



ORDER/ADDRESS OF THE HOUSE OF COMMONS
ORDRE/ADRESSE DE LA CHAMBRE DES COMMUNES

Q-1108	Mr. Carrie (Oshawa)	Dec 12, 2022 / Le 12 déc. 2022
--------	---------------------	--------------------------------

RETURN BY THE LEADER OF THE GOVERNMENT IN THE HOUSE OF COMMONS
DÉPÔT DU LEADER DU GOUVERNEMENT À LA CHAMBRE DES COMMUNES

Mr. Lamoureux

PRINT NAME OF SIGNATORY
INSCRIRE LE NOM DU SIGNATAIRE

SIGNATURE
MINISTER OR PARLIAMENTARY SECRETARY
MINISTRE OU SECRÉTAIRE PARLEMENTAIRE

January 30, 2023 / Le 30 janvier 2023

(TABLED FORTHWITH /DÉPOSÉ AUSSITÔT)



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 Q-1108	BY / DE Mr. Carrie (Oshawa)	DATE December 12, 2022
--	--------------------------------	---------------------------

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

Signed by Mr. van Koeverden

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 (HC) approval of the Pfizer COVID-19 mRNA vaccine (BNT162b2): (a) was HC aware that the World Health Organization's internationally accepted guidelines for vaccine evaluation, published in 2005 and 2014, are only applicable to traditional vaccines that contain immunogenic substances and adjuvants, and, if not, why not; (b) if the answer to (a) is affirmative, why did HC not require the use of a guidance document applicable to non-traditional COVID-19 mRNA vaccines that are based instead on gene therapy, such as BNT162b2; (c) did the non-clinical pharmacokinetic studies, which also evaluated the biodistribution of the BNT162b2 (V9) lipid nano-particle (LNP) formulation, reported by Pfizer, show extensive off-target biodistribution to major organs in rodents; (d) if the answer to (c) is affirmative, did HC consider the non-clinical biodistribution data to be a major safety concern, and, if not, why not; (e) were clinical pharmacokinetic studies on the biodistribution of the vaccine-encoded spike protein included in the regulatory submission, and, if not, why not; (f) were clinical studies on appropriate biomarkers (e.g. troponin-1 as an indicator for heart damage, C-reactive protein for inflammation) associated with possible vaccine adverse effects related to spike protein in the blood circulation, included in the regulatory submission, and, if not, why not; (g) were clinical studies on the variability of vaccine-generated spike protein concentration between different vaccine recipients for different lots of the COVID-19 mRNA vaccines administered included in the regulatory submission, and, if not, why not; (h) did HC request that relevant genotoxicity and carcinogenicity studies on the vaccine-generated spike protein, as the active component, be included in the regulatory submission, and, if not, why not; (i) why did HC find as acceptable non-clinical studies of vaccine safety using Wistar Han rats; (j) why did HC find as acceptable toxicology studies on the vaccine-generated spike protein that did not also use a non-rodent species; (k) why did HC find as acceptable toxicology studies that did not use a relevant rodent species, such as the Chinese golden hamster, to examine toxic effects of the vaccine-generated spike protein; (l) why did HC not request toxicology studies using Chinese golden hamsters to examine the distribution of vaccine-generated spike protein in the specific tissues of both the mother and the pups to gather information as to whether BNT162b2 is suitable to administer to pregnant women and mothers who are breastfeeding, for more trustworthy clinical data; (m) was HC aware that Table 1 in the Module 5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports, submitted by Pfizer, states that there were 1,223 deaths over a 3-month period, from December 1, 2020 to February 28, 2021; (n) if the answer to (m) is affirmative, why did HC not recommend that COVID-19 mRNA vaccines be immediately taken off the market on the basis of the high mortality rate following drug administration; (o) has HC investigated the flaws in the documentation of Pfizer's regulated study, as shown in Table 1 of the aforementioned report, which classified the case outcomes of 9,400 people as "unknown," and which indicated that the age of 6,876 cases could not be determined, and, if not, why not; (p) how does HC justify its position that there is no special COVID-19 vaccine hazard for humans based on conventional studies of repeat dose toxicity, when not even immune-histochemistry staining for the vaccine-encoded spike protein was performed with any relevant species; and (q) how does HC view the real-world effectiveness of the COVID-19 mRNA vaccines in reducing viral transmission, when considering peer-reviewed studies that document similar peak loads of viable SARS-CoV-2 virus in the upper airway of fully vaccinated infected individuals and unvaccinated infected individuals, as well as reports of vaccine-induced immune suppression, indicated by reduced production of viral N-protein antibodies following breakthrough infection?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT
TEXTE ORIGINAL



TRANSLATION
TRADUCTION



Health Canada

(a), (b) Health Canada was aware that the 2005 and 2014 guidelines are applicable to traditional vaccines. Regulatory bodies worked collaboratively internationally on developing and agreeing to standards that would be applicable to COVID-19 vaccines developed using various platforms, including those based on mRNA technology.

mRNA vaccines against viruses and cancers have been studied for over 15 years, and adenovirus-based (also called viral vector) vaccines have been studied for many viruses, bacteria and parasites since the 1970s. The story of the long road to the development of the mRNA vaccines can be found here: <https://bit.ly/3Ds1pgK>.

