

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

V súvislosti s tretím každoročným prehodnotením povolenia na uvedenie na trh za výnimočných okolností pre liek Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) z predbežného preskúmania dostupných údajov z dokončeného skúšania PALM007¹ a² skúšania STOM s tekovirimatom na liečbu mpox (predtým označované ako opičie kiahne, zatiaľ čo vírus, ktorý spôsobuje mpox, sa naďalej označuje ako vírus opičích kiahní (MPXV) vyplynulo, že štúdie nespĺnili primárne alebo sekundárne koncové ukazovatele. Hoci úplné súbory údajov ešte neboli k dispozícii, tieto nové informácie vyvolali výhrady týkajúce sa možnej nedostatočnej účinnosti lieku Tecovirimat SIGA v indikácii mpox. Okrem toho sa nemohli vylúčiť podobné výhrady týkajúce sa iných schválených indikácií.

Dňa 21. júla 2025 boli uverejnené výsledky skúšania UNITY na vysokej úrovni, v ktorom sa hodnotil tekovirimat s podobným návrhom štúdie ako štúdia STOMP³, a zdá sa, že sú v súlade s výsledkami štúdií STOMP a PALM007. Ďalšie klinické skúšania mpox s tekovirimatom prebiehali alebo boli nedávno dokončené, no výsledky týchto štúdií ešte neboli k dispozícii.

Zistenia z týchto nových údajov bolo potrebné preskúmať s prihliadnutím na všetky dostupné údaje, aby sa zistilo, či to malo vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Tecovirimat SIGA v schválených indikáciách.

Európska komisia preto 23. júla 2025 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Tecovirimat SIGA a vydal odporúčanie, či sa má príslušné povolenie na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

V čase vydania povolenia na uvedenie na trh nebolo možné poskytnúť úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti tekovirimatu za bežných podmienok používania, pretože indikácie, v ktorých bol liek schválený, sa vyskytovali príliš zriedkavo a zhromažďovanie takýchto informácií by bolo v rozpore so všeobecne uznávanými zásadami lekárskej etiky. Povolenie bolo preto založené predovšetkým na predklinických štúdiách (na zvieratách), ktoré boli podporené farmakokinetickými (PK) štúdiami u ľudí a štúdiami bezpečnosti. Prínosy lieku Tecovirimat SIGA u ľudí boli predpovedané na základe štúdií zvieracích modelov ortopoxvírusových chorôb. Tieto štúdie v kombinácii s mechanizmom účinku tekovirimatu, farmakologickými hodnoteniami in vitro preukazujúcimi antivírusový účinok proti viacerým ortopoxvírusom a vysokokonzervovaným cieľom lieku poskytli základ pre zahrnutie týchto štyroch indikácií. V predklinických štúdiách sa preukázal významný prínos pre prežitie, znížená záťaž lézií a znížená virémia pri liečbe tekovirimatom. Letálne modely primátov okrem človeka (NHP), ktoré boli pôvodne vyvinuté na napodobňovanie pravých kiahní u ľudí a riadené mortalitou, preukázali účinnosť aj po vzniku lézií. Z týchto údajov však vyplynulo, že tekovirimat sa má používať čo najskôr po stanovení diagnózy v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

S cieľom zabezpečiť primerané monitorovanie bezpečnosti a účinnosti tekovirimatu v jeho schválených indikáciách sa od držiteľa povolenia na uvedenie na trh vyžadovalo, aby v rámci osobitnej povinnosti každoročne poskytoval aktualizácie o všetkých nových súvisiacich informáciách. V tomto preskúmaní výbor CHMP vzal na vedomie všetky dostupné údaje vrátane randomizovaných kontrolovaných skúšaní (RCT) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), programov prístupu (CAR a CDC) a pozorovacej štúdie (MOSAIC), farmakokinetických údajov, predklinických údajov o účinnosti (in vitro a in vivo vrátane nových predbežných výsledkov intravenózneho expozície MPXV kmeňa clade II u NHP) a

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/>

literatúry. K dispozícii boli úplné údaje zo skúšania PALM007 a dostatočne úplné údaje zo skúšania STOMP. Hoci neboli k dispozícii úplné údaje zo všetkých skúšaní, vzhľadom na dostupné výsledky sa považuje za nepravdepodobné, že by budúce a konečné údaje z RCT skúšaní zmenili závery posúdenia. Výbor CHMP vzal tiež na vedomie názory vedeckej poradnej skupiny (SAG) pre očkovacie látky a lieky na liečbu infekčných chorôb.

