

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

I samband med den tredje årliga omprövningen av godkännandet för försäljning i undantagsfall av Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804) tydde en preliminär granskning av tillgängliga data från de avslutade prövningarna PALM007¹ och STOMP² med tekovirimat för behandling av mpox (tidigare kallat apkoppor, medan det virus som orsakar mpox fortfarande kallas apkoppsvirus [MPXV]) på att studierna inte uppfyllde sina primära eller sekundära effektmått. Även om fullständiga datauppsättningar ännu inte var tillgängliga har denna nya information väckt farhågor om att Tecovirimat SIGA kan ha bristande effekt vid mpox-indikationen. Liknande farhågor beträffande de andra godkända indikationerna kunde inte heller uteslutas.

Den 21 juli 2025 publicerades resultat på hög nivå från UNITY-prövningen som utvärderade tekovirimat med en liknande studieutformning som STOMP,³ vilka föreföll överensstämma med resultaten från STOMP och PALM007. Andra kliniska prövningar av mpox med tekovirimat pågick eller var nyligen slutförda, men resultaten från dessa studier var ännu inte tillgängliga.

Resultaten från dessa nya data behövde granskas, med beaktande av alla tillgängliga data, för att fastställa om nytta-riskförhållandet för Tecovirimat SIGA påverkades vid de godkända indikationerna.

Den 23 juli 2025 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och uppmanade CHMP att bedöma de ovanstående farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för Tecovirimat SIGA och att utfärda en rekommendation om huruvida det relevanta godkännandet för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Vid tidpunkten för godkännandet för försäljning var det inte möjligt att tillhandahålla heltäckande data om tekovirimats säkerhet och effekt under normala användningsförhållanden, eftersom de indikationer vid vilka det var godkänt påträffades alltför sällan och insamlingen av sådan information skulle ha stridit mot allmänt vedertagna principer för medicinsk etik. Godkännandet baserades därför främst på icke-kliniska (djur-)studier, med stöd av farmakokinetiska studier på människa och säkerhetsstudier. Fördelarna med Tecovirimat SIGA för människor förutsågs i studier på djurmodeller av ortopoxvirusjukdomar. Dessa studier, i kombination med tekovirimats verkningsmekanism, farmakologiska utvärderingar in vitro som visade på antiviral aktivitet mot ett antal ortopoxvirus samt det välbevarade läkemedelsmålet, låg till grund för införandet av de fyra indikationerna. De icke-kliniska studierna visade på betydande överlevnadsfördel, minskad lesionsbörda och sänkt viremi vid behandling med tekovirimat. De dödliga modellerna för icke-mänskliga primater, som ursprungligen togs fram för att efterlikna smittkoppor hos människor och driva på dödligheten, visade på effekt även när lesioner hade utvecklats. Dessa data visade dock att tekovirimat bör användas så snart som möjligt efter diagnos, i enlighet med officiella rekommendationer.

För att säkerställa adekvat övervakning av tekovirimats säkerhet och effekt vid dess godkända indikationer var innehavaren av godkännandet för försäljning skyldig att lämna årliga uppdateringar av all ny relaterad information. I den aktuella granskningen beaktade CHMP alla tillgängliga data, inklusive från randomiserade kontrollerade prövningar (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), åtkomstprogram (CAR och CDC) och en observationsstudie (MOSAIC), farmakokinetiska data, prekliniska effektdata (in vitro och in vivo, inklusive nya interimresultat av en intravenös Clade II MPXV-exponering hos icke-mänskliga primater) och litteraturen. Fullständiga data fanns tillgängliga från PALM007 och rimligt fullständiga data från STOMP. Även om fullständiga data inte var tillgängliga

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/>

från alla prövningar anses det med tanke på de tillgängliga resultaten att det därför är osannolikt att framtida och slutgiltiga data från de randomiserade kontrollerade prövningarna skulle ändra bedömningsslutsatserna. CHMP beaktade också synpunkterna från den vetenskapliga rådgivande gruppen (SAG) för vacciner och terapier för infektionssjukdomar.

