



Health
Canada

Health Products
and Food Branch

Santé
Canada

Direction générale des produits
de santé et des aliments

MODALITÉS ET CONDITIONS

Fabricant: Pfizer Canada ULC

Produit: PAXLOVID (nirmatrelvir et ritonavir)

N° de dossier: HC6-024-e256440

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 25 mai 2022:

Nombre total: 29

En cours/en attente: 21

Complet: 8

Table: Modalités et conditions

	Modalités et conditions	Émise	Statut
1	Pfizer doit soumettre le rapport d'étude clinique final pour l'étude de phase 2/3 EPIC-HR (étude C4671005) pour confirmer l'innocuité et l'efficacité de Paxlovid pour le traitement des adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19 de forme légère à modérée qui risquent de progresser vers une forme sévère de la maladie, au plus tard le 31 janvier 2022.	17 janvier 2022	Complet
2	Pfizer doit soumettre les résultats finaux du séquençage viral pour les participants inscrits à l'étude C4671005 avec des données complètes sur la	17 janvier 2022	Prévu le 31 mai 2022

	Modalités et conditions	Émise	Statut
	pression mutationnelle du nirmatrelvir sur les régions d'intérêt du gène codant pour la protéine 3CL pro du SRAS-CoV-2, au plus tard le 31 mai 2022.		
3	Pfizer doit soumettre le rapport complet de l'étude de pharmacocinétique de population (PopPK) pour Paxlovid, avec le modèle mis à jour à l'aide de toutes les données provenant de l'étude de phase 2/3 EPIC-HR (étude C4671005), au plus tard le 31 mars 2022. L'analyse PopPK doit être mise à jour afin de fournir une évaluation et une description complètes des paramètres PK du nirmatrelvir chez les patients, et fournir des renseignements sur les effets potentiels des covariables, y compris, sans s'y limiter, l'incidence de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle (IMC), du poids, de la race, de l'ethnicité, de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale.	17 janvier 2022	En cours
4	Pfizer doit soumettre le rapport d'étude clinique final provenant d'une étude ouverte non randomisée de phase 1 (étude C4671010) pour évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité du nirmatrelvir administré avec du ritonavir chez les participants adultes atteints d'insuffisance hépatique modérée et les participants en bonne santé ayant une fonction hépatique normale, au plus tard le 30 septembre 2022.	17 janvier 2022	Complet
5	Pfizer doit soumettre le rapport d'étude clinique final provenant d'une étude croisée de phase 1, ouverte, de 3 traitements, de 6 séquences et en trois périodes pour estimer l'effet du nirmatrelvir/ritonavir et du ritonavir sur la pharmacocinétique du midazolam chez les participants en bonne santé (étude C4671013), au plus tard le 30 septembre 2022.	17 janvier 2022	Prévu le 30 septembre 2022
6	Pfizer doit soumettre le rapport d'étude clinique final provenant d'une étude croisée de phase 1, ouverte, de 3 traitements, de 6 séquences et en trois périodes pour estimer l'effet du nirmatrelvir/ritonavir sur le PK du dabigatran chez les participants en bonne santé (étude C4671012), au plus tard le 30 septembre 2022.	17 janvier 2022	Prévu le 30 septembre 2022
7	Pfizer doit soumettre le rapport d'étude clinique final d'une étude croisée de phase 1, ouverte, randomisée, à dose unique, à 2 séquences et en deux périodes afin d'évaluer l'effet des repas à haute teneur en matières grasses sur la biodisponibilité relative de la formulation finale 300/100 PF-07321332/ritonavir chez les participants en bonne santé (étude C4671019), au plus tard le 30 septembre 2022.	17 janvier 2022	Prévu le 30 septembre 2022
8	Pfizer doit soumettre le rapport final de l'étude en cours sur le développement prénatal et postnatal chez les rats (étude 00655272), au plus tard le 29 juillet 2022.	17 janvier 2022	Prévu le 29 juillet 2022
9	Pfizer doit soumettre le rapport final d'une étude d'un mois sur la toxicité de PF-07321332 administré par gavage oral chez les rats Wistar Han avec une période de rétablissement de 2 semaines (étude 21GR122), au plus tard le 28 février 2022.	17 janvier 2022	Complet

