



## INQUIRY OF MINISTRY DEMANDE DE RENSEIGNEMENT AU GOUVERNEMENT

PREPARE IN ENGLISH AND FRENCH MARKING "ORIGINAL TEXT" OR "TRANSLATION"  
PRÉPARER EN ANGLAIS ET EN FRANÇAIS EN INDIQUANT "TEXTE ORIGINAL" OU "TRADUCTION"

|   |  |                       |
|---|--|-----------------------|
| QUESTION NO./N° DE LA QUESTION<br>Q-225 | BY / DE<br>Dean Allison (Niagara West) | DATE<br>June 18, 2025 |
|---|--|-----------------------|

Reply by the Minister of Health  
Réponse du ministre de la Santé

Signed by Maggie Chi



PRINT NAME OF SIGNATORY  
INSCRIRE LE NOM DU SIGNATAIRE

SIGNATURE  
MINISTER OR PARLIAMENTARY SECRETARY  
MINISTRE OU SECRÉTAIRE PARLEMENTAIRE

QUESTION

With regard to Health Canada’s review of the manufacturing data, quality control and safety of lipid nanoparticles in the mRNA COVID-19 vaccines including all versions of Moderna’s SpikeVax, Pfizer-BioNTech’s Comirnaty and the boosters, and Onpattro (patisaran): (a) was the purity of the starting materials for the lipids, such as residual halogenated solvents and elements, including metals, assessed for mutagenic risk in accordance with established norms and guidelines, and, if so, what were the results, and, if not, why not; (b) was the total amount of observed impurities assessed for mutagenic risk, and, if so, what were the results, and, if not, why not; (c) were any individual element impurities considered mutagenic; (d) if the answer to (c) is affirmative, was this assessed with respect to multiple doses and with respect to the nature of transfection of the lipid nanoparticles; (e) was any assessment of the lipid nanoparticle as a nanoparticle performed; (f) if the answer to (e) is affirmative, did this include an assessment of the polyethylene glycol moiety; (g) was an assessment of the risk of complement activation-related pseudoallergy due to the polyethylene glycol moiety performed, and, if so, what were the results, and, if not, why not; and (h) were any complement-related assays requested from the manufacturer, and, if not, why not?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT  
TEXTE ORIGINAL

TRANSLATION  
TRADUCTION

### Health Canada

Health Canada exercises stringent regulatory oversight over all pharmaceutical and biologic drugs, including vaccines. Before a drug is authorized in Canada, Health Canada conducts a rigorous scientific review of its safety, efficacy and quality.

For the quality of the mRNA COVID-19 vaccines (COMIRNATY and SPIKEVAX), impurities in lipid nanoparticles (LNPs) are assessed according to guidelines from the International Council for Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. These guidelines include:

- ICH Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents
- ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities.

Assessment of the risks associated with potential and known impurities in the mRNA vaccines was performed using common industry software that is accepted as part of the ICH M7 Guideline: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.

Impurities from the lipid excipients were below the limits set in the ICH Q3D and ICH Q3C guidelines. All solvents assessed were classified as non-mutagenic. Assessment of elemental impurities concluded that levels were below the Permitted Daily Exposure (PDE). The methodologies used by the manufacturer to assess mutagenic risk from solvents and elemental impurities and their conclusions were considered acceptable.

LNPs in the mRNA vaccines were characterized and controlled using a variety of tests. The polyethylene glycol (PEG) moiety is conjugated to the lipid excipient and was assessed as part of the lipid. Residual unconjugated PEG is considered a process-related impurity in the manufacturing process of the lipid excipient and must be present below established limits. The PEG moiety itself is also classified as non-mutagenic according to ICH M7 guidelines. Each lot of drug product is tested to ensure that it conforms with approved specifications. The control strategy for the LNPs was considered acceptable.

Non-clinical safety studies were performed for the novel lipid excipients. Complement-related assays were not requested from the manufacturer as there is no established assay that can be performed to assess hypersensitivity to PEG.

For ONPATTRO, impurities are assessed according to guidelines from the International Council for Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. These guidelines include:

- ICH Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents
- ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities
- ICH M7 Guideline: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk

Impurities from the lipid excipients were below the limits set in the ICH Q3D and ICH Q3C guidelines. All solvents assessed were classified as non-mutagenic or unlikely to be present. LNPs in the drug product ONPATTRO were assessed using a pharmacologically inactive short-interfering RNA (siRNA) encapsulated in the same lipid particle as the one with the active siRNA, patisiran. The LNP comprised two novel excipients which were fully characterized with a complete toxicology evaluation.



## INQUIRY OF MINISTRY DEMANDE DE RENSEIGNEMENT AU GOUVERNEMENT

PREPARE IN ENGLISH AND FRENCH MARKING "ORIGINAL TEXT" OR "TRANSLATION"  
PRÉPARER EN ANGLAIS ET EN FRANÇAIS EN INDIQUANT "TEXTE ORIGINAL" OU "TRADUCTION"

|   |   |                         |
|---|---|-------------------------|
| QUESTION NO./N° DE LA QUESTION<br>Q-225 | BY / DE<br>Dean Allison (Niagara-Ouest) | DATE<br>Le 18 juin 2025 |
|---|---|-------------------------|

Reply by the Minister of Health  
Réponse du ministre de la Santé

Signé par Maggie Chi

PRINT NAME OF SIGNATORY  
INSCRIRE LE NOM DU SIGNATAIRE

SIGNATURE  
MINISTER OR PARLIAMENTARY SECRETARY  
MINISTRE OU SECRÉTAIRE PARLEMENTAIRE

### QUESTION

En ce qui concerne l'examen par Santé Canada des données relatives à la fabrication, au contrôle de la qualité et à l'innocuité des nanoparticules lipidiques contenues dans les vaccins à ARNm contre la COVID-19, y compris toutes les versions du SpikeVax de Moderna, du Comirnaty de Pfizer-BioNTech et des doses de rappel, ainsi que dans l'Onpattro (patisaran) : a) a-t-on évalué la pureté des produits de départ utilisés pour les lipides, tels que les solvants et éléments halogénés résiduels, y compris les métaux, conformément aux normes et aux lignes directrices établies en vue d'en déterminer le risque mutagène et, le cas échéant, quels ont été les résultats et, si ce n'est pas le cas, pourquoi pas; b) a-t-on évalué la quantité totale d'impuretés observées en vue d'en déterminer le risque mutagène et, le cas échéant, quels ont été les résultats et, si ce n'est pas le cas, pourquoi pas; c) des impuretés élémentaires ont-elles été considérées comme étant mutagènes; d) si la réponse en c) est affirmative, l'évaluation a-t-elle tenu compte de multiples doses et de la nature de la transfection des nanoparticules lipidiques; e) une évaluation des nanoparticules lipidiques en tant que nanoparticules a-t-elle été effectuée; f) si la réponse en e) est affirmative, cette évaluation comprenait-elle une évaluation du fragment polyéthylène glycol; g) une évaluation du risque de pseudo-allergie liée à l'activation du système du complément attribuable au fragment polyéthylène glycol a-t-elle été réalisée et, le cas échéant, quels en ont été les résultats et, si ce n'est pas le cas, pourquoi pas; h) des essais liés au complément ont-ils été demandés au fabricant et, si ce n'est pas le cas, pourquoi pas?

### REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT  
TEXTE ORIGINAL

TRANSLATION  
TRADUCTION

### Santé Canada

Santé Canada exerce une surveillance réglementaire rigoureuse sur tous les produits pharmaceutiques et biologiques, y compris les vaccins. Avant qu'un médicament ne soit autorisé au Canada, Santé Canada effectue un examen scientifique rigoureux de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité.

Pour la qualité des vaccins COVID-19 à ARNm (COMIRNATY et SPIKEVAX), les impuretés dans les nanoparticules lipidiques (NPL) sont évaluées selon les lignes directrices de l'International Council for Harmonization (ICH) des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain. Ces lignes directrices incluent :

- ICH Q3C Impuretés : Ligne directrice pour les solvants résiduels
- ICH Q3D Ligne directrice pour les impuretés élémentaires

L'évaluation des risques associés aux impuretés potentielles et connues dans les vaccins à ARNm a été réalisée à l'aide de logiciels industriels courants acceptés dans le cadre de la ligne directrice ICH M7 : Évaluation et contrôle des impuretés réactives à l'ADN (mutagènes) dans les produits pharmaceutiques pour limiter le risque cancérigène potentiel.

Les impuretés des excipients lipidiques étaient inférieures aux limites fixées dans les lignes directrices ICH Q3D et ICH Q3C. Tous les solvants évalués ont été classés comme non mutagènes. L'évaluation des impuretés élémentaires a conclu que les niveaux étaient inférieurs à l'exposition quotidienne permise. Les méthodologies utilisées par le fabricant pour évaluer le risque mutagène des solvants et des impuretés élémentaires et leurs conclusions ont été jugées acceptables.

Les NPL dans les vaccins à ARNm ont été caractérisés et contrôlés à l'aide de divers tests. Le groupement polyéthylène glycol (PEG) est conjugué à l'excipient lipidique et a été évalué dans le cadre du lipide. Le PEG résiduel non conjugué est considéré comme une impureté liée au processus dans le processus de fabrication de l'excipient lipidique et doit être présent en dessous des limites établies. Le groupement PEG lui-même est également classé comme non mutagène selon les lignes directrices ICH M7. Chaque lot de produit médicamenteux est testé pour s'assurer qu'il est conforme aux spécifications approuvées. La stratégie de contrôle des NPL a été jugée acceptable.

Des études non cliniques ont été réalisées pour les nouveaux excipients lipidiques. Des tests liés au complément n'ont pas été demandés au fabricant car il n'existe pas de test établi pouvant être réalisé pour évaluer l'hypersensibilité au PEG.

Pour ONPATTRO, les impuretés sont évaluées selon les lignes directrices de l'International Council for Harmonization (ICH) des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain. Ces lignes directrices incluent :

- ICH Q3C Impuretés : Ligne directrice pour les solvants résiduels
- ICH Q3D Ligne directrice pour les impuretés élémentaires
- ICH M7 Ligne directrice : Évaluation et contrôle des impuretés réactives à l'ADN (mutagènes) dans les produits pharmaceutiques pour limiter le risque cancérigène potentiel

Les impuretés des excipients lipidiques étaient inférieures aux limites fixées dans les lignes directrices ICH Q3D et ICH Q3C. Tous les solvants évalués ont été classés comme non mutagènes ou peu susceptibles d'être présents. Les NPL dans le produit médicamenteux ONPATTRO ont été évalués à l'aide d'un petit ARN interférent court (pARNi) pharmacologiquement inactif encapsulé dans la même particule lipidique que celle contenant le siRNA actif, le patisiran. Le NPL comprenait deux excipients nouveaux qui ont été entièrement caractérisés avec une évaluation toxicologique complète.