



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-2328	Mr. Carrie (Oshawa)	February 13, 2024

Reply by the Minister of Health

Réponse du ministre de la Santé

Signed by Mr. Yasir Naqvi

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 approval of mRNA vaccine products: (a) can Health Canada definitively exclude the possibility that undesirable effects to human cells and tissues (e.g. cell proliferation, toxicity) may be caused by conceivable mechanisms of action, such as (i) the creation of aberrant proteins by means of ribosomal frameshifting, (ii) the concomitant injection of residual DNA plasmid fragments, which, according to Speicher et al., are known to exceed by 188 to 509 fold the guideline limits for residual DNA that the United States Food and Drug Administration and the World Health Organization set at 10 ng/dose when measured by fluorometry, and the subsequent transfection of these fragments into the cell’s nucleus with the help of the lipid nanoparticles (LNPs), (iii) the concomitant injection of other contaminants such as double-stranded RNA or fragmented RNA, (iv) the presence of abnormally high levels of IgG4 antibodies due to repeated vaccination, (v) the concomitant injection of bacterial endotoxins previously detected in Pfizer and Moderna vials, which may also be transfected via LNPs, (vi) the potential for reverse transcriptase of mRNA into DNA, (vii) the presence of SV40 promoter/enhancer DNA as an additional contaminant that could transfect the cell and integrate into the genome, (viii) the LNP-facilitated entry of mRNA and spike protein across the blood-brain barrier, across the placenta, into breast milk, and into organs and tissues, particularly of the heart, bone marrow and brain; (b) when considering the mechanisms of action in (a), can Health Canada definitively exclude the possibility that any combination of two or more of these mechanisms may cause undesirable effects of cell proliferation or toxicity; (c) has Health Canada completed a risk-benefit assessment in relation to (i) each of these singular mechanisms of action, (ii) the combination of any of the mechanisms listed in (a); (d) if the answer to (c) is affirmative, what is the risk-benefit assessment; (e) if the answer to (c) is negative, why has Health Canada not completed a risk-benefit assessment; and (f) did Health Canada set new safety limits for levels of residual DNA in the presence of a lipid nanoparticle delivery system in an mRNA vaccine product?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☒

TRANSLATION

TRADUCTION

☐

Health Canada

Health Canada initially authorized the Moderna and 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 late 2023. <https://covid-vaccine.canada.ca/> Each assessment included a determination that the vaccine met the Department’s stringent regulatory safety, efficacy and quality requirements for use in Canada.

(a) (i) 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. There are strict limits and controls to ensure the safety and effectiveness of the vaccine. The Department only authorizes a product once the data has been reviewed and demonstrates that the product’s benefits outweigh its risks.

Prior to Health Canada authorization, the mRNA vaccines were tested in preclinical safety studies for general and reproductive toxicity and no safety signals related to frame shifting were reported.

After authorization, Health Canada continues to monitor the safety of COVID-19 vaccines through surveillance and risk minimization measures, including requiring manufacturers to regularly submit safety reports and reports of adverse events following immunization (AEFIs), and regularly assessing whether there is any new safety information that may affect the benefit-risk profile of the product. Should a safety issue be confirmed, Health Canada will take appropriate action, which may include communicating the risk to Canadians or changing the recommended use of the vaccine.

(a) (ii) 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. There are strict limits and controls to ensure the safety and effectiveness of the vaccine. The Department only

authorizes a product once the data has been reviewed and demonstrates that the product's benefits outweigh its risks.

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.

After authorization, Health Canada continues to monitor the safety of COVID-19 vaccines through surveillance and risk minimization measures, including requiring manufacturers to regularly submit safety reports and reports of adverse events following immunization (AEFIs), and regularly assessing whether there is any new safety information that may affect the benefit-risk profile of the product. Should a safety issue be confirmed, Health Canada will take appropriate action, which may include communicating the risk to Canadians or changing the recommended use of the vaccine.

(a) (iii) Please see response to (a)(i) and (a)(ii).

(a) (iv) Please see response to (a)(i).

(a) (v) Please see response to (a)(i).

(a) (vi) Please see response to (a)(i) and (a)(ii).

(a) (vii) 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. There are strict limits and controls to ensure the safety and effectiveness of the vaccine. The Department only authorizes a product once the data has been reviewed and demonstrates that the product's benefits outweigh its risks.

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. Health Canada continues to monitor the COVID-19 vaccines to ensure that they continue to meet the highest standards for safety, effectiveness and quality and that their benefits continue to outweigh any potential risks.

After authorization, Health Canada continues to monitor the safety of COVID-19 vaccines through surveillance and risk minimization measures, including requiring manufacturers to regularly submit safety reports and reports of adverse events following immunization (AEFIs), and regularly assessing whether there is any new safety information that may affect the benefit-risk profile of the product. Should a safety issue be confirmed, Health Canada will take appropriate action, which may include communicating the risk to Canadians or changing the recommended use of the vaccine.

(a) (viii) Please see response (a)(i) and (a)(ii).

(b) Please see response (a)(i).

(c) Please see (a)(i).

(d) Please see (a)(i).

(e) Please see (a)(i).

(f) The limit for residual DNA in biologic drugs required by Health Canada for approval is consistent with the WHO recommended limit of not more than 10 ng/human dose. There are no proposed changes to this limit for the mRNA vaccines.



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-2328	M. Carrie (Oshawa)	Le 13 février 2024

Reply by the Minister of Health

Réponse du ministre de la Santé

Signé par M. Yasir Naqvi

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 des produits de vaccination à ARNm : a) Santé Canada peut-il exclure définitivement que des effets indésirables sur des cellules et des tissus humains (p. ex. prolifération cellulaire, toxicité) puissent être causés par des mécanismes d'action, comme (i) la création de protéines aberrantes par décalage du cadre ribosomique, (ii) une injection concomitante de fragments du plasmide d'ADN résiduel dépassant de 188 à 509 fois, selon Speicher et coll., les limites établies dans les directives pour l'ADN restant, que la Food and Drug Administration des États-Unis et l'Organisation mondiale de la santé ont fixées à 10 ng/dose quand celles-ci sont mesurées par fluorimétrie, et la transfection subséquente de ces fragments dans le noyau cellulaire à l'aide des nanoparticules lipidiques (NPL), (iii) une injection concomitante d'autres contaminants, tels que de l'ARN double brin ou de l'ARN fragmenté, (iv) des niveaux anormalement élevés d'anticorps IgG4 à cause d'une vaccination répétée, (v) une injection concomitante d'endotoxines bactériennes dont on a déjà relevé la présence dans les fioles de Pfizer et de Moderna, des endotoxines qui peuvent également être transfectées par les NPL, (vi) la possibilité de transcriptase inversée de l'ARNm dans l'ADN, (vii) la présence d'ADN promoteur/activateur de SV40 comme contaminant supplémentaire susceptible de transfecter les cellules et de s'intégrer dans le génome, (viii) la pénétration facilitée par les NPL de l'ARNm et de la protéine de spicule à travers la barrière hémato-encéphalique et le placenta, dans le lait maternel ainsi que dans les organes et les tissus, tout particulièrement ceux du cœur, de la moelle osseuse et du cerveau; b) lorsque l'on examine les mécanismes d'action en a), Santé Canada peut-il exclure définitivement que la combinaison de deux ou de plusieurs de ces mécanismes puisse avoir des effets indésirables de prolifération cellulaire ou de toxicité; c) Santé Canada a-t-il évalué les risques et les avantages de (i) chacun de ces mécanismes d'action singuliers, (ii) la combinaison de l'un ou l'autre des mécanismes en a); d) si la réponse en c) est affirmative, quelle évaluation des risques et des avantages a été faite; e) si la réponse en c) est négative, pourquoi Santé Canada n'évalue-t-il pas les risques et les avantages; f) Santé Canada a-t-il établi de nouvelles limites de sécurité des niveaux d'ADN résiduel en présence d'un système de libération de nanoparticules lipidiques dans un produit de vaccination à ARNm?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☐

TRANSLATION

TRADUCTION

☒

Santé Canada

Santé Canada a initialement autorisé le vaccin à ARNm de Moderna et Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 en décembre 2020, puis a autorisé des versions mises à jour, y compris le vaccin le plus récent ciblant la sous-variante XBB Omicron à la fin de 2023. https://vaccin-covid.canada.ca/?_gl=1*uyj2eh*_ga*MTYwNzI0NTg2OC4xNjM2MTE3ODUx*_ga_N6HPSE443L*MTcxMTM3NTQ0NC4yMC4wLjE3MTEzNzU0NDQuMC4wLjA. Chaque évaluation comprenait une détermination selon laquelle le vaccin répondait aux exigences réglementaires strictes du Ministère en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité pour une utilisation au Canada.

- (a) (i) En tant qu'organisme de réglementation, Santé Canada établit des normes et des exigences de qualité que les fabricants doivent respecter, notamment en fournissant des informations complètes et détaillées sur le vaccin lui-même et sur le processus de fabrication. Il existe des limites et des contrôles stricts pour garantir la sécurité et l'efficacité du vaccin. Le Ministère n'autorise un produit qu'une fois que les données ont été examinées et ont démontrées que les avantages du produit l'emportent sur ses risques.

