

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

V okviru tretje letne ponovne ocene izdaje dovoljenja za promet z zdravilom Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) v izjemnih okoliščinah je predhodni pregled razpoložljivih podatkov iz zaključenih preskušanj PALM007<sup>1</sup> in STOMP<sup>2</sup> s tekovirimatom za zdravljenje mpoksa (prej imenovanega opičje koze, medtem ko se virus, ki povzroča mpoks, še naprej imenuje virus opičjih koz (MPXV)) pokazal, da študiji nista dosegli svojih primarnih ali sekundarnih opazovanih dogodkov. Čeprav popolni nabori podatkov še niso bili na voljo, so te nove informacije vzbudile pomisleke glede morebitnega pomanjkanja učinkovitosti zdravila Tecovirimat SIGA pri indikaciji mpoksa. Poleg tega podobnih pomislekov tudi glede drugih odobrenih indikacij ni bilo mogoče izključiti.

Dne 21. julija 2025 so bili objavljeni splošni rezultati preskušanja UNITY, v katerem so tekovirimat ocenjevali s podoben zasnovano študijo kot v študiji STOMP<sup>3</sup>; zdeli so se skladni z rezultati študij STOMP in PALM007. Druga klinična preskušanja pri mpoksu s tekovirimatom so še potekala ali bila pred kratkim zaključena, vendar rezultati iz teh študij še niso bili na voljo.

Ugotovitve na podlagi teh novih podatkov je bilo treba pregledati ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov za ugotavljanje, ali pri odobrenih indikacijah obstaja vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tecovirimat SIGA.

Zato je Evropska komisija 23. julija 2025 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor CHMP zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tecovirimat SIGA ter izda priporočilo o tem, ali naj se zadevno dovoljenje za promet z zdravilom ohrani, spremeni, začasno prekliče ali ukine.

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

V času izdaje dovoljenja za promet ni bilo mogoče zagotoviti izčrpnih podatkov o učinkovitosti in varnosti tekovirimata v običajnih pogojih uporabe, ker so se indikacije, za katere je bilo izdano dovoljenje za promet, pojavljale prereditveno in bi bilo zbiranje takih informacij v nasprotju s splošno sprejetimi načeli medicinske etike. Odobritev je zato temeljila predvsem na predkliničnih študijah (na živalih), podprtih s farmakokinetičnimi in varnostnimi študijami pri ljudeh. Koristi zdravila Tecovirimat SIGA pri ljudeh so bile predvidene na podlagi študij na živalskih modelih ortopoksvirusnih bolezni. Te študije so skupaj z mehanizmom delovanja tekovirimata, farmakološkimi ocenami *in vitro*, ki dokazujejo protivirusno delovanje proti številnim ortopoksvirusom, in zelo ohranjeno tarčo zdravila zagotovile podlago za vključitev štirih indikacij. Predklinične študije so pokazale pomembne koristi za preživetje, zmanjšano breme lezij in zmanjšano viremijo pri zdravljenju s tekovirimatom. Modeli primatov razen človeka (NHP) s smrtonosno okužbo, ki so bili prvotno razviti za posnemanje črnih koz pri ljudeh in so imeli statistično moč za oceno umrljivosti, so dokazali učinkovitost tudi po razvoju lezij. Vendar so ti podatki pokazali, da je treba tekovirimat uporabiti čim prej po diagnozi, kar je v skladu z uradnimi priporočili.