	Modalités et conditions	Émise	Statut
10	Pfizer doit soumettre le rapport final d'une étude d'un mois sur la toxicité de PF-07321332 administré deux fois par jour chez les singes cynomolgus avec une période de rétablissement de 2 semaines (étude 21GR125), au plus tard le 28 février 2022.	17 janvier 2022	Complet
11	Pfizer doit soumettre le rapport final d'une étude d'un mois sur la toxicité de PF-07321332 administré deux fois par jour chez les singes cynomolgus avec une période de rétablissement de 2 semaines (étude 21GR125), au plus tard le 28 février 2022.	17 janvier 2022	Complet
12	Pfizer doit soumettre le rapport final d'une étude pour évaluer l'efficacité in vitro par qPCR du nirmatrevir contre les principaux variants du SRAS-CoV-2 (étude PF-07321332_12oct21_042713), au plus tard le 28 février 2022.	17 janvier 2022	Complet
13	Pfizer doit soumettre le rapport final d'une étude in vitro évaluant l'efficacité du nirmatrevir contre des virus recombinants du SRAS-CoV-2 obtenus par ingénierie inverse, en incluant la caractérisation de la capacité répliquative des virus recombinants et leur profil de résistance (étude PF-07321332_16Nov21_024518), au plus tard le 30 septembre 2022.	17 janvier 2022	Prévu le 30 septembre 2022
14	Pfizer doit soumettre le rapport du suivi de 24 semaines des patients de l'étude C4671005, au plus tard le 31 juillet 2022.	17 janvier 2022	Prévu le 31 juillet 2022
15	Pfizer doit soumettre des renseignements sur le procédé de fabrication et les contrôles du nirmatrevir pour les voies synthétiques utilisées à chacun des sites de fabrication de la substance médicamenteuse mentionnés à la section S2.1 du Document certifié d'information sur les produits (DCIP) daté du 13 janvier 2022 au plus tard le 29 juillet 2022.	17 janvier 2022	Prévu le 29 juillet 2022
16	Pfizer doit soumettre une évaluation des risques mise à jour pour toutes les impuretés potentielles dans la substance médicamenteuse au plus tard le 29 juillet 2022. L'évaluation des risques mise à jour doit tenir compte des renseignements supplémentaires obtenus grâce au développement du procédé qui sera fourni en réponse à la modalité et condition numéro 1, et à la fabrication de lots supplémentaires de nirmatrevir.	17 janvier 2022	Prévu le 29 juillet 2022
17	Pfizer doit soumettre le protocole de validation du processus de fabrication des comprimés de nirmatrevir au plus tard le 1 ^{er} mai 2022.	17 janvier 2022	En cours
18	Pfizer doit soumettre un étiquetage bilingue propre au Canada pour le PAXLOVID™, au plus tard le 2 décembre 2022, et mettre en place un tel étiquetage une fois que l'approvisionnement dédié au Canada sera disponible. Pfizer doit tenir le ministre (c.-à-d. Santé Canada) au courant des échéanciers estimatifs et des stratégies proposées concernant l'élaboration et la mise en place d'étiquettes bilingues propres au Canada. a. Au cours de la période précédant la mise en place de l'étiquetage bilingue propre au Canada, Pfizer devra mettre la monographie canadienne du produit à la disposition des professionnels de la santé.	17 janvier 2022	Prévu le 02 décembre 2022

	Modalités et conditions	Émise	Statut
19	<p>Pfizer doit soumettre des rapports sommaires mensuels sur l'innocuité pour chacun des six premiers mois de la commercialisation du nirmatrelvir/ritonavir au Canada, à moins qu'un avis contraire de Santé Canada mentionne le fait que ce n'est pas requis. Ces rapports sommaires mensuels sur l'innocuité doivent être soumis à la fin du mois suivant; le premier rapport aura une date de clôture des données au 31 janvier, 2022 et sera soumis le 28 février, 2022. Ces rapports doivent contenir les éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Les changements aux renseignements de référence sur la sécurité; b. Les données sur l'exposition, stratifiées par pays, groupes d'âge, race et origine ethnique. Si des données démographiques spécifiques ne sont pas disponibles, Pfizer doit le documenter et fournir une explication dans les rapports sommaires mensuels sur l'innocuité; c. Le nombre de réactions indésirables à une drogue au Canada et dans le monde; d. Les données dans des tableaux récapitulatifs, pour l'intervalle et de façon cumulative. Cela contiendra des rapports de cas (graves et non graves, confirmés sur le plan médical et non confirmés sur le plan médical) reçus des sources de données après la mise en marché, globales et stratifiées selon le sexe, le pays, le groupe d'âge et les populations spéciales (y compris la grossesse, l'allaitement, la pédiatrie, les personnes âgées, les personnes atteintes d'insuffisance hépatique, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients atteints d'insuffisance cardiovasculaire et les patients immunodéprimés), et des totalisations sommaires des événements par termes préférentiels et par classification par discipline médicale respectivement pour les périodes d'intervalle et cumulatives [y compris un résumé des cas pertinents]. e. Les examens de sujets d'intérêt particulier, y compris les rapports avec un résultat fatal, les rapports concernant les patients de moins de 18 ans, les patients âgés de plus de 75 ans, les populations enceintes et allaitantes, les interactions médicamenteuses, l'utilisation hors étiquetage et les erreurs médicamenteuses. f. Les signaux en cours et fermés dans l'intervalle, provenant du détenteur de l'autorisation de mise sur le marché (DAMM) et d'autres régulateurs; g. Les discussions/évaluation des données pertinentes aux préoccupations en matière de sécurité incluses dans l'addenda canadien au plan de gestion des risques (PGR), y compris tout événement médical désigné (EMD) [intervalle et cumulatif]; h. Les considérations relatives aux risques et aux avantages 	17 janvier 2022	En cours
20	<p>Pfizer doit fournir un plan de gestion des risques (PGR) de l'Union européenne mis à jour et un addenda canadien au PGR à la suite de l'autorisation, au plus tard le 7 février, 2022. Cet addenda au PGR propre au Canada doit être conforme aux lignes directrices de Santé Canada^{1,2} et doit comprendre ce qui suit :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale 2. L'utilisation chez les patients immunodéprimés 3. L'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement 4. La résistance au médicament antiviral et les mutations apparaissant en cours de traitement 	17 janvier 2022	Complet

	Modalités et conditions	Émise	Statut
21	D'autres modalités et conditions ont été imposées au numéro d'identification de médicament 02524031 attribué à PAXLOVID™ (nirmatrelvir, ritonavir) . Comme ces modalités et conditions contiennent des informations commerciales confidentielles, elles ne seront pas rendues publiques.	17 janvier 2022	En attente des données

¹ Lignes directrices sur les modifications apportées au Règlement sur les aliments et drogues pour les médicaments contre la COVID-19 : Exigences postérieures à la mise en marché. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/reglement-aliments-drogues-modifications-covid-19/exigences-posterieures-mise-en-marche.html>

² Lignes directrices – Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/ligne-directrice-presentation-plans-gestion-risques-engagements-matiere-suivi.html>