

Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Nel contesto della terza rivalutazione annuale dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali per Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804), un riesame preliminare dei dati disponibili derivanti dalle sperimentazioni PALM007¹ e STOMP² su tecovirimat per il trattamento dell'Mpox [precedentemente denominato vaiolo della scimmia, mentre il virus che causa l'Mpox continua a essere indicato come virus del vaiolo della scimmia (MPXV)] ha suggerito che gli studi non soddisfacessero i loro endpoint primari o secondari. Sebbene non fossero ancora disponibili serie di dati complete, queste nuove informazioni hanno sollevato timori in merito a una possibile mancanza di efficacia di Tecovirimat SIGA nell'indicazione Mpox. Inoltre, non è stato possibile escludere timori analoghi per quanto riguarda le altre indicazioni autorizzate.

Il 21 luglio 2025 sono stati pubblicati³ i risultati di alto livello della sperimentazione UNITY che ha valutato tecovirimat con un disegno di studio simile a STOMP e tali risultati sono apparsi coerenti con quelli di STOMP e PALM007. Altre sperimentazioni cliniche sull'Mpox condotte con tecovirimat erano in corso o completate da poco, ma i risultati di tali studi non erano ancora disponibili.

Gli esiti di tali dati emergenti dovevano essere riesaminati, tenendo conto di tutti i dati disponibili, per determinare se vi fosse un impatto sul rapporto rischi/benefici di Tecovirimat SIGA nelle indicazioni autorizzate.

Il 23 luglio 2025 la Commissione europea ha pertanto avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e ha chiesto al CHMP di valutare l'impatto dei timori di cui sopra sul rapporto rischi/benefici di Tecovirimat SIGA nonché di formulare una raccomandazione sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

Riassunto generale della valutazione scientifica

Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio non era possibile fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza di tecovirimat in condizioni d'uso normali, in quanto le indicazioni per cui era stato autorizzato erano riscontrate troppo raramente e la raccolta di tali informazioni sarebbe stata contraria ai principi di etica medica generalmente accettati. L'autorizzazione si era basata quindi prevalentemente su studi non clinici (su animali), supportati da studi di farmacocinetica (PK) umana e di sicurezza. I benefici di Tecovirimat SIGA negli esseri umani sono stati previsti da studi su modelli animali di malattie da orthopoxvirus. Questi studi, combinati con il meccanismo d'azione di tecovirimat, valutazioni farmacologiche in vitro che dimostrano l'attività antivirale nei confronti di diversi orthopoxvirus e l'obiettivo farmacologico altamente conservato, hanno fornito le basi per l'inclusione delle quattro indicazioni. Gli studi non clinici hanno dimostrato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza, una riduzione del carico di lesioni e una diminuzione della viremia grazie al trattamento con tecovirimat. I modelli letali di primati non umani (*non-human primate*, NHP), originariamente sviluppati per imitare il vaiolo negli esseri umani con una potenza che permettesse di valutare la mortalità, hanno dimostrato efficacia anche dopo lo sviluppo delle lesioni. Tali dati indicavano tuttavia che tecovirimat dovrebbe essere usato il prima possibile dopo la diagnosi, conformemente alle raccomandazioni ufficiali.

Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di tecovirimat nelle sue indicazioni autorizzate, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato imposto l'obbligo specifico di fornire aggiornamenti annuali su eventuali nuove informazioni correlate. Nel

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/>

presente riesame, il CHMP ha preso in considerazione tutti i dati disponibili, compresi quelli derivanti da sperimentazioni controllate randomizzate (*randomised controlled trials*, RCT) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), programmi di accesso (CAR e CDC), uno studio osservazionale (MOSAIC), dati farmacocinetici, dati preclinici di efficacia (in vitro e in vivo, compresi i nuovi risultati provvisori di un challenge con MPXV clade II endovenoso in NHP) e dalla letteratura. Erano disponibili dati completi tratti da PALM007 e dati ragionevolmente completi tratti da STOMP. Pertanto, sebbene i dati completi non fossero disponibili per tutte le sperimentazioni, alla luce dei risultati disponibili si ritiene improbabile che i dati futuri e finali delle RCT possano modificare le conclusioni della valutazione. Il CHMP ha inoltre preso in considerazione i pareri espressi dal gruppo consultivo scientifico (*Scientific Advisory Group*, SAG) sui vaccini e le terapie per le malattie infettive.

