

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În contextul celei de-a treia reevaluări anuale a autorizației de punere pe piață în circumstanțe excepționale pentru Tecovirimat SIGA (EMA/S/0000248804), o analiză preliminară a datelor disponibile din studiile finalizate PALM007¹ și STOMP² cu privire la tecovirimat pentru tratamentul variolei maimuței [*mpox* în engleză, denumită anterior *monkeypox* în engleză, în timp ce virusul care cauzează *mpox* se numește în continuare virusul variolei maimuței (*Monkeypox virus* – MPXV)] a sugerat că studiile nu au îndeplinit criteriile de evaluare principale sau secundare. Deși nu erau încă disponibile seturi complete de date, aceste noi informații au generat îngrijorări cu privire la o posibilă lipsă de eficacitate a Tecovirimat SIGA în indicația de tratament al variolei maimuței. În plus, nu s-au putut exclude îngrijorări similare cu privire la celelalte indicații autorizate.

La 21 iulie 2025 s-au publicat rezultatele preliminare ale studiului UNITY de evaluare a tecovirimatului, cu un proiect de studiu similar celui utilizat în studiul STOMP³. Acestea au fost în concordanță cu rezultatele studiilor STOMP și PALM007. Alte studii clinice care au cercetat tratamentul cu tecovirimat în variola maimuței erau în desfășurare sau finalizate recent, dar nu erau încă disponibile rezultate din aceste studii.

Constatările rezultate din aceste date recente au necesitat o revizuire, luând în considerare toate datele disponibile, pentru a determina dacă există un impact asupra raportului beneficiu-risc pentru Tecovirimat SIGA în indicațiile autorizate.

Prin urmare, la 23 iulie 2025, CE a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Tecovirimat SIGA și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația de punere pe piață relevantă trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată.

Rezumat general al evaluării științifice

La momentul autorizării punerii pe piață, nu au putut fi furnizate date cuprinzătoare privind eficacitatea și siguranța tecovirimatului în condiții normale de utilizare, întrucât indicațiile pentru care a fost autorizat erau întâlnite prea rar, iar culegerea acestor date ar fi fost contrară principiilor general acceptate ale eticii medicale. Prin urmare, autorizația s-a bazat în principal pe studii non-clinice la animale, susținute de studii de farmacocinetică (PK) populațională și de date de siguranță. Beneficiile Tecovirimat SIGA la oameni au fost estimate pe baza studiilor efectuate pe modele animale de boală cauzată de virusuri din genul *Orthopoxvirus*. Aceste studii, combinate cu mecanismul de acțiune al tecovirimatului, evaluările de farmacologie *in vitro* care demonstrează activitatea antivirală împotriva mai multor virusuri din genul *Orthopoxvirus* și gradul înalt de conservare au oferit baza pentru includerea celor patru indicații. Studiile non-clinice au demonstrat un beneficiu semnificativ pentru supraviețuire, reducerea „încărcăturii” lezionale și scăderea viremiei în asociere cu tratamentul cu tecovirimat. Modelele letale la primate non-umane (NHP), dezvoltate inițial pentru a reproduce variola la om și concepute pentru evaluarea mortalității, au demonstrat eficacitate chiar și după apariția leziunilor. Aceste date au indicat însă că tecovirimatul trebuie utilizat cât mai repede după diagnostic, conform recomandărilor oficiale.

Pentru a asigura monitorizarea adecvată a siguranței și eficacității tecovirimatului în indicațiile sale autorizate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a fost obligat să furnizeze actualizări anuale cu privire la orice informații noi referitoare la acest medicament. În prezenta reevaluare, CHMP

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 luat în considerare toate datele disponibile, și anume din studii clinice intervenționale randomizate și controlate (PALM007, STOMP, UNITY, PLATINUM UK), programe de acces (CAR și CDC) și un studiu observațional (MOSAIC), date farmacocinetice, date preclinice de eficacitate (*in vitro* și *in vivo*, inclusiv rezultate intermediare recente dintr-un model de provocare intravenoasă cu MPXV, clada II, la primat non-umane) și literatura de specialitate. Au fost disponibile date complete din PALM007 și date rezonabil de complete din STOMP. Prin urmare, deși nu au fost disponibile date complete din toate studiile, având în vedere rezultatele disponibile, se consideră puțin probabil ca datele viitoare și finale din studiile clinice intervenționale randomizate și controlate să schimbe concluziile evaluării. De asemenea, CHMP a luat în considerare opiniile exprimate de Grupul științific consultativ în materie de vaccinuri și terapii pentru boli infecțioase [*Scientific Advisory Group (SAG) on Vaccines and Therapies for Infectious Diseases*].

