

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Dans le cadre du troisième réexamen annuel de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles pour Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804), un examen préliminaire des données disponibles provenant des essais PALM007¹ et STOMP² achevés sur le tecovirimat pour le traitement de la mpox (précédemment appelée variole du singe, bien que le virus qui provoque la mpox continue d'être appelé virus de la variole du singe [MPXV]), a montré que les études n'atteignaient pas leurs critères d'évaluation principaux ni secondaires. Malgré le fait que les ensembles de données complets n'étaient pas encore disponibles, ces nouvelles informations ont suscité des inquiétudes quant à un éventuel manque d'efficacité de Tecovirimat SIGA dans l'indication de la mpox. En outre, des préoccupations similaires concernant les autres indications autorisées ne pouvaient être exclues.

Le 21 juillet 2025, des résultats généraux de l'essai UNITY évaluant le tecovirimat avec une conception d'étude similaire à celle de l'essai STOMP ont été publiés³ et semblaient cohérents avec ceux de STOMP et PALM007. D'autres essais cliniques sur la mpox avec le tecovirimat étaient en cours ou récemment achevés, mais les résultats de ces études n'étaient pas encore disponibles.

Les conclusions de ces données récentes devaient être examinées, en tenant compte de toutes les données disponibles, afin de déterminer s'il y avait une incidence sur le rapport bénéfice/risque de Tecovirimat SIGA dans les indications autorisées.

Le 23 juillet 2025, la CE a donc engagé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé au CHMP d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque de Tecovirimat SIGA et de formuler une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché concernée.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Au moment de l'autorisation de mise sur le marché, il n'était pas possible de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité du tecovirimat dans des conditions normales d'utilisation, car les indications dans lesquelles il a été autorisé étaient trop rarement rencontrées, et il aurait été contraire aux principes d'éthique médicale généralement admis de recueillir ces informations. L'autorisation était donc principalement fondée sur des études non cliniques (chez l'animal), étayées par des études pharmacocinétiques (PK) et de sécurité chez l'homme. Les bénéfices de Tecovirimat SIGA chez l'être humain ont été prédits à partir d'études menées sur des modèles animaux de maladies causées par un orthopoxvirus. Ces études, combinées au mécanisme d'action du tecovirimat, aux évaluations pharmacologiques in vitro démontrant l'activité antivirale contre un certain nombre d'orthopoxvirus et à la cible médicamenteuse très conservée, ont servi de base à l'inclusion des quatre indications. Les études non cliniques ont mis en évidence un bénéfice significatif en termes de survie, une réduction de la charge lésionnelle et une diminution de la virémie avec le traitement par tecovirimat. Les modèles de primates non humains (PNH) létaux, développés à l'origine pour imiter la variole chez l'être humain et entraîner la mortalité, ont démontré une efficacité même après l'apparition de lésions. Toutefois, ces données indiquaient que le tecovirimat devait être utilisé dès que possible après le diagnostic, conformément aux recommandations officielles.

Afin d'assurer un suivi adéquat de la sécurité et de l'efficacité du tecovirimat dans ses indications autorisées, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) était tenu, à titre d'obligation spécifique, de fournir des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information connexe. Dans le cadre

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/>

du présent examen, le CHMP a examiné toutes les données disponibles, y compris celles issues d'essais contrôlés randomisés (ECR) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), de programmes d'accès (CAR et CDC) et d'une étude observationnelle (MOSAIC), des données pharmacocinétiques, des données d'efficacité préclinique (in vitro et in vivo, y compris des nouveaux résultats intermédiaires d'une infection expérimentale intraveineuse de MPXV de clade II chez des PNH) et de la littérature. Des données complètes de PALM007 étaient disponibles, ainsi que des données raisonnablement complètes de STOMP. Par conséquent, bien que les données complètes n'aient pas été disponibles pour tous les essais, compte tenu des résultats disponibles, il est jugé peu probable que les données futures et finales des ECR modifient les conclusions de l'évaluation. Le CHMP a également pris en considération les avis exprimés par le groupe scientifique consultatif (GSC) sur les vaccins et les thérapies contre les maladies infectieuses.