Tutte le RCT avevano un disegno sperimentale simile, generalmente in doppio cieco e controllato verso placebo, basato sul protocollo di base dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS). Non erano disponibili all'epoca dati sull'esito derivanti dai bracci in aperto delle sperimentazioni che includevano pazienti a rischio più elevato. PALM007 ha reclutato un numero simile di pazienti ricoverati di sesso maschile e femminile con un'età mediana di 11 anni, con Mpox clade I. Le altre tre sperimentazioni hanno reclutato prevalentemente pazienti maschi adulti con Mpox clade II, il che riflette complessivamente i modelli epidemici del 2022 di trasmissione prevalentemente sessuale tra uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini. La maggior parte dei pazienti aveva una malattia in stadio avanzato al momento dell'inizio del trattamento della sperimentazione (il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi all'inizio del trattamento era di 6 giorni in PALM007, di 8 giorni in STOMP, di 9 giorni in UNITY e di 7 giorni in PLATINO-UK).

Nel complesso, non vi sono state differenze significative tra i bracci tecovirimat e placebo delle RCT in termini di risoluzione delle lesioni e di altri endpoint quali mortalità, esiti virologici e dolore/uso di analgesici. In alcune RCT sono state osservate tendenze positive a favore del trattamento con tecovirimat rispetto al placebo, come la risoluzione anticipata delle lesioni nei pazienti con più di 100 lesioni al basale o quando il trattamento è stato iniziato entro 4 giorni dall'insorgenza dei sintomi in PALM007. Tuttavia, questi risultati sono stati ricavati da analisi di sensibilità post-hoc e non erano statisticamente significativi. È inoltre importante riconoscere i limiti metodologici delle RCT, come il controllo limitato sull'individuazione dell'insorgenza dei sintomi e la determinazione della risoluzione clinica.

I pazienti immunocompromessi sono considerati a maggior rischio di un decorso virale grave o prolungato e pertanto hanno maggiori probabilità di necessitare di un trattamento antivirale. Tuttavia, dati provenienti da studi sugli animali suggeriscono che tecovirimat possa avere un'efficacia ridotta in pazienti immunocompromessi, mentre i dati provenienti dai bracci in aperto degli studi non sono ancora disponibili. Inoltre, sono emerse mutazioni di resistenza nei pazienti sottoposti a trattamento prolungato con tecovirimat per l'Mpox, in particolare in quelli immunocompromessi. Sebbene i dati attuali suggeriscano che il rischio assoluto rimanga basso, la potenziale pressione selettiva evitabile giustifica il riconoscimento nel contesto di una prescrizione ripetuta o non necessaria. Sebbene si riferiscano all'Mpox, questi risultati sono considerati di potenziale rilevanza in generale per l'uso di tecovirimat nel trattamento delle infezioni da orthopoxvirus e le informazioni sul prodotto sono state aggiornate di conseguenza.

Nelle quattro RCT l'incidenza degli eventi avversi emergenti dal trattamento è stata sostanzialmente simile tra i gruppi trattati con tecovirimat e quelli trattati con placebo. Gli eventi avversi gravi sono stati poco frequenti e generalmente equilibrati tra i bracci di trattamento. Nonostante le limitazioni nella raccolta di alcuni di questi dati sulla sicurezza (ad esempio, la correlazione non è stata valutata o comunicata, i dati sulla sicurezza non sono stati forniti in base a sottogruppi demografici), i dati disponibili forniscono un profilo di sicurezza sostanzialmente rassicurante per tecovirimat nel trattamento dell'Mpox in diversi contesti clinici, senza che siano stati individuati nuovi segnali di

sicurezza. La sicurezza di tecovirimat nei sottogruppi con caratteristiche demografiche/cliniche associate a un decorso più grave della malattia è caratterizzata con minore previsione.

Rapporto rischi/benefici nell'Mpox

Considerando che tecovirimat dovrebbe bloccare la diffusione del virus, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostiene che, per vedere un effetto, il trattamento debba essere iniziato al momento del o prima del picco di viremia. In base ai criteri di inclusione, la maggior parte dei pazienti esaminati nelle sperimentazioni presentava lesioni attive che suggerivano che il picco di carica virale fosse passato. Tecovirimat è stato somministrato in media 6-9 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi segnalati.

