

Anexo IV
Conclusões científicas

Conclusões científicas

No contexto da terceira reavaliação anual da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais para Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804), uma revisão preliminar dos dados disponíveis dos ensaios concluídos PALM007¹ e STOMP² de tecovirimat para o tratamento da varíola M (ou mpox, anteriormente conhecida como varíola dos macacos, sendo que o vírus que causa a varíola M continua a ser conhecido como vírus *Monkeypox*, VMPX) sugeriu que os estudos não cumpriam os respetivos parâmetros de avaliação primários ou secundários. Embora ainda não estivessem disponíveis conjuntos de dados completos, estas novas informações suscitaram preocupações quanto a uma possível falta de eficácia de Tecovirimat SIGA na indicação da varíola M. Além disso, não foi possível excluir preocupações semelhantes relativamente às outras indicações autorizadas.

Em 21 de julho de 2025, foram publicados resultados principais do ensaio UNITY que avaliou o tecovirimat, com um desenho de estudo semelhante ao do STOMP³, e que pareceram consistentes com os resultados dos estudos STOMP e do PALM007. Estavam em curso, ou haviam sido recentemente concluídos, outros ensaios clínicos de varíola M com tecovirimat, mas os resultados destes estudos ainda não estavam disponíveis.

As conclusões destes dados emergentes tiveram de ser revistas, tendo em conta todos os dados disponíveis, para determinar se havia impacto na relação risco-benefício de Tecovirimat SIGA nas indicações autorizadas.

Por conseguinte, em 23 de julho de 2025, a CE desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação risco-benefício de Tecovirimat SIGA e emitisse uma recomendação sobre se a Autorização de Introdução no Mercado relevante deveria ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Resumo da avaliação científica

No momento da autorização de introdução no mercado, não era possível fornecer dados exaustivos sobre a eficácia e a segurança do tecovirimat em condições de utilização normais, uma vez que as indicações para as quais o medicamento foi autorizado eram demasiado raras e a recolha dessas informações teria sido contrária aos princípios de ética médica geralmente aceites. Por conseguinte, a autorização baseou-se sobretudo em estudos não clínicos (em animais), apoiados por estudos farmacocinéticos (FC) e de segurança em humanos. Os benefícios de Tecovirimat SIGA em humanos foram previstos a partir de estudos em modelos animais de doenças por ortopoxvírus. Estes estudos, juntamente com o mecanismo de ação do tecovirimat, avaliações farmacológicas *in vitro* que demonstram a atividade antiviral contra vários ortopoxvírus e o alvo terapêutico altamente conservado, constituíram a base para a inclusão das quatro indicações. Os estudos não clínicos demonstraram benefícios significativos de sobrevivência, de redução da carga de lesões e de redução da viremia com o tratamento com tecovirimat. Os modelos letais em primatas não-humanos (PNH), originalmente desenvolvidos para simular a varíola em humanos e orientados para a mortalidade, demonstraram eficácia mesmo após o aparecimento das lesões. No entanto, estes dados indicaram que o tecovirimat deve ser utilizado o mais rapidamente possível após o diagnóstico, em conformidade com as recomendações oficiais.

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/>

A fim de assegurar uma monitorização adequada da segurança e da eficácia do tecovirimat nas suas indicações autorizadas, foi exigida ao titular da autorização de introdução no mercado (titular da AIM) a obrigação específica de fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relacionadas. Na presente revisão, o CHMP considerou todos os dados disponíveis, incluindo de ensaios controlados e aleatorizados (ECA) (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), programas de acesso (CAR e CDC) e um estudo observacional (MOSAIC), dados farmacocinéticos, dados de eficácia pré-clínica (in vitro e in vivo, incluindo novos resultados intercalares de um desafio intravenoso com a variante clade II do VMPX em PNH) e dados da literatura. Estavam disponíveis dados completos do ensaio PALM007 e dados razoavelmente completos do ensaio STOMP. Por conseguinte, embora não estivessem disponíveis dados completos de todos os ensaios, tendo em conta os resultados disponíveis, considera-se improvável que os dados futuros e finais dos ECA alterem as conclusões da avaliação. O CHMP também teve em consideração as opiniões expressas pelo grupo consultivo científico (SAG) sobre vacinas e terapêuticas para doenças infecciosas.

