

Anexo IV
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

En el contexto de la tercera reevaluación anual de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales de Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804), una revisión preliminar de los datos disponibles de los ensayos PALM007¹ y STOMP² de tecovirimat para el tratamiento de la viruela símica sugerían que los estudios no cumplían sus criterios de valoración principales o secundarios. Aunque aún no se disponía de los conjuntos de datos completos, esta nueva información suscitó preocupación en relación con una posible falta de eficacia de Tecovirimat SIGA en la indicación de la viruela símica. Además, no pudieron descartarse preocupaciones similares con respecto a las demás indicaciones autorizadas.

El 21 de julio de 2025 se publicaron los resultados detallados del ensayo UNITY, en el que se evaluó el tecovirimat con un diseño de estudio similar al del estudio STOMP³, que parecían ser coherentes con los resultados de los estudios STOMP y PALM007. Estaban en curso o se habían completado recientemente otros ensayos clínicos con tecovirimat en la viruela símica, pero aún no se disponía de los resultados de estos estudios.

Era necesario revisar los hallazgos de estos datos emergentes, teniendo en cuenta toda la información disponible, para determinar si había un impacto en la relación riesgo/beneficio de Tecovirimat SIGA en las indicaciones autorizadas.

Por consiguiente, el 23 de julio de 2025, la CE activó un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y solicitó al CHMP que evaluara el impacto de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de Tecovirimat SIGA y que emitiera una recomendación sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la correspondiente autorización de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica

En el momento de la autorización de comercialización, no era posible proporcionar datos exhaustivos sobre la eficacia y la seguridad del tecovirimat en condiciones de utilización normales, ya que las indicaciones en las que se autorizó eran muy infrecuentes, y habría sido contrario a los principios generalmente aceptados de ética médica recopilar dicha información. Por lo tanto, la autorización se basó principalmente en ensayos preclínicos (en animales), respaldados por estudios farmacocinéticos (FC) y de seguridad en seres humanos. Los beneficios de Tecovirimat SIGA en seres humanos se predijeron a partir de estudios en modelos animales de enfermedades por ortopoxvirus. Estos estudios, combinados con el mecanismo de acción de tecovirimat, las evaluaciones farmacológicas *in vitro* que demuestran la actividad antivírica contra una serie de ortopoxvirus y la diana altamente conservada del fármaco, proporcionaron la base para incluir las cuatro indicaciones. Los estudios preclínicos demostraron que el tratamiento con tecovirimat se asoció a un beneficio significativo en la supervivencia, una reducción de la carga lesional y una disminución de la viremia. Los modelos letales de primates no humanos (PNH), desarrollados originalmente para imitar la viruela humana y dotados de potencia estadística suficiente para evaluar la mortalidad, demostraron la eficacia de este fármaco incluso una vez que habían aparecido las lesiones. Sin embargo, estos datos indicaban que el tecovirimat debía utilizarse lo antes posible tras el diagnóstico, de conformidad con las recomendaciones oficiales.

Con el fin de garantizar un seguimiento adecuado de la seguridad y la eficacia del tecovirimat en sus indicaciones autorizadas, se exigió al titular de la autorización de comercialización (TAC) como obligación específica que proporcionara actualizaciones anuales sobre cualquier nueva información

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/>

relacionada. En la presente revisión, el CHMP ha tenido en cuenta todos los datos disponibles, incluidos los procedentes de ensayos aleatorizados y controlados (EAC) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), los programas de acceso (CAR y CDC) y un estudio observacional (MOSAIC), los datos farmacocinéticos, los datos preclínicos sobre la eficacia (*in vitro* e *in vivo*, incluidos los nuevos resultados provisionales de exposición intravenosa al clado II del virus de la viruela símica en PNH) y las publicaciones científicas. Se disponía de los datos completos del estudio PALM007 y de datos razonablemente completos del estudio STOMP. Por lo tanto, aunque no se disponía de los datos completos de todos los ensayos, en vista de los resultados disponibles, se considera poco probable que los datos futuros y finales de los EAC alteren las conclusiones de la evaluación. El CHMP también tuvo en cuenta las opiniones expresadas por el grupo consultivo científico (SAG) sobre vacunas y tratamientos para enfermedades infecciosas.