Studies have shown that intravenous and intramuscular injection of mRNA-encoded spike protein is only expressed transiently and at the injection site and the liver, then declines over time. Vaccine produced spike protein is rapidly broken down and does not persist in the body. The mRNA vaccines are not a gene altering therapy.

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, Health Canada has been working closely with domestic and international partners to share information and align our regulatory approaches in response to the COVID-19 pandemic.

Health Canada's independent drug authorization process is recognized around the world for its high standards and rigorous review. Health Canada has a responsibility, under Canada's *Food and Drugs Act*, to review all the submissions it receives for health product authorizations. The Act and its Regulations provide sufficient flexibility to allow alignment with our international regulatory partners which is critical for global harmonization, fairness and equity.

Guidance has been discussed in pre-submission meetings with Health Canada and other regulators, and through publications following workshops under the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). ICMRA is a global coalition of regulatory authorities, including the World Health Organization (WHO) as an observer. It provides strategic leadership to address current and emerging regulatory and safety challenges in human medicines. As an executive committee member, Health Canada plays an integral role in setting ICMRA's strategic directions. In response to the COVID-19 pandemic, the ICMRA has expanded its scope of work to provide a global approach for aligning the approaches of regulators to COVID-19 treatments and vaccines. At a very high degree of international consensus, it was established that robust safety and efficacy monitoring and continued progress generating evidence to support authorization was required.

Health Canada has issued a guidance, <https://bit.ly/3MebKeF>, suggesting that a COVID-19 vaccine should demonstrate at least 50% efficacy in preventing symptomatic COVID-19 in order to be considered for authorization. These requirements are informed by science, and are aligned with international standards, including the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and the WHO guidelines on the clinical and quality evaluation of vaccines. Additionally, this efficacy benchmark is based on the level of vaccine efficacy seen with vaccines targeting other respiratory viruses. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/engaging-international-partners/access-statement-vaccine-evidence.html>.

Health Canada evaluated COVID-19 vaccines based on the internationally accepted guidance including FDA's guidance on "Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19", "Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19" and WHO guidance on "Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations" published in 2021.

- (c) Pfizer conducted non-clinical pharmacokinetic studies, which evaluated the biodistribution as well as the metabolism and excretion of the BNT162b2 (V9) LNP formulation. Results of the biodistribution study in mice demonstrated positive biodistribution data. The site of injection and the liver were identified as the main sites for biodistribution in mice following intramuscular administration. Extensive off-target biodistribution to other major organs was not observed. Please refer to the response provided for question h) below for additional information.

Metabolism studies demonstrated slow metabolism by hydrolysis and also showed formulations to be excreted.

- (d) The biodistribution data finds no cause for concern as it is expressed transiently. It peaks at 6 hours post-injection with signals at the injection site and the liver, then declines over time. Less than 1% of signal was detected in other tissues and it becomes undetectable within 24 hours.

For the reasons stated above in the responses to question c) above and question h) below, the non-clinical pharmacology and toxicology profile of BNT162b2 supports its proposed clinical use. The results of the non-clinical studies as well as the potential risks to humans have been included in [BNT162b2 Product Monograph](#). Considering the intended use of the BNT162b2, there are no pharmacological or toxicological issues within the submission that precluded authorization of the product.

- (e) Studies about the biodistribution and pharmacokinetics of spike protein were conducted and were submitted as part of the preclinical and early clinical trial phase data packages that companies are required to submit to regulatory agencies, including Health Canada. These data were analyzed by Health Canada prior to authorizations being granted for the COVID-19 vaccines. Vaccine produced spike protein is rapidly broken down and does not persist in the body.
- (f) Blood samples were collected before and during the clinical trials (before and after each dose) for hematology, blood chemistry and C-reactive protein laboratory tests (per protocol of the clinical studies).

No cases of myocarditis following administration of the vaccine were reported in clinical trials. Very rare cases of myocarditis and/or pericarditis following vaccination with an mRNA vaccine have been reported in the post-market settings. This information is published on the [Government of Canada's website](#). Evidence is evolving and investigations into the association between myocarditis and/or pericarditis and mRNA vaccines continue.

Pfizer is currently conducting a post-marketing study for troponin-1 testing.

- (g) The manufacturing data provided to Health Canada demonstrated consistency and quality in the production of the vaccine. The in-process controls and lot release tests for the drug substance and drug product are based on scientifically relevant assays and appropriate specifications to monitor key quality attributes. The sponsor provided sufficient information to support the consistency of production. These requirements are informed by science and are aligned with international standards, including the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Based on these requirements lot to lot consistency studies were not deemed to be required for authorization under the Interim Order provisions in 2020.
- (h) Studies have demonstrated that vaccine produced spike protein is rapidly broken down and does not persist in the body. Many studies have demonstrated that the mRNA remains in the cytoplasm of cells and does not come in contact with human DNA (which resides in the nucleus). Further, the non-clinical development and reproductive toxicology (DART) studies in rats found no adverse effect of vaccine administration on reproductive performance, fertility, uterine examinations, or parturition. No vaccine-related adverse effects on pre- and post-natal development were observed.

