



20 novembre 2020

N° de dossier : HC6-024-E244947

N° de contrôle : 244947

N° de document : 1612721

AUTORISATION AU TITRE DE L'ARRÊTÉ D'URGENCE – CONDITIONS

Conformément à l'article 10 de l'*Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19*, les conditions suivantes sont imposées à l'autorisation délivrée pour le bamlanivimab (LY3819253, LY-COV555) :

CLINIQUE :

1. Fournir les résultats, si et quand ils seront disponibles, de **BLAZE-2** – une étude randomisée de phase 3, à double insu, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de LY3819253 dans la prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2 et de la COVID-19 chez les résidents et le personnel de soins infirmiers spécialisés des centres de vie avec services de soutien; une étude collaborative de l'*Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) et d'Eli Lilly. La date d'achèvement primaire estimée sera mise à jour dans clinicaltrials.gov au fur et à mesure que les modifications du protocole seront approuvées.
2. Fournir les résultats, si et quand ils seront disponibles, de l'étude **ACTIV-2** – Une étude pour patients externes atteints de la COVID-19. Cette étude est menée par le NIAID en collaboration avec Eli Lilly et compagnie et le *AIDS Clinical Trials Group*. L'étude est conçue pour passer de la phase II à la phase III dans la même étude (conception adaptative), avec ou sans pause dans le recrutement, en fonction de la rapidité du recrutement et des résultats intermédiaires. Il est prévu d'administrer jusqu'à deux doses de bamlanivimab (700 mg et 7 000 mg). Le bamlanivimab peut entrer directement en phase III d'évaluation si des données suffisantes de sécurité et d'efficacité deviennent disponibles en dehors de l'étude. À l'heure actuelle, la date d'achèvement primaire est estimée à novembre 2020 et la date d'achèvement de l'étude à février 2021. Toutefois, ces dates sont susceptibles d'être modifiées, selon la détermination du NIAID.
3. Fournir les résultats, si et quand ils seront disponibles, des volets de traitement contenant des adolescents (c.-à-d. les volets de traitement 7 à 10) de **BLAZE-1** – une étude randomisée de phase II, à double insu, contrôlée par placebo, pour évaluer les médicaments LY3819253 (LY-CoV555) et LY3832479 (LY-CoV016) chez des participants atteints de la maladie COVID-19 légère à modérée. L'élaboration des délais d'investigation de la monothérapie dans les volets de traitement contenant des adolescents est toujours en cours, dans le cadre des plans d'étude

pédiatrique mondiaux d'Eli Lilly. Eli Lilly a l'intention de demander la rétroaction de la part de la *US Food and Drug Administration* (US FDA) et à la *European Medicines Agency* (EMA) sur ces plans au cours du premier trimestre de 2021.

4. Fournir, au moment du dépôt de la présentations de drogues nouvelles, des rapports actualisés et complets de modélisation et de simulation pharmacocinétiques de population et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, .
5. Fournir des réponses complètes aux demandes de clarification (clarifax) en suspens concernant la pharmacologie clinique soulevées lors de l'examen du numéro de contrôle de soumission 244947, au plus tard à la mi-décembre 2020.
6. Fournir, si et quand elles seront disponibles, les réponses aux demandes d'information de la US FDA concernant la combinaison du traitement à l'etesevimab et au bamlanivimab au titre de l'EUA 000094. Des mises à jour sur les stratégies réglementaires mondiales, y compris les calendriers prévus, pour les demandes d'autorisation de mise en marché conditionnelle et complète seront fournies deux fois par an.