Avant l'autorisation de Santé Canada, les vaccins à ARNm ont été examinés dans le cadre d'études précliniques d'innocuité pour déterminer leur toxicité générale et reproductive et aucun signal d'innocuité lié au changement de cadre de lecture n'a été signalé.

Après l'autorisation, Santé Canada effectue une surveillance active de l'information sur l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 par des moyens de surveillance et de minimisation des risques, notamment en exigeant que les fabricants soumettent régulièrement des rapports d'innocuité, en évaluant des rapports provenant du système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI), et en évaluant régulièrement

s'il existe de nouvelles informations pouvant affecter le rapport bénéfice-risque du produit. Si un risque nouveau est décelé, Santé Canada peut prendre une série de mesures, notamment la communication du risque aux Canadiens ou la modification de l'utilisation recommandée du vaccin.

- (a) (ii) En tant qu'organisme de réglementation, Santé Canada établit des normes et des exigences de qualité que les fabricants doivent respecter, notamment en fournissant des informations complètes et détaillées sur le vaccin lui-même et sur le processus de fabrication. Il existe des limites et des contrôles stricts pour garantir la sécurité et l'efficacité du vaccin. Le Ministère n'autorise un produit qu'une fois que les données ont été examinées et démontrées que les avantages du produit l'emportent sur ses risques.

La limite d'ADN résiduel dans les médicaments biologiques exigée par Santé Canada pour approbation ne dépasse pas 10 ng/dose humaine. Ceci est conforme à la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé concernant l'ADN résiduel dans les médicaments biologiques et aux limites de qualité d'autres régulateurs internationaux.

Après l'autorisation, Santé Canada effectue une surveillance active de l'information sur l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 par des moyens de surveillance et de minimisation des risques, notamment en exigeant que les fabricants soumettent régulièrement des rapports d'innocuité, en évaluant des rapports provenant du système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI), et en évaluant régulièrement s'il existe de nouvelles informations pouvant affecter le rapport bénéfice-risque du produit. Si un risque nouveau est décelé, Santé Canada peut prendre une série de mesures, notamment la communication du risque aux Canadiens ou la modification de l'utilisation recommandée du vaccin.

- (a) (iii) Veuillez consulter la réponse aux questions (a)(i) et (ii).

- (a) (iv) Veuillez consulter la réponse à la question (a)(i).

- (a) (v) Veuillez consulter la réponse à la question (a)(i).

- (a) (vi) Veuillez consulter la réponse aux questions (a)(i) et (ii).

- (a) (vii) En tant qu'organisme de réglementation, Santé Canada établit des normes et des exigences de qualité que les fabricants doivent respecter, notamment en fournissant des informations complètes et détaillées sur le vaccin lui-même et sur le processus de fabrication. Il existe des limites et des contrôles stricts pour garantir la sécurité et l'efficacité du vaccin. Le Ministère n'autorise un produit qu'une fois que les données ont été examinées et démontrées que les avantages du produit l'emportent sur ses risques.

La séquence promoteur/amplificateur SV40 s'est avérée être un fragment d'ADN résiduel dans le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19. Le fragment est inactif, n'a aucun rôle fonctionnel et a été mesuré comme étant systématiquement inférieur à la limite requise par Santé Canada et d'autres organismes de réglementation internationaux. Santé Canada continue de surveiller les vaccins contre la COVID-19 pour s'assurer qu'ils continuent de répondre aux normes les plus élevées en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité et que leurs avantages continuent de l'emporter sur tout risque potentiel.

Après l'autorisation, Santé Canada effectue une surveillance active de l'information sur l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 par des moyens de surveillance et de minimisation des risques, notamment en exigeant que les fabricants soumettent régulièrement des rapports d'innocuité, en évaluant des rapports provenant du système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI), et en évaluant régulièrement s'il existe de nouvelles informations pouvant affecter le rapport bénéfice-risque du produit. Si un risque nouveau est décelé, Santé Canada peut prendre une série de mesures, notamment la communication du risque aux Canadiens ou la modification de l'utilisation recommandée du vaccin.

- (a) (viii) Veuillez consulter la réponse aux questions (a)(i) et (ii).

- (b) Veuillez consulter la réponse à la question (a)(i).

- (c) Veuillez consulter la réponse à la question (a)(i).

- (d) Veuillez consulter la réponse à la question (a)(i).

- (e) Veuillez consulter la réponse à la question (a)(i).

- (f) La limite d'ADN résiduel dans les médicaments biologiques exigée par Santé Canada pour approbation est conforme à la limite recommandée par l'OMS de pas plus de 10 ng/dose humaine. Aucune modification n'est proposée à cette limite pour les vaccins à ARNm.