Todos los EAC tenían un diseño general similar, doble ciego y controlado con placebo, basado en el protocolo principal de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Hasta la fecha no se disponía de datos sobre los resultados de los grupos abiertos de los ensayos, que incluían a pacientes de mayor riesgo. En el estudio PALM007 se incluyó un número similar de pacientes varones y mujeres hospitalizados, con una mediana de edad de 11 años, con viruela símica por el clado I. En los otros tres ensayos, los pacientes incluidos fueron predominantemente varones adultos con viruela símica por el clado II, lo que refleja en general los patrones de transmisión, principalmente sexual entre hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, en 2022. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad avanzada en el momento de iniciar el tratamiento del ensayo (la mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fue de 6 días en PALM007, 8 días en STOMP, 9 días en UNITY y 7 días en PLATINUM-UK).

En general, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tecovirimat y placebo en los EAC en cuanto a la resolución de las lesiones y otros criterios de valoración, como la mortalidad, los resultados virológicos y el dolor/uso de la analgesia. Se observaron tendencias positivas a favor del tratamiento con tecovirimat frente al placebo en algunos de los EAC, como la resolución más temprana de las lesiones en pacientes con más de 100 lesiones al inicio del tratamiento o cuando el tratamiento se inició en los 4 días siguientes a la aparición de los síntomas en el estudio PALM007. Sin embargo, estos resultados se obtuvieron mediante análisis de sensibilidad *a posteriori* y no fueron estadísticamente significativos. También es importante reconocer las limitaciones metodológicas de los EAC, como el control limitado sobre la identificación de la aparición de síntomas y la determinación de la resolución clínica.

Se considera que los pacientes inmunodeprimidos son los que corren mayor riesgo de padecer una evolución grave o prolongada y, por lo tanto, es más probable que necesiten tratamiento antivírico. Sin embargo, hay datos procedentes de estudios en animales que sugieren que el tecovirimat podría ser menos eficaz en pacientes inmunodeprimidos, mientras que los datos de los grupos abiertos de los estudios aún no están disponibles. Además, han surgido mutaciones de resistencia en pacientes que recibieron tratamiento prolongado con tecovirimat para la viruela símica, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Si bien los datos actuales sugieren que el riesgo absoluto sigue siendo bajo, el potencial de presión selectiva evitable justifica el reconocimiento en el contexto de la prescripción repetida o innecesaria. Aunque estos resultados se refieren a la viruela símica, se consideran potencialmente pertinentes en general para el uso de tecovirimat en el tratamiento de las infecciones por ortopoxvirus, y la información sobre el producto se actualiza en consecuencia.

En los cuatro EAC, la incidencia de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento fue similar en términos generales entre los grupos de tecovirimat y placebo. Los acontecimientos adversos graves no fueron frecuentes y, en general, estuvieron equilibrados entre los distintos grupos de tratamiento. A pesar de las limitaciones en la obtención de algunos de estos datos de seguridad (por ejemplo, no se evaluó ni notificó la relación, no se facilitaron datos de seguridad por subgrupos

demográficos), los datos disponibles proporcionan un perfil de seguridad en general tranquilizador del tecovirimat en el tratamiento de la viruela símica en diversos entornos clínicos, sin que se hayan identificado nuevas señales. La seguridad del tecovirimat en subgrupos con características demográficas o clínicas asociadas a una evolución más grave de la enfermedad está peor caracterizada.

Relación riesgo/beneficio en la viruela símica

Teniendo en cuenta que se espera que el tecovirimat bloquee la propagación del virus, el TAC sostiene que, para poder observar un efecto, el tratamiento debe iniciarse en el momento de viremia máxima o antes de que esta se produzca. Con arreglo a los criterios de inclusión, la mayoría de los pacientes que participaron en los ensayos tenían lesiones activas que indicaban que se había superado la carga vírica máxima. Por término medio, el tecovirimat se administró entre 6 y 9 días después de la aparición de los síntomas notificados.

