

Aneks IV
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W kontekście trzeciej corocznej oceny pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach dla produktu Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) wstępny przegląd dostępnych danych z zakończonych badań PALM007¹ i STOMP² dotyczących tekowiryrmatu w leczeniu mpox (dawniej zwanej ospą małą, przy czym wirus wywołujący mpox nadal jest nazywany wirusem ospy małej [MPXV]) sugerował, że w badaniach nie osiągnięto zakładanych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Chociaż pełne zbiory danych nie były jeszcze dostępne, ta nowa informacja wzbudziła obawy co do możliwego braku skuteczności produktu Tecovirimat SIGA we wskazaniu do leczenia mpox. Ponadto nie można wykluczyć podobnych wątpliwości względem innych zatwierdzonych wskazań.

W dniu 21 lipca 2025 roku opublikowano wstępne wyniki badania UNITY oceniającego tekowiryrmat, zaprojektowanego podobnie jak badanie STOMP³, które wydają się spójne z wynikami badań STOMP i PALM007. Inne badania kliniczne dotyczące mpox i tekowiryrmatu były w toku lub niedawno się zakończyły, jednak ich wyniki nie były jeszcze dostępne.

Ustalenia dokonane na podstawie tych nowych danych należało poddać analizie w kontekście wszystkich dostępnych danych, aby stwierdzić ewentualny wpływ na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Tecovirimat SIGA w zatwierdzonych wskazaniach.

W dniu 23 lipca 2025 r. KE wszczęła zatem procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do CHMP z wnioskiem o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Tecovirimat SIGA oraz o wydanie zalecenia, czy odpowiednie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego produktu powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszane bądź wycofane.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

W momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie było możliwe dostarczenie kompleksowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tekowiryrmatu w normalnych warunkach, ponieważ dopuszczone wskazania do stosowania produktu występowały zbyt rzadko, a gromadzenie takich informacji byłoby sprzeczne z ogólnie przyjętymi zasadami etyki medycznej. W związku z tym, udzielając pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, opierano się głównie na badaniach nieklinicznych (na zwierzętach), popartych badaniami farmakokinetyki (PK) i bezpieczeństwa u ludzi. Korzyści ze stosowania produktu Tecovirimat SIGA u ludzi prognozowano na podstawie badań chorób ortopokswirusowych na modelach zwierzęcych. Badania te, w połączeniu z mechanizmem działania tekowiryrmatu, badaniami farmakologicznymi *in vitro* wykazującymi działanie przeciwwirusowe wobec szeregu ortopokswirusów oraz wysoce konserwatywnym celem oddziaływania leku, dostarczyły podstaw do uwzględnienia czterech wskazań. Badania niekliniczne wykazały istotne korzyści w zakresie przeżycia, zmniejszenie obciążenia zmianami i spadek wiremii podczas leczenia tekowiryrmatem. W modelach chorób śmiertelnych u zwierząt naczelnych (NHP), pierwotnie opracowanych w celu naśladowania przebiegu ospy u ludzi z mocą ukierunkowaną na analizę śmiertelności, skuteczność stwierdzano nawet po pojawieniu się zmian chorobowych. Dane te wskazywały jednak, że tekowiryrmat należy stosować jak najszybciej po postawieniu rozpoznania, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

W celu zapewnienia odpowiedniego nadzoru nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania tekowiryrmatu w zatwierdzonych wskazaniach na podmiot odpowiedzialny (MAH) nałożono szczególne