Todos os ECA seguiam um desenho geral de ensaio com dupla ocultação e controlado por placebo semelhante, com base no protocolo geral da Organização Mundial da Saúde (OMS). Até à data, não estavam disponíveis dados de resultados dos braços sem ocultação dos ensaios que incluíram doentes de risco mais elevado. O ensaio PALM007 recrutou um número semelhante de doentes hospitalizados do sexo masculino e feminino com uma idade mediana de 11 anos, com a variante clade I da varíola M. Os outros três ensaios recrutaram maioritariamente doentes adultos do sexo masculino com a variante clade II da varíola M, refletindo, de um modo geral, os padrões do surto de 2022 caracterizado principalmente pela transmissão sexual entre homens que têm sexo com homens. A maioria dos doentes encontrava-se num estado avançado de doença aquando do início do tratamento do ensaio (o tempo mediano desde o início dos sintomas até ao início do tratamento foi de 6 dias no PALM007, 8 dias no STOMP, 9 dias no UNITY e 7 dias no PLATINA-UK).

Globalmente, não se verificaram diferenças significativas entre os braços do tecovirimat e do placebo nos ECA, no que se refere à resolução das lesões e a outros parâmetros de avaliação final, como a mortalidade, os resultados virológicos e a dor/utilização de analgesia. Foram observadas tendências positivas que favorecem o tratamento com tecovirimat em comparação com o placebo em alguns dos ECA, tais como a resolução mais precoce das lesões em doentes com mais de 100 lesões no início do estudo ou quando o tratamento tinha sido iniciado nos primeiros 4 dias após o início dos sintomas no ensaio PALM007. No entanto, estes resultados foram obtidos a partir de análises de sensibilidade post hoc e não foram estatisticamente significativos. É igualmente importante reconhecer as limitações metodológicas dos ECA, tais como o controlo limitado sobre a identificação do início dos sintomas e a determinação da resolução clínica.

Considera-se que os doentes imunocomprometidos são os que apresentam maior risco de evolução viral grave ou prolongada e, por conseguinte, os que têm maior probabilidade de necessitar de tratamento antiviral. No entanto, existem dados de estudos em animais que sugerem que o tecovirimat pode ter uma eficácia reduzida em doentes imunocomprometidos, mas ainda não estão disponíveis dados dos braços sem ocultação dos estudos. Além disso, surgiram mutações de resistência em doentes que receberam tratamento prolongado com tecovirimat para a varíola M, especialmente em doentes imunocomprometidos. Embora os dados atuais sugiram que o risco absoluto continua a ser baixo, uma potencial pressão seletiva evitável justifica que esta situação seja reconhecida no contexto de uma prescrição repetida ou desnecessária. Embora estes resultados estejam relacionados com a varíola M, são considerados potencialmente relevantes para a utilização do tecovirimat no tratamento de infeções por ortopoxvírus, e a informação do medicamento está atualizada em conformidade.

Nos quatro ECA, a incidência de acontecimentos adversos emergentes do tratamento foi, de forma geral, semelhante entre os grupos do tecovirimat e do placebo. Os acontecimentos adversos graves foram pouco frequentes e, de um modo geral, equilibrados entre os braços de tratamento. Apesar das

limitações na recolha de alguns destes dados de segurança (p. ex., não foi avaliada ou notificada a existência de relação, não foram fornecidos dados de segurança por subgrupos demográficos), os dados disponíveis determinam um perfil de segurança globalmente positivo para o tecovirimat no tratamento da varíola M em diversos contextos clínicos, não tendo sido identificados novos sinais de segurança. A segurança do tecovirimat em subgrupos com características demográficas/clínicas associadas a um curso de doença mais grave está menos bem caracterizada.

Relação benefício-risco na varíola M

Considerando que se espera que o tecovirimat bloqueie a disseminação do vírus, o titular da AIM argumenta que, para que seja observado um efeito, o tratamento deve ser iniciado durante o pico de viremia ou antes. Devido aos critérios de inclusão, a maioria dos doentes dos ensaios apresentava lesões ativas que sugeriam que o pico de carga viral já havia passado. O tecovirimat foi administrado, em média, 6-9 dias após a data comunicada de início dos sintomas.

