



Health
Canada

Santé
Canada

Health Products
and Food Branch

Direction générale des produits
de santé et des aliments

MODALITÉS ET CONDITIONS

Fabricant: AstraZeneca Canada Inc.

Produit: Evusheld (tixagevimab/cilgavimab)

N° de dossier: HC6-024-E256406

Contexte:

Le Règlement sur les aliments et drogues permet au ministre d'imposer ou de modifier des modalités et conditions et de demander des renseignements supplémentaires en lien avec une présentation de drogue contre la COVID-19, l'identification numérique de drogue (DIN) ou une licence d'établissement, à tout moment pendant que l'arrêté est en vigueur. Compte tenu de la gravité de la pandémie de COVID-19, cela permet au ministre d'agir rapidement pour recueillir des renseignements importants liés à la sécurité ou de réduire les risques en temps opportun.

Selon l'exigence, les modalités et conditions peuvent être permanentes (p. ex., exiger un rapport mensuel), avoir une durée déterminée (p. ex., un rapport doit être remis à Santé Canada à une date précise) ou être remplies une fois que les données sont disponibles (p. ex., un essai clinique est terminé).

Le statut des modalités et conditions sera mis à jour sur une base régulière.

Le statut en date du 4 avril 2023:

Nombre total: 14

En cours/en attente: 10

Complet : 4

Table: Modalités et conditions

	Modalités et conditions	Émise	Statut
1	Présenter les rapports finaux d'études pour PROVENT, STORM CHASER et TACKLE.	14 avril 2022	En cours
2	Présenter le rapport final de l'étude pour la sous-étude à doses répétées PROVENT : <i>A phase III Multi-center, Open-label Sub-study in Adults to Assess the Safety, PK, and Immunogenicity of Repeat Doses of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD7442 and AZD1061) (The PROVENT Repeat Dose Sub-study) (D8850C002A01)</i> [sous-étude multicentrique de phase III, ouverte, chez les adultes visant à évaluer	14 avril 2022	En cours

	l'innocuité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité des doses répétées d'AZD7442, un produit constitué de deux anticorps monoclonaux (AZD7442 et AZD1061) (Sous-étude à doses répétées PROVENT)].		
3	Présenter les résultats de l'analyse provisoire jusqu'au jour 28 pour les 50 premiers sujets à recevoir une deuxième dose dans le cadre de la sous-étude à doses répétées PROVENT.	14 avril 2022	Complet
4	Présenter les données provenant de la visite initiale et de toutes les visites subséquentes dans le cadre de l'étude, des biomarqueurs suivants de la sous-étude à doses répétées PROVENT : D-dimère, P-sélectine, thrombine et facteur VIII.	14 avril 2022	En cours
5	Présenter les données principales finales, de sorte à inclure les résultats sur l'innocuité, la pharmacocinétique, les anticorps dirigés contre le médicament et le biomarqueur pour les événements thrombotiques des 9 premiers mois de la sous-étude à doses répétées PROVENT.	14 avril 2022	En cours
6	Présenter les résultats, ainsi que toute analyse provisoire, de l'essai clinique à répartition aléatoire d'évaluation du dosage visant à vérifier l'innocuité, l'immunogénicité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité chez les personnes dont l'immunovulnérabilité est modérée à grave qui pourraient ne pas fournir une réponse immunitaire adéquate à la vaccination contre la COVID-19 en évaluant les schémas posologiques suivants pour prophylaxie préexposition à la COVID-19 : <ul style="list-style-type: none"> a. Evusheld (tixagévimab 300 mg et cilgavimab 300 mg) administré en deux injections intramusculaires consécutives, suivi 3 mois plus tard par Evusheld (tixagévimab 150 mg et cilgavimab 150 mg) administré en deux injections intramusculaires consécutives avec par la suite une dose de rappel tous les 3 mois. b. Evusheld (tixagévimab 600 mg et cilgavimab 600 mg) administré par voie intraveineuse, suivi 6 mois plus tard par Evusheld (tixagévimab 300 mg et cilgavimab 300 mg) administré en deux injections intramusculaires consécutives avec par la suite une dose de rappel tous les 6 mois. 	14 avril 2022	En cours
7	Présenter le rapport final de l'étude visant à évaluer la possibilité que le tixagévimab et le cilgavimab agissent comme médiateurs de la facilitation de l'infection par des anticorps à l'aide de concentrations sous-saturantes de chaque anticorps monoclonal.	14 avril 2022	Complet
8	Présenter à Santé Canada des mises à jour périodiques concernant l'activité ou l'efficacité clinique de tixagévimab et cilgavimab par rapport aux variants préoccupants et aux variants d'intérêt actuels et futurs identifiés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les données seront communiquées	14 avril 2022	En cours