It is typical to not require genotoxicity and carcinogenicity studies for viral vaccines given their well established safety profile, unless a component has genotoxic or carcinogenic potential, which was evaluated and not shown to be the case for BNT162b2 by Health Canada and other authorities. The Product Monograph (<https://covid-vaccine.canada.ca/comirnaty/product-details>) notes that genotoxicity and carcinogenicity studies were not considered relevant to this type of vaccine. The components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential. The potential risk for gene mutation and DNA damage is negligible due to the extremely low dose of the vaccine, the fact that only few doses are administered and the clearance is high. The risks are also considered negligible for these mRNA vaccines (Pfizer, Moderna) as the risk of genomic integration is very low given that the mRNA resides in the cytoplasm of a cell and does not come into contact with human DNA (which resides in the nucleus), as such it is not replicating.

- (i) The Wistar Han rat is a common toxicology test animal and is a well established bench mark species for non-clinical toxicology studies. The selection of rats as the toxicology test species is consistent with the World Health Organization's guidance documents on nonclinical evaluation of vaccines (WHO, 2005). The documents recommend conducting vaccine toxicity studies in a species which mounts an immune response to the vaccine. The Wistar Han (WH) rat developed an antigen specific immune response following BNT162b2 vaccination. Having a common reference species and strain is important as a benchmark, which permits the identification of trends that are specific to the product under study, and not idiosyncratic events related to a novel test animal.
- (j) Extensive discussions were held at the international level on the appropriate animal models for COVID-19 vaccine testing and development. In February 2020, the WHO assembled an international panel, which Health Canada was part of, to develop animal models for COVID-19 to accelerate the testing of vaccines and therapeutic agents (WHO Working Group COVID-19 Animal Models). Since February 2020 the group has met weekly to discuss advances, foster collaborations, share resources and reagents and avoid duplication of effort.

As noted above, the benchmark toxicology species is the rat, and the use of non-rodent test species was not considered to be either needed or justified by Health Canada or other agencies. Additionally, as confirmation of the utility and appropriateness of the rat model in this context for the non-clinical toxicological evaluation of BNT162b2, is that BNT162b2 has subsequently been tested in numerous mammal models including nonhuman primates and no novel toxicological issues have been identified through those additional studies.

- (k) The Chinese golden hamster is a good animal model to evaluate the immune response of COVID-19 vaccines. The selection of rats as the toxicology test species including reproductive and developmental studies is consistent with the World Health Organization's guidance documents on nonclinical evaluation of vaccines (WHO, 2005). Having a common reference species and strain is important as a benchmark, which permits the identification of trends that are specific to the product under study, and not idiosyncratic events related to a novel test animal.
- (l) No vaccine-related adverse effects on female fertility, fetal development, or postnatal development were reported in the reproductive and developmental toxicity study conducted in female rats. The selection of rats as the toxicology test species is consistent with the World Health Organization (WHO) guidance documents on nonclinical evaluation of vaccines (WHO, 2005). The Chinese golden hamster is a good animal model to evaluate the immune response of COVID-19 vaccines. The selection of rats as the toxicology test species including reproductive and developmental studies is consistent with the World Health Organization (WHO) guidance documents on nonclinical evaluation of vaccines (WHO, 2005). Please refer to responses to parts (h), (i), (j) and (k) above.

Evidence about the safety and effectiveness of COVID-19 vaccination during pregnancy has been growing from real-world use. The data show that mRNA COVID-19 vaccines are safe for people who are pregnant or breastfeeding. No safety concerns were identified in a study of more than 35,000 pregnant people who received an mRNA COVID-19 vaccine within 30 days of conception. More information about COVID-19 Vaccination and pregnancy is available here <https://bit.ly/3E5bytJ>.

(m) The referred report reflects the safety information regarding Comirnaty (also known as the Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine) from December 1, 2020 to February 28, 2021, prepared by the manufacturer, Pfizer, for the U.S. Food and Drug Administration. Health Canada is aware of this report. The Department receives safety reports from the manufacturer, including this type of information, as part of their post-authorization commitments. During the period referenced, Health Canada reviewed safety reports from the manufacturer. The information reviewed in these reports did not identify new safety concerns and was consistent with the known safety profile of Comirnaty. Therefore, no changes to the terms of authorization or the labelling of the vaccine were required. Outcomes of Health Canada's safety reviews for Comirnaty, including these reviews, are available online at the Post Authorization Activity Table for Comirnaty (<https://bit.ly/3w72x1y>).

(n) Before a vaccine is approved in Canada, the Department conducts a rigorous scientific review of its safety, efficacy, and quality. An authorization is only issued when benefits of the vaccine outweigh the risks of its use.

Health Canada and the Public Health Agency of Canada have been actively monitoring and reviewing reports of adverse events following immunization with COVID-19 vaccines reported to the [Canada Vigilance Program](#) of Health Canada and the [Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System](#) of the Public Health Agency of Canada. This information is published on the [Government of Canada's website](#). In addition, Health Canada continues to regularly review safety information from a variety of sources, including safety data of COVID-19 vaccines provided by the manufacturer. The Department also monitors and considers the breadth of available and credible information when assessing product risk information. It is important to note that reports of adverse events following immunization, including reports with fatal outcomes, do not necessarily imply a relationship between the adverse event and the vaccine. However, they are an important information source for ongoing safety monitoring.