Alla randomiserade kontrollerade prövningar hade en liknande allmän dubbelblind, placebokontrollerad prövningsutformning som utgick ifrån Världshälsoorganisationens (WHO) huvudprotokoll. Inga resultat fanns tillgängliga i nuläget från prövningarnas öppna behandlingsarmar som omfattade patienter med högre risk. Ett liknande antal sjukhusinlagda manliga och kvinnliga patienter med en medianålder på 11 år, med Clade I-mpox, rekryterades till PALM007. Till de tre andra prövningarna rekryterades främst vuxna manliga patienter med Clade II-mpox, vilket totalt sett återspeglar 2022 års utbrottsmönster med främst sexuell överföring mellan män som har sex med män. De flesta patienter var långt framskridna i sin sjukdom när prövningen inleddes (mediantiden från symtomdebuten till behandlingens inledning var 6 dagar för PALM007, 8 dagar för STOMP, 9 dagar för UNITY och 7 dagar för PLATINUM-UK).

Totalt sett fanns det inga signifikanta skillnader mellan tekovirimat- och placeboarmarna i de olika randomiserade kontrollerade prövningarna avseende lesionsresolution och andra effektmått såsom dödlighet, virologiska resultat och smärta/användning av analgesi. Det fanns positiva trender som gynnade tekovirimat-behandling jämfört med placebo inom vissa av de randomiserade kontrollerade prövningarna, såsom tidigare lesionsresolution hos patienter med över 100 lesioner vid utgångsvärdet eller när behandlingen inleddes inom 4 dagar efter symtomdebuten i PALM007. Dessa resultat härleddes dock från post-hoc-känslighetsanalyser och var inte statistiskt signifikanta. Det är också viktigt att erkänna de randomiserade kontrollerade prövningarnas metodbegränsningar, såsom begränsad kontroll över identifieringen av symtomdebuten och bestämningen av klinisk resolution.

Patienter med nedsatt immunförsvar anses löpa störst risk för ett allvarligt eller utdraget virusförlopp och är därför de som troligast behöver antiviral behandling. Det finns dock data från djurstudier som tyder på att tekovirimat kan ha minskad effekt hos patienter med nedsatt immunförsvar, medan data från studiernas öppna behandlingsarmar ännu inte är tillgängliga. Dessutom har resistensmutationer uppstått hos patienter som får långvarig tekovirimat-behandling mot mpox, särskilt hos patienter med nedsatt immunförsvar. Aktuella data tyder på att den absoluta risken fortfarande är låg, men potentialen för ett undvikbart selektionstryck bör erkännas i samband med upprepad eller onödig förskrivning. Även om dessa resultat gäller mpox anses de i allmänhet vara potentiellt relevanta för användningen av tekovirimat vid behandling av ortopoxvirusinfektioner, och produktinformationen uppdateras i enlighet med detta.

I de fyra randomiserade kontrollerade prövningarna var incidensen av behandlingsuppkomna biverkningar i stort sett likartad mellan tekovirimat- och placebogrupperna. Allvarliga biverkningar förekom sällan och var i allmänhet balanserade mellan behandlingsarmarna. Trots begränsningar i insamlingen av vissa av dessa säkerhetsdata (t.ex. bedömdes eller rapporterades inte släktskap eller tillhandahölls säkerhetsdata för demografiska undergrupper) ger de tillgängliga uppgifterna en i stort sett betryggande säkerhetsprofil för tekovirimat vid behandling av mpox i olika kliniska miljöer, utan att några nya säkerhetssignaler har identifierats. Säkerheten för tekovirimat i undergrupper med demografiska/kliniska egenskaper som är förknippade med allvarligare sjukdomsförlopp är mindre väl karakteriserad.

Nytta-riskförhållande vid mpox

Med tanke på att tekovirimat förväntas blockera spridningen av viruset hävdar innehavaren av godkännande för försäljning att behandlingen bör inledas på eller före maximal viremi för att en effekt ska kunna ses. Enligt inkluderingskriterierna hade de flesta patienter i prövningarna aktiva skador som

tydde på passerad maximal virusbelastning. Tekovirimat administrerades i genomsnitt 6–9 dagar efter den rapporterade symtomdebuten.