A sostegno di questa ipotesi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha effettuato analisi longitudinali post-hoc della conta delle lesioni in PALM007, che hanno dimostrato un conteggio delle lesioni virtualmente inferiore in modo statisticamente significativo per il braccio tecovirimat rispetto al braccio placebo, in particolare per i pazienti trattati ≤ 4 giorni e 5 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e per i pazienti con conta delle lesioni al basale ≥ 100 . Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di specificare nel paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) che, per il trattamento dell'Mpox, tecovirimat deve essere somministrato il prima possibile e comunque entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Tuttavia, sebbene tali risultati suggeriscano effetti positivi, sono esplorativi e tali sottogruppi non sono stati prespecificati. Inoltre, questi risultati non sono stati corroborati nelle altre sperimentazioni. Nella maggior parte delle sperimentazioni il numero di pazienti trattati precocemente dopo l'insorgenza dei sintomi è stato troppo esiguo per poter trarre conclusioni su eventuali tendenze verso un esito migliore in caso di trattamento più precoce. Inoltre, nelle sperimentazioni si osserva una certa incertezza per quanto riguarda la definizione di insorgenza dei sintomi e l'accuratezza della valutazione delle lesioni auto-dichiarate, il che indebolisce le analisi dei sottogruppi.

I risultati del nuovo studio NHP non letale 25-06 condotto su un nuovo modello utilizzando l'MPXV clade II caratterizzato da bassa mortalità (<1 %) e malattia lesionale, che riflette meglio il fenotipo dell'Mpox umano, hanno dimostrato che gli effetti antivirali di tecovirimat dipendevano fortemente dal momento della somministrazione. La maggior parte dei benefici è stata ottenuta quando il trattamento è stato avviato prima della comparsa delle lesioni. L'attività antivirale più pronunciata, misurata dalla soppressione delle lesioni progressive, dalla formazione massima totale di lesioni e dalle cariche virali, si è verificata quando il trattamento è stato avviato il giorno 2, prima della comparsa delle lesioni. Lo studio SR10-0037F, che ha corroborato l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, ha mostrato un calo dell'efficacia quando il trattamento è stato iniziato negli NHP il sesto giorno dopo il challenge endovenoso con MPXV. Pertanto, il CHMP ha convenuto che i dati non clinici indicano che la tempistica del trattamento con tecovirimat può essere critica. Tuttavia, negli studi non clinici, il trattamento è stato somministrato in determinati punti temporali dopo il challenge endovenoso, piuttosto che dopo l'insorgenza dei sintomi. D'altra parte, come rilevato anche dal SAG, la datazione dell'infezione negli esseri umani è complicata. Inoltre, non esistono dati sulla correlazione temporale tra esposizione endovenosa e infezione della superficie mucosale. Pertanto, pur essendo informativi, tali dati non sono sufficienti a definire una finestra terapeutica per la somministrazione di tecovirimat nel trattamento dell'Mpox, tenuto conto dei risultati clinici disponibili.

Inoltre, il CHMP e il SAG hanno convenuto che il picco di viremia nell'Mpox tende a verificarsi precocemente ed è generalmente già passato al momento dell'insorgenza delle lesioni. Tuttavia, poiché la replicazione virale dell'Mpox avviene per lo più sulla superficie mucosale (almeno per il clade IIb), la viremia non è il marcatore più affidabile per l'insorgenza o la progressione delle lesioni da Mpox, come segnalato dal SAG e accettato dal CHMP.

Pertanto, sebbene il CHMP abbia ritenuto plausibile che i motivi per cui tecovirimat non dimostra efficacia nel trattamento dell'Mpox nelle RCT possano essere il disegno e le condizioni di trattamento (nello specifico la tempistica di inizio di tecovirimat), le prove attualmente disponibili non sono sufficienti a stabilire l'efficacia di tecovirimat somministrato in un punto temporale precedente o a individuare quale potrebbe essere la finestra terapeutica corretta (a condizione che ve ne sia una). Il SAG ha inoltre ritenuto che non sia possibile definire una finestra di trattamento adeguata per il trattamento con tecovirimat dell'Mpox sulla base dei dati clinici attualmente disponibili.

Il CHMP e il SAG hanno inoltre osservato che, sebbene una maggiore sensibilizzazione del pubblico (ad esempio attraverso il coinvolgimento della comunità) possa accelerare l'inizio del trattamento, l'avvio del trattamento entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi non è per lo più fattibile nelle sperimentazioni cliniche e rimarrebbe problematico nella pratica clinica, in quanto attualmente non esistono analisi decentrate standard per la diagnosi rapida.

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Tecovirimat SIGA non era più favorevole nell'indicazione Mpox.