Para confirmar esta hipótese, o titular da AIM realizou análises post hoc longitudinais de contagem de lesões no ensaio PALM007, que demonstraram contagens de lesões inferiores, estatisticamente significativas em termos nominais, no braço do tecovirimat em comparação com o braço do placebo, em especial nos doentes tratados ≤ 4 dias e 5 dias após o início dos sintomas e nos doentes com contagens de lesões ≥ 100 no início do estudo. O titular da AIM propôs especificar na secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) que, para o tratamento da varíola M, o tecovirimat deve ser administrado o mais cedo possível e, no máximo, 5 dias após o início dos sintomas. No entanto, embora sugiram efeitos positivos, estes resultados são exploratórios e os referidos subgrupos não foram predeterminados. Além disso, estas conclusões não foram corroboradas nos outros ensaios. Na maioria dos ensaios, o número reduzido de doentes tratados precocemente após o início dos sintomas foi demasiado pequeno para permitir tirar conclusões sobre uma eventual tendência para um melhor resultado com um tratamento mais precoce. Além disso, observa-se alguma incerteza nos ensaios no que diz respeito à definição de início de sintomas e ao rigor da avaliação das lesões efetuada pelos próprios doentes, o que enfraquece as análises de subgrupos.

Os resultados do novo estudo não letal em PNH 25-06 realizado num novo modelo utilizando a variante clade II do VMPX, caracterizada por uma baixa mortalidade ($<1\%$) e doença com lesões e que reflete melhor o fenótipo da varíola M humana, mostraram que os efeitos antivirais do tecovirimat eram fortemente dependentes do momento da administração. A maioria dos benefícios foi alcançada quando o tratamento foi iniciado antes do aparecimento de lesões. A atividade antiviral mais acentuada, medida pela supressão de lesões progressivas, pela formação total máxima de lesões e pelas cargas virais, ocorreu quando o tratamento foi iniciado no dia 2, antes do aparecimento de lesões. O estudo SR10-0037F, que suportou a Autorização de Introdução no Mercado inicial, tinha demonstrado uma diminuição da eficácia quando o tratamento era iniciado em PNH no sexto dia após exposição intravenosa ao VMPX. Por conseguinte, o CHMP concordou que os dados não clínicos indicam que o momento do tratamento com tecovirimat pode ser crítico. No entanto, nos estudos não clínicos, o tratamento foi administrado em momentos determinados após o desafio intravenoso e não após o início dos sintomas. Por outro lado, tal como foi igualmente referido pelo SAG, é complicado estabelecer uma data de infeção em humanos. Além disso, não existem dados sobre a correlação temporal entre a exposição intravenosa e a infeção na superfície das mucosas. Por conseguinte, embora informativos, estes dados são insuficientes para definir uma janela terapêutica para a administração do tecovirimat para o tratamento da varíola M, tendo em conta os resultados clínicos disponíveis.

Além disso, o CHMP e o SAG concordaram que o pico de viremia da varíola M tende a ocorrer numa fase precoce e geralmente já passou aquando do aparecimento das lesões. No entanto, uma vez que a replicação do vírus da varíola M se localiza principalmente na superfície das mucosas (pelo menos para

a variante clade IIB), a viremia não é o marcador mais fiável para o aparecimento ou progressão das lesões da varíola M, conforme assinalado pelo SAG e com o acordo do CHMP.

Por conseguinte, embora o CHMP tenha considerado plausível que a razão para o tecovirimat não demonstrar eficácia no tratamento da varíola M nos ECA possa estar relacionada com o desenho dos estudos e as condições de tratamento (especificamente o momento em que o tecovirimat foi iniciado), as evidências atualmente disponíveis são insuficientes para estabelecer a eficácia do tecovirimat administrado num momento mais precoce, ou para identificar qual poderá ser a janela terapêutica correta (assumindo que exista). O SAG considerou igualmente que não é possível definir uma janela terapêutica adequada para o tratamento da varíola M com tecovirimat com base nos dados clínicos atualmente disponíveis.

O CHMP e o SAG observaram igualmente que, embora o aumento da sensibilização do público (p. ex., através do envolvimento da comunidade) pudesse acelerar o início do tratamento, começar o tratamento nos 5 dias após o início dos sintomas não terá sido, na maioria dos casos, viável nos ensaios clínicos e continuaria a ser difícil na prática clínica, uma vez que não existe atualmente nenhum teste de diagnóstico rápido padronizado.

O CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Tecovirimat SIGA deixou de ser favorável na indicação varíola M.