	dès que disponibles lorsque d'autres variants d'intérêt ou variants préoccupants seront identifiés par l'OMS. L'OMS dresse une liste des variants préoccupants et des variants d'intérêt dans sa mise à jour épidémiologique hebdomadaire sur la COVID-19, accessible sur le site Web de l'OMS : https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports .		
9	<p>Le promoteur doit fournir un addenda canadien au plan de gestion des risques (PGR) mis à jour après l'autorisation, au plus tard le 14 mai 2022. L'addenda canadien au PGR doit inclure des questionnaires de suivi afin de recueillir des données supplémentaires du déclarant sur les déclarations spontanées sur les préoccupations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. manque d'efficacité – en particulier en ce qui concerne l'efficacité à l'égard des variants préoccupants en circulation; b. troubles cardiaques; c. événements emboliques et thrombotiques; d. exposition pendant la grossesse. 	14 avril 2022	Complet
10	<p>Le promoteur doit présenter des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) pour Evusheld tous les six mois suivant les directives E2C (R2) de l'International Council on Harmonisation (ICH), sauf indication contraire de Santé Canada. Les RPEAR seront harmonisés avec la date de mise en marché internationale (DMMI: le 14 novembre 2021).</p> <p><u>Toutes les analyses des RPEAR devraient comprendre, notamment, les éléments suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a. les analyses de cas spontanés, y compris les discussions au niveau des cas et les tendances en matière de signalements au fil du temps; b. le nombre d'effets indésirables de médicaments (EIM) au Canada et dans le monde; c. intervalle exact et données sur l'exposition cumulative des patients, stratifiés par pays et par groupes d'âge, lorsque cela est possible; d. les signaux continus et fermés dans l'intervalle provenant du titulaire de l'autorisation de commercialisation et d'autres régulateurs; e. la discussion et les analyses cumulatives des données pertinentes aux préoccupations en matière d'innocuité et aux renseignements manquants suivants : <ul style="list-style-type: none"> i. l'utilisation pendant la grossesse ii. les événements cardiovasculaires graves, iii. l'utilisation non conforme à l'étiquetage chez les enfants < 12 ans, iv. la posologie non conforme à l'étiquetage – doses de plus de 300 mg, v. les données sur l'innocuité à long terme, y compris les données provenant d'études cliniques en cours, 	14 avril 2022	En cours

	<ul style="list-style-type: none"> vi. les effets de l'utilisation du tixagevimab et du cilgavimab sur la réponse immunitaire à la vaccination et à l'immunisation contre le SRAS-CoV-2 (interaction avec les vaccins), vii. l'utilisation chez les patients immunodéprimés, y compris les problèmes de clairance virale déficiente, les ajustements de dose non conformes à l'étiquetage et les variants apparus au cours du traitement dans cette population, viii. l'échec du traitement en raison des variants du SRAS-CoV-2, y compris les variants préoccupants et les variants apparus au cours du traitement; <ul style="list-style-type: none"> f. l'analyse de la documentation scientifique; g. les études effectuées par le promoteur et les autorités de santé publique; h. les considérations relatives aux risques et aux avantages. 		
11	<p>Astra Zeneca Canada Inc. présentera des captures d'écran finalisées de tous les composants de la plateforme électronique (liés aux étiquettes internationales ou propre au Canada), contenant les renseignements approuvés sur l'étiquetage propre au Canada pour Evusheld en français et en anglais pour fin de documentation et l'évaluation par Santé Canada, avant le lancement de la plateforme électronique, et pour chaque mise à jour subséquente</p>	14 avril 2022	En cours
12	<p>Astra Zeneca Canada Inc. est tenu d'élaborer et de distribuer une communication sur les risques liés aux produits de santé, en français et en anglais, si une décision est prise d'importer, pour les sites canadiens, des fournitures sans étiquettes du Canada. Dans ce cas, il faudrait élaborer la communication sur les risques liés aux produits de santé avec l'approbation et la sanction de Santé Canada, afin d'informer les professionnels de la santé que Astra Zeneca Canada Inc. retardera la mise en œuvre des étiquettes intérieure et extérieure propres au Canada à la suite de l'approbation de la présentation de drogue nouvelle avec exigences modifiées pour les drogues désignées contre la COVID-19, pour le traitement Evusheld, et que les étiquettes intérieures et extérieures provisoires qui ne sont pas canadiennes seront utilisées à court terme. Veuillez noter ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Astra Zeneca Canada Inc. devrait inclure des images et des textes de ces étiquettes dans la communication sur les risques liés aux produits de santé et décrire clairement tous les écarts par rapport aux exigences canadiennes; b) la communication sur les risques liés aux produits de santé devrait diriger les professionnels de la santé vers la plateforme électronique où ils peuvent trouver des renseignements sur l'étiquetage canadien approuvé dans les deux langues officielles; et 	14 avril 2022	Complet