Všetky RCT skúšania mali podobný všeobecný dvojito zaslepený, placebom kontrolovaný návrh skúšania na základe základného protokolu Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO). Doteraz neboli k dispozícii žiadne údaje o výsledkoch z otvorených skupín skúšaní, ktoré zahŕňali pacientov s vyšším rizikom. Do skúšania PALM007 bol zaradený podobný počet hospitalizovaných mužov a žien s mediánom veku 11 rokov s mpox kmeňa clade I. Do troch ďalších skúšaní boli zaradení prevažne dospelí muži s mpox kmeňa clade II, čo celkovo odrážalo vzorce vypuknutia ochorenia v roku 2022, najmä pokiaľ ide o prenos pohlavným stykom medzi mužmi, ktorí majú pohlavný styk s mužmi. Väčšina pacientov mala v čase začatia liečby v rámci skúšania pokročilé ochorenie (medián času od nástupu príznakov do začatia liečby bol 6 dní v skúšaní PALM007, 8 dní v skúšaní STOMP, 9 dní v skúšaní UNITY a 7 dní v skúšaní PLATINUM-UK).

V RCT skúšaní sa medzi skupinou užívajúcou tekovirimat a skupinou užívajúcou placebo celkovo nezistili významné rozdiely, pokiaľ ide o vymiznutie lézií a iné koncové ukazovatele, ako sú mortalita, virologické výsledky a bolesť/použitie analgézie. V niektorých RCT skúšaní sa pozorovali pozitívne trendy v prospech liečby tekovirimatom oproti placebo, ako napríklad skoršie vymiznutie lézií u pacientov s viac ako 100 léziami na začiatku alebo keď sa liečba začala do 4 dní od nástupu príznakov v skúšaní PALM007. Tieto výsledky však boli odvodené z post-hoc analýz citlivosti a neboli štatisticky významné. Je tiež dôležité rozpoznať metodické obmedzenia RCT skúšaní, ako je obmedzená kontrola identifikácie nástupu príznakov a určenie klinického vymiznutia lézií.

Pacienti s oslabenou imunitou sa považujú za pacientov s najväčším rizikom závažného alebo dlhotrvajúceho vírusového cyklu, a preto budú s najväčšou pravdepodobnosťou potrebovať antivírusovú liečbu. K dispozícii sú však údaje zo štúdií na zvieratách, z ktorých vyplýva, že tekovirimat môže mať zníženú účinnosť u pacientov s oslabenou imunitou, zatiaľ čo údaje z otvorených skupín štúdií ešte nie sú k dispozícii. Okrem toho, u pacientov dlhodobo liečených na mpox tekovirimatom, najmä u pacientov s oslabeným imunitným systémom, vznikli rezistentné mutácie. Zatiaľ čo zo súčasných údajov vyplýva, že absolútne riziko zostáva nízke, možnosť, že sa takémuto selektívnemu tlaku dá vyhnúť, si vyžaduje potvrdenie v súvislosti s opakovaným alebo zbytočným predpisovaním. Hoci sa tieto zistenia týkajú mpox, vo všeobecnosti sa považujú za potenciálne relevantné pre použitie tekovirimatu pri liečbe ortopoxvírusových infekcií a informácie o lieku sa zodpovedajúcim spôsobom aktualizujú.

Vo všetkých štyroch RCT skúšaní bol výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou v skupine liečenej tekovirimatom a v skupine liečenej placebom celkovo podobný. Závažné nežiaduce udalosti boli zriedkavé a vo všeobecnosti vyvážené medzi liečebnými skupinami. Napriek obmedzeniam pri zbere niektorých z týchto údajov o bezpečnosti (napr. nebola posúdená alebo nahlásená príbuznosť, demografické podskupiny neposkytli údaje o bezpečnosti) dostupné údaje poskytujú všeobecne upokojujúci bezpečnostný profil tekovirimatu pri liečbe mpox v rôznych klinických podmienkach, pričom neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály. Bezpečnosť tekovirimatu v podskupinách s demografickými/klinickými charakteristikami, ktoré sú spojené so závažnejším priebehom ochorenia, je menej dobre charakterizovaná.

Pomer prínosu a rizika v prípade mpox

Vzhľadom na to, že sa očakáva, že tekovirimat zablokuje šírenie vírusu, držiteľ povolenia na uvedenie na trh tvrdí, že na to, aby sa prejavil účinok, sa má liečba začať na vrchole virémie alebo pred ňou. Podľa zaradovacích kritérií mala väčšina pacientov v skúšaní aktívne lézie, čo naznačuje, že vrchol

vírusovej záťaže už ustúpil. Tekovirimat sa podával v priemere 6 – 9 dní po nástupe hlásených príznakov.