Za zagotovitev ustreznega spremljanja varnosti in učinkovitosti tekovirimata pri odobrenih indikacijah se je od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zahtevalo, da mora v sklopu posebne obveznosti vsako leto predložiti posodobljene informacije o vseh novih povezanih informacijah. V tem pregledu je odbor CHMP upošteval vse razpoložljive podatke, vključno s podatki iz randomiziranih nadzorovanih preskušanj (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), programov dostopa (CAR in CDC) in opazovalne študije (MOSAIC), farmakokinetičnimi podatki, predkliničnimi podatki o učinkovitosti (*in vitro* ter *in vivo*, vključno z novimi vmesnimi rezultati intravenske okužbo z MPXV klada II pri NHP) in podatki iz

<sup>1</sup> <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/antiviral-tecovirimat-safe-did-not-improve-clade-i-mpox-resolution-democratic-republic-congo>

<sup>2</sup> <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-finds-tecovirimat-was-safe-did-not-improve-mpox-resolution-or-pain>

<sup>3</sup> <https://mpx-response.eu/large-international-trial-unity-reports-no-clinical-benefit-from-tecovirimat-for-mpox-resolution/>

literature. Na voljo so bili popolni podatki iz študije PALM007 in razumno popolni podatki iz študije STOMP. Čeprav popolni podatki iz vseh preskušanj niso bili na voljo, se glede na razpoložljive rezultate šteje za malo verjetno, da bi prihodnji in končni podatki iz randomiziranih nadzorovanih preskušanj spremenili ugotovitve ocene. Odbor CHMP je obravnaval tudi stališča znanstvene posvetovalne skupine (SAG) za cepiva in terapije za nalezljive bolezni.

Vsa randomizirana nadzorovana preskušanja so imela podobno splošno dvojno slepo, s placebom nadzorovano zasnovano preskušanja, ki je temeljila na osnovnem protokolu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Podatki o izidih iz odprtih skupin preskušanj, v katera so bili vključeni bolniki z višjim tveganjem, doslej niso bili na voljo. V študijo PALM007 so vključili podobno število hospitaliziranih bolnikov moškega in ženskega spola z mediano starostjo 11 let in mpoksom klada I. V druga tri preskušanja so bili vključeni predvsem odrasli bolniki moškega spola z mpoksom klada II, kar je na splošno odražalo vzorce izbruha iz leta 2022, ki so se nanašali predvsem na spolni prenos med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi. Pri večini bolnikov je bila bolezen na začetku zdravljenja v preskušanju v napredovalem stanju (mediani čas od pojava simptomov do začetka zdravljenja je bil 6 dni pri študiji PALM007, 8 dni pri študiji STOMP, 9 dni pri študiji UNITY in 7 dni pri študiji PLATINUM-UK).

Na splošno med skupino, ki je prejela tekovirimat, in skupino, ki je prejela placebo, v randomiziranih nadzorovanih preskušanjih ni bilo pomembnih razlik glede izginotja lezij in drugih opazovanih dogodkov, kot so umrljivost, virološki izidi in bolečina/uporaba analgetikov. V nekaterih randomiziranih nadzorovanih preskušanjih so bili opaženi pozitivni trendi, ki so kazali na korist zdravljenja s tekovirimatom v primerjavi s placebom, kot je zgodnejše izginotje lezij pri bolnikih z več kot 100 lezijami ob izhodišču ali kadar se je zdravljenje v štirih dneh od pojava simptomov pri bolnikih v študiji PALM007. Vendar so bili ti rezultati izpeljani iz naknadnih analiz občutljivosti in niso bili statistično pomembni. Pomembno je priznati tudi metodološke omejitve randomiziranih nadzorovanih preskušanj, kot je omejen nadzor nad prepoznavanjem pojava simptomov in določanjem kliničnega izboljšanja.

Za imunsko oslABLJENE bolnike velja, da so najbolj izpostavljeni resnemu ali dolgotrajnemu poteku virusne bolezni in so zato tisti, ki najbolj potrebujejo protivirusno zdravljenje. Vendar obstajajo podatki iz študij na živalih, ki kažejo, da je tekovirimat pri imunsko oslABLJENIH bolnikih morda manj učinkovit, podatki iz odprtih skupin študij pa še niso na voljo. Poleg tega so se pri bolnikih, ki so dlje časa prejeli tekovirimat za zdravljenje mpoksa, pojavile mutacije, povezane z odpornostjo, zlasti pri bolnikih z oslABLJENIM imunskim sistemom. Čeprav trenutni podatki kažejo, da je absolutno tveganje še vedno majhno, je treba priznati, da v okviru ponavljajočega se ali nepotrebne predpisovanja obstaja možnost selektivnega pritiska, ki se mu je mogoče izogniti. Čeprav se te ugotovitve nanašajo na mpoks, načeloma velja, da so lahko na splošno pomembne za uporabo tekovirimata pri zdravljenju okužb z ortopoksvirusi, zato je treba informacije o zdravilu ustrezno posodobiti.

V vseh štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanjih je bila pojavnost neželenih dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, pri skupinah, ki so prejemale tekovirimat, in skupinah, ki so prejemale placebo, na splošno podobna. Resni neželeni dogodki so bili redki in na splošno uravnoteženi med zdravljenima skupinama. Kljub omejitvam pri zbiranju nekaterih od teh podatkov o varnosti (npr. sorodnost ni bila ocenjena ali sporočena, podatki o varnosti za posamezne demografske podskupine niso bili predloženi) razpoložljivi podatki zagotavljajo na splošno spodbuden varnostni profil tekovirimata pri zdravljenju mpoksa v različnih kliničnih okoljih, pri čemer niso bili ugotovljeni nobeni novi varnostni signali. Varnost tekovirimata v podskupinah z demografskimi/kliničnimi značilnostmi, ki so povezane s težjim potekom bolezni, je slabše opredeljena.

## **Razmerje med tveganji in koristmi pri mpoksu**

Ker naj bi tekovirimat zaviral širjenje virusa, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom trdi, da je treba za zagotovitev učinka zdravljenja začeti ob maksimalni viremiji oziroma pred njo. Glede na vključitvena merila je imela večina bolnikov v preskušanih aktivne lezije, ki so kazale na to, da je maksimalna viremija že minila. Tekovirimat so dajali v povprečju 6–9 dni po pojavu simptomov.

V podporo tej hipotezi je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v študiji PALM007 opravil naknadne longitudinalne analize števila lezij, ki so pokazale nominalno statistično pomembno manjše število lezij v skupini, ki je prejela tekovirimat, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, zlasti pri bolnikih, ki so bili zdravljeni  $\leq 4$  dni in 5 dni od pojava simptomov, ter bolnikih z izhodiščnim številom lezij  $\geq 100$ . Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila navede, da je treba za zdravljenje mpoksa tekovirimat dati čim prej, najpozneje pet dni po pojavu simptomov. Čeprav ti rezultati kažejo na pozitivne učinke, so raziskovalne narave in te podskupine niso bile vnaprej opredeljene. Poleg tega te ugotovitve v drugih preskušanih niso bile potrjene. V večini preskušanj je bilo premalo bolnikov, ki so zdravilo prejeli zgodaj po pojavu simptomov, da bi lahko sklepali o morebitnih trendih boljšega izida pri zgodnejšem zdravljenju. Poleg tega se v preskušanih opaža določena negotovost glede opredelitve pojava simptomov in natančnosti samoporočane ocene lezij, kar oslabi analize podskupin.