Tous les ECR étaient d'une conception générale similaire en double aveugle, contrôlée contre placebo, basée sur le protocole principal de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). À ce jour, aucune donnée sur les résultats n'était disponible pour les bras en ouvert des essais incluant des patients présentant un risque plus élevé. Dans l'essai PALM007, un nombre similaire de patients hospitalisés, de sexe masculin et féminin, d'un âge médian de 11 ans, atteints de la mpox de clade I, ont été recrutés. Les trois autres essais portaient principalement sur des patients adultes de sexe masculin atteints de la mpox de clade II, ce qui reflète globalement les schémas épidémiques de transmission principalement sexuelle entre hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en 2022. La plupart des patients étaient à un stade avancé de leur maladie au moment du début du traitement de l'essai (le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'instauration du traitement était de 6 jours dans l'essai PALM007, de 8 jours dans STOMP, de 9 jours dans UNITY et de 7 jours dans PLATINUM-UK).

Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différences significatives entre les groupes tecovirimat et placebo dans l'ensemble des ECR pour la résolution des lésions et d'autres critères d'évaluation tels que la mortalité, les résultats virologiques et la douleur/l'utilisation de l'analgésie. Des tendances positives favorisant le traitement par tecovirimat par rapport au placebo ont été observées dans certains ECR, telles qu'une résolution des lésions plus précoce chez les patients présentant plus de 100 lésions au début du traitement ou lorsque le traitement débutait dans les 4 jours suivant l'apparition des symptômes dans l'essai PALM007. Toutefois, ces résultats ont été obtenus à partir d'analyses de sensibilité post-hoc et n'étaient pas statistiquement significatifs. Il est également important de reconnaître les limites méthodologiques des ECR, telles que le contrôle limité de l'identification de l'apparition des symptômes et de la détermination de la résolution clinique.

Les patients immunodéprimés sont considérés comme les plus exposés au risque d'un parcours viral sévère ou prolongé et sont donc les plus susceptibles de nécessiter un traitement antiviral. Toutefois, il existe des données provenant d'études chez l'animal qui suggèrent que le tecovirimat peut avoir une efficacité réduite chez les patients immunodéprimés, tandis que les données provenant des bras en ouvert des études ne sont pas encore disponibles. En outre, des mutations de résistance sont apparues chez les patients ayant reçu un traitement prolongé par tecovirimat contre la mpox, en particulier chez les patients immunodéprimés. Si les données actuelles suggèrent que le risque absolu reste faible, le risque de pressions sélectives évitables mérite d'être reconnu dans le contexte d'une prescription répétée ou inutile. Bien que ces constatations concernent la mpox, elles sont considérées comme potentiellement pertinentes, d'une manière générale, pour l'utilisation du tecovirimat dans le traitement des infections par orthopoxvirus, et les informations sur le produit sont mises à jour en conséquence.

Dans les quatre ECR, l'incidence des événements indésirables apparus lors du traitement était globalement similaire entre les groupes tecovirimat et placebo. Les événements indésirables graves ont été peu fréquents et généralement équilibrés entre les groupes de traitement. Malgré des limites dans

la collecte de certaines de ces données de sécurité (par exemple, le lien avec le traitement n'a pas été évalué ni rapporté, les données de sécurité n'ont pas été présentées par sous-groupe démographique), les données disponibles fournissent un profil de sécurité globalement rassurant pour le tecovirimat dans le traitement de la mpox dans divers contextes cliniques, aucun nouveau signal de sécurité n'ayant été identifié. La sécurité du tecovirimat dans les sous-groupes présentant des caractéristiques démographiques/cliniques associées à une évolution plus grave de la maladie est moins bien caractérisée.

Rapport bénéfique/risque pour la mpox

Étant donné que le tecovirimat est censé bloquer la propagation du virus, le titulaire de l'AMM fait valoir que, pour qu'il y ait un effet, le traitement doit être instauré au moment de la virémie maximale ou avant celle-ci. Selon les critères d'inclusion, la plupart des patients participant aux essais présentaient des lésions actives suggérant que la charge virale maximale était dépassée. Le tecovirimat a été administré en moyenne 6 à 9 jours après l'apparition des symptômes signalés.

