



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-2670	Mr. Allison (Niagara West)	May 2, 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 respect to Health Canada's (HC) review into the presence of SV40 and other DNA elements in the Pfizer COVID-19 vaccine: (a) in July 2023, what was the basis for an Issue Analysis Summary (IAS) for the SV40 promoter agreed to by Drs Co Pham, Tong Wu and Michael Wall; (b) in July 2023, what was the rationale for HC to submit #1 Clarifax request to Pfizer and (i) what was the outcome of this request, (ii) did the response from the sponsor to #1 Quality Clarifax address all of HC's questions and concerns, and, if negative, what was missing, (iii) did Pfizer provide a complete justification for the SV40 sequences, (iv) did Pfizer provide an updated fully annotated table of functional elements of the plasmid, (v) did Pfizer include non-functional elements of the plasmid in the annotated table specifically addressing any unexpected open reading frames and other sequence elements, (vi) if the answer to (iii), (iv) and (v) is affirmative, what were the results, (vii) if the answer to (iii), (iv) and (v) is negative, what was HC's response; (c) with respect to the quantitative assay used to measure the residual DNA in order to confirm the presence of the SV40 promoter-enhancer, did HC confirm with Pfizer (i) the amplicon size used, (ii) the appropriateness of the primers used; (d) if the answer to (c) is affirmative, what was Pfizer's response; (e) if the answer to (c) is negative, has HC independently verified the total amounts of residual DNA, the appropriateness of the primers, and the amplicon size used by Pfizer to measure the residual DNA in the XBB.1.5 vials; (f) with respect to Pfizer's response in #1, #2 and #3 Quality Clarifaxes, did Pfizer provide the requested information on the fragment size analysis by December 1, 2023; (g) if the answer to (f) is affirmative, what were the results; (h) if the answer to (f) is negative, what was HC's response; (i) concerning the residual plasmid DNA in the drug substance, (i) did Pfizer provide the requested information on the characterization of residual circular DNA plasmid by December 1, 2023, (ii) did Pfizer provide the requested information on the risk of replication in bacterial cells by December 1, 2023, (iii) did HC at any time request information on the risk of replication in mammalian cells; (j) if the answer to (i)(i), (i)(ii) and (i)(iii) is affirmative, what were the results; (k) if the answer to (i)(i), (i)(ii), and (i)(iii) is negative, what was HC's response; (l) did HC request that Pfizer repeat the analyses for fragment size distribution and residual DNA for any of Pfizer COVID-19 vaccines (i.e., original or bivalent); (m) if the answer to (l) is affirmative, what were the findings; (n) if the answer to (l) is negative, why not; (o) did HC independently verify the quantity of residual DNA, the size distribution and the presence of SV40 sequences in the XBB.1.5. vaccine, or any other COVID-19 vaccine submitted by Pfizer for review; (p) at any time, did Pfizer ever suggest that the regulatory sequence elements in question were functional with respect to the manufacturing process, and, if so, what was the function; (q) at any time, did Pfizer ever suggest that regulatory sequence elements in question were functional following inoculation into humans; and (r) if the answer to (p) is affirmative, what and when did Pfizer inform HC?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☒

TRANSLATION

TRADUCTION

☐

Health Canada

Part (a) to (r):

The health and safety of Canadians are Health Canada's top priority. The Department exercises stringent regulatory oversight over vaccines, and conducts a rigorous scientific review of their safety, efficacy and quality prior to authorization. In July 2023, Health Canada evaluated the presence of the SV40 promoter/enhancer sequence in the plasmid used to prepare the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (COMIRNATY), as well as in residual DNA as a manufacturing impurity in the final vaccine product. Clarification requests are routinely issued during submission review to seek clarifications on various aspects of the file. Health Canada submitted a clarification request to Pfizer seeking additional information related to the SV40 sequences. Pfizer provided a reply to address all of Health Canada's questions. Please note that communications between Health Canada and manufacturers related to the manufacturing and control of a vaccine are considered confidential business information that can not be disclosed.

The residual plasmid DNA levels measured by the manufacturer (using approved validated methods) were provided to Health Canada, and was consistently below the limit of 10 ng/human dose. In addition, all COMIRNATY commercial vaccine batches, released in Canada, complied with the quality requirements approved by Health Canada, including the requirements for residual DNA. An Issue Analysis Summary (IAS) was initially considered to

document the process, but was later deemed to be unnecessary as the residual DNA content in the final product was consistently below the limit of 10 ng/human dose, which is in line with the World Health Organization’s recommendation concerning residual DNA in biological drugs.

The presence of residual plasmid DNA in the mRNA COVID-19 vaccines is considered a manufacturing impurity and does not change the safety assessment of these vaccines by Health 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-2670	M. Allison (Niagara-Ouest)	Le 2 mai 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'examen, par Santé Canada (SC) de la présence de SV40 et d'autres éléments d'ADN dans le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer : a) en juillet 2023, sur quelle base un résumé d'analyse concernant le promoteur de SV40 a-t-il été approuvé par Drs Co Pham, Tong Wu et Michael Wall; b) pour quelle raison SC a-t-il soumis à Pfizer une première demande clarifax de qualité en juillet 2023, et (i) quelle était l'issue de cette demande, (ii) est-ce que la réponse à la première demande clarifax de qualité abordait toutes les questions et préoccupations et, si ce n'était pas le cas, que manquait-il, (iii) Pfizer a-t-il fourni une justification complète pour toutes les séquences de SV40, (iv) Pfizer a-t-il fourni un tableau à jour annoté des éléments fonctionnels du plasmide, (v) Pfizer a-t-il indiqué dans ce tableau les éléments non fonctionnels du plasmide pour aborder de manière spécifique les cadres de lecture ouverts et autres éléments de séquence inattendus, (vi) si la réponse en (iii), (iv) et (v) est affirmative, quels étaient les résultats, (vii) si la réponse en (iii), (iv) et (v) est négative, quelle était la réponse de Santé Canada; c) en ce qui concerne le dosage quantitatif utilisé pour mesurer l'ADN résiduel afin de confirmer la présence du promoteur-activateur de SV40, SC a-t-il confirmé auprès de Pfizer (i) la taille de l'amplicon utilisé, (ii) la pertinence des amorces utilisées; d) si la réponse en c) est affirmative, quelle a été la réponse de Pfizer; e) si la réponse en c) est négative, est-ce que SC a vérifié de manière indépendante la quantité totale d'ADN résiduel, le caractère approprié des amorces et la taille de l'amplicon utilisé par Pfizer pour mesurer l'ADN résiduel dans les fioles de XBB.1.5; f) en ce qui concerne la réponse de Pfizer à la première, deuxième et troisième demandes clarifax de qualité, Pfizer a-t-il transmis l'information demandée au sujet de l'analyse de la taille des fragments avant le 1er décembre 2023; g) si la réponse en f) est affirmative, quels étaient les résultats; h) si la réponse en f) est négative, quelle était la réponse de SC; i) en ce qui concerne l'ADN plasmide résiduel dans la substance médicamenteuse, (i) Pfizer a-t-il fourni l'information demandée sur la caractérisation de l'ADN plasmide circulaire résiduel avant le 1er décembre 2023, (ii) Pfizer a-t-il fourni, avant le 1er décembre 2023, les informations demandées sur le risque de réplication dans les cellules bactériennes, (iii) SC a-t-il à un moment donné demandé des informations sur le risque de réplication dans des cellules de mammifères; j) si la réponse en i)(i), i)(ii) et i)(iii) est affirmative, quels ont été les résultats; k) si la réponse en i)(i), i)(ii) et i)(iii) est négative, quelle a été la réponse de SC; l) SC a-t-il demandé à Pfizer de répéter les analyses de la distribution de la taille des fragments et de l'ADN résiduel pour l'un ou l'autre de ses vaccins contre la COVID-19 (original ou bivalent); m) si la réponse en l) est l'affirmative, quelles ont été les conclusions; n) si la réponse en l) est négative, pourquoi pas; o) SC a-t-il vérifié de manière indépendante la quantité d'ADN résiduel, la distribution de la taille et la présence de séquences de SV40 dans le vaccin XBB.1.5. ou dans tout autre vaccin contre la COVID-19 soumis par Pfizer aux fins d'examen; p) Pfizer a-t-il suggéré à un moment quelconque que les éléments de la séquence régulatrice en question étaient fonctionnels dans le processus de fabrication et, dans l'affirmative, quelle était cette fonction; q) Pfizer a-t-il suggéré à un moment ou un autre que les éléments de la séquence régulatrice en question étaient fonctionnels après l'inoculation chez les êtres humains; r) si la réponse en p) est affirmative, qu'est-ce que Pfizer a dit à SC et à quel moment?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☐

TRANSLATION

TRADUCTION

☒

Santé Canada

Partie a) à r) :

La santé et la sécurité des Canadiens sont la priorité absolue de Santé Canada. Le Ministère exerce une surveillance réglementaire stricte sur les vaccins et mène un examen scientifique rigoureux de leur sécurité, de leur efficacité et de leur qualité avant leur autorisation. En juillet 2023, Santé Canada a évalué la présence de la séquence promoteur/amplificateur SV40 dans le plasmide utilisé pour préparer le vaccin Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 (COMIRNATY), ainsi que dans l'ADN résiduel en tant qu'impureté de fabrication dans le produit vaccinal final. Des demandes de clarification sont régulièrement émises lors de l'examen des présentations afin d'obtenir des éclaircissements sur divers aspects du dossier. Santé Canada a soumis une demande de clarification à Pfizer afin d'obtenir des renseignements supplémentaires sur les séquences SV40. Pfizer a fourni une réponse pour répondre à toutes les questions de Santé Canada. Veuillez noter que les communications entre Santé Canada et les fabricants concernant la fabrication et le contrôle d'un vaccin sont considérées comme des renseignements commerciaux confidentiels qui ne peuvent être divulgués.

Les niveaux d'ADN plasmidique résiduel mesurés par le fabricant (à l'aide de méthodes validées approuvées) ont été fournis à Santé Canada et étaient systématiquement inférieurs à la limite de 10 ng/dose humaine. De plus, tous les lots de vaccins commerciaux COMIRNATY, commercialisés au Canada, étaient conformes aux exigences de qualité approuvées par Santé Canada, y compris les exigences relatives à l'ADN résiduel. Un résumé d'analyse des problèmes a été initialement envisagé pour documenter le processus, mais a ensuite été jugé de ne pas être nécessaire car le niveau d'ADN résiduel dans le produit final était systématiquement inférieure à la limite de 10 ng/dose humaine, ce qui est conforme à la recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé concernant l'ADN résiduel dans les médicaments biologiques.

La présence d'ADN plasmidique résiduel dans les vaccins à ARNm contre la COVID-19 est considérée comme une impureté de fabrication et ne modifie pas l'évaluation de l'innocuité de ces vaccins par Santé Canada.