CHIMIE ET FABRICATION

7. Comme proposé dans la réponse aux conditions d'Eli Lilly reçue le jeudi 19 novembre 2020 :
 - À l'avenir, les produits destinés à être vendus au Canada feront l'objet d'essais conformément aux spécifications mises à jour, et la substance médicamenteuse fera l'objet d'essais dans les sites indiqués dans la réponse d'Eli Lilly.
8. Comme les processus ne sont pas formellement validés, fournissez les informations dès qu'elles sont disponibles concernant :
 - tout lot de substance médicamenteuse ou de produit médicamenteux défectueux ou avorté et une description détaillée du ou des problèmes avec une discussion sur tout impact potentiel sur la qualité, la sécurité et l'efficacité.
9. Le lendemain de la soumission d'informations similaires à la US FDA, déposer un ou plusieurs amendements à l'autorisation de fournir de l'AU toutes l'information concernant les sites de fabrication.
10. Dans la semaine suivant le dépôt de votre demande d'autorisation de mise en marché auprès de la US FDA, déposez un ou plusieurs amendements à l'autorisation de fournir de l'Arrêté d'urgence (AU) :
 - Les validations de processus liées aux sites de la fabrication
 - Toute donnée de stabilité disponible provenant des lots inclus dans l'autorisation de l'AU; indiquer les nouveaux points de données et toute prolongation de la date d'expiration de substance médicamenteuse ou de produit médicamenteux
 - Toute étude justificative; telle que déposée auprès de la FDA américaine
11. Le bamlanivimab a été placé dans le groupe 3 d'évaluation de l'autorisation de mise en circulation des lots, dans le cadre du programme de mise en circulation des lots de cette direction. Avant d'être mis sur le marché canadien, les produits du groupe 3 d'évaluation de la mise en circulation des lots doivent être examinés par Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR) et faire l'objet d'une lettre officielle de décision de mise en circulation des lots.

Une demande de mise en circulation de lot peut être faite en fournissant :

- Une lettre de motivation qui comprend :
 - Détails du lot pour lequel la mise en circulation est demandée;
 - Le nom et le titre de la personne à qui doit être adressée la lettre de décision de mise en circulation du lot;
 - Les coordonnées des personnes à contacter si des précisions sur votre demande sont nécessaires;
 - Une adresse courriel à laquelle la lettre de décision de mise en circulation des lots doit être envoyée. Il est conseillé de fournir un courriel de groupe, plutôt qu'une adresse unique;
 - La liste des documents à l'appui de votre demande.

- Dans le cas du bamlanivimab, les documents suivants pour appuyer votre demande :
 - Tous les certificats d'analyse pour le ou les lots de substances médicamenteuses utilisés dans la fabrication du lot de produits pharmaceutiques;
 - Le certificat d'analyse des produits pharmaceutiques semi-finis;
 - Un arbre de lot pour relier le ou les lots de substances médicamenteuses au produit médicamenteux semi-fini qui a été et peut être conditionné en lots pour la vente au Canada;
 - La confirmation que la surveillance a été effectuée de manière satisfaisante par une tierce partie des activités de fabrication et d'analyse des substances médicamenteuses pour le ou les lots;
 - Le certificat de fabrication.

PLAN DE GESTION DES RISQUES :

12. Eli Lilly est tenue, conformément à l'AU sur les médicaments autorisés, de recueillir et d'évaluer de manière continue les informations sur l'innocuité, et de déterminer s'il y a eu un changement important dans les connaissances sur les risques et les avantages du bamlanivimab, ainsi que d'informer sans délai Santé Canada de ces changements.

13. Eli Lilly est tenue de soumettre à Santé Canada des rapports sur toute réaction indésirable grave au produit, attendue et inattendue, au Canada et sur toute réaction indésirable grave et inattendue à l'étranger dans les 15 jours suivant la réception de l'information (C.01.017 du Règlement sur les aliments et drogues [RAD]). En vertu de l'AU sur les médicaments autorisés, Eli Lilly :
 - a. Traitera en priorité les effets indésirables associés au bamlanivimab et soumettre sans délai les rapports correspondants à Santé Canada;
 - b. Indiquera dans le rapport que le bamlanivimab est un produit pour la COVID-19 autorisé en vertu de l'AU.