Na podporu tejto hypotézy držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil post-hoc longitudinálne analýzy počtu lézií v skúšaní PALM007, ktoré preukázali nominálne štatisticky významný nižší počet lézií v skupine liečenej tekovirimatom v porovnaní so skupinou s placebom, najmä u pacientov liečených ≤ 4 dni a 5 dní od nástupu príznakov a u pacientov s počiatočným počtom lézií ≥ 100 . Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol uviesť v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku, že na liečbu mpox sa má tekovirimat podávať čo najskôr, najneskôr však do 5 dní po nástupe príznakov. Hoci tieto výsledky naznačujú pozitívne účinky, sú len prieskumné a tieto podskupiny neboli vopred špecifikované. Tieto zistenia neboli potvrdené ani v iných skúšaniach. Vo väčšine skúšaní bolo príliš málo pacientov, ktorým sa podával liek krátko po nástupe príznakov, aby sa dospelo k záveru o akýchkoľvek potenciálnych trendoch smerom k lepšiemu výsledku skoršej liečby. Okrem toho sa v skúšaniach zaznamenala určitá neistota, pokiaľ ide o vymedzenie nástupu príznakov a presnosť hodnotenia lézií na základe samohlásenia, čo oslabuje analýzy podskupín.

Výsledky novej neletálnej štúdie NHP 25-06 uskutočnenej podľa nového modelu s použitím MPXV kmeňa clade II charakterizovaného nízkou mortalitou ($<1\%$) a léziovým ochorením, ktoré lepšie odráža fenotyp ľudských mpox, ukázali, že antivírusové účinky tekovirimatu výrazne závisia od načasovania podania. Väčšina prínosov sa dosiahla, keď sa liečba začala pred vznikom lézií. Najvýraznejší antivírusový účinok, meraný potlačením progresívnych lézií, maximálnou celkovou tvorbou lézií a vírusovou záťažou, sa pozoroval po začatí liečby na 2. deň predtým, ako sa lézie objavili. V štúdií SR10-0037F, ktorá bola podkladom pre pôvodné povolenie na uvedenie na trh, sa preukázal pokles účinnosti, keď sa liečba u NHP začala na šiesty deň po intravenózne expozícii MPXV. Výbor CHMP preto súhlasil s tým, že z predklinických údajov vyplýva, že načasovanie liečby tekovirimatom môže byť rozhodujúce. V predklinických štúdiách sa však liečba podávala v daných časových bodoch po intravenózne expozícii, a nie po nástupe príznakov. Ako tiež poznamenala skupina SAG, určenie času vzniku infekcie u ľudí je komplikované. Okrem toho nie sú k dispozícii žiadne údaje o časovej korelácii medzi intravenóznou expozíciou a infekciou na povrchu sliznice. Tieto údaje sú síce informatívne, ale vzhľadom na dostupné klinické výsledky nepostačujú na vymedzenie terapeutického okna na podávanie tekovirimatu pri liečbe mpox.

Výbor CHMP a skupina SAG ďalej súhlasili s tým, že maximálna virémia mpox sa zvyčajne vyskytuje skoro a vo všeobecnosti ustúpi do času nástupu lézií. Keďže však vírusová replikácia mpox väčšinou prebieha na povrchu slizníc (aspoň v prípade kmeňa clade IIb), virémia nie je najspohľadlivejším markerom vzniku alebo progresie lézií mpox, ako to uviedla skupina SAG a výbor CHMP s tým súhlasil.

Hoci výbor CHMP považoval za pravdepodobné, že dôvodom, prečo tekovirimat nevykazuje účinnosť pri liečbe mpox v RCT skúšaniach, mohli byť podmienky návrhu a liečby (konkrétne načasovanie nasadenia tekovirimatu), v súčasnosti dostupné dôkazy nie sú dostatočné na stanovenie účinnosti tekovirimatu podávaného v skoršom časovom bode ani na identifikáciu toho, čo by mohlo byť správne terapeutické okno (za predpokladu, že existuje). Skupina SAG dospela tiež k názoru, že na základe klinických údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, nie je možné vymedziť vhodné okno na liečbu mpox tekovirimatom.

Výbor CHMP a skupina SAG okrem toho poznamenali, že hoci zvýšená informovanosť verejnosti (napr. prostredníctvom zapojenia komunity) by mohla urýchliť začatie liečby, začatie liečby do 5 dní od nástupu príznakov bolo v klinických skúšaniach väčšinou nerealizovateľné a v klinickej praxi by bolo naďalej náročné, keďže v súčasnosti neexistuje štandardný bod testovania starostlivosti na rýchlu diagnostiku.

Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Tecovirimat SIGA už nie je priaznivý v indikácii mpox.