Toate studiile clinice intervenționale randomizate și controlate au avut un proiect general similar de studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, bazat pe protocolul de bază al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Până în prezent nu au fost disponibile date privind rezultatele din brațele deschise ale studiilor care au inclus pacienți cu risc mai mare. PALM007 a recrutat un număr similar de pacienți spitalizați de sex masculin și feminin cu vârsta mediană de 11 ani, cu variola maimuței cu clada I. Celelalte trei studii au recrutat, în principal, pacienți adulți de sex masculin cu variola maimuței cu clada II, care, în general, reflectă modelele din 2022 ale focarelor de transmitere cu precădere sexuală, între bărbați care întrețin raporturi sexuale cu alți bărbați. Majoritatea pacienților se aflau într-un stadiu avansat al bolii la inițierea tratamentului în studiu (timpul median de la debutul simptomelor până la inițierea tratamentului a fost de 6 zile în PALM007, 8 zile în STOMP, 9 zile în UNITY și 7 zile în PLATINUM UK).

În general nu au existat diferențe semnificative între brațele de tratament cu tecovirimat și placebo în studiile clinice intervenționale randomizate și controlate în ceea ce privește remiterea leziunilor și alte criterii de evaluare, de exemplu mortalitatea, parametrii virologici și durerea/utilizarea de analgezice. S-au observat tendințe pozitive în favoarea tratamentului cu tecovirimat, față de placebo, în unele studii clinice intervenționale randomizate și controlate, de exemplu remiterea mai rapidă a leziunilor la pacienții cu peste 100 de leziuni la momentul inițial sau la cei la care tratamentul a fost inițiat în decurs de 4 zile de la debutul simptomelor, în studiul PALM007. Aceste rezultate au fost însă obținute din analize de sensibilitate post-hoc și nu au fost semnificative statistic. De asemenea, trebuie recunoscute limitările metodologice ale studiilor clinice intervenționale randomizate și controlate, de exemplu controlul limitat asupra momentului debutului simptomelor și asupra evaluării rezoluției clinice.

Pacienții imunocompromiși prezintă cel mai mare risc de forme severe sau prelungite de boală virală, fiind deci cei mai susceptibili să aibă nevoie de tratament antiviral. Cu toate acestea, există date din studiile pe animale care sugerează că tecovirimatul ar putea prezenta o eficacitate redusă la pacienții imunocompromiși, în timp ce datele din brațele deschise ale studiilor nu sunt încă disponibile. În plus, s-au identificat mutații de rezistență la pacienții tratați prelungit cu tecovirimat pentru variola maimuței, în special la pacienții imunocompromiși. Deși datele actuale sugerează că riscul absolut rămâne mic, potențialul de apariție a unei presiuni selective care poate fi evitată impune recunoașterea în contextul prescrierii repetate sau inutile. Deși aceste constatări se referă la variola maimuței, ele sunt considerate potențial relevante în general pentru utilizarea tecovirimatului în tratamentul infecțiilor cu virusuri din genul *Orthopoxvirus*, iar informațiile referitoare la produs sunt actualizate în consecință.

În cele patru studii clinice intervenționale randomizate și controlate, incidența evenimentelor adverse determinate de tratament a fost în linii mari similară între grupul tratat cu tecovirimat și cel tratat cu placebo. Evenimentele adverse grave au fost rare și, în general, au fost echilibrate între brațele de tratament. În pofida limitărilor privind culegerea unor date de siguranță (de exemplu, lipsa evaluării sau raportării corelațiilor și lipsa de date pentru anumite subgrupe demografice), datele disponibile

susțin un profil de siguranță în mare măsură favorabil pentru tecovirimat în tratamentul variolei maimuței, în diverse contexte clinice, fără identificarea unor noi semnale de siguranță. Siguranța tecovirimatului la subgrupele cu caracteristici demografice/clinice care sunt asociate cu o evoluție mai severă a bolii este mai puțin bine caracterizată.

Raportul beneficiu-risc în variola maimuței

Având în vedere că se preconizează că tecovirimatul va bloca diseminarea virusului, DAPP susține că, pentru a obține un efect terapeutic, tratamentul trebuie inițiat când se atinge viremia maximă sau înainte de acest moment. Conform criteriilor de includere, majoritatea pacienților din studii prezentau leziuni active care sugerau depășirea încărcăturii virale maxime. Tecovirimatul a fost administrat în medie la 6-9 zile după debutul simptomelor raportate.