À l'appui de cette hypothèse, le titulaire de l'AMM a effectué des analyses longitudinales post-hoc du nombre de lésions dans l'essai PALM007, qui ont démontré un nombre théoriquement statistiquement significatif de lésions plus faible pour le groupe tecovirimat par rapport au groupe placebo, en particulier pour les patients traités ≤ 4 jours et 5 jours après l'apparition des symptômes et les patients présentant un nombre de lésions à l'inclusion ≥ 100 . Le titulaire de l'AMM a proposé de préciser à la rubrique 4.2 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) que, pour le traitement de la mpox, le tecovirimat doit être administré le plus tôt possible, et au plus tard 5 jours après l'apparition des symptômes. Toutefois, bien que ces résultats suggèrent des effets positifs, ils sont exploratoires et ces sous-groupes n'ont pas été définis au préalable. En outre, ces conclusions n'ont pas été corroborées dans les autres essais. Dans la plupart des essais, le nombre de patients ayant reçu le traitement peu après l'apparition des symptômes était trop faible pour pouvoir tirer des conclusions sur une éventuelle évolution vers un meilleur résultat avec un traitement plus précoce. En outre, une certaine incertitude est observée dans l'ensemble des essais en ce qui concerne la définition de l'apparition des symptômes et la précision de l'évaluation autodéclarée des lésions, ce qui affaiblit les analyses de sous-groupes.

Les résultats de la nouvelle étude non létale 25-06 chez des PNH menée dans un nouveau modèle utilisant le MPXV de clade II, caractérisée par une faible mortalité ($< 1\%$) et une maladie lésionnelle, qui reflètent mieux le phénotype de la mpox chez l'homme, ont montré que les effets antiviraux du tecovirimat étaient fortement dépendants du moment de l'administration. La plupart des bénéfices ont été obtenus lorsque le traitement a été instauré avant l'apparition de lésions. L'activité antivirale la plus prononcée, mesurée par la suppression des lésions évolutives, la formation totale maximale de lésions et les charges virales, s'est produite lorsque le traitement était instauré le deuxième jour, avant l'apparition des lésions. L'étude SR10-0037F qui était l'autorisation de mise sur le marché initiale avait montré une baisse de l'efficacité lorsque le traitement était instauré chez les PNH le sixième jour suivant la provocation par voie intraveineuse avec MPXV. Par conséquent, le CHMP a convenu que les données non cliniques indiquent que le moment du traitement par tecovirimat peut être critique. Toutefois, dans les études non cliniques, le traitement a été administré à des moments donnés après une provocation par voie intraveineuse, plutôt qu'après l'apparition des symptômes. Tandis que, comme l'a également relevé le GSC, il est compliqué de déterminer la date de l'infection chez l'homme. En outre, il n'existe pas de données sur la corrélation temporelle entre l'exposition intraveineuse et l'infection à la surface des muqueuses. Par conséquent, bien qu'elles soient instructives, ces données ne sont pas suffisantes pour définir une fenêtre thérapeutique pour l'administration du tecovirimat dans le traitement de la mpox, compte tenu des résultats cliniques disponibles.

En outre, le CHMP et le GSC étaient d'accord sur le fait que le pic de virémie de mpox avait tendance à se produire tôt et était généralement dépassé au moment de l'apparition des lésions. Toutefois, étant donné que la réplication virale du virus de la variole du singe se produit principalement à la surface de la muqueuse (au moins pour le clade IIB), la virémie n'est pas le marqueur le plus fiable de l'apparition ou de la progression des lésions dues à la mpox, comme l'a signalé le GSC et comme l'a admis le CHMP.

Par conséquent, bien que le CHMP ait considéré comme plausible que la raison pour laquelle le tecovirimat ne démontre pas d'efficacité dans le traitement de la mpox dans les ECR ait pu être les conditions de conception et de traitement (en particulier le moment du début d'administration du tecovirimat), les preuves actuellement disponibles sont insuffisantes pour établir l'efficacité du tecovirimat administré à un moment antérieur, ou pour identifier quelle pourrait être la fenêtre thérapeutique correcte (pour autant qu'il en existe une). Le GSC a également estimé qu'il n'était pas possible de définir une fenêtre de traitement appropriée pour le traitement de la mpox par le tecovirimat sur la base des données cliniques actuellement disponibles.

Le CHMP et le GSC ont également noté que, si une sensibilisation accrue du public (par exemple par l'engagement de la communauté) pouvait accélérer le début du traitement, commencer le traitement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes n'était généralement pas réalisable dans les essais cliniques et resterait difficile dans la pratique clinique, étant donné qu'il n'existe actuellement aucun test standard au point de soins pour un diagnostic rapide.

Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de Tecovirimat SIGA n'était plus favorable pour l'indication de la mpox.