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/>

zobowiązanie do corocznego udostępniania wszelkich nowych powiązanych informacji. W niniejszym przeglądzie CHMP uwzględnił wszystkie dostępne dane, w tym te z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (RCT; PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), programów dostępu (CAR i CDC) oraz badania obserwacyjnego (MOSAIC), dane dotyczące PK, przedkliniczne dane dotyczące skuteczności (w warunkach *in vitro* i *in vivo*, w tym nowe wyniki śródkresowe badania dożylnego zakażenia NHP wirusem MPX kladu II) oraz piśmiennictwo. Dostępne były kompletne dane z badania PALM007 i zasadniczo kompletne dane z badania STOMP. W związku z tym, chociaż nie były dostępne kompletne dane ze wszystkich badań, w świetle dostępnych wyników uważa się za mało prawdopodobne, aby przyszłe i ostateczne dane z badań typu RCT zmieniły wnioski z oceny. CHMP uwzględnił również stanowisko Naukowej Grupy Doradczej (SAG) ds. Szczepionek i Terapii Chorób Zakaźnych.

Wszystkie badania typu RCT miały zasadniczo zbliżony schemat, wykorzystujący metodę podwójnie ślepej próby i grupę kontrolną otrzymującą placebo oraz bazujący na podstawowym protokole opracowanym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Dotychczas nie były dostępne żadne dane dotyczące wyników leczenia w grupach prowadzonych metodą otwartej próby w ramach badań klinicznych z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka. Do badania PALM007 zrekrutowano zbliżoną liczbę hospitalizowanych pacjentów płci męskiej i żeńskiej, z medianą wieku wynoszącą 11 lat, z mpox wywołaną wirusem kladu I. Do trzech pozostałych badań zrekrutowano głównie dorosłych pacjentów płci męskiej z mpox wywołaną wirusem kladu II, co ogólnie odzwierciedlało wzorce występowania ognisk epidemicznych w 2022 r., związanych głównie z przenoszeniem zakażenia drogą płciową między mężczyznami mającymi kontakty seksualne z mężczyznami. Większość pacjentów w momencie rozpoczęcia badanego leczenia była w zaawansowanym stadium choroby (mediana czasu od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia wyniosła 6 dni w badaniu PALM007, 8 dni w badaniu STOMP, 9 dni w badaniu UNITY i 7 dni w badaniu PLATINUM-UK).

Ogólnie rzecz biorąc, we wspomnianych badaniach RCT nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami tekowiryrmatu a placebo pod względem zaniku zmian skórnych ani w zakresie innych punktów końcowych, takich jak śmiertelność, wyniki wirusologiczne oraz ból/stosowanie środków przeciwbólowych. W niektórych RCT zaobserwowano pozytywne tendencje przemawiające na korzyść leczenia tekowiryrmatem w porównaniu z placebo, np. wcześniejsze ustępowanie zmian skórnych u pacjentów z ponad 100 zmianami w punkcie wyjściowym lub w przypadku rozpoczęcia leczenia w ciągu 4 dni od wystąpienia objawów w badaniu PALM007. Wyniki te pochodziły jednak z analiz wrażliwości post-hoc i nie były istotne statystycznie. Należy również mieć świadomość ograniczeń metodologicznych tych RCT, takich jak ograniczone możliwości precyzyjnego ustalenia momentu wystąpienia objawów i ich ustąpienia klinicznego.

Pacjentów z obniżoną odpornością uważa się za najbardziej narażonych na ciężki lub przewlekły przebieg zakażenia wirusowego, a zatem to oni z największym prawdopodobieństwem będą wymagać leczenia przeciwwirusowego. Pewne dane z badań na zwierzętach sugerują jednak, że tekowiryrmat może wykazywać mniejszą skuteczność u pacjentów z obniżoną odpornością, chociaż dane z grup badawczych prowadzonych metodą otwartej próby nie są jeszcze dostępne. Ponadto u pacjentów przewlekłe leczonych tekowiryrmatem z powodu mpox, zwłaszcza tych z obniżoną odpornością, pojawiały się mutacje warunkujące oporność. Chociaż aktualne dane sugerują, że ryzyko bezwzględne pozostaje niskie, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia możliwej do uniknięcia presji selekcyjnej w razie wielokrotnego lub zbędnego przepisywania produktu leczniczego. Mimo że ustalenia te dotyczą mpox, należy je uznać za potencjalnie istotne ogólnie dla stosowania tekowiryrmatu w leczeniu zakażeń wywołanych przez ortopokswirusy, a druki informacyjne produktu są odpowiednio aktualizowane.