En apoyo de esta hipótesis, el TAC realizó análisis longitudinales *a posteriori* del recuento de lesiones en el estudio PALM007, que fueron nominalmente inferiores y estadísticamente significativos en el grupo de tecovirimat en comparación con el grupo de placebo, en particular en los pacientes tratados ≤ 4 días y 5 días desde la aparición de los síntomas y en los pacientes con un recuento inicial de lesiones ≥ 100 . El TAC propuso especificar en la sección 4.2 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) que, para el tratamiento de la viruela símica, el tecovirimat debe administrarse lo antes posible y, a más tardar, 5 días después de la aparición de los síntomas. Sin embargo, aunque estos resultados sugieren efectos positivos, son exploratorios y estos subgrupos no se habían especificado de antemano. Además, estos resultados no se han corroborado en los otros ensayos. En la mayoría de los ensayos el número de pacientes a los que se administró el tratamiento poco después del inicio de los síntomas fue demasiado bajo como para llegar a una conclusión sobre posibles tendencias hacia un mejor resultado con un tratamiento más temprano. Además, en los ensayos se observó cierta incertidumbre en relación con la definición de inicio de los síntomas y la exactitud de la evaluación de la lesión autonotificada, lo que debilita los análisis por subgrupos.

Los resultados del nuevo estudio no letal en PNH 25-06, realizado según un nuevo modelo que utiliza el clado II del virus de la viruela símica, caracterizado por una baja mortalidad ($< 1\%$) y escasa enfermedad lesional, y que refleja mejor el fenotipo de la viruela símica en seres humanos, mostraron que los efectos antivíricos del tecovirimat dependían en gran medida del momento de la administración. La mayoría de los beneficios se obtuvieron cuando el tratamiento se inició antes de que aparecieran las lesiones. La actividad antivírica más pronunciada, medida por la supresión de las lesiones progresivas, el total máximo de formación de lesiones y la viremia, se produjo cuando se inició el tratamiento el día 2, antes de que aparecieran lesiones. El estudio SR10-0037F, que respaldó la autorización de comercialización inicial, había mostrado una disminución de la eficacia cuando el tratamiento en PNH se inició el sexto día después de la exposición intravenosa al virus de la viruela símica. Por lo tanto, el CHMP estuvo de acuerdo en que los datos preclínicos indican que el momento del tratamiento con tecovirimat puede ser crítico. Sin embargo, en los estudios preclínicos, el tratamiento se administró en momentos determinados después de la exposición intravenosa, en lugar de tras la posterior aparición de los síntomas. No obstante, como también señaló el SAG, la datación de la infección en seres humanos es complicada. Además, no se dispone de datos sobre la correlación temporal entre la exposición intravenosa y la infección en la superficie mucosa. Por lo tanto, aunque son informativos, estos datos son insuficientes para definir un margen terapéutico para la administración de tecovirimat en el tratamiento de la viruela símica, teniendo en cuenta los resultados clínicos disponibles.

Además, el CHMP y el SAG coincidieron en que el momento de viremia máxima en la viruela símica suele producirse de forma temprana y, por lo general, ya ha pasado en el momento de la aparición de

las lesiones. Sin embargo, dado que la replicación del virus de la viruela símica se produce principalmente en la superficie mucosa (al menos en el caso del clado IIb), la viremia no es el marcador más fiable de aparición de las lesiones o de progresión de la viruela símica, como señaló el GCC y en lo que el CHMP se mostró de acuerdo.

Por lo tanto, si bien el CHMP consideró verosímil que la razón por la que el tecovirimat no demostró eficacia en el tratamiento de la viruela símica en los EAC podría haber sido el diseño y las condiciones de tratamiento (en concreto, el momento de inicio del tratamiento con tecovirimat), las pruebas disponibles actualmente son insuficientes para establecer la eficacia del tecovirimat administrado en un momento anterior, o para determinar cuál podría ser el margen terapéutico correcto (siempre que exista). El SAG también consideró que no puede definirse un margen terapéutico adecuado para el tratamiento de la viruela símica con tecovirimat sobre la base de los datos clínicos actualmente disponibles.

El CHMP y el SAG también señalaron que, si bien una mayor sensibilización pública (por ejemplo, a través de la participación de la población) podría acelerar el inicio del tratamiento, el inicio del tratamiento en un plazo de 5 días desde la aparición de los síntomas no era viable en la mayoría de los ensayos clínicos y seguiría siendo difícil en la práctica clínica, ya que actualmente no existe una prueba estándar de diagnóstico rápido en el punto de atención.

El CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de Tecovirimat SIGA ya no era favorable en la indicación de la viruela símica.