Pomer prínosu a rizika v iných indikáciách

Vírusová dynamika a cykly ochorenia pravých kiahní, kravských kiahní a vírusu vakcínie sú napriek svojim štruktúrnym podobnosťami odlišné od mpox. Výsledky účinnosti z RCT skúšaní mpox sa preto nepovažujú za priamo relevantné na preukázanie účinnosti tekovirimatu v troch ďalších schválených indikáciách. Keďže nie sú k dispozícii negatívne údaje o klinickej účinnosti, ako sú v súčasnosti k dispozícii pre mpox, údaje in vitro a údaje o zvieratách, ktoré podporili pôvodné povolenie na uvedenie na trh v indikáciách pravých kiahní, kravských kiahní a vírusu vakcínie, sa stále považujú za relevantné a majú predpovedať účinnosť tekovirimatu pri liečbe týchto vírusov u ľudí. Treba poznamenať, že klinické štúdie pri týchto indikáciách v súčasnosti naďalej nie sú možné z dôvodu eradikácie (pravé kiahne) alebo veľmi nízkeho výskytu (kravské kiahne, vakcínia). Skoré načasovanie liečby v štúdiách na zvieratách tiež odráža realistický ľudský scenár pre pravé kiahne, v ktorom je rýchla diagnostika a liečba prioritou.

Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Tecovirimat SIGA ostáva priaznivý v týchto indikáciách pod podmienkou každoročného prehodnotenia a uspokojivého dodržiavania zavedených osobitných povinností. Včasné začatie liečby v prípade všetkých vírusov sa považuje za dôležité a súčasné všeobecné odporúčanie v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku, aby sa liečba začala čo najskôr, sa považuje za primerané vzhľadom na neprítomnosť klinických údajov o týchto vírusoch, keďže vírusová kinetika a klinický priebeh týchto vírusov nie sú rovnaké ako ľudský vírus mpox.

Výbor CHMP usúdil, že v častiach 4.2 a 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku sú potrebné menšie objasnenia a typografické chyby boli opravené.

Záver

Výbor CHMP celkovo usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Tecovirimat SIGA pri liečbe mpox už nie je priaznivý. Pokiaľ ide o pomer prínosu a rizika lieku Tecovirimat SIGA pri liečbe dospelých a detí s telesnou hmotnosťou najmenej 13 kg s pravými kiahňami, kravskými kiahňami a komplikáciami v dôsledku replikácie vírusu vakcínie po očkovaní proti pravým kiahňam, neboli k dispozícii žiadne nové významné informácie. Výbor preto odporúča zmenu podmienok povolenia na uvedenie na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Keďže:

- výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Tecovirimat SIGA (tekovirimat),
- výbor CHMP preskúmal dostupné údaje z klinických skúšaní, pričom vzal na vedomie všetky dostupné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ako aj názory vedeckej poradnej skupiny týkajúcej sa očkovacích látok a liečby infekčných ochorení,
- výbor CHMP vzal na vedomie údaje a štúdie in vitro týkajúce sa modelov ortopoxvírusových ochorení na zvieratách, v ktorých sa predpovedali prínosy lieku Tecovirimat SIGA u ľudí pre pôvodné povolenie na uvedenie na trh,
- pokiaľ ide o randomizované klinické skúšania, výbor CHMP konštatoval neprítomnosť významných rozdielov medzi skupinou užívajúcou tekovirimat a skupinou užívajúcou placebo v súvislosti s vymiznutím lézií mpox a inými koncovými ukazovateľmi, ako sú mortalita, virologické výsledky a bolesť. Výbor CHMP dospel k záveru, že liek Tecovirimat SIGA nie je účinný za podmienok skúmaných v týchto skúšaniach mpox,
- výbor CHMP považoval za pravdepodobné, že je to spôsobené neskorým načasovaním podávania liečby v týchto skúšaniach. V súčasnosti dostupné dôkazy však nepostačujú na

stanovenie účinnosti tekovirimatu v schválenej indikácii na liečbu mpox v akomkoľvek terapeutickom okne,

- výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Tecovirimat SIGA nie je priaznivý v indikácii mpox,
- výbor CHMP dospel tiež k záveru, že nie sú k dispozícii žiadne nové významné informácie týkajúce sa pomeru prínosu a rizika tekovirimatu pri liečbe dospelých a detí s telesnou hmotnosťou najmenej 13 kg s pravými kiahňami, kravskými kiahňami a komplikáciami v dôsledku replikácie vírusu vakcínie po očkovaní proti pravým kiahňam. Informácie o rozvoji rezistencie v prípade mpox, ktoré sa považujú za potenciálne relevantné pre použitie v týchto indikáciách, sú však v informáciách o lieku aktualizované.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Tecovirimat SIGA zostáva priaznivý s podmienkou revízie schválených podmienok povolenia na uvedenie na trh a s prihliadnutím na schválené zmeny v informáciách o lieku.

Výbor preto odporúča zmenu podmienok povolenia na uvedenie na trh pre liek Tecovirimat SIGA (tekovirimat).