We wszystkich czterech RCT częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była zasadniczo podobna w grupie otrzymującej tekowiryrmat i w grupie otrzymującej placebo.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko i na ogół rozkładały się równomiernie między grupami leczenia. Pomimo ograniczonego charakteru niektórych danych dotyczących bezpieczeństwa (np. brak oceny lub danych na temat związku między zdarzeniem a terapią, brak podziału danych o bezpieczeństwie na podgrupy demograficzne) dostępne dane nakreślają zasadniczo korzystny profil bezpieczeństwa stosowania tekowirytmu w leczeniu mpox w różnych warunkach klinicznych, bez nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Bezpieczeństwo stosowania tekowirytmu w podgrupach wyróżnionych na podstawie parametrów demograficznych/klinicznych związanych z cięższym przebiegiem choroby jest słabiej scharakteryzowane.

Stosunek korzyści do ryzyka w mpox

Ponieważ tekowirytm ma blokować rozsiewanie wirusa, zdaniem MAH w celu zaobserwowania efektu leczenia należy rozpocząć w momencie szczytowej wiremii lub przed tym momentem. Zgodnie z kryteriami włączenia większość pacjentów w badaniach wykazywała aktywne zmiany, co oznacza, że szczyt miana wirusowego już minął. Tekowirytm podawano średnio 6–9 dni po zgłaszanym wystąpieniu objawów.

Na poparcie tej hipotezy MAH przeprowadził analizy podłużne post-hoc liczby zmian w badaniu PALM007, które wykazały nominalnie istotną statystycznie mniejszą liczbę zmian w grupie otrzymującej tekowirytm w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w szczególności u pacjentów, którzy otrzymali leczenie po ≤ 4 dniach i 5 dniach od wystąpienia objawów, oraz u pacjentów z początkową liczbą zmian wynoszącą ≥ 100 . MAH zaproponował dodanie w punkcie 4.2 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) informacji, że w leczeniu mpox tekowirytm należy podać jak najszybciej i nie później niż 5 dni od wystąpienia objawów. Jednak chociaż wyniki te sugerują pozytywne efekty, mają one charakter eksploracyjny, a wspomniane podgrupy nie zostały z góry zdefiniowane. Ponadto ustalenia te nie zostały potwierdzone w pozostałych badaniach. W większości badań liczba pacjentów otrzymujących lek wcześniej po wystąpieniu objawów była zbyt skąpa, aby móc wnioskować o jakichkolwiek potencjalnych tendencjach w kierunku lepszego wyniku wcześniejszego leczenia. Ponadto we wszystkich badaniach odnotowano pewne wątpliwości dotyczące definicji momentu wystąpienia objawów oraz dokładności samooceny zmian skórnych, co osłabia analizy w podgrupach.