Relación riesgo/beneficio en las demás indicaciones

La dinámica vírica y la evolución de las enfermedades asociadas a los virus de la viruela, la viruela vacuna y la viruela vacunoide son diferentes de las de la viruela símica, a pesar de sus similitudes estructurales. Por lo tanto, los resultados de eficacia de los EAC en la viruela símica no se consideran directamente pertinentes para la demostración de la eficacia del tecovirimat en las otras tres indicaciones autorizadas. En general, en ausencia de datos negativos sobre la eficacia clínica, como ya se dispone para la viruela símica, los datos *in vitro* y en animales que apoyaron la autorización de comercialización inicial en las indicaciones de infección por los virus de la viruela, la viruela bovina y la viruela vacunoide siguen considerándose pertinentes y deberían ser predictivos de la eficacia del tecovirimat en el tratamiento de las infecciones por estos virus en seres humanos. Cabe señalar que, actualmente, no son posibles los estudios clínicos en estas indicaciones debido a la erradicación (viruela) o a las incidencias sumamente bajas (viruela bovina, viruela vacunoide). Además, el tratamiento temprano en los estudios en animales refleja una situación realista para la viruela en los seres humanos, en el que se da prioridad al diagnóstico y el tratamiento rápidos.

El CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de Tecovirimat SIGA sigue siendo favorable en estas indicaciones, sujeta a una reevaluación anual y al cumplimiento satisfactorio de las obligaciones específicas en vigor. El inicio temprano del tratamiento de todos los virus se considera importante, y la recomendación general actual recogida en la sección 4.2 del RCP de iniciar el tratamiento lo antes posible se considera adecuada en ausencia de datos clínicos sobre estos virus, dado que la cinética vírica y la evolución clínica de las infecciones por estos virus no son las mismas que las del virus de la viruela símica en seres humanos.

El CHMP consideró que eran necesarias aclaraciones menores en las secciones 4.2 y 5.1 del RCP, y se corrigieron los errores tipográficos.

Conclusión

En general, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de Tecovirimat SIGA en el tratamiento de la viruela símica ya no es favorable. No se dispone de nueva información significativa sobre la

relación riesgo/beneficio de Tecovirimat SIGA para el tratamiento de adultos y niños con un peso corporal de al menos 13 kg con viruela, viruela bovina y complicaciones debidas a la replicación del virus de la viruela vacunoide tras la vacunación contra la viruela. Por lo tanto, el Comité recomienda la modificación de los términos de la autorización de comercialización.

Dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) examinó el procedimiento para Tecovirimat SIGA (tecovirimat) de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.
- El CHMP revisó los datos disponibles de los ensayos clínicos, teniendo en cuenta todos los datos disponibles presentados por el TAC, así como las opiniones expresadas por el grupo consultivo científico sobre vacunas y tratamientos para enfermedades infecciosas.
- Para la autorización de comercialización inicial, el CHMP tuvo en cuenta los datos y estudios *in vitro* en modelos animales de enfermedades por ortopoxvirus que predecían los beneficios de Tecovirimat SIGA en seres humanos.
- En los ensayos clínicos aleatorizados, el CHMP señaló la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de tecovirimat y placebo en cuanto a la resolución de las lesiones de viruela símica y otros criterios de valoración como la mortalidad, los resultados virológicos y el dolor. El CHMP concluyó que Tecovirimat SIGA carece de eficacia en las condiciones estudiadas en estos ensayos sobre la viruela símica.
- El CHMP consideró verosímil que esto se deba al retraso en la administración del tratamiento en estos ensayos. Sin embargo, las pruebas actualmente disponibles son insuficientes para establecer la eficacia del tecovirimat en la indicación autorizada para el tratamiento de la viruela símica en cualquier margen terapéutico.
- Por tanto, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de Tecovirimat SIGA no es favorable en la indicación de la viruela símica.
- El CHMP también llegó a la conclusión de que no se dispone de nueva información significativa sobre la relación riesgo/beneficio del tecovirimat para el tratamiento de adultos y niños con un peso corporal de al menos 13 kg con viruela, viruela bovina y complicaciones debidas a la replicación del virus de la viruela vacunoide tras la vacunación contra la viruela. No obstante, la información sobre la aparición de resistencia del virus de la viruela símica, que se considera potencialmente pertinente para el uso en estas indicaciones, se actualiza en la información sobre el producto.

En vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Tecovirimat SIGA sigue siendo favorable, sujeta a la revisión de las condiciones acordadas en la autorización de comercialización y teniendo en cuenta las modificaciones acordadas de la información sobre el producto.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Tecovirimat SIGA (tecovirimat).