



ORDER/ADDRESS OF THE HOUSE OF COMMONS

ORDRE/ADRESSE DE LA CHAMBRE DES COMMUNES

Q-2093	Mr. Carrie (Oshawa)	Dec 11, 2023 / Le 11 déc. 2023
--------	---------------------	--------------------------------

RETURN BY THE LEADER OF THE GOVERNMENT IN THE HOUSE OF COMMONS

DÉPÔT DE LA 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 29, 2024 / Le 29 janvier 2024

(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-2093	BY / DE Mr. Carrie (Oshawa)	DATE December 11, 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) authorization of the Pfizer, Moderna, and AstraZeneca COVID-19 vaccines: (a) how much of the vaccine components (lipid nanoparticles, modified RNA) and its derivative spike protein do peoples’ bodies make after their injection of Pfizer, Moderna or AstraZeneca COVID-19 vaccines, (i) do different people make different amounts, (ii) in what bodily organs, tissues or systems, including breast milk, is the spike protein, lipid nanoparticles and modified RNA found after an injection, (iii) is there a blood test to detect the spike protein, (iv) is there a blood test readily available to Canadians, particularly those who have been vaccine-injured or for those with symptoms of long COVID, (v) how long can spike protein be found in the body post-injection; (b) at the time of release of the mRNA products, were genotoxicity, reproductive and carcinogenicity analyses completed; (c) if the answer to (b) is affirmative, (i) who completed these studies, (ii) were studies conducted on females and males, (iii) how long were the sires, dams and offspring followed in the studies, (iv) what methods were used to assess potential harms, (v) what species of animals were used in the studies, (vi) do the animals express high or low affinity ACE2 receptor; and (d) if the answer to (b) is negative, has HC, the Public Health Agency of Canada, or the National Advisory Committee requested these studies from the manufacturers or from independent researchers, and, if not, when might these studies be (i) completed, (ii) released, and by whom?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☒

TRANSLATION

TRADUCTION

☐

Health Canada / Public Health Agency of Canada

Part (a) (i), (ii), (iii): Antigen expression following administration of mRNA vaccines was not quantified in any of the vaccine clinical trials and it is not a regulatory requirement for any vaccine submission data set, including attenuated bacterial or viral vaccines. Most antigen expression is localized in the muscle at the injection site and draining lymph nodes (based on data from animal studies). Assessment of mRNA and/or antigen expression would require invasive techniques to extract tissue for the injection site and draining lymph nodes. In addition, there is no scientific justification to support that the presence of mRNA and/or antigen expression can provide information of potential safety concerns in addition to the safety evaluation conducted as part of the clinical trial and post-market surveillance. Therefore, there is no basis for having this as a regulatory requirement.

Part (a) (iv), (v): Non-clinical pharmacokinetic studies that were provided evaluated the biodistribution of the lipid nanoparticle (LNP) formulated with a model mRNA. These studies also evaluated the metabolism and excretion of the novel lipid excipients.

The biodistribution data identified no cause for concern as the spike protein is expressed transiently. For Comirnaty, for example, 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.

The results of the non-clinical studies as well as the potential risks to humans have been included in the specific Product Monographs ([Spikevax PM](#), [Comirnaty PM](#) and [Vaxzevria PM](#)). In addition, specific non-clinical information regarding biodistribution data can be found in the Summary Basis of Decision ([Spikevax SBD](#), [Comirnaty SBD](#) and [Vaxzevria SBD](#)).

Part (b): Non-clinical toxicological studies are required by Health Canada as part of the regulatory review process for vaccines. These studies were conducted by all sponsors according to the international regulatory requirements for vaccines for regulatory review.

The Product Monograph 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 mRNA elimination from the body is quick. 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.

However, Developmental and Reproductive Toxicity (DART) studies were required as part of the regulatory evaluation of COVID-19 vaccines. These studies were conducted in accordance with the well-established ICH Guidelines [S5(R3)] and were submitted for regulatory review and supported the approval of the COVID-19 vaccines. The outcomes of these studies were included in the relevant documents prepared and published by Health Canada to inform the public, health care professionals and researchers. This information can be found under each specific Product Monograph:

- **Comirnaty — Reproductive and Developmental Toxicology:**

In a reproductive and developmental toxicity study, 30 mcg/animal (0.06 mL of a vaccine formulation containing the same quantity of nucleoside-modified messenger ribonucleic acid (mRNA) and other ingredients included in a single human dose) of COMIRNATY was administered to female rats by the intramuscular route on four occasions: 21 and 14 days prior to mating, and on gestation days 9 and 20. No vaccine-related adverse effects on female fertility, fetal development, or postnatal development were reported in the study.

- **Spikevax — Reproductive and Developmental Toxicology:**

In a pre- and post-natal developmental toxicity study, 0.2 mL of a vaccine formulation containing the same quantity of mRNA (100 mcg) and other ingredients included in a single human dose of SPIKEVAX was administered to female rats by the intramuscular route on four occasions: 28 and 14 days prior to mating, and on gestation days 1 and 13. No vaccine related adverse effects on female fertility, fetal development or postnatal development were reported in the study.

The DART studies were conducted in line international guidance including those of the International Council for Harmonization (ICH), the World Health Organization (WHO) guideline on the non-clinical evaluation of vaccines as well as with the United States Food and Drugs Administration (US FDA) guidance on developmental toxicity studies for vaccines. Both the ICH and WHO guidelines are drafted by international group of regulators and are commonly accepted as standard guidance by both manufacturers and regulatory authorities.

Part (c): Health Canada required that each vaccine manufacturer submit non-clinical toxicological studies for regulatory evaluation.

As indicated above, the studies were designed based on international guidance. These guidelines provide information on animal species selection as well as dose selection and study design for vaccines against infectious diseases.

The outcomes of these studies are included in the specific Summary Basis of Decision and Product Monographs:

- **Comirnaty (Pfizer-BioNTech) Product Monograph:** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/pfizer-biontech-covid-19-vaccine-pm1-en.pdf>
- **Comirnaty (Pfizer-BioNTech) Summary Basis of Decision:** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/SBD00510-comirnaty-en.html>
- **Spikevax (Moderna) Product Monograph:** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/covid-19-vaccine-moderna-pm-en.pdf>
- **Spikevax (Moderna) Summary of Basis of Decision:** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/SBD00511-spikevax-en.html>
- **Vaxzevria (AstraZeneca) Product Monograph:** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/astrazeneca-covid-19-vaccine-pm-en.pdf>
- **Vaxzevria (AstraZeneca) Summary Basis of Decision:** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/SBD00519-vaxzevria-en.html>

Part (d): The non-clinical toxicity studies were submitted in accordance with Health Canada regulatory requirements, which are aligned with international guidance.

Health Canada noted that no new safety concerns were identified based on the data for COVID-19 vaccines in the required non-clinical pharmacology and toxicology studies. The data reviewed were considered sufficient to characterize and support the use of these vaccines in the clinical development program.

While Health Canada oversees the regulatory authorization which includes the non-clinical toxicity assessments, the National Advisory Committee on Immunization (NACI) focuses on analyzing data from human clinical trials for vaccine safety recommendations. PHAC works closely with both NACI and Health Canada to monitor the safety and effectiveness of vaccines as they are rolled out to the public, including any post-market studies that may be required by Health Canada or requested by NACI to inform ongoing vaccine use recommendations.



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-2093	BY / DE M. Carrie (Oshawa)	DATE Le 11 décembre 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'autorisation par Santé Canada (SC) des vaccins Pfizer, Moderna et AstraZeneca pour la COVID-19 : a) quelle quantité des composants du vaccin (nanoparticules lipidiques, ARN modifié) et de son dérivé, la protéine spike, le corps des personnes produit-il après l'injection des vaccins Pfizer, Moderna ou AstraZeneca pour la COVID-19, (i) les quantités produites varient-elles d'une personne à l'autre, (ii) dans quels organes, tissus ou systèmes corporels, y compris le lait maternel, la protéine spike, les nanoparticules lipidiques et l'ARN modifié se trouvent-ils après une injection, (iii) existe-t-il un test sanguin pour détecter la protéine spike, (iv) existe-t-il un test sanguin facilement accessible aux Canadiens, en particulier à ceux qui ont été blessés par un vaccin ou à ceux qui présentent des symptômes de COVID longue, (v) pendant combien de temps la protéine spike peut-elle être trouvée dans le corps après l'injection; b) au moment de la libération des produits ARNm, des analyses de génotoxicité, de reproduction et de cancérogénicité ont-elles été effectuées; c) si la réponse au point b) est positive, (i) qui a réalisé ces études, (ii) les études ont-elles été menées sur des femelles et des mâles, (iii) pendant combien de temps les pères, les mères et la progéniture ont-ils été suivis dans les études, (iv) quelles méthodes ont été utilisées pour évaluer les dommages potentiels, (v) quelles espèces d'animaux ont été utilisées dans les études, (vi) les animaux expriment-ils des récepteurs ACE2 de haute ou de faible affinité; d) si la réponse à b) est négative, SC, l'Agence de santé publique du Canada ou le Comité consultatif national ont-ils demandé ces études aux fabricants ou à des chercheurs indépendants et, sinon, quand ces études pourraient-elles être (i) achevées, (ii) publiées et par qui?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☐

TRANSLATION

TRADUCTION

☒

Santé Canada / Agence de la santé publique du Canada

Partie a) (i), (ii), (iii) : L'expression de l'antigène après l'administration de vaccins à ARNm n'a été quantifiée dans aucun des essais cliniques de vaccins et ce n'est pas une exigence réglementaire pour tout ensemble de données de soumission de vaccins, y compris les vaccins bactériens ou viraux atténués. La majeure partie de l'expression de l'antigène est localisée dans le muscle au point d'injection et dans les ganglions lymphatiques de drainage (d'après des données provenant d'études animales). L'évaluation de l'expression de l'ARNm et/ou de l'antigène nécessiterait des techniques invasives pour extraire des tissus du site d'injection et des ganglions lymphatiques de drainage. En outre, il n'existe aucune justification scientifique permettant d'affirmer que la présence d'ARNm et/ou l'expression d'antigènes peuvent fournir des informations sur des problèmes d'innocuité potentiels en plus de l'évaluation de l'innocuité effectuée dans le cadre de l'essai clinique et de la surveillance après la mise sur le marché. Il n'y a donc pas lieu d'en faire une exigence réglementaire.

Partie a) (iv), (v) : Les études pharmacocinétiques non cliniques fournies ont évalué la biodistribution de la nanoparticule lipidique (NPL) formulée avec un ARNm modèle. Ces études ont également évalué le métabolisme et l'excrétion des nouveaux excipients lipidiques.

Les données relatives à la biodistribution n'ont révélé aucune raison de s'inquiéter, car la protéine de spicule est exprimée de manière transitoire. Pour Comirnaty, par exemple, elle atteint son maximum 6 heures après l'injection, avec des signaux au niveau du site d'injection et du foie, puis diminue au fil du temps. Moins de 1 % du signal a été détecté dans d'autres tissus et il devient indétectable dans les 24 heures.

Les résultats des études non cliniques ainsi que les risques potentiels pour l'homme ont été inclus dans les monographies précises ([Spikevax MP](#), [Comirnaty MP](#) et [Vaxzevria MP](#)). En outre, des informations non cliniques précises concernant les données de biodistribution sont disponibles dans le sommaire des motifs de décision ([SMD Spikevax](#), [Comirnaty SMD](#) et [Vaxzevria SMD](#)).

Partie b) : Les études toxicologiques non cliniques sont exigées par Santé Canada dans le cadre du processus d'examen réglementaire des vaccins. Ces études ont été menées par tous les promoteurs conformément aux exigences réglementaires internationales pour les vaccins soumis à l'examen réglementaire.

La monographie 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 des lipides et de l'ARN qui ne devraient pas avoir de potentiel génotoxique. Le risque potentiel de mutation génétique et de dommages à l'ADN est négligeable en raison de la dose extrêmement faible du vaccin, du fait que peu de doses sont administrées et que l'élimination de l'ARNm de l'organisme est rapide. Les risques sont également considérés comme négligeables pour ces vaccins 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), et qu'il ne se réplique donc pas.

Toutefois, des études de toxicité pour le développement et la reproduction (DART) ont été requises dans le cadre de l'évaluation réglementaire des vaccins contre la COVID-19. Ces études ont été menées conformément aux lignes directrices bien établies de l'ICH [S5(R3)]. Elles ont été soumises à l'examen des autorités réglementaires et ont permis d'obtenir l'approbation des vaccins contre la COVID-19. Les résultats de ces études ont été inclus dans les documents pertinents préparés et publiés par Santé Canada pour informer le public, les professionnels de la santé et les chercheurs. Ces renseignements figurent dans la monographie de chaque produit.

Comirnaty — Toxicologie de la reproduction et du développement

Dans une étude de toxicité pour la reproduction et le développement, 30 µg/animal (0,06 ml d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'acide ribonucléique messager (ARNm) modifié par des nucléosides et d'autres ingrédients inclus dans une dose humaine unique) de COMIRNATY ont été administrés à des rats femelles par voie intramusculaire à quatre reprises : 21 et 14 jours avant l'accouplement, et aux jours 9 et 20 de la gestation. Aucun effet indésirable lié au vaccin sur la fertilité féminine, le développement du fœtus ou le développement postnatal n'a été signalé dans l'étude.

Spikevax — Toxicologie de la reproduction et du développement

Dans une étude de toxicité sur le développement pré et post-natal, 0,2 ml d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'ARNm (100 mcg) et d'autres ingrédients inclus dans une dose humaine unique de SPIKEVAX a été administré à des rats femelles par voie intramusculaire à quatre reprises : 28 et 14 jours avant l'accouplement, et aux jours 1 et 13 de la gestation. Aucun effet indésirable lié au vaccin sur la fertilité féminine, le développement du fœtus ou le développement postnatal n'a été signalé dans l'étude.

Les études DART ont été menées conformément aux directives internationales, notamment celles du International Council for Harmonization (ICH), aux lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur l'évaluation non clinique des vaccins, ainsi qu'aux directives de la Food and Drugs Administration (FDA) des États-Unis sur les études de toxicité pour le développement des vaccins. Les lignes directrices de l'ICH et de l'OMS sont rédigées par un groupe international de régulateurs et sont communément acceptées comme guide standard par les fabricants et les autorités réglementaires.

Partie c) : Santé Canada a demandé à chaque fabricant de vaccins de soumettre des études toxicologiques non cliniques pour l'évaluation réglementaire.

Comme indiqué ci-dessus, les études ont été conçues sur la base d'orientations internationales. Ces lignes directrices fournissent des informations sur la sélection des espèces animales ainsi que sur la sélection des doses et la conception des études pour les vaccins contre les maladies infectieuses.

Les résultats de ces études sont inclus dans le résumé précis des motifs de décision et dans les monographies de produits.

- **Monographie de Comirnaty (Pfizer-BioNTech) :** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/pfizer-biontech-covid-19-vaccine-pm1-en.pdf>
- **Comirnaty (Pfizer-BioNTech) Sommaire des motifs de décision :** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/SBD00510-comirnaty-fr.html>
- **Monographie de Spikevax (Moderna) :** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/covid-19-vaccine-moderna-pm-fr.pdf>
- **Spikevax (Moderna) Sommaire des motifs de décision :** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/SBD00511-spikevax-fr.html>
- **Monographie de Vaxzevria (AstraZeneca) :** <https://vaccin-covid.canada.ca/info/pdf/vaccin-astrazeneca-contre-covid-19-pm-fr.pdf>

- **Vaxzevria (AstraZeneca) Sommaire des motifs de décision :** <https://vaccin-covid.canada.ca/info/SBD00519-vaxzevria-fr.html>

Partie d) : Les études de toxicité non cliniques ont été soumises conformément aux exigences réglementaires de Santé Canada, qui sont alignées sur les orientations internationales.

Santé Canada a noté qu'aucun nouveau problème d'innocuité n'a été identifié sur la base des données relatives aux vaccins contre la COVID-19 dans les études pharmacologiques et toxicologiques non cliniques requises. Les données examinées ont été jugées suffisantes pour caractériser et soutenir l'utilisation de ces vaccins dans le programme de développement clinique.

Alors que Santé Canada supervise l'autorisation réglementaire, qui comprend les évaluations de la toxicité non clinique, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) met l'accent sur l'analyse des données issues des essais cliniques sur l'homme afin de formuler des recommandations sur l'innocuité des vaccins. L'ASPC travaille en étroite collaboration avec le CCNI et Santé Canada pour surveiller l'innocuité et l'efficacité des vaccins au fur et à mesure qu'ils sont distribués au public, y compris les études post-commercialisation qui peuvent être exigées par Santé Canada ou demandées par le CCNI pour informer les recommandations actuelles sur l'utilisation des vaccins.