Rezultati nove študije na modelu NPH z nesmrtonosno okužbo 25-06, izvedene na novem modelu z uporabo MPXV klada II, za katerega sta značilni nizka umrljivost ( $< 1\%$ ) in bolezen z lezijami, ki bolje odraža fenotip človeškega mpoksa, so pokazali, da so protivirusni učinki tekovirimata močno odvisni od časa dajanja. Večina koristi je bila dosežena, če se je zdravljenje začelo pred pojavom lezij. Najizrazitejša protivirusna aktivnost, merjena s supresijo napredujočih lezij, največjega skupnega nastajanja lezij in virusnega bremena, se je pojavila, ko se je zdravljenje začelo 2. dan, in sicer pred pojavom lezij. Študija SR10-0037F, ki je bila predložena v podporo prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom, je pri NPH pokazala zmanjšanje učinkovitosti ob začetku zdravljenja na šesti dan po intravenski okužbi z MPXV. Zato se je odbor CHMP strinjal, da predklinični podatki kažejo, da je časovni okvir zdravljenja s tekovirimatom lahko kritičen. Vendar so v predkliničnih študijah zdravljenje dajali v določenih časovnih točkah po intravenski okužbi in ne po pojavu simptomov. Kot je opozorila tudi skupina SAG, je določanje trenutka okužbe pri ljudeh zapleteno. Poleg tega ni podatkov o časovni povezavi med intravensko izpostavljenostjo in okužbo sluznice. Čeprav so ti podatki informativni, glede na razpoložljive klinične rezultate ne zadostujejo za opredelitev terapevtskega okna za dajanje tekovirimata pri zdravljenju mpoksa.

Poleg tega sta se odbor CHMP in skupina SAG strinjala, da se maksimalna viremija pri mpoksu načeloma pojavi zgodaj in običajno do pojava lezij že mine. Ker pa virusna replikacija pri mpoksu večinoma poteka na površini sluznice (vsaj pri kladu IIb), viremija ni najzanesljivejši označevalec pojava ali napredovanja lezij pri mpoksu, kot je opozorila skupina SAG in s čimer je soglašal odbor CHMP.

Čeprav je odbor CHMP menil, da sta verjetna razloga, da se tekovirimat pri zdravljenju mpoksa v randomiziranih nadzorovanih preskušanih ni izkazal za učinkovitega, morda zasnova in pogoji zdravljenja (zlasti čas začetka zdravljenja s tekovirimatom), trenutno razpoložljivi dokazi ne zadostujejo za potrditev učinkovitosti tekovirimata, danega ob zgodnejši časovni točki, ali za določitev morebitnega pravega terapevtskega okna (če obstaja). Skupina SAG je prav tako menila, da na podlagi trenutno razpoložljivih kliničnih podatkov ni mogoče določiti ustreznega terapevtskega okna za zdravljenje mpoksa s tekovirimatom.

Odbor CHMP in skupina SAG sta ugotovila tudi, da bi večja ozaveščenost javnosti (npr. s sodelovanjem skupnosti) sicer lahko pospešila uvedbo zdravljenja, vendar začetek zdravljenja v petih dneh po pojavu simptomov v kliničnih preskušanih večinoma ni bil izvedljiv in bi tudi v klinični praksi ostal izziv, saj trenutno ni standardnega testiranja na kraju oskrbe za hitro diagnozo.

Odbor CHMP je zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tecovirimat SIGA pri indikaciji mpoksa ni več ugodno.

### **Razmerje med tveganji in koristmi pri drugih indikacijah**

Virusna dinamika in potek bolezni pri črnih kozah, govejih kozah in boleznih, ki jo povzroča virus vakcinije, sta kljub strukturnim podobnostim drugačna kot pri mpoksu. Zato se rezultati učinkovitosti iz randomiziranih nadzorovanih preskušanj z mpoksom ne štejejo za neposredno pomembne za dokazovanje učinkovitosti tekovirimata pri treh drugih odobrenih indikacijah. Na splošno se v odsotnosti negativnih podatkov o klinični učinkovitosti, kot so zdaj na voljo za mpoks, podatki *in vitro* in podatki pri živalih, ki so bili predloženi v podporo prvotnega dovoljenja za promet pri indikacijah črnih koz, govejih koz in boleznih, ki jo povzroča virus vakcinije, še vedno štejejo za pomembne in bi morali napovedati učinkovitost tekovirimata pri zdravljenju teh virusov pri ljudeh. Opozoriti je treba, da klinične študije pri teh indikacijah trenutno še vedno niso mogoče zaradi izkoreninjenja (črnih koz) ali zelo nizke pojavnosti (goveje koze, bolezen, ki jo povzroča virus vakcinije). Poleg tega zgodnja časovna uvedba zdravljenja v študijah na živalih odraža realističen scenarij za črne koze pri ljudeh, pri katerem sta hitra diagnostika in zdravljenje prednostni nalogi.

