



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-2931	Mrs. Vecchio (Elgin—Middlesex—London)	June 18, 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 the safety of novel therapeutic products approved by Health Canada (HC) through Agile Licensing: (a) does HC determine the specifications required to be completed by the manufacturer to determine a therapeutic product’s safety for use by Canadians based primarily on its (i) therapeutic indication, (ii) pharmacological mechanism of action; (b) how does HC determine that a therapeutic product is safe; (c) what clinical and pre-clinical criteria are used by HC to make a safety assessment in regards to (i) vaccines, (ii) modified mRNA products, (iii) lipid nanotechnology, (iv) medications, (v) other biologics; (d) based on the pharmacological phase of the COVID-19 vaccines (i.e. from administration to spike protein expression), (i) are adverse events following immunizations adequately detected based on the Brighton Collaboration Criteria, (ii) what are the anticipated adverse events; (e) if the answer to (d)(i) is affirmative, how has this been confirmed; (f) what specific criteria were used to confirm the COVID-19 vaccines’ safety profile at their time of (i) approval, (ii) authorization; (g) based on the requirements in (b), (c) and (f), was that information adequate to categorically declare the safety of the COVID-19 vaccines for all cohorts at the time of their (i) approval, (ii) authorization; (h) does approval of a novel therapeutic product based on the Agile Licensing pathway require criteria that are equivalent to that required under C.08.001(2) of the Food and Drug Regulations; (i) if the answer to (g) or (h) is negative, who approved the messaging from government, public health officials, and other authorities that “COVID-19 vaccines do not get approval from HC unless they are safe” or that “all vaccines authorized in Canada are safe”; (j) how has safety of the COVID-19 vaccines been re-evaluated based on detected impurities, including (i) residual DNA, (ii) residual dsRNA, (iii) SV-40 enhancer sequence, (iv) endotoxins, (v) unknown peptides resulting from frameshifting; and (k) how has safety of the COVID-19 vaccine been evaluated based on remaining excessive intracellular N1-methylpseudouridine following degradation of the synthetic modified mRNA?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

X

TRANSLATION

TRADUCTION

Health Canada

Part (a) to (k):

The health and safety of Canadians are Health Canada’s top priority and the Department exercises stringent regulatory oversight over biologics, including vaccines. Before any of the COVID-19 vaccines were approved in Canada, the Department conducted rigorous scientific review of the extensive data regarding the vaccines’ safety, efficacy and quality, including results of pre-clinical and clinical studies, details on manufacturing processes, and information on adverse events following immunization. An authorization was only issued when the benefits of the COVID-19 vaccine outweighed the risks of its use.

For all products authorized by Health Canada, the Summary Basis of Decision is published on the website [Review decisions - Drug and Health Products Portal \(hpfb-dgpsa.ca\)](#). This document details the clinical and pre-clinical data analyzed and provides a rationale for the review decision. Furthermore, as part of the regulatory requirements, a product monograph is publicly released at the time of a vaccine’s authorization. A product monograph is a factual, scientific document on the drug product that, devoid of promotional material, describes the properties, claims, indications, and conditions of use for the drug, and that contains any other information that may be required for optimal, safe, and effective use of the drug. It is used to inform physicians, pharmacists, dentists, nurses, other healthcare professionals, and patients about the appropriate use of the product. The product monograph is developed and managed by the manufacturer. The content, wordings, and format are carefully reviewed by Health Canada to ensure that it is prepared in accordance with the guidance. Each publicly-available Canadian product monograph can be consulted by accessing the [Drug Product Database: Access the database - Canada.ca](#), and describes the specific evaluation methods and data used to assess safety and effectiveness for each product. As part of this assessment, Health Canada relies on clinical trials that are assessed against established international and national standards. At the time of authorization, the safety information included in the Product Monograph and in package inserts is based on the available safety data from clinical trials. Furthermore, Health Canada is responsible for ensuring that the product monograph and package inserts are updated over time to adequately reflect the risks associated with the

vaccines that are authorized in Canada. Health Canada-approved information is used by the appropriate bodies (e.g., provincial and local public health authorities, etc.) to guide recommendations, vaccine use, as well as information provided to vaccine recipients. The product monograph also contains a list of adverse reactions observed during clinical trials for the product. Each drug product authorized for sale in Canada has labeling that reflects Health Canada's assessment of the product at the time of approval.