În sprijinul acestei ipoteze, DAPP a efectuat analize post-hoc longitudinale ale numărului de leziuni în studiul PALM007, care au arătat o reducere semnificativă statistic a numărului de leziuni în brațul tratat cu tecovirimat față de cel tratat cu placebo, în special la pacienții tratați în primele 4-5 zile de la debutul simptomelor și la cei cu un număr inițial de cel puțin 100 de leziuni. Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus includerea unei precizări la pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), conform căreia, pentru tratamentul variolei maimuței, tecovirimatul trebuie administrat cât mai devreme și nu mai târziu de 5 zile de la debutul simptomelor. Cu toate acestea, deși aceste rezultate sugerează efecte pozitive, ele sunt exploratorii, iar aceste subgrupe nu au fost prespecificate. În plus, aceste constatări nu au fost coroborate în celelalte studii. În majoritatea studiilor, numărul pacienților cărora li s-a administrat tratament timpuriu după debutul simptomelor a fost prea mic pentru a se putea trage concluzii privind eventuale tendințe către rezultate mai bune în cazul inițierii tratamentului într-un stadiu mai precoce. În plus, se observă o anumită incertitudine în studiile clinice în ceea ce privește definirea debutului simptomelor și exactitatea evaluării autoraportate a leziunilor, ceea ce afectează analizele de subgrupă.

Rezultatele noului studiu neletal NHP 25-06, efectuat pe un model nou care utilizează clada II de MPXV, caracterizată printr-o mortalitate mică (<1 %) și o boală cu manifestări lezionale, reflectând mai fidel fenotipul uman al variolei maimuței, au arătat că efectele antivirale ale tecovirimatului au fost puternic dependente de momentul administrării. Majoritatea beneficiilor s-au obținut când tratamentul a fost inițiat înainte de apariția leziunilor. Cea mai pronunțată activitate antivirală, evaluată prin suprimarea progresiei leziunilor, reducerea numărului maxim total de leziuni și scăderea încărcăturii virale, s-a observat când tratamentul a fost inițiat în ziua 2, înainte de apariția leziunilor. Studiul SR10-0037F care a susținut autorizația inițială de punere pe piață a prezentat o scădere a eficacității la inițierea tratamentului la primat non-umane în a șasea zi după provocarea intravenoasă cu MPXV. Prin urmare, CHMP a concluzionat că datele non-clinice arată că momentul inițierii tratamentului cu tecovirimat poate fi esențial. În studiile non-clinice, tratamentul a fost însă administrat la anumite momente după provocarea intravenoasă, nu după debutul simptomelor. În schimb, după cum a remarcat și SAG, datarea infecției la om este complicată. În plus, nu există date privind corelația temporală între expunerea intravenoasă și infecția de la nivelul suprafeței mucoasei. Prin urmare, deși sunt informative, aceste date nu sunt suficiente pentru a defini o fereastră terapeutică pentru administrarea tecovirimatului în tratamentul variolei maimuței, având în vedere rezultatele clinice disponibile.

În plus, CHMP și SAG au fost de acord că viremia maximă în variola maimuței tinde să apară într-un stadiu incipient și, în general, dispare până la momentul apariției leziunilor. Având însă în vedere că replicarea virusului variolei maimuței are loc în principal la nivelul mucoaselor (cel puțin pentru clada IIb), viremia nu este cel mai fiabil marker pentru apariția sau progresia leziunilor, după cum a fost subliniat de SAG și confirmat de CHMP.

Prin urmare, deși CHMP a considerat plauzibil că lipsa demonstrării eficacității tecovirimatului în tratamentul variolei maimuței, în studiile clinice intervenționale randomizate și controlate, ar putea fi

explicată prin condițiile de proiectare și de administrare a tratamentului (în special momentul inițierii acestuia), dovezile disponibile în prezent sunt insuficiente pentru a stabili eficacitatea administrării mai precoce a tecovirimatului sau pentru a identifica fereastra terapeutică optimă, dacă există. SAG a mai considerat că, pe baza datelor clinice disponibile în prezent, nu se poate defini o fereastră de tratament adecvată pentru tratamentul variolei maimuței cu tecovirimat.

De asemenea, CHMP și SAG au remarcat că, deși sensibilizarea publicului (de exemplu, prin implicarea comunității) ar putea urgenta inițierea tratamentului, începerea tratamentului în decurs de 5 zile de la debutul simptomelor nu a fost în mare parte fezabilă în studiile clinice și ar rămâne dificilă în practica clinică fiindcă în prezent nu există niciun punct standard de testare medicală pentru diagnostic rapid.

CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Tecovirimat SIGA nu mai este favorabil în indicația privind variola maimuței.

Raportul beneficiu-risc în celelalte indicații

Dinamica virală și ciclurile bolii cauzate de variolă, variola bovină și virusul vaccinia sunt diferite de variola maimuței, în pofida similitudinilor structurale. Prin urmare, rezultatele privind eficacitatea provenite din studiile clinice intervenționale randomizate și controlate pentru variola maimuței nu sunt considerate relevante direct pentru demonstrarea eficacității tecovirimatului în celelalte trei indicații autorizate. În general, în lipsă de date negative privind eficacitatea clinică, astfel cum sunt disponibile în prezent pentru variola maimuței, datele *in vitro* și cele provenite de la animale care au stat la baza autorizației inițiale de punere pe piață pentru indicațiile privind variola, variola bovină și virusul vaccinia sunt considerate în continuare relevante și ar trebui să fie predictive pentru eficacitatea tecovirimatului în tratarea acestor virusuri la oameni. Se remarcă faptul că, în prezent, nu sunt posibile studii clinice pentru aceste indicații din cauza eradicării variolei sau a incidenței foarte mici a variolei bovine și a infecțiilor cu virusul vaccinia. Mai mult, calendarul precoce al tratamentului din studiile pe animale reflectă un scenariu realist pentru variolă la om, în care se dă prioritate diagnosticului și tratamentului rapid.

CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Tecovirimat SIGA rămâne favorabil în aceste indicații, sub rezerva reevaluării anuale și a respectării satisfăcătoare a obligațiilor specifice în vigoare. Debutul timpuriu al tratamentului pentru toate virusurile este considerat important, iar recomandarea generală actuală, din punctul 4.2 din RCP, de a iniția tratamentul cât mai repede, este considerată adecvată în lipsa datelor clinice pentru aceste virusuri, având în vedere că cinetica virală și evoluția clinică a acestora diferă de cele ale virusului variolei maimuței la om.

CHMP a considerat că erau necesare clarificări minore la punctele 4.2 și 5.1 din RCP, iar erorile tipografice au fost corectate.

Concluzie

În general, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Tecovirimat SIGA în tratamentul variolei maimuței nu mai este favorabil. Nu au fost disponibile date noi relevante privind raportul beneficiu-risc al tratamentului cu Tecovirimat SIGA la adulți și copii cu greutatea corporală de cel puțin 13 kg pentru tratamentul variolei, variolei bovine și al complicațiilor determinate de replicarea virusului vaccinia după vaccinare împotriva variolei. Prin urmare, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață.

Avizul CHMP

Întrucât:

- Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Tecovirimat SIGA (tecovirimat).

- CHMP a evaluat datele disponibile din studiile clinice, luând în considerare toate datele disponibile prezentate de DAPP, precum și opiniile exprimate de Grupul științific consultativ în materie de vaccinuri și terapii pentru boli infecțioase (*Scientific Advisory Group on Vaccines and Therapies for Infectious Diseases*).
- CHMP a luat notă de datele și studiile *in vitro* efectuate pe modele animale de boli cauzate de virusuri din genul *Orthopoxvirus*, care au anticipat beneficiile Tecovirimat SIGA la oameni pentru autorizația inițială de punere pe piață.
- În studiile clinice controlate randomizate, CHMP a remarcat absența unor diferențe semnificative între brațele de tratament cu tecovirimat și placebo în ceea ce privește remiterea leziunilor variolice și alte criterii de evaluare, de exemplu mortalitatea, parametrii virologici și severitatea durerii. CHMP a concluzionat că Tecovirimat SIGA nu a demonstrat eficacitate în condițiile evaluate în aceste studii asupra variolei maimuței.
- CHMP a considerat că această lipsă de eficacitate poate fi explicată de administrarea tardivă a tratamentului în aceste studii. Dovezile disponibile în prezent sunt însă insuficiente pentru a stabili eficacitatea tecovirimatului în indicația autorizată pentru tratamentul variolei maimuței în orice fereastră terapeutică.
- Prin urmare, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Tecovirimat SIGA nu este favorabil în indicația privind variola maimuței.
- CHMP a mai concluzionat că nu au fost disponibile date noi relevante privind raportul beneficiu-risc al tratamentului cu tecovirimat la adulți și copii cu greutatea corporală de cel puțin 13 kg pentru tratamentul variolei, variolei bovine și al complicațiilor determinate de replicarea virusului vaccinia după vaccinare împotriva variolei. Cu toate acestea, informațiile privind dezvoltarea rezistenței la variola maimuței, considerate potențial relevante pentru utilizarea în aceste indicații, sunt actualizate în informațiile referitoare la produs.

Având în vedere cele de mai sus, Comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Tecovirimat SIGA rămâne favorabil sub rezerva condiției convenite pentru autorizațiile de punere pe piață și ținând cont de modificările convenite care trebuie aduse informațiilor referitoare la produs.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Tecovirimat SIGA (tecovirimat).