Wyniki nowego badania 25-06 dotyczącego przebiegu choroby nieśmiertelnej u NHP przeprowadzonego w nowym modelu z użyciem MPXV kładu II charakteryzującego się niską śmiertelnością ($< 1\%$) i występowaniem zmian, co lepiej odzwierciedla fenotyp ludzkiej mpox, wykazały, że działanie przeciwwirusowe tekowirytmu jest silnie zależne od czasu podania. Największe korzyści uzyskiwano, gdy leczenie rozpoczynano przed pojawieniem się zmian. Najbardziej zaznaczoną aktywność przeciwwirusową, mierzoną na podstawie zahamowania postępu zmian, maksymalnej całkowitej liczby powstałych zmian oraz miana wirusowego, obserwowano w przypadku włączenia leczenia w dniu 2, przed pojawieniem się zmian. W badaniu SR10-0037F, na podstawie którego udzielono wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wykazano spadek skuteczności, gdy leczenie rozpoczynano 6. dnia po dożylnym zakażeniu NHP wirusem MPX. W związku z tym CHMP uznał, że dane niekliniczne wskazują na kluczowe znaczenie momentu rozpoczęcia leczenia tekowirytmem. W badaniach nieklinicznych leczenie podawano jednak w określonych punktach czasowych po zakażeniu dożylnym, a nie po wystąpieniu objawów. Natomiast, jak również zauważa SAG, ustalenie momentu wystąpienia zakażenia u ludzi jest skomplikowane. Ponadto brak jest danych dotyczących czasowej korelacji między dożylną ekspozycją a zakażeniem przez błony śluzowe. W związku z tym, chociaż dane te są cenne, nie pozwalają zdefiniować okna terapeutycznego dla podania tekowirytmu w leczeniu mpox w świetle dostępnych wyników klinicznych.

Ponadto CHMP i SAG zgadzają się, że szczytowa wiremia w przypadku mpox z reguły występuje wcześniej i na ogół mija jeszcze przed wystąpieniem zmian chorobowych. Jednak ponieważ replikacja wirusa ospy małpiej odbywa się głównie na powierzchni błon śluzowych (przynajmniej w przypadku

kladu IIB), wiremia nie jest najbardziej wiarygodnym markerem wystąpienia ani progresji zmian chorobowych, jak zauważa SAG i potwierdza CHMP.

Zatem chociaż CHMP uznał za prawdopodobne, że powodem braku skuteczności tekowiryramatu w leczeniu mpox w badaniach RCT mogły być metodyka badawcza i warunki leczenia (w szczególności moment włączenia tekowiryramatu), obecnie dostępne dane są niewystarczające do ustalenia skuteczności tekowiryramatu podawanego na wcześniejszym etapie ani do zdefiniowania właściwego okna terapeutycznego (o ile takie istnieje). SAG była również zdania, że na podstawie obecnie dostępnych danych klinicznych nie można określić odpowiedniego okna terapeutycznego dla tekowiryramatu w leczeniu mpox.

CHMP i SAG zauważają także, że chociaż większa świadomość społeczna (np. dzięki zaangażowaniu społeczności) może przyspieszyć leczenie, rozpoczęcie leczenia w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów było w większości przypadków niewykonalne w badaniach klinicznych, a w praktyce klinicznej nadal stanowiłoby wyzwanie, ponieważ obecnie nie istnieje standardowy test do szybkiej diagnostyki przyłóżkowej.

CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Tecovirimat SIGA nie jest już korzystny we wskazaniu dotyczącym mpox.

Stosunek korzyści do ryzyka w innych wskazaniach

Dynamika zmian parametrów wirusowych oraz przebieg zakażenia w przypadku ospy, krowianki i ospy krowiej różnią się od mpox, mimo podobieństw w budowie wirusów. W związku z tym dane na temat skuteczności uzyskane w RCT dotyczących mpox nie mają bezpośredniego przełożenia na wykazanie skuteczności tekowiryramatu w trzech pozostałych zatwierdzonych wskazaniach. Ogólnie rzecz biorąc, przy braku danych przeczących skuteczności klinicznej, dostępnych obecnie dla mpox, dane z badań *in vitro* i badań na zwierzętach, które stanowiły podstawę udzielenia wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wskazaniach dotyczących ospy, krowianki i ospy krowiej, należy nadal uważać za istotne, w tym jako podstawa do przewidywania skuteczności tekowiryramatu w leczeniu zakażeń tymi wirusami u ludzi. Należy zauważyć, że obecnie badania kliniczne w tych wskazaniach nadal nie są możliwe ze względu na eradykację (ospa) lub bardzo niską częstość występowania (krowianka, ospa krowia). Ponadto wczesne rozpoczęcie leczenia w badaniach na zwierzętach odzwierciedla realistyczny scenariusz w przypadku ospy u ludzi, gdzie priorytetem jest szybkie rozpoznanie i włączenie leczenia.

CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Tecovirimat SIGA pozostaje w tych wskazaniach korzystny, pod warunkiem corocznego ponawiania oceny oraz zadowalającego przestrzegania szczególnych obowiązków. Wczesne rozpoczęcie leczenia uważa się za istotne we wszystkich zakażeniach wirusowych, a aktualne ogólne zalecenia zawarte w punkcie 4.2 ChPL dotyczące jak najszybszego włączenia leczenia należy uznać za odpowiednie w świetle braku danych klinicznych dotyczących tych wirusów, biorąc pod uwagę, że kinetyka i przebieg kliniczny zakażenia tymi wirusami nie są takie same jak w przypadku ludzkiego wirusa ospy małpiej.

CHMP uznał, że potrzebne są drobne uściślenia w punktach 4.2 i 5.1 ChPL; poprawiono też błędy literowe.

Wniosek

Ogólnie rzecz biorąc, w opinii CHMP stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Tecovirimat SIGA w leczeniu mpox nie jest już korzystny. Nie uzyskano żadnych nowych istotnych informacji dotyczących stosunku korzyści do ryzyka w przypadku leczenia produktem Tecovirimat SIGA osób dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 13 kg z ospą, krowianką i powikłaniami spowodowanymi

replikacją wirusa ospy krowiej po szczepieniu przeciwko ospie. W związku z powyższym Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Opinia CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozważył wszczęcie wobec produktu leczniczego Tecovirimat SIGA (tekowiryumat) procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- CHMP dokonał przeglądu dostępnych danych z badań klinicznych, biorąc pod uwagę ogół dostępnych danych przedłożonych przez MAH, a także stanowisko Naukowej Grupy Doradczej ds. Szczepionek i Terapii w Chorobach Zakaźnych.
- CHMP wziął pod uwagę dane z badań *in vitro* oraz badań chorób ortopokswirusowych na modelach zwierzęcych, które prognozowały korzyści ze stosowania produktu Tecovirimat SIGA u ludzi i stanowiły podstawę udzielenia wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- W odniesieniu do randomizowanych badań klinicznych CHMP zwrócił uwagę na brak istotnych różnic pomiędzy grupami tekowiryumatu a placebo pod względem zaniku zmian skórnych wywołanych przez mpox ani w zakresie innych punktów końcowych, takich jak śmiertelność, wyniki wirusologiczne oraz ból. CHMP stwierdził brak skuteczności produktu Tecovirimat SIGA w warunkach tych badań dotyczących mpox.
- CHMP uznał za prawdopodobne, że przyczyną mogło być późne podanie leku we wspomnianych badaniach. Obecnie dostępne dane są jednak niewystarczające, by stwierdzić skuteczność tekowiryumatu w zatwierdzonym wskazaniu w leczeniu mpox w jakimkolwiek oknie terapeutycznym.
- CHMP uznał zatem, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Tecovirimat SIGA nie jest korzystny we wskazaniu dotyczącym mpox.
- CHMP stwierdził również, że nie uzyskano żadnych nowych istotnych informacji dotyczących stosunku korzyści do ryzyka w przypadku leczenia tekowiryumatem osób dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 13 kg z ospą, krowianką i powikłaniami spowodowanymi replikacją wirusa ospy krowiej po szczepieniu przeciwko ospie. Zawarte w drukach informacyjnych informacje dotyczące rozwoju oporności w przypadku mpox, potencjalnie istotne dla stosowania w tych wskazaniach, zostały jednak aktualizowane.

W świetle powyższego Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Tecovirimat SIGA pozostaje korzystny — pod warunkiem zmiany ustalonych warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wprowadzenia uzgodnionych poprawek w drukach informacyjnych.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Tecovirimat SIGA (tekowiryumat).