapeutische venster zou kunnen zijn (voor zover er een is). De SAG was tevens van mening dat op basis van de momenteel beschikbare klinische gegevens geen geschikt behandelingsvenster voor de behandeling van mpox met tecovirimat kan worden vastgesteld.

Het CHMP en de SAG merkten ook op dat, hoewel een groter publiek bewustzijn (bijvoorbeeld door betrokkenheid van de gemeenschap) de start van de behandeling zou kunnen versnellen, het starten van de behandeling binnen vijf dagen na het optreden van de symptomen in de klinische onderzoeken meestal niet haalbaar was en in de klinische praktijk een uitdaging zou blijven, aangezien er momenteel geen standaard point-of-care tests voor een snelle diagnose bestaan.

Het CHMP concludeerde dat de baten-risicoverhouding van Tecovirimat SIGA niet langer gunstig was bij de mpox-indicatie.

Baten-risicoverhouding bij de andere indicaties

De virale dynamiek en het ziekteverloop van pokken, koepokken en het vacciniavirus verschillen van die van mpox, ondanks hun structurele overeenkomsten. Daarom worden de werkzaamheidsresultaten van de mpox-RCT's niet van directe relevantie geacht voor het aantonen van de werkzaamheid van tecovirimat bij de drie andere goedgekeurde indicaties. Al met al worden, bij afwezigheid van negatieve klinische werkzaamheidsgegevens, zoals die nu beschikbaar zijn voor mpox, de in-vitro- en diergegevens die de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen voor de indicaties pokken, koepokken en vacciniavirus ondersteunden, nog steeds als relevant beschouwd en zouden ze voorspellend moeten zijn voor de werkzaamheid van tecovirimat bij de behandeling van deze virussen bij mensen. Er wordt opgemerkt dat klinische studies voor deze indicaties momenteel nog steeds niet mogelijk zijn als gevolg van uitroeiing (pokken) of een zeer lage incidentie (koepokken, vaccinia). Voorts weerspiegelt de vroege timing van de behandeling in de dierstudies een realistisch scenario voor pokken bij mensen, waarbij prioriteit wordt gegeven aan snelle diagnose en behandeling.

Het CHMP concludeerde dat de baten-risicoverhouding van Tecovirimat SIGA voor deze indicaties gunstig blijft, onder voorbehoud van een jaarlijkse herbeoordeling en bevredigende naleving van de geldende specifieke verplichtingen. Vroege aanvang van de behandeling voor alle virussen wordt belangrijk geacht en het huidige algemene advies in rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken om zo snel mogelijk met de behandeling te beginnen, wordt toereikend geacht bij gebrek aan klinische gegevens over deze virussen, aangezien de virale kinetiek en het klinische verloop van deze virussen niet dezelfde zijn als die van het menselijke mpox-virus.

Het CHMP was van mening dat er kleine verduidelijkingen nodig waren in rubriek 4.2 en 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken, evenals een verbetering van typografische fouten.

Conclusie

Over het geheel genomen is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van Tecovirimat SIGA voor de behandeling van mpox niet langer gunstig is. Er is geen nieuwe significante informatie beschikbaar gekomen met betrekking tot de baten-risicoverhouding van Tecovirimat SIGA voor de behandeling van volwassenen en kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 13 kg met pokken, koepokken en complicaties als gevolg van replicatie van het vacciniavirus na vaccinatie tegen pokken. Het CHMP beveelt daarom aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen.

Advies van het CHMP

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Tecovirimat SIGA (tecovirimat) in aanmerking genomen.
- Het CHMP heeft de beschikbare gegevens van klinische onderzoeken beoordeeld, rekening houdend met alle door de vergunninghouder ingediende beschikbare gegevens en de standpunten van de wetenschappelijke adviesgroep voor vaccins en therapieën voor infectieziekten.
- Het CHMP nam nota van de in-vitrogegevens en -studies naar orthopoxvirusziekten in diermodellen waarin de voordelen van Tecovirimat SIGA bij mensen werden voorspeld voor de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen.
- In alle gerandomiseerde klinische onderzoeken merkte het CHMP op dat er geen significante verschillen waren tussen de tecovirimat- en placeboarmen wat betreft verdwijning van mpox-laesies en andere eindpunten zoals mortaliteit, virologische resultaten en pijn. Het CHMP concludeerde dat Tecovirimat SIGA onvoldoende werkzaam is onder de omstandigheden die in deze mpox-onderzoeken zijn bestudeerd.
- Het CHMP achtte het aannemelijk dat dit te wijten is aan de late timing van toediening van de behandeling in deze onderzoeken. Het momenteel beschikbare bewijsmateriaal is echter ontoereikend om de werkzaamheid van tecovirimat bij de goedgekeurde indicatie voor de behandeling van mpox in enig therapeutisch venster vast te stellen.
- Daarom heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Tecovirimat SIGA niet gunstig is bij de mpox-indicatie.
- Het CHMP heeft ook geconcludeerd dat er geen nieuwe significante informatie beschikbaar is gekomen met betrekking tot de baten-risicoverhouding van tecovirimat voor de behandeling van volwassenen en kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 13 kg met pokken, koepokken en complicaties als gevolg van replicatie van het vacciniavirus na vaccinatie tegen pokken. Niettemin wordt informatie over de ontwikkeling van resistentie tegen mpox, die mogelijk relevant wordt geacht voor het gebruik bij deze indicaties, bijgewerkt in de productinformatie.

Gezien het bovenstaande is het Comité van mening dat de baten-risicoverhouding van Tecovirimat SIGA gunstig blijft, mits de overeengekomen voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen worden herzien en rekening wordt gehouden met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.

Het Comité beveelt derhalve aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van Tecovirimat SIGA (tecovirimat) te wijzigen.