For new drug submissions, the product sponsor proposes a therapeutic indication supported by clinical trials and other data. During review of the submission, Health Canada conducts their assessment. A drug's pharmacological mechanism of action is considered within this context. It is noted that no health product is without risks. Adverse events from the clinical trials submitted by the sponsor are carefully assessed, considered within the context of the condition treated or prevented by the product, and labeled in the product monograph, linked above. Following authorization, Canada has a robust and well-established vaccine safety surveillance system involving Health Canada, Public Health Agency of Canada (PHAC), provinces and territories, and vaccine manufacturers. Health Canada continues to monitor the safety profile of health products once they are on the Canadian market, to help ensure that the benefits of the product continue to outweigh the risks. The safety profile of these products is monitored by reviewing safety information submitted by manufacturers as well as considering safety information from international regulators. In addition, Health Canada and the PHAC have been actively monitoring and reviewing reports of adverse events following immunization (AEFI) reported to the Canada Vigilance Program (CVP) of Health Canada and the Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System of the PHAC. Adverse events of special interest (AESIs), which are potentially associated with vaccine products, must also be carefully monitored and confirmed by further evaluation. Information on AEFIs and AESIs is published on the Government of Canada's website (<https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>). It is important to note that these reports do not necessarily imply that a relationship between the adverse event and the vaccine has been established. However, they are an important information source supporting ongoing safety monitoring. When new safety issues are confirmed by the Department, Health Canada takes action, which may include communicating new risks to Canadians and healthcare professionals or changing the recommended use of the product.

The Brighton Collaboration (BC) was established in 2001 to provide standardized, validated, and objective methods for monitoring the safety profile and benefit-to-risk ratios of vaccines. This includes the development of globally implemented case definitions, guidance and protocols for data collection and comparability within/across clinical trials, surveillance systems, and post-licensure clinical studies. Health Canada has been implementing the BC criteria on case definition when assessing AEFI reports retrieved from the CVP.

Information about AEFIs reported in Canada, including the BC criteria, is published on the Government of Canada's website (<https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>).

With respect to product quality, Health Canada performs a thorough review of manufacturing processes and controls. Impurity levels in all product types are controlled by pre-determined limits in place during product manufacturing and before the product is released onto the market. Health Canada ensures that scientifically justified methods are in place to monitor impurities, and that the limits are set are appropriate to ensure the safety of patients. The impurities are adequately controlled by the existing control system.

Agile Licensing for Drugs and Medical Devices are regulatory amendments being proposed to the *Food and Drug Regulations* and the *Medical Devices Regulations*. The Agile regulatory proposal was pre-published in the *Canada Gazette*, Part I for a 130-day consultation which closed on April 26, 2023. The proposed regulations are intended to reduce irritants and regulatory roadblocks to innovation by introducing regulations that are more agile and internationally aligned increasing post-market oversight without compromising pre-market rigor. The measures that will be introduced as part of these modernization efforts will not lessen Health Canada's commitment to the health and safety of Canadians. The Department will continue to require the same high standards of evidence about the safety, efficacy and quality of drugs and medical devices prior to authorization for sale and once on market.

Health Canada is targeting a fall 2024 Treasury Board date with publication of the finalized regulations in *Canada Gazette*, Part II. As these amendments have not yet received Governor in Council approval, they are not currently considered under the regulations.