Rapporto rischi/benefici nelle altre indicazioni terapeutiche

Le dinamiche virali e il decorso della malattia da virus del vaiolo, vaiolo bovino e virus vaccino sono diversi dall'Mpox, nonostante le loro analogie strutturali. Pertanto, i risultati di efficacia delle RCT sull'Mpox non sono considerati di rilevanza diretta per la dimostrazione dell'efficacia di tecovirimat nelle altre tre indicazioni autorizzate. Nel complesso, in assenza di dati negativi sull'efficacia clinica, attualmente disponibili per l'Mpox, i dati in vitro e su animali che hanno corroborato l'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio nelle indicazioni relative a virus del vaiolo, del vaiolo bovino e virus vaccino sono ancora considerati pertinenti e dovrebbero essere predittivi dell'efficacia di tecovirimat nel trattamento di questi virus negli esseri umani. Si osserva che attualmente gli studi clinici continuano a non essere possibili in queste indicazioni a causa dell'eradicazione (vaiolo) o dell'incidenza molto bassa (vaiolo bovino, virus vaccino). Inoltre, la tempistica precoce del trattamento negli studi sugli animali riflette uno scenario umano realistico per il vaiolo, in cui la diagnosi e il trattamento rapidi sono considerati prioritari.

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Tecovirimat SIGA rimane favorevole in queste indicazioni, subordinatamente a una rivalutazione annuale e a un rispetto soddisfacente degli obblighi specifici in vigore. L'esordio precoce del trattamento per tutti i virus è considerato importante e le attuali raccomandazioni generali nel paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di iniziare il trattamento il prima possibile sono considerate adeguate in assenza di dati clinici con questi virus, dato che la cinetica virale e il decorso clinico di questi virus non sono uguali a quelli del virus dell'Mpox umano.

Il CHMP ha ritenuto che fossero necessari chiarimenti minori nei paragrafi 4.2 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e gli errori tipografici sono stati corretti.

Conclusione

Nel complesso, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di Tecovirimat SIGA nel trattamento dell'Mpox non sia più favorevole. Non sono disponibili nuove informazioni significative sul rapporto rischi/benefici di Tecovirimat SIGA per il trattamento di adulti e bambini con peso corporeo di almeno 13 kg affetti da vaiolo, vaiolo bovino e complicanze dovute alla replicazione del virus vaccino dopo la vaccinazione contro il vaiolo. Pertanto, il comitato raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Parere del CHMP

Considerando che:

- il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha esaminato la procedura di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Tecovirimat SIGA (tecovirimat);
- il CHMP ha esaminato i dati disponibili delle sperimentazioni cliniche, tenendo conto di tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché dei pareri espressi dal gruppo scientifico consultivo sui vaccini e le terapie per le malattie infettive;
- il CHMP ha preso atto dei dati in vitro e degli studi su modelli animali di malattie da orthopoxvirus che prevedevano i benefici di Tecovirimat SIGA nell'uomo per l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale;
- nelle sperimentazioni cliniche randomizzate, il CHMP ha rilevato l'assenza di differenze significative tra i bracci tecovirimat e placebo in termini di risoluzione delle lesioni da Mpox e altri endpoint quali mortalità, esiti virologici e dolore. Il CHMP ha concluso che Tecovirimat SIGA manca di efficacia nelle condizioni studiate in queste sperimentazioni sull'Mpox;
- il CHMP ha ritenuto plausibile che ciò sia dovuto ai ritardi nella somministrazione del trattamento in queste sperimentazioni. Tuttavia, le prove attualmente disponibili non sono sufficienti a stabilire l'efficacia di tecovirimat nell'indicazione autorizzata per il trattamento dell'Mpox in qualsiasi finestra terapeutica;
- pertanto, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Tecovirimat SIGA non è favorevole nell'indicazione Mpox;
- il CHMP ha inoltre concluso che non sono disponibili nuove informazioni significative sul rapporto rischi/benefici di tecovirimat per il trattamento di adulti e bambini con peso corporeo di almeno 13 kg affetti da vaiolo, vaiolo bovino e complicanze dovute alla replicazione del virus vaccino dopo la vaccinazione contro il vaiolo. Tuttavia, le informazioni sullo sviluppo di resistenza all'Mpox, considerate potenzialmente pertinenti per l'uso in queste indicazioni, sono state aggiornate nelle informazioni sul prodotto.

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Tecovirimat SIGA rimanga favorevole, fatta salva la revisione delle condizioni concordate per l'autorizzazione all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Tecovirimat SIGA (tecovirimat).