Relação benefício-risco nas outras indicações

A dinâmica viral e a evolução da doença no caso da varíola, da varíola bovina e do vírus vaccinia são diferentes das da varíola M, apesar das suas semelhanças estruturais. Por conseguinte, os resultados de eficácia dos ECA na varíola M não são considerados como tendo uma relevância direta para a demonstração da eficácia do tecovirimat nas outras três indicações autorizadas. Globalmente, na ausência de dados negativos de eficácia clínica, como estão atualmente disponíveis para a varíola M, os dados in vitro e os dados em animais que suportaram a autorização de introdução no mercado inicial nas indicações de varíola, varíola bovina e vírus vaccinia continuam a ser considerados relevantes e devem ser preditivos da eficácia do tecovirimat no tratamento destes vírus em humanos. Observa-se que, atualmente, continua a não ser possível realizar estudos clínicos nestas indicações devido à erradicação (varíola) ou pelo facto de as incidências serem muito baixas (varíola bovina, vaccinia). Além disso, o tratamento precoce nos estudos em animais reflete um cenário humano realista para a varíola, no qual é priorizado o diagnóstico rápido e o tratamento.

O CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Tecovirimat SIGA permanece favorável nestas indicações, sob reserva de uma reavaliação anual e do cumprimento satisfatório das obrigações específicas em vigor. Para todos os vírus, o início precoce do tratamento é considerado importante e as recomendações gerais da secção 4.2 do RCM, de iniciar o tratamento o mais rapidamente possível, são consideradas adequadas na ausência de dados clínicos com estes vírus, uma vez que a cinética viral e a evolução clínica destes vírus não são idênticas às do vírus da varíola M humana.

O CHMP considerou que eram necessários esclarecimentos menores nas secções 4.2 e 5.1 do RCM e foram corrigidos erros tipográficos.

Conclusão

Globalmente, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Tecovirimat SIGA no tratamento da varíola M deixou de ser favorável. Não foram disponibilizadas novas informações significativas sobre a relação benefício-risco de Tecovirimat SIGA para o tratamento de adultos e crianças com pelo menos 13 kg de peso corporal com varíola, varíola bovina e complicações devido à replicação do vírus vaccinia após a vacinação contra a varíola. Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado.

Parecer do CHMP

Considerando que,

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativo a Tecovirimat SIGA (tecovirimat).
- O CHMP reviu os dados disponíveis de ensaios clínicos, tendo em consideração todos os dados disponíveis submetidos pelo titular da AIM, bem como as opiniões expressas pelo grupo consultivo científico sobre vacinas e terapêuticas para doenças infecciosas.
- O CHMP considerou os dados de estudos in vitro e modelos animais de doenças por ortopoxvírus que previam os benefícios de Tecovirimat SIGA em humanos para a autorização de introdução no mercado inicial.
- Em todos os ensaios clínicos aleatorizados, o CHMP observou uma ausência de diferenças significativas entre os braços do tecovirimat e do placebo no que se refere à resolução das lesões de varíola M e outros parâmetros de avaliação final, como a mortalidade, os resultados virológicos e a dor. O CHMP concluiu que Tecovirimat SIGA carece de eficácia nas condições estudadas nestes ensaios de varíola M.
- O CHMP considerou plausível que isto se deva ao atraso na administração do tratamento nestes ensaios. No entanto, as evidências atualmente disponíveis são insuficientes para estabelecer a eficácia do tecovirimat na indicação autorizada para o tratamento da varíola M em qualquer janela terapêutica.
- Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Tecovirimat SIGA não é favorável na indicação da varíola M.
- O CHMP concluiu igualmente que não foram disponibilizadas novas informações significativas sobre a relação benefício-risco do tecovirimat para o tratamento de adultos e crianças com pelo menos 13 kg de peso corporal com varíola, varíola bovina e complicações devido à replicação do vírus vaccinia após a vacinação contra a varíola. No entanto, a informação sobre o desenvolvimento de resistência com a varíola M, consideradas potencialmente relevantes para a utilização nestas indicações, está atualizada na informação do medicamento.

Face ao acima exposto, o Comité considera que a relação benefício-risco de Tecovirimat SIGA permanece favorável, sob reserva da revisão das condições acordadas para a Autorização de Introdução no Mercado e tendo em consideração as alterações acordadas à informação do medicamento.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado de Tecovirimat SIGA (tecovirimat).