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-2931	Mme Vecchio (Elgin—Middlesex—London)	Le 18 juin 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'innocuité des nouveaux produits thérapeutiques autorisés par Santé Canada (SC) à l'issue d'un processus d'attribution agile des homologations : a) pour définir les caractéristiques techniques que le fabricant doit respecter afin d'établir qu'un produit thérapeutique peut être utilisé sans danger par les Canadiens, est-ce que SC se fonde d'abord sur (i) l'indication thérapeutique du produit, (ii) son mécanisme d'action pharmacologique; b) comment s'y prend SC pour déterminer qu'un produit thérapeutique est sans danger; c) quels sont les critères cliniques et précliniques qu'utilise SC pour évaluer l'innocuité (i) des vaccins, (ii) des produits à ARNm modifié, (iii) des nanotechnologies lipidiques, (iv) des médicaments, (v) des autres produits biologiques; d) selon la phase pharmacologique des vaccins contre la COVID-19 (c.-à-d. de l'inoculation à l'expression des protéines Spike), (i) les effets indésirables qui surviennent après l'immunisation sont-ils adéquatement détectés, c'est-à-dire au moyen des critères de collaboration de Brighton, (ii) quels sont les effets indésirables attendus; e) si la réponse en d)(i) est affirmative, comment s'y est-on pris confirmer que tel est le cas; f) quels critères ont été utilisés pour confirmer le profil d'innocuité des vaccins contre la COVID-19 au moment de (i) leur homologation, (ii) leur autorisation; g) à la lumière des réponses en b), c) et f), cette information était-elle suffisante pour déclarer avec certitude que les vaccins contre la COVID-19 étaient sans danger pour tous les groupes de population au moment de (i) leur homologation, (ii) leur autorisation; h) l'homologation d'un nouveau produit thérapeutique à l'issue d'un processus agile d'attribution des homologations repose-t-elle sur des critères équivalents à ceux énoncés au paragraphe C.08.001(2) du Règlement sur les aliments et drogues; (i) si la réponse en g) ou en h) est négative, qui a autorisé le gouvernement, les responsables de la santé publique et les autorités en général à affirmer que « les vaccins contre la COVID-19 ne sont pas homologués par Santé Canada à moins d'être sans danger » ou que « tous les vaccins autorisés au Canada sont sans danger »; j) comment l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 a-t-elle été réévaluée après la découverte d'impuretés, y compris (i) de l'ADN résiduel, (ii) de l'ARN messager modifié résiduel, (iii) la séquence activatrice SV-40, (iv) des endotoxines, (v) des peptides inconnus causés par le déphasage; k) comment l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 a-t-elle été évaluée après avoir constaté qu'il restait de la méthylpseudo-uridine N1 intracellulaire en quantité excessive après la dégradation de l'ARNm modifié synthétique?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☐

TRANSLATION

TRADUCTION

☒

Santé Canada

Partie a) à k) :

La santé et la sécurité des Canadiens sont la priorité absolue de Santé Canada et le Ministère exerce une surveillance réglementaire stricte sur les produits biologiques, y compris les vaccins. Avant que l'un des vaccins contre la COVID-19 ne soit approuvé au Canada, le Ministère a procédé à un examen scientifique rigoureux des nombreuses données concernant l'innocuité, l'efficacité et la qualité des vaccins, y compris les résultats d'études précliniques et cliniques, les détails sur les processus de fabrication et les informations. sur les événements indésirables suivant la vaccination. Une autorisation n'a été délivrée que lorsque les avantages du vaccin contre la COVID-19 l'emportaient sur les risques liés à son utilisation.

Pour tous les produits autorisés par Santé Canada, le Sommaire des motifs de décision est publié sur le site [Décisions d'examen - Portail des médicaments et des produits de santé \(hpfb-dgpsa.ca\)](https://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/produits_medicaments/decision/index-eng.php). Ce document détaille les données cliniques et précliniques analysées et fournit une justification de la décision de révision. De plus, dans le cadre des exigences réglementaires, une monographie de produit est rendue publique au moment de l'autorisation d'un vaccin. Une monographie de produit est un document scientifique factuel sur le médicament qui, dépourvu de matériel promotionnel, décrit les propriétés, les allégations, les indications et les conditions d'utilisation du médicament et qui contient toute autre information pouvant être requise pour une utilisation optimale et sûre et l'utilisation efficace du médicament. Il est utilisé pour informer les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers, autres professionnels de santé et patients sur l'utilisation appropriée du produit. La monographie du produit est élaborée et gérée par le fabricant. Le contenu, le libellé et le format sont soigneusement examