



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-1954                         | Mr. Carrie (Oshawa) | October 27, 2023 |

Reply by the Minister of Health

Réponse du ministre de la Santé

Signed by the Honourable Mark Holland

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/BioNTech COVID-19 vaccines: (a) did Pfizer disclose that Process 1 vaccine formula was used during the original trial to obtain their safety and efficacy data while Process 2 was invoked following Interim Order to massively upscale production of vaccine doses whereby DNA was cloned into a bacterial plasmid vector for amplification in Escherichia coli (E. coli) before linearization with the possibility of potential residual DNA; (b) was HC aware of the quantum of linearized DNA fragments present in each dose of the Pfizer vaccine prior to releasing the vaccine to Canadians, and, if so, what was the amount of acceptable residual DNA per vaccine dose and the method used to measure it; (c) if the response to (b) is negative, has HC since confirmed the quantum of linearized DNA per vaccine dose per mRNA manufacturer, and, if so, what method was used; (d) do the risks of residual DNA meet HC’s standards for transfected foreign DNA; (e) did Pfizer and BioNTech disclose to HC the presence of the Simian Virus 40 (SV40) promoter-enhancer-ori used to amplify the production of Spike mRNA in the DNA plasmid used to produce the mRNA; (f) has HC confirmed the presence of SV40 sequences in the Pfizer vaccine, and, if so, is the amount of SV40 within safe limits and how was it tested; (g) if the response to (f) is negative, when and who will conduct the study to confirm the presence of SV40 and by what method; (h) how were contaminants and impurities addressed throughout the regulatory process for both Pfizer/BioNTech and Moderna products; (i) are further studies planned to investigate how these contaminants and impurities will impact human subjects given transfection for both products, and, if so, who will conduct the investigation and when will it be conducted; (j) is HC considering regulating these products as gene therapy products; and (k) how does HC plan to inform those Canadians who received the mRNA products about the adulteration of these products, specifically SV40 in Pfizer and heightened levels of DNA plasmids in both Pfizer and Moderna products, to ensure fully informed consent?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☒

TRANSLATION

TRADUCTION

☐

Health Canada

- (a) Pfizer’s submission provided information that process 1 was used for clinical trials and process 2 was used for commercial scale ups. The residual DNA limit is the same for both processes and is in line with the recommendation from the World Health Organization. The comparability of the vaccine produced by these two processes was demonstrated based on their biological, chemical and physical characteristics.
- (b) Health Canada was aware of the presence of residual plasmid DNA because in the manufacture of any vaccine, residual elements are part of the standard manufacturing process and may remain. There are strict limits and controls for the presence of these residual fragments to ensure that there is no effect on the safety or effectiveness of the vaccine.
- The limit for residual DNA in biologic drugs required by Health Canada for approval is not more than 10 ng/human dose. This is in line with the World Health Organization’s recommendation concerning residual DNA in biological drugs, and consistent with the quality limits of other international regulators.
- It is important to assess the results using the authorized validated assays performed by the vaccine manufacturers to ensure that the quality of commercial vaccine lots are comparable to lots shown to be safe and efficacious in clinical studies.
- (c) Refer to part (b).
- (d) Health Canada initially authorized the Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine in December 2020 and subsequently has authorized updated versions, including the most recent vaccine targeting the XBB Omicron subvariant in September 2023. Each assessment included a determination that the vaccine met the Department's stringent regulatory safety, efficacy and quality requirements for use in Canada.

As a regulator, Health Canada sets quality standards and requirements for manufacturers to follow, including providing comprehensive and detailed information about the vaccine itself, and about the manufacturing process. In the manufacture of any vaccine, residual elements that are part of the standard manufacturing process may remain. There are strict limits and controls for the presence of these residual fragments to ensure that there is no effect on the safety or effectiveness of the vaccine. 

The Simian Virus 40 (SV40) promoter enhancer sequence was found to be a residual DNA fragment in Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. The fragment is inactive, has no functional role, and was measured  consistently below the limit required by Health Canada and other international regulators.

- (e) & (f): In the case of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, the full DNA sequence of the Pfizer plasmid was provided at the time of initial filing  the SV40 promoter enhancer sequence was found to be a residual DNA fragment in Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. The fragment is inactive, has no functional role, and was measured to be consistently below the limit required by Health Canada and other international regulators. Monitoring of the residual DNA fragments is conducted by the manufacturers using methods that have been reviewed and validated by Health Canada as appropriate for its purposes. All Pfizer-BioNTech's COVID-19 vaccine commercial batches released in Canada complied with the requirements approved by Health Canada, including the residual DNA. 
- (g) Refer to part (f).
- (h) As a regulator of vaccines, Health Canada sets quality standards and requirements for manufacturers to follow, including providing comprehensive and detailed information about the vaccine itself, and about the manufacturing process. In the manufacture of any vaccine, residual elements that are part of the standard manufacturing process may remain. There are strict limits and controls for the presence of these residual fragments to ensure that there is no effect on the safety or effectiveness of the vaccine. 
- (i) Health Canada continues to monitor the COVID-19 vaccines  ensure that they continue to meet the highest standards for safety, effectiveness and quality and that their benefits continue to outweigh any potential risks.
- (j) Health Canada is not considering regulating mRNA vaccines as gene therapy products, as these vaccines cannot modify genes.  The therapy involves the use of genes as medicine to treat genetic disease where the faulty gene is fixed, replaced or supplemented with a healthy gene so that it can function normally. The new gene has to enter the cell nucleus.  mRNA from the vaccines does not enter the cell nucleus or interact with the DNA at all, so it does not constitute gene therapy. Furthermore, vaccines must meet the high standard for quality, safety and efficacy for medicinal products. Consistent with the international approach to regulating these products, Health Canada will continue to regulate mRNA vaccines as vaccines.
- (k) Health Canada initially authorized the Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine in December 2020 and subsequently has authorized updated versions, including the most recent vaccine targeting the XBB Omicron subvariant in September 2023.

As a regulator of vaccines, Health Canada sets quality standards and requirements for manufacturers to follow, including providing comprehensive and detailed information about the vaccine itself, and about the manufacturing process. In the manufacture of any vaccine, it is expected that there may be variabilities or residual elements that are part of the standard manufacturing process. To manage this, Health Canada requires strict quality limits and controls for the presence of these residual fragments to ensure that the vaccine continues to be safe, and that any residual fragments are both inactive and have no functional role in the vaccine. All versions of the Pfizer and Moderna vaccines that have been marketed in Canada continue to meet the strict quality standards required by Health Canada. Health Canada takes immediate action should any marketed vaccine product be found to be non-compliant with regulatory standards in Canada.



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-1954                         | M. Carrie (Oshawa) | Le 27 octobre 2023 |