Till stöd för denna hypotes utförde innehavaren av godkännande för försäljning longitudinella post-hoc-analyser av lesionstalet i PALM007, vilka nominellt visade statistiskt signifikanta lägre lesionstal för tekovirimatarmen jämfört med placeboarmen, särskilt för patienter som behandlades ≤ 4 dagar och 5 dagar från symtomdebuten och patienter vars utgångsvärde för lesionstalet var ≥ 100 . Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att det i avsnitt 4.2 i produktresumén bör anges att tekovirimat ska administreras så tidigt som möjligt vid behandling av mpox, och senast fem dagar efter symtomdebuten. Även om dessa resultat tyder på positiva effekter är de emellertid explorativa, och undergrupperna specificerades inte i förväg. Dessa resultat har inte heller bekräftats i de andra prövningarna. I de flesta prövningar doserades alltför få patienter tidigt efter symtomdebuten för att möjliggöra en slutsats om eventuella trender mot ett bättre resultat med tidigare behandling. Dessutom noteras en viss osäkerhet i prövningarna avseende definitionen av symtomdebut och precisionen i självrapporterad lesionsbedömning, vilket försvagar undergruppsanalyserna.

Resultaten av den nya icke-dödliga 25-06-studien av icke-mänskliga primater som utfördes i en ny modell med Clade II MPXV och karakteriserades av låg dödlighet (< 1 procent) och lesionssjukdom, vilken bättre återspeglade den mänskliga mpox-fenotypen, visade att de antivirala effekterna av tekovirimat var starkt beroende av tidpunkten för administreringen. De flesta fördelarna uppnåddes när behandlingen inleddes innan lesioner uppstod. Den mest uttalade antivirala aktiviteten, uppmätt genom suppression av progressiva lesioner, maximal total lesionsbildning och virusbelastning, inträffade när behandlingen inleddes dag 2, innan lesioner uppstod. Studie SR10-0037F som låg till grund för det ursprungliga godkännandet för försäljning hade visat en minskning av effekten när behandlingen inleddes på icke-mänskliga primater den sjätte dagen efter intravenös MPXV-exponering. CHMP enades därför om att de icke-kliniska uppgifterna visar att tidpunkten för behandling med tekovirimat kan vara avgörande. I de icke-kliniska studierna gavs dock behandlingen vid en viss tidpunkt efter intravenös exponering, snarare än efter symtomdebuten. Som den vetenskapliga rådgivande gruppen också påpekade är tidsbestämning av infektionen hos människor en komplicerad procedur. Dessutom saknas det data om det tidsmässiga sambandet mellan intravenös exponering och infektion vid slemhinneytan. Även om dessa data är informativa är de inte tillräckliga för att definiera ett behandlingsfönster för administrering av tekovirimat vid behandling av mpox, med tanke på de tillgängliga kliniska resultaten.

Vidare enades CHMP och den vetenskapliga rådgivande gruppen om att maximal viremi av mpox tenderar att inträffa tidigt och i allmänhet har passerat vid tiden för lesionernas uppkomst. Men eftersom mpox oftast genomgår viral replikation på slemhinneytan (åtminstone för Clade IIb) är viremi inte den mest tillförlitliga markören för mpox-lesionernas uppkomst eller progression, vilket påpekades av den vetenskapliga rådgivande gruppen och godkändes av CHMP.

Även om CHMP fann det troligt att orsaken till att tekovirimat inte visade på effekt vid behandling av mpox i de randomiserade kontrollerade prövningarna kan ha varit utformningen och behandlingsförhållandena (särskilt tidpunkten för att inleda behandling med tekovirimat), är de för närvarande tillgängliga beläggen inte tillräckliga för att fastställa effekten av tekovirimat givet vid en tidigare tidpunkt, eller för att fastställa vad som kan vara rätt behandlingsfönster (förutsatt att ett sådant finns). Den vetenskapliga rådgivande gruppen ansåg att ett lämpligt behandlingsfönster för behandling av mpox med tekovirimat heller inte kan definieras på grundval av de för närvarande tillgängliga kliniska uppgifterna.

CHMP och den vetenskapliga rådgivande gruppen noterade också att ökad medvetenhet bland allmänheten (t.ex. genom samhälleligt deltagande) visserligen kan påskynda behandlingsstarten, men att behandlingen i de kliniska prövningarna oftast inte kunde inledas inom 5 dagar efter

symtomdebuten, och skulle vara en utmaning i klinisk praxis eftersom det för närvarande saknas patientnära standardtester för en snabb diagnos.

CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Tecovirimat SIGA inte längre var gynnsamt vid mpox-indikationen.