14. Après l'autorisation et à partir du 30 janvier 2021, Eli Lilly est tenue de présenter des rapports d'innocuité mensuels pendant la période d'autorisation de l'AU, sauf en cas de décision contraire de Santé Canada. Les rapports mensuels sur l'innocuité doivent comprendre les éléments suivants :
 - a. Données canadiennes et mondiales sur :
 - i. Nombre de doses distribuées;
 - ii. Tous les événements indésirables graves;

- iii. Les effets indésirables graves signalés dans des populations particulières, notamment les femmes enceintes, l'allaitement, la pédiatrie, la gériatrie, l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale;
 - iv. Une évaluation de la causalité des cas mortels;
 - v. Les détails concernant les erreurs de médication;
 - b. Liste des lignes d'essais cliniques et des ENG après commercialisation, indépendamment de la causalité;
 - c. Résumé des résultats des registres, du questionnaire et de toutes les études en cours;
 - d. Signaux identifiés et en cours de la part d'autres organismes de réglementation.
15. Eli Lilly est tenue, à tout moment, de préparer un rapport de synthèse relatif à un sujet de préoccupation (RSSP) (C.01.019 du RAD) si un problème émergent est signalé. Un rapport de synthèse est une analyse critique et concise d'un problème spécifique d'innocuité ou d'efficacité. Les titulaires d'autorisation doivent se référer à la ligne directrice intitulée Préparation et présentation de rapports de synthèse pour les drogues et les produits de santé naturels commercialisés - Document d'orientation à l'intention de l'industrie pour de plus amples détails sur la préparation et la présentation du RSSP.
16. Eli Lilly est tenu de :
- a. Fournir une mise à jour du plan de gestion des risques (PGR) de l'addendum canadien avec les informations discutées le 15 novembre 2020, au plus tard après deux (2) mois sur le marché. Ce PGR de l'addenda canadien mis à jour doit comprendre les éléments suivants :
 - i. Activités de surveillance étroite des patients pédiatriques au Canada;
 - ii. Questionnaire de grossesse mis à jour;
 - iii. Informations concernant les études (en cours ou prévues) et les échéances prévues pour l'innocuité à long terme.
 - b. Fournir un PGR de l'addenda canadien mis à jour en temps utile si un signal de problème de sécurité est observé dans le cadre de la surveillance post-autorisation. Le format du PGR devrait suivre les lignes directrices (Ligne directrice - Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi) et devrait inclure les éléments suivants, dans le contexte des médicaments pour la COVID-19 soumis pour autorisation en vertu de l'arrêt d'urgence :
 - i. Une spécification d'innocuité qui détaille les risques recensés, les risques potentiels et les informations manquantes pour le produit, en mettant l'accent sur les risques chez les patients atteints de COVID-19.
 - ii. Un plan de pharmacovigilance qui détaille les mesures spécifiques à prendre pour déceler et signaler les problèmes de sécurité chez les patients atteints de COVID-19, y compris la notification des effets indésirables, les rapports périodiques et les études en cours/prévues.
 - iii. Un plan d'atténuation des risques, le cas échéant, pour gérer les risques qui peuvent nécessiter des mesures supplémentaires au-delà de celles considérées comme standard (p. ex., l'étiquetage).

ÉTIQUETAGE :

17. Avant le lancement du site Web où l'on trouvera l'étiquetage et les informations spécifiques au Canada, fournir à Santé Canada les derniers instantanés des pages Web pour qu'il les examine et les classe.

18. Eli Lilly élaborera et distribuera une Lettre pour les professionnels de la santé, en français et en anglais, avec l'approbation de Santé Canada, afin d'informer les professionnels de la santé de l'autorisation du bamlanivimab en vertu de l'AU, avec des étiquettes de flacons et de cartons en anglais seulement, afin d'accélérer l'approvisionnement mondial du médicament dans le contexte de la pandémie. La lettre devrait diriger les professionnels de la santé vers le site Web où ils peuvent trouver des informations sur l'étiquetage spécifique au Canada dans les deux langues officielles, et devrait être publiée avant que le produit ne soit distribué.
19. Eli Lilly s'engagera à tenir Santé Canada informé des plans visant à développer et à mettre en œuvre un étiquetage spécifique au Canada, et à travailler au développement de cet étiquetage à un moment où l'approvisionnement mondial et la situation pandémique le permettront.