	<p>c) la communication sur les risques liés aux produits de santé devrait inclure une autre méthode pour permettre aux professionnels de la santé d'obtenir une copie papier de la communication sur les risques liés aux produits de santé et/ou de la monographie de produit par la poste ou par télécopieur d' Astra Zeneca Canada Inc., s'ils ne peuvent pas accéder à Internet.</p> <p>Enfin, Astra Zeneca Canada Inc. devrait élaborer une stratégie de diffusion appropriée pour s'assurer que la communication sur les risques liés aux produits de santé atteint le public visé en temps opportun.</p>		
13	<p>Astra Zeneca Canada Inc. s'engage à mettre en œuvre un étiquetage bilingue propre au Canada pour Evusheld une fois que les fournitures seront acheminées vers des fournisseurs canadiens exclusifs. Santé Canada devrait être tenu au courant des échéanciers prévus et des stratégies proposées concernant la mise en œuvre d'étiquettes bilingues propres au Canada.</p>	14 avril 2022	En cours
14	<p>AstraZeneca Canada Inc. est tenu d'élaborer et de distribuer une communication dirigée par l'entreprise à l'intention des clients, en français et en anglais, si une décision est prise d'importer, pour les sites canadiens, des fournitures sans étiquettes du Canada. La communication aux clients devrait viser à informer les professionnels de la santé que AstraZeneca Canada Inc. retardera la mise en œuvre d'étiquettes internes ou externes spécifiques au Canada après l'approbation de la présentation de drogue nouvelle avec flexibilités - Médicaments contre la COVID-19 désigné (PDN CV) pour Evusheld (tixagevimab/cilgavimab), et que les étiquettes internes et externes provisoires non canadiennes seront utilisées à court terme. Veuillez prendre note de ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. AstraZeneca Canada Inc. devrait inclure les images et les textes de ces étiquettes dans la communication aux clients et indiquer clairement toutes les dérogations aux exigences canadiennes; b. La communication aux clients devrait diriger les professionnels de la santé vers la plateforme électronique où ils peuvent trouver des renseignements sur l'étiquetage canadien approuvé dans les deux langues officielles; c. La communication aux clients ne doit pas ressembler à une communication des risques liés aux produits de santé approuvée par Santé Canada et ne doit pas refléter une bannière rouge en haut du document. Une communication sur le risque dirigée par l'entreprise peut par exemple, prendre la forme d'une lettre portant l'en-tête de l'entreprise. <p>La communication dirigée par l'entreprise à l'intention des clients ne nécessite pas un examen de Santé Canada; toutefois, AstraZeneca Canada Inc. est invité à demander des commentaires de la part de la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques (DMBR). AstraZeneca Canada Inc. doit faire</p>	4 avril 2023	En cours

	<p>preuve de discrétion pour assurer la mise au point et la diffusion rapides de la communication aux clients. Veuillez fournir une copie signée de la communication finale aux clients, en français et en anglais, en format eCTD une fois qu'elle sera disponible.</p>		
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--