Odbor CHMP je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tecovirimat SIGA pri teh indikacijah še naprej ugodno, pod pogojem, da se vsako leto ponovno ocenijo in zadovoljivo upoštevajo vzpostavljene specifične obveznosti. Zgodnji začetek zdravljenja je pomemben pri vseh virusih, zato se trenutni splošni nasveti v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za čimprejšnji začetek zdravljenja v odsotnosti kliničnih podatkov o teh virusih štejejo za ustrezne, saj virusna kinetika in klinični potek teh bolezni, ki jih povzročajo ti virusi, nista enaka kot pri boleznih, ki jo povzroča virus opičjih koz pri ljudeh.

Odbor CHMP je menil, da so v poglavjih 4.2 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila potrebna manjša pojasnila, tipkarske napake pa so bile popravljene.

### **Zaključek**

Na splošno odbor CHMP meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tecovirimat SIGA pri zdravljenju mpoksa ni več ugodno. Na voljo ni nobenih novih pomembnih informacij o razmerju med tveganji in koristmi zdravila Tecovirimat SIGA za zdravljenje odraslih in otrok s telesno maso najmanj 13 kg s črnimi kozami, govejimi kozami in zapleti zaradi replikacije virusa vakcinija po cepljenju proti črnim kozam. Odbor zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.

### **Mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je obravnaval napotitev v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Tecovirimat SIGA (tekovirimat);
- odbor CHMP je pregledal razpoložljive podatke iz kliničnih preskušanj ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ter mnenj znanstvene svetovalne skupine za cepiva in zdravljenje infekcijskih bolezni;
- odbor CHMP je upošteval podatke *in vitro* ter študije na živalskih modelih ortopoksvirusnih bolezni, s katerimi so v prvotnem dovoljenju za promet z zdravilom predvideli koristi zdravila Tecovirimat SIGA pri ljudeh;
- v randomiziranih kliničnih preskušanjih je odbor CHMP ugotovil, da med skupino, ki je prejela tekovirimat, in skupino, ki je prejela placebo, ni pomembnih razlik v izginotju lezij mpoksa in drugih opazovanih dogodkih, kot so umrljivost, virološki izidi in bolečina. Zaključil

je, da zdravilo Tecovirimat SIGA v pogojih, proučenih v teh preskušanjih pri mpoksu, ni učinkovito;

- odbor CHMP je menil, da je to verjetno posledica pozne uvedbe zdravljenja v teh preskušanjih. Vendar trenutno razpoložljivi dokazi ne zadostujejo za potrditev učinkovitosti tekovirimata pri odobreni indikaciji za zdravljenje mpoksa v katerem koli terapevtskem oknu;
- odbor CHMP je zato zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tecovirimat SIGA pri indikaciji mpoksa ni ugodno;
- odbor CHMP je zaključil tudi, da ni na voljo nobenih novih pomembnih informacij o razmerju med tveganji in koristmi tekovirimata pri zdravljenju odraslih in otrok s telesno maso najmanj 13 kg s črnimi kozami, govejimi kozami in zapleti zaradi replikacije virusa vakcinija po cepljenju proti črnim kozam. Kljub temu so informacije o razvoju odpornosti pri mpoksu, ki se štejejo za potencialno pomembne za uporabo pri teh indikacijah, v informacijah o zdravilu posodobljene.

Glede na zgoraj navedeno odbor meni, da je ob upoštevanju dogovorjenih pogojev za dovoljenje za promet z zdravilom ter dogovorjenih sprememb informacij o zdravilu razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tecovirimat SIGA še naprej ugodno.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Tecovirimat SIGA (tekovirimat).