Reply by the Minister of Health

Réponse du ministre de la Santé

Signé par l'honorable Mark Holland

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 des vaccins contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech par Santé Canada (SC) : a) Pfizer a-t-il révélé que la formule de vaccin du Processus 1 a été utilisée au cours de l'essai initial en vue de fournir des données relatives sa sécurité et à son efficacité, alors que la formule du Processus 2 a été invoquée après l'arrêté d'urgence pour augmenter massivement la production de doses de vaccin, l'ADN étant cloné dans un vecteur plasmidique bactérien pour être amplifié dans la bactérie Escherichia coli (E. coli) avant la linéarisation, avec la possibilité d'un ADN résiduel; b) SC avait-il connaissance de la quantité de fragments d'ADN linéarisés présents dans chaque dose du vaccin Pfizer avant d'inoculer le vaccin aux Canadiens, et, le cas échéant, quelle était la quantité d'ADN résiduel acceptable par dose de vaccin et quelle était la méthode utilisée pour la mesurer; c) si la réponse en b) est négative, SC a-t-il depuis confirmé le quantum d'ADN linéarisé par dose de vaccin et par fabricant d'ARNm, et, le cas échéant, quelle fut la méthode utilisée; d) les risques liés à l'ADN résiduel sont-ils conformes aux normes de SC relatives à l'ADN étranger transfecté; e) Pfizer et BioNTech ont-ils divulgué à SC la présence de la séquence promotrice-amplificatrice-ori du virus Simien 40 (SV40) utilisée pour amplifier la production de l'ARNm de la protéine du spicule dans le plasmide d'ADN utilisé pour produire l'ARNm; f) SC a-t-il confirmé la présence de séquences de SV40 dans le vaccin de Pfizer, et, le cas échéant, la quantité de SV40 se situe-t-elle dans les limites de sécurité établies et comment a-t-elle été mesurée; g) si la réponse en f) est négative, quand et qui réalisera l'étude pour confirmer la présence du SV40 et quelle sera la méthode utilisée; h) comment avons-nous abordé la question des contaminants et des impuretés tout au long du processus réglementaire pour les produits de Pfizer/BioNTech et de Moderna; i) d'autres études sont-elles prévues pour évaluer les effets de ces contaminants et impuretés sur les sujets humains ayant subi une transfection pour les deux produits et, le cas échéant, qui mènera l'enquête et quand sera-t-elle menée; j) SC envisage-t-il de réglementer ces produits à titre de produits de thérapie génique; k) comment SC prévoit-il informer les Canadiens qui ont reçu les produits à base d'ARNm de leur adultération, en particulier de la présence de SV40 dans les produits Pfizer et de niveaux élevés de plasmides d'ADN dans les produits Pfizer et Moderna, afin de permettre un consentement pleinement éclairé?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☐

TRANSLATION

TRADUCTION

☒

Santé Canada

- a) Pfizer a indiqué que le procédé 1 était utilisé pour les essais cliniques et le procédé 2 pour les mises à l'échelle commerciales. La limite d'ADN résiduel est la même pour les deux procédés et est conforme à la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé. La comparabilité du vaccin produit par ces deux procédés a été démontrée sur la base de leurs caractéristiques biologiques, chimiques et physiques.
- b) Santé Canada était au courant de la présence d'ADN plasmide résiduel, car, dans la fabrication de tout vaccin, des éléments résiduels font partie du processus de fabrication standard et peuvent subsister. La présence de ces fragments résiduels est soumise à des limites et à des contrôles stricts afin de garantir qu'elle n'a pas d'effet sur l'innocuité ou l'efficacité du vaccin.
- La limite d'ADN résiduel dans les médicaments biologiques exigée par Santé Canada pour l'approbation n'est pas supérieure à 10 ng/dose humaine. Cela est conforme à la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé concernant l'ADN résiduel dans les médicaments biologiques, ainsi qu'aux limites de qualité fixées par d'autres organismes de réglementation internationaux.
- Il est important d'évaluer les résultats à l'aide des tests validés autorisés effectués par les fabricants de vaccins afin de s'assurer que la qualité des lots de vaccins commerciaux est comparable à celle des lots dont l'innocuité et l'efficacité ont été démontrées lors d'études cliniques.
- c) Voir la partie b).

- d) Santé Canada a initialement autorisé le vaccin à ARNm contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech en décembre 2020 et a par la suite autorisé des versions mises à jour, y compris le plus récent vaccin ciblant le sous-variant XBB Omicron en septembre 2023. Chaque évaluation a permis de déterminer que le vaccin répondait aux exigences réglementaires rigoureuses du ministère en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité pour une utilisation au Canada.

En tant qu'organisme de réglementation, Santé Canada fixe des normes de qualité et des exigences à respecter par les fabricants, notamment la divulgation de renseignements complets et détaillés sur le vaccin lui-même et sur le processus de fabrication. Lors de la fabrication d'un vaccin, des éléments résiduels faisant partie du processus de fabrication standard peuvent subsister. La présence de ces fragments résiduels est soumise à des limites et à des contrôles stricts afin de garantir qu'elle n'a pas d'effet sur l'innocuité ou l'efficacité du vaccin.