Nytta-riskförhållande vid övriga indikationer

Smittkopps-, kokopps- och vacciniavirus skiljer sig var och en från mpox i fråga om viral dynamik och sjukdomsförlopp, trots deras strukturella likheter. Effekresultaten från de randomiserade kontrollerade prövningarna av mpox anses därför inte vara direkt relevanta för påvisandet av tekovirimats effekt vid de tre andra godkända indikationerna. I avsaknad av negativa kliniska effektdata, som nu finns tillgängliga för mpox, anser man att de in vitro- och djurdata som låg till grund för det ursprungliga godkännandet för försäljning av indikationerna smittkopps-, kokopps- och vacciniavirus fortfarande är relevanta och bör vara prediktiva för tekovirimats effekt vid behandling av dessa virus hos människor. Det noteras att det för närvarande fortfarande inte är möjligt att genomföra kliniska studier vid dessa indikationer eftersom sjukdomen är utrotad (smittkoppor) eller har mycket låg incidens (kokoppor, vaccinia). Vidare återspeglar den tidiga behandlingstidpunkten i djurstudierna ett realistiskt scenario för smittkoppor hos människor, där snabb diagnos och behandling prioriteras.

CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Tecovirimat SIGA fortfarande är gynnsamt för dessa indikationer, förutsatt att en årlig ny bedömning görs och att de särskilda skyldigheterna fullgörs på ett tillfredsställande sätt. Det anses viktigt att tidigt inleda behandling för alla virus, och de nuvarande allmänna råden i avsnitt 4.2 i produktresumén om att snarast möjligt påbörja behandling anses vara tillräckliga i avsaknad av kliniska data om dessa virus, eftersom dessa virus inte har samma virala kinetik och kliniska förlopp som humant mpox-virus.

CHMP ansåg att mindre förtydliganden behövdes i avsnitt 4.2 och 5.1 i produktresumén, och typografiska fel korrigerades.

Slutsats

Sammantaget drar CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Tecovirimat SIGA inte längre är gynnsamt vid behandling av mpox. Ingen ny signifikant information har framkommit om nytta-riskförhållandet för Tecovirimat SIGA för behandling av vuxna och barn som väger minst 13 kg och som har smittkoppor, kokoppor och komplikationer på grund av replikation av vacciniavirus efter vaccination mot smittkoppor. Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning.

CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén för humanläkemedel (CHMP) beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Tecovirimat SIGA (tekovirimat).
- CHMP granskade de tillgängliga uppgifterna från kliniska prövningar, med beaktande av alla tillgängliga data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning, liksom synpunkterna från den vetenskapliga rådgivande gruppen för vacciner och terapier för infektionssjukdomar.
- CHMP noterade de in vitro-data och studier i djurmodeller av ortopoxvirusjukdomar som förutsåg fördelarna med Tecovirimat SIGA hos människa för det ursprungliga godkännandet för försäljning.

- I de randomiserade kliniska prövningarna noterade CHMP att det inte fanns några signifikanta skillnader mellan tekovirimat- och placeboarmarna för mpox-lesionsresolution och andra effektmått såsom dödlighet, virologiska resultat och smärta. CHMP drog slutsatsen att Tecovirimat SIGA saknar effekt under de förhållanden som studerats i dessa mpox-prövningar.
- CHMP fann att detta rimligen beror på den sena tidpunkten för behandlingens administrering i dessa prövningar. De för närvarande tillgängliga beläggen är dock inte tillräckliga för att fastställa effekten av tekovirimat vid den godkända indikationen för behandling av mpox i något av behandlingsfönstren.
- CHMP drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Tecovirimat SIGA inte är gynnsamt vid mpox-indikationen.
- CHMP drog också slutsatsen att ingen ny signifikant information har framkommit om nytta-riskförhållandet för tekovirimat för behandling av vuxna och barn som väger minst 13 kg och som har smittkoppor, kokoppor och komplikationer på grund av replikation av vacciniavirus efter vaccination mot smittkoppor. Information om resistensutveckling med mpox, som anses vara potentiellt relevant för användningen vid dessa indikationer, uppdateras dock i produktinformationen.

Mot bakgrund av ovanstående fann kommittén att nytta-riskförhållandet för Tecovirimat SIGA är fortsatt gynnsamt, under förutsättning att de överenskomna villkoren för godkännandet för försäljning och de överenskomna ändringarna i produktinformationen genomförs.

Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Tecovirimat SIGA (tekovirimat).