Rapport bénéfice/risque pour les autres indications

La dynamique virale et les cycles de maladie du virus de la variole, de la variole bovine et de la vaccine sont chacun différents du virus mpox, malgré leurs similitudes structurelles. Par conséquent, les résultats d'efficacité des ECR sur la mpox ne sont pas considérés comme directement pertinents pour la démonstration de l'efficacité du tecovirimat dans les trois autres indications autorisées. Dans l'ensemble, en l'absence de données cliniques négatives sur l'efficacité, comme c'est désormais le cas pour la mpox, les données in vitro et chez l'animal qui ont étayé l'autorisation de mise sur le marché initiale pour les indications du virus de la variole, de la variole bovine et de la vaccine sont toujours considérées comme pertinentes et devraient permettre de prédire l'efficacité du tecovirimat dans le traitement de ces virus chez l'homme. Il est à noter qu'à l'heure actuelle, les études cliniques ne sont toujours pas possibles pour ces indications en raison d'une éradication (variole) ou de très faibles incidences (variole bovine, vaccine). En outre, le calendrier précoce du traitement dans les études chez l'animal reflète un scénario réaliste chez l'homme pour la variole, dans lequel un diagnostic et un traitement rapides sont prioritaires.

Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de Tecovirimat SIGA reste favorable pour ces indications, sous réserve d'une réévaluation annuelle et d'un respect satisfaisant des obligations spécifiques en vigueur. Un début précoce du traitement pour tous les virus est jugé important et les conseils généraux actuels figurant dans la rubrique 4.2 du RCP préconisant de commencer le traitement dès que possible sont jugés adéquats en l'absence de données cliniques sur ces virus, étant donné que la cinétique virale et le parcours clinique de ces virus ne sont pas les mêmes que ceux du virus mpox chez l'homme.

Le CHMP a estimé que des clarifications mineures étaient nécessaires dans les rubriques 4.2 et 5.1 du RCP, et que les erreurs typographiques ont été corrigées.

Conclusion

Dans l'ensemble, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Tecovirimat SIGA dans le traitement de la mpox n'est plus favorable. Aucune nouvelle information significative n'est devenue disponible concernant le rapport bénéfice/risque de Tecovirimat SIGA pour le traitement des adultes et des enfants d'un poids corporel d'au moins 13 kg atteints de variole, de variole bovine et de complications dues à la réplication du virus de la vaccine à la suite de la vaccination contre la variole. Par conséquent, le comité recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a examiné la procédure prévue à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Tecovirimat SIGA (tecovirimat).
- Le CHMP a examiné les données disponibles issues des essais cliniques, en tenant compte de toutes les données disponibles soumises par le titulaire de l'AMM, ainsi que des avis exprimés par le groupe scientifique consultatif sur les vaccins et les thérapies contre les maladies infectieuses.
- Le CHMP a pris note des données et études in vitro sur des modèles animaux de maladies causées par un orthopoxvirus qui prévoyaient les bénéfices de Tecovirimat SIGA chez l'homme pour l'autorisation de mise sur le marché initiale.
- Dans les essais cliniques randomisés, le CHMP a noté l'absence de différences significatives entre les bras tecovirimat et placebo pour la résolution des lésions dues à la mpox et d'autres critères d'évaluation tels que la mortalité, les résultats virologiques et la douleur. Le CHMP a conclu que Tecovirimat SIGA n'était pas efficace dans les conditions étudiées dans le cadre de ces essais sur la mpox.
- Le CHMP a jugé plausible que cela soit dû au calendrier tardif de l'administration du traitement dans le cadre de ces essais. Toutefois, les éléments de preuve actuellement disponibles sont insuffisants pour établir l'efficacité du tecovirimat dans l'indication autorisée pour le traitement de la mpox dans n'importe quelle fenêtre thérapeutique.
- Par conséquent, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de Tecovirimat SIGA n'est pas favorable pour l'indication de la mpox.
- Le CHMP a également conclu qu'aucune nouvelle information significative n'est devenue disponible concernant le rapport bénéfice/risque du tecovirimat pour le traitement des adultes et des enfants d'un poids corporel d'au moins 13 kg atteints de variole, de variole bovine et de complications dues à la réplication du virus de la vaccine à la suite de la vaccination contre la variole. Néanmoins, les informations sur l'apparition d'une résistance à la mpox, considérées comme potentiellement pertinentes pour l'utilisation dans ces indications, sont mises à jour dans les informations sur le produit.

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de Tecovirimat SIGA reste favorable, sous réserve de la révision des conditions convenues pour l'autorisation de mise sur le marché et compte tenu des modifications convenues des informations sur le produit.

En conséquence, le comité recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché de Tecovirimat SIGA (tecovirimat).