Le promoteur du virus simien 40 (SV40) s'est révélé être un fragment d'ADN résiduel dans le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Le fragment est inactif, n'a pas de rôle fonctionnel et a été mesuré pour être constamment sous de la limite exigée par Santé Canada et d'autres organismes de réglementation internationaux.

- e) & f) : Dans le cas du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech, la séquence complète de l'ADN du plasmide de Pfizer a été fournie au moment du dépôt initial de la demande. Le promoteur du SV40 s'est révélé être un fragment d'ADN résiduel dans le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Le fragment est inactif, n'a pas de rôle fonctionnel et a été mesuré pour être constamment sous de la limite exigée par Santé Canada et d'autres organismes de réglementation internationaux. La surveillance des fragments d'ADN résiduels est effectuée par les fabricants à l'aide de méthodes qui ont été examinées et validées par Santé Canada comme étant appropriées à ces fins. Tous les lots commerciaux du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech commercialisés au Canada étaient conformes aux exigences approuvées par Santé Canada, y compris en ce qui concerne l'ADN résiduel.
- g) Voir la partie f).
- h) En tant qu'organisme de réglementation des vaccins, Santé Canada fixe des normes de qualité et des exigences à respecter par les fabricants, notamment la divulgation de renseignements complets et détaillés sur le vaccin lui-même et sur le processus de fabrication. Lors de la fabrication d'un vaccin, des éléments résiduels faisant partie du processus de fabrication standard peuvent subsister. La présence de ces fragments résiduels est soumise à des limites et à des contrôles stricts afin de garantir qu'elle n'a pas d'effet sur l'innocuité ou l'efficacité du vaccin.
- i) Santé Canada continue de surveiller les vaccins contre la COVID-19 pour s'assurer qu'ils continuent de répondre aux normes les plus strictes en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité et que leurs avantages continuent de l'emporter sur les risques potentiels.
- j) Santé Canada n'envisage pas de réglementer les vaccins à ARNm en tant que produits de thérapie génique, car ces vaccins ne peuvent pas modifier les gènes. La thérapie génique consiste à utiliser les gènes comme médicaments pour traiter les maladies génétiques. Le gène défectueux est corrigé, remplacé ou complété par un gène sain afin qu'il puisse fonctionner normalement. Le nouveau gène doit entrer dans le noyau de la cellule. L'ARNm des vaccins ne pénètre pas dans le noyau cellulaire et n'interagit pas du tout avec l'ADN; il ne s'agit donc pas d'une thérapie génique. En outre, les vaccins doivent répondre aux normes élevées de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments. Conformément à l'approche internationale de la réglementation de ces produits, Santé Canada continuera à réglementer les vaccins à ARNm en tant que vaccins.
- k) Santé Canada a initialement autorisé le vaccin à ARNm contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech en décembre 2020 et a par la suite autorisé des versions mises à jour, y compris le plus récent vaccin ciblant le sous-variant XBB Omicron en septembre 2023.

En tant qu'organisme de réglementation des vaccins, Santé Canada fixe des normes de qualité et des exigences à respecter par les fabricants, notamment la divulgation de renseignements complets et détaillés sur le vaccin lui-même et sur le processus de fabrication. Dans la fabrication de tout vaccin, on s'attend à ce qu'il y ait des variabilités ou des éléments résiduels qui font partie du processus de fabrication standard. Pour gérer cette situation, Santé Canada exige des limites de qualité et des contrôles stricts pour la présence de ces fragments résiduels afin de garantir que le vaccin reste sûr et que tous les fragments résiduels sont inactifs et n'ont aucun rôle fonctionnel dans le vaccin. Toutes les versions des vaccins Pfizer et Moderna qui ont été commercialisées au Canada continuent de répondre aux normes de qualité strictes exigées par Santé Canada. Santé Canada prend des mesures immédiates si un produit vaccinal commercialisé s'avère non conforme aux normes réglementaires en vigueur au Canada.