At this time, based on Health Canada's review of the available safety data, the benefits of COVID-19 vaccines continue to outweigh their potential risks. These vaccines have been shown to reduce deaths and hospitalizations due to COVID-19 infections. The known side effects to the COVID-19 vaccines are published on the [COVID-19 Vaccine safety and side effects](#) webpage. Health Canada will continue to review data as they become available and will take action as appropriate.

As of December 9, 2022, there have been 60,685,652 doses of Comirnaty administered in Canada. Of these, 31,233 reports (77% non-serious) have been received with the reporting rate of 51 per 100,000 doses administered.

(o) As indicated above, the referred report reflects the safety information regarding Comirnaty (also known as the Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine) from December 1, 2020 to February 28, 2021, prepared by the manufacturer, Pfizer, for the U.S. Food and Drug Administration.

It is important to note that information obtained from the field may lack details such as age and other parameters. However, the review of this report by Health Canada did not identify any new safety concerns and was consistent with the known safety profile of the vaccine.

(p) The toxicity studies did not demonstrate any toxic effect as conducted in compliance with international standards for toxicity studies for vaccines. Immunohistochemistry techniques are not sensitive enough to detect antigens in biodistribution studies for vaccines and therefore are not generally used. The detection of mRNA by other methodologies used by the manufacturer is a more accurate measure of the distribution of the vaccine in animal models.

(q) The approval of COVID-19 vaccines was based on the prevention of symptomatic disease. Health Canada is aware of the real-world effectiveness data regarding the impact of COVID-19 vaccines to reduce transmission and the evidence that the effect on transmission is impacted by the emergence of new variants. It is important to note that COVID-19 vaccines continue to provide protection against severe disease including hospitalization and death. There is no evidence that vaccines induce immune suppression, reduced production of antibodies to the N protein could be the result of rapid clearance of virus by the vaccine-induced immune response.



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	BY / DE	DATE
Q-1108	M. Carrie (Oshawa)	Le 12 décembre 2022

Reply by the Minister of Health

Réponse du ministre de la Santé

Signé par M. van Koeverden

PRINT NAME OF SIGNATORY

INSCRIRE LE NOM DU SIGNATAIRE

SIGNATURE

MINISTER OR PARLIAMENTARY SECRETARY

MINISTRE OU SECRÉTAIRE PARLEMENTAIRE

QUESTION

En ce qui concerne l'approbation par Santé Canada (SC) du vaccin à ARNm contre la COVID-19 de Pfizer (BNT162b2) : a) les responsables de SC savaient-ils que les lignes directrices reconnues par l'Organisation mondiale de la Santé à l'échelle internationale pour l'évaluation des vaccins, publiées en 2005 et en 2014, sont seulement applicables aux vaccins traditionnels qui contiennent des substances immunogènes et des adjuvants, et, dans la négative, pourquoi pas; b) si la réponse en a) est affirmative, pourquoi n'ont-ils pas exigé l'utilisation d'un guide applicable aux vaccins non traditionnels à ARNm contre la COVID-19, reposant sur la thérapie génique, notamment le BNT162b2; c) les études pharmacocinétiques non cliniques, qui ont également permis d'évaluer la biodistribution de la formulation de nanoparticules lipidiques (NPL) du BNT162b2 (V9), comme l'a rapporté Pfizer, ont-elles démontré une biodistribution non ciblée étendue aux principaux organes chez les rongeurs; d) si la réponse en c) est affirmative, est-ce que les responsables de SC ont considéré que les données non cliniques sur la biodistribution constituaient un problème majeur d'innocuité et, dans la négative, pourquoi pas; e) des études pharmacocinétiques cliniques sur la biodistribution de la protéine de spicule codée par le vaccin ont-elles été incluses dans la demande d'homologation et, dans la négative, pourquoi pas; f) des études cliniques sur les biomarqueurs appropriés (p. ex. la Troponine-1 comme indicateur de lésions cardiaques, la protéine C-réactive permettant de vérifier la présence d'inflammation) associés à d'éventuels effets indésirables du vaccin liés à la protéine de spicule dans la circulation sanguine ont-elles été incluses dans la demande d'homologation et, dans la négative, pourquoi pas; g) des études cliniques sur la variabilité de la concentration de la protéine de spicule générée par le vaccin selon les sujets vaccinés pour des lots distincts de vaccins à ARNm administrés contre la COVID-19 ont-elles été incluses dans la demande d'homologation et, dans la négative, pourquoi pas; h) les responsables de SC ont-ils demandé que des études pertinentes portant sur la génotoxicité et la cancérogénicité de la protéine de spicule générée par le vaccin, comme composante active, soient incluses dans la demande d'homologation et, dans la négative, pourquoi pas; i) pourquoi ont-ils trouvé acceptables les études non cliniques sur l'innocuité réalisées à l'aide de rats Wistar Han; j) pourquoi ont-ils jugé acceptables les études toxicologiques sur la protéine de spicule générée par le vaccin pour lesquelles on n'avait pas aussi utilisé une espèce n'appartenant pas à la famille des rongeurs; k) pourquoi ont-ils trouvé acceptables les études toxicologiques dans lesquelles on n'a pas utilisé des espèces de rongeurs pertinentes, comme le hamster doré chinois, pour examiner les effets toxiques de la protéine de spicule générée par le vaccin; l) pourquoi n'ont-ils pas demandé que l'on réalise des études toxicologiques sur des hamsters dorés chinois afin d'examiner la distribution de la protéine de spicule générée par le vaccin dans certains tissus de la mère et de ses petits, afin de réunir des renseignements permettant de déterminer si le BNT162b2 peut être administré aux femmes enceintes et aux mères allaitantes, pour obtenir des données cliniques plus fiables; m) les responsables de SC savaient-ils que, selon le Tableau 1 du module 5.3.6, Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports, présenté par Pfizer, il y a eu 1 223 décès sur une période de trois mois, du 1er décembre 2020 au 28 février 2021; n) si la réponse à la question m) est affirmative, pourquoi n'ont-ils pas recommandé que les vaccins à ARNm contre la COVID-19 soient immédiatement retirés du marché, en justifiant ce retrait par le taux de mortalité élevé suivant l'administration du médicament; o) les responsables de SC ont-ils enquêté sur les lacunes dans les documents de l'étude réglementée de Pfizer, comme l'indique le Tableau 1 du rapport susmentionné, dans lequel les résultats obtenus dans les cas de 9 400 personnes étaient classés comme étant « inconnus », et il était démontré qu'on n'avait pu déterminer l'âge de 6 876 personnes et, dans la négative, pourquoi pas; p) comment justifient-ils leur point de vue selon lequel le vaccin contre la COVID-19 ne présente aucun danger particulier pour les êtres humains selon des études classiques de toxicité à doses répétées, alors même qu'aucune coloration d'immuno-histochimie de la protéine de spicule codée par le vaccin n'a été réalisée à l'aide d'espèces pertinentes; q) quelles sont les attentes de SC en ce qui concerne l'efficacité réelle des vaccins à ARNm contre la COVID-19 pour ce qui est de réduire la transmission virale, compte tenu des études évaluées par des pairs dans lesquelles sont documentées des nombres élevés comparables de particules viables du virus SRAS-CoV-2 dans les voies respiratoires supérieures de personnes infectées complètement immunisées et de personnes infectées non vaccinées, ainsi que les rapports d'immunosuppression induite par la vaccination, comme l'indique la diminution de la production d'anticorps viraux à protéine N après une infection?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☐

TRANSLATION

TRADUCTION

☒

Santé Canada

- a) b) Santé Canada savait que les lignes directrices de 2005 et de 2014 s'appliquent seulement aux vaccins traditionnels. Les organismes de réglementation ont collaboré à l'échelle internationale à l'élaboration et à l'adoption de normes applicables aux vaccins contre la COVID-19 mises au point à l'aide de diverses plateformes, notamment celles fondées sur la technologie de l'ARNm.

Les vaccins à l'ARNm contre les virus et les cancers sont étudiés depuis plus de 15 ans, et les vaccins à base d'adénovirus (aussi appelés vecteurs viraux) sont étudiés pour de nombreux virus, bactéries et parasites depuis les années 1970. L'histoire de la longue route vers le développement des vaccins à ARNm se trouve ici : <https://bit.ly/3Ds1pqK>.

Des études ont montré que l'injection intraveineuse et intramusculaire de protéine de spicule codée à l'ARNm ne s'exprime que de façon transitoire, au point d'injection et au foie, puis diminue avec le temps. Les protéines de spicule produites par le vaccin se décomposent rapidement et ne persistent pas dans l'organisme. Les vaccins à l'ARNm ne sont pas une thérapie qui modifie les gènes.

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, Santé Canada travaille en étroite collaboration avec des partenaires nationaux et internationaux pour échanger des renseignements et harmoniser nos approches réglementaires en réponse à la pandémie de COVID-19.

Le processus indépendant d'autorisation des médicaments de Santé Canada est reconnu dans le monde entier pour ses normes élevées et ses examens rigoureux. Santé Canada a la responsabilité, conformément à la *Loi sur les aliments et drogues* du Canada, d'examiner toutes les demandes d'autorisation de produits de santé qu'il reçoit. La Loi et ses règlements offrent suffisamment de souplesse pour permettre l'harmonisation avec nos partenaires internationaux en matière de réglementation, ce qui est essentiel pour l'harmonisation, la justice et l'équité à l'échelle mondiale.

L'orientation a fait l'objet de discussions lors de réunions préalables à la présentation avec Santé Canada et d'autres organismes de réglementation, et dans le cadre de publications à la suite d'ateliers organisés par l'International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). L'ICMRA est une coalition mondiale d'organismes de réglementation, dont l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à titre d'observateur. Il assure un leadership stratégique pour relever les défis actuels et émergents en matière de réglementation et de sécurité des médicaments à usage humain. En tant que membre du comité exécutif, Santé Canada joue un rôle essentiel dans l'établissement des orientations stratégiques de l'ICMRA. En réponse à la pandémie de COVID-19, l'ICMRA a élargi la portée de ses travaux afin d'offrir une approche mondiale pour harmoniser les approches des organismes de réglementation aux traitements et aux vaccins contre la COVID-19. Avec un degré de consensus international très élevé, la Coalition a établi qu'une surveillance rigoureuse de l'innocuité et de l'efficacité et des progrès continus générant des preuves à l'appui de l'autorisation étaient nécessaires.

Santé Canada a publié une directive (<https://bit.ly/3MebKeF>) selon laquelle un vaccin contre la COVID-19 devrait démontrer une efficacité d'au moins 50 % dans la prévention de la COVID-19 symptomatique afin d'être pris en considération aux fins d'autorisation. Ces exigences sont fondées sur les données scientifiques et sont conformes aux normes internationales, notamment l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) et les lignes directrices de l'OMS sur l'évaluation clinique et l'évaluation de la qualité des vaccins. De plus, ce point de repère pour l'efficacité est fondé sur le niveau d'efficacité du vaccin observé avec les vaccins ciblant d'autres virus respiratoires. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/collaboration-partenaires-internationaux/declaration-access-preuves-vaccins.html>.

Santé Canada a évalué les vaccins contre la COVID-19 en fonction des directives acceptées à l'échelle internationale, notamment les directives de la Food and Drug Administration des États-Unis sur l'autorisation d'utilisation d'urgence des vaccins pour prévenir la COVID-19, l'élaboration et l'homologation des vaccins pour prévenir la COVID-19 et les directives de l'OMS sur l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des vaccins à l'ARNm pour la prévention des maladies infectieuses (considérations réglementaires) publiée en 2021.

- c) Pfizer a mené des études pharmacocinétiques non cliniques, qui ont évalué la biodistribution ainsi que le métabolisme et l'excrétion de la formulation de NPL du BNT162b2 (V9). Les résultats de l'étude de biodistribution chez les souris ont démontré des données de biodistribution positives. Le site d'injection et le foie ont été désignés comme les principaux sites de biodistribution chez les souris après une administration intramusculaire. Aucune biodistribution importante hors de la cible vers d'autres organes importants n'a été observée. Veuillez vous reporter à la réponse fournie à la question h) ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements.

Les études sur le métabolisme ont démontré la lenteur du métabolisme par l'hydrolyse et ont également montré que les formulations étaient excrétées.

- d) Les données sur la biodistribution ne soulèvent aucune préoccupation, car elles sont exprimées de façon transitoire. Elle atteint son maximum 6 heures après l'injection avec des signaux au point d'injection et au foie, puis diminue avec le temps. Moins de 1 % du signal a été détecté dans d'autres tissus et il devient indétectable dans les 24 heures.

Pour les raisons indiquées ci-dessus dans les réponses à la question c) ci-dessus et à la question h) ci-dessous, le profil de pharmacologie et de toxicologie non cliniques du BNT162b2 soutient son utilisation clinique proposée. Les résultats des études non cliniques ainsi que les risques pour les humains ont été inclus dans la [monographie](#)

[de produit du BNT162b2](#). Compte tenu de l'utilisation prévue du produit BNT162b2, il n'y a aucun problème pharmacologique ou toxicologique dans la présentation qui empêche l'autorisation du produit.

- e) Des études sur la biodistribution et la pharmacocinétique des protéines de spicule ont été menées et présentées dans le cadre des trousseaux de données précliniques et préliminaires des essais cliniques que les entreprises sont tenues de soumettre aux organismes de réglementation, notamment Santé Canada. Ces données ont été analysées par Santé Canada avant l'octroi des autorisations pour les vaccins contre la COVID-19. Les protéines de spicule produites par le vaccin se décomposent rapidement et ne persistent pas dans l'organisme.
- f) Des échantillons de sang ont été prélevés avant et pendant les essais cliniques (avant et après chaque dose) pour des tests d'hématologie, de chimie sanguine et de protéine C-réactive en laboratoire (conformément au protocole des études cliniques).

Aucun cas de myocardite après l'administration du vaccin n'a été signalé dans le cadre d'essais cliniques. Des cas très rares de myocardite et/ou de péricardite à la suite de la vaccination au moyen d'un vaccin à l'ARNm ont été signalés après la mise en marché. Cette information est publiée sur le [site Web du gouvernement du Canada](#). Les données probantes évoluent et les recherches sur l'association entre la myocardite et la péricardite et les vaccins à l'ARNm se poursuivent.

Pfizer mène actuellement une étude post-commercialisation pour les essais concernant la Troponine-1.

- g) Les données sur la fabrication fournies à Santé Canada ont démontré l'uniformité et la qualité de la production du vaccin. Les contrôles en cours de traitement et les tests de libération des lots pour la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux sont fondés sur des essais scientifiques pertinents et des spécifications appropriées pour surveiller les attributs clés de la qualité. Le promoteur a fourni suffisamment de renseignements pour soutenir la cohérence de la production. Ces exigences sont fondées sur les données scientifiques et sont conformes avec les normes internationales, notamment le Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Compte tenu de ces exigences, on n'a pas jugé nécessaire d'effectuer des études de cohérence de lot à lot pour obtenir une autorisation en vertu des dispositions relatives aux arrêts d'urgence en 2020.
- h) Des études ont démontré que la protéine de spicule produite par le vaccin se décompose rapidement et ne persiste pas dans l'organisme. De nombreuses études ont démontré que l'ARNm demeure dans le cytoplasme des cellules et n'entre pas en contact avec l'ADN humain (qui réside dans le noyau). De plus, les études de toxicologie non clinique du développement et de la reproduction chez des rats n'ont révélé aucun effet indésirable de l'administration du vaccin sur le rendement reproductif, la fertilité, les examens utérins ou la parturition. Aucun effet indésirable lié au vaccin sur le développement prénatal et postnatal n'a été observé.

Il est habituel de ne pas exiger d'études de génotoxicité et de cancérogénicité pour les vaccins viraux étant donné leur profil d'innocuité bien établi, à moins qu'un composant ait un potentiel génotoxique ou cancérogène, ce qui a été évalué et n'a pas été démontré comme étant le cas pour le produit BNT162b2 par Santé Canada et d'autres autorités. La monographie du produit (<https://bit.ly/3uEsNQF>) indique que les études de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont pas été jugées pertinentes pour ce type de vaccin. Les composants de la formulation du vaccin sont les lipides et l'ARN qui ne devraient pas avoir un potentiel génotoxique. Le risque de mutation génétique et de dommages à l'ADN est négligeable en raison de la dose extrêmement faible du vaccin, du fait que seulement quelques doses sont administrées et que le dégagement est élevé. Les risques sont également considérés comme négligeables pour ces vaccins à l'ARNm (Pfizer, Moderna), car le risque d'intégration génomique est très faible étant donné que l'ARNm réside dans le cytoplasme d'une cellule et n'entre pas en contact avec l'ADN humain (qui réside dans le noyau), de sorte qu'il ne se reproduit pas.

- i) Le rat Wistar Han est un animal fréquemment utilisé pour les essais toxicologiques et il s'agit d'une espèce de référence bien établie pour les études toxicologiques non cliniques. La sélection des rats comme espèces d'essai toxicologique est conforme aux documents d'orientation de l'Organisation mondiale de la Santé sur l'évaluation non clinique des vaccins (OMS, 2005). Les documents recommandent de mener des études de toxicité du vaccin sur une espèce qui crée une réponse immunitaire au vaccin. Le rat Wistar Han (WH) a développé une réponse immunitaire spécifique à l'antigène à la suite de la vaccination au BNT162b2. Il est important d'avoir une espèce de référence et une souche communes comme point de repère, ce qui permet de déterminer les tendances propres au produit à l'étude, et non les événements idiosyncrasiques liés à un nouvel animal d'essai.
- j) Des discussions approfondies ont eu lieu à l'échelle internationale sur les modèles animaux appropriés pour les tests et la mise au point du vaccin contre la COVID-19. En février 2020, l'OMS a mis sur pied un groupe d'experts international, dont Santé Canada faisait partie, pour élaborer des modèles animaux pour la COVID-19 afin d'accélérer les tests de vaccins et d'agents thérapeutiques (Groupe de travail de l'OMS sur les modèles animaux pour la COVID-19). Depuis février 2020, le groupe se réunit chaque semaine pour discuter des progrès, favoriser la collaboration, communiquer les ressources et les réactifs et éviter le doublement des efforts.

Comme il a été mentionné plus haut, l'espèce toxicologique de référence est le rat, et l'utilisation d'espèces d'essai autres que des rongeurs n'a pas été jugée nécessaire par Santé Canada ou d'autres organismes. De plus, pour confirmer l'utilité et la pertinence du modèle de rat dans ce contexte pour l'évaluation toxicologique non clinique de BNT162b2, le produit a par la suite été testé dans de nombreux modèles de mammifères, notamment des primates non humains, et aucun nouveau problème toxicologique n'a été relevé dans le cadre de ces études supplémentaires.

- k) Le hamster doré chinois est un bon modèle animal pour évaluer la réponse immunitaire des vaccins contre la COVID-19. La sélection des rats comme espèces d'essai toxicologique, notamment les études sur la reproduction et le développement, est conforme aux documents d'orientation de l'Organisation mondiale de la Santé sur l'évaluation non clinique des vaccins (OMS, 2005). Il est important d'avoir une espèce de référence et une souche communes comme point de repère, ce qui permet de déterminer les tendances propres au produit à l'étude, et non les événements idiosyncrasiques liés à un nouvel animal d'essai.
- l) Aucun effet indésirable lié au vaccin sur la fertilité des femelles, le développement du fœtus ou le développement postnatal n'a été signalé dans l'étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement menée sur des rats femelles. La sélection des rats comme espèces d'essai toxicologique est conforme aux documents d'orientation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur l'évaluation non clinique des vaccins (OMS, 2005). Le hamster doré chinois est un bon modèle animal pour évaluer la réponse immunitaire des vaccins contre la COVID-19. La sélection des rats comme espèces d'essai toxicologique, notamment les études sur la reproduction et le développement, est conforme aux documents d'orientation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur l'évaluation non clinique des vaccins (OMS, 2005). Veuillez vous reporter aux réponses aux questions h, i, j et k ci-dessus.

Les données probantes sur l'innocuité et l'efficacité de la vaccination contre la COVID-19 pendant la grossesse sont de plus en plus probantes. Les données montrent que les vaccins à l'ARNm contre la COVID-19 sont sans danger pour les femmes enceintes ou qui allaitent. Une étude portant sur plus de 35 000 femmes enceintes qui ont reçu un vaccin à l'ARNm contre la COVID-19 dans les 30 jours suivant la conception n'a révélé aucun problème d'innocuité. Pour en savoir plus sur la vaccination contre la COVID-19 et la grossesse, consultez le site suivant : <https://bit.ly/3E5bytJ>.

- m) Le rapport visé reflète les renseignements sur l'innocuité concernant le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer BioNTech (également connu sous le nom de vaccin de Pfizer BioNTech) du 1^{er} décembre 2020 au 28 février 2021, préparé par le fabricant, Pfizer, pour la Food and Drug Administration des États-Unis. Le Ministère reçoit des rapports de sécurité du fabricant, notamment ce type de renseignements, dans le cadre de ses engagements après l'autorisation. Au cours de la période mentionnée, Santé Canada a examiné les rapports d'innocuité du fabricant. Les informations examinées dans ces rapports n'ont pas permis de cerner de nouvelles préoccupations en matière de sécurité et elles étaient conformes au profil d'innocuité connu de Comirnaty. Par conséquent, aucune modification des modalités d'autorisation ou de l'étiquetage du vaccin n'était requise. Les résultats des examens de l'innocuité de Santé Canada pour Comirnaty, notamment ces examens, sont disponibles en ligne, dans le Tableau des activités postautorisation pour Comirnaty (<https://bit.ly/3w72x1y>).
- n) Avant qu'un vaccin ne soit approuvé au Canada, le Ministère effectue un examen scientifique rigoureux de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Une autorisation n'est délivrée que lorsque les avantages du vaccin l'emportent sur les risques liés à son utilisation.

Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada ont surveillé et examiné activement les rapports d'événements indésirables suivant l'immunisation avec les vaccins contre la COVID-19 signalés au [Programme Canada Vigilance](#) de Santé Canada et au [Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation](#) de l'Agence de la santé publique du Canada. Cette information est publiée sur le [site Web du gouvernement du Canada](#). De plus, Santé Canada continue d'examiner régulièrement les renseignements sur l'innocuité provenant de diverses sources, notamment les données sur l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 fournis par le fabricant. Le Ministère surveille également l'étendue des renseignements disponibles et fiables et en tient compte lorsqu'il évalue les renseignements sur les risques liés aux produits. Il est important de noter que les rapports d'événements indésirables à la suite de la vaccination, notamment les rapports avec des résultats mortels, n'impliquent pas nécessairement une relation entre l'événement indésirable et le vaccin. Toutefois, ils constituent une source d'information importante pour la surveillance continue de l'innocuité.

À l'heure actuelle, selon l'examen par Santé Canada des données disponibles sur l'innocuité, les avantages des vaccins contre la COVID-19 continuent de l'emporter sur les risques. Il a été démontré que ces vaccins réduisent les décès et les hospitalisations attribuables aux infections à la COVID-19. Les effets secondaires connus des vaccins contre la COVID-19 sont publiés sur la page Web [Sécurité des vaccins et effets secondaires liés à la vaccination](#). Santé Canada continuera d'examiner les données à mesure qu'elles seront disponibles et prendra les mesures qui s'imposent.

En date du 9 décembre 2022, 60 685 652 doses de Comirnaty avaient été administrées au Canada. Sur ce nombre, 31 233 rapports (77 % cas non graves) ont été reçus, avec un taux de déclaration de 51 pour 100 000 doses administrées.

- o) Comme il est indiqué ci-dessus, le rapport visé reflète les renseignements sur l'innocuité du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer BioNTech (également connu sous le nom de vaccin de Pfizer BioNTech) du 1^{er} décembre 2020 au 28 février 2021, préparé par le fabricant, Pfizer, pour la Food and Drug Administration des États-Unis.

Il est important de noter que les renseignements obtenus sur le terrain peuvent manquer de détails, comme l'âge et d'autres paramètres. Toutefois, l'examen de ce rapport par Santé Canada n'a révélé aucun nouveau problème d'innocuité et était conforme au profil d'innocuité connu du vaccin.

- p) Les études de toxicité n'ont démontré aucun effet toxique, car elles ont été menées conformément aux normes internationales pour les études de toxicité des vaccins. Les techniques d'immunohistochimie ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter les antigènes dans les études de biodistribution des vaccins et ne sont donc pas généralement utilisées. La détection de l'ARNm par d'autres méthodes utilisées par le fabricant est une mesure plus précise de la distribution du vaccin dans des modèles animaux.
- q) L'approbation des vaccins contre la COVID-19 était fondée sur la prévention des maladies symptomatiques. Santé Canada est au courant des données réelles sur l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 pour réduire la transmission et des données probantes selon lesquelles l'émergence de nouveaux variants a une incidence sur la transmission. Il est important de noter que les vaccins contre la COVID-19 continuent d'offrir une protection contre les maladies graves, notamment l'hospitalisation et le décès. Il n'existe aucune preuve que les vaccins induisent une suppression immunitaire, une réduction de la production d'anticorps contre la protéine N pourrait être le résultat d'une élimination rapide du virus par la réponse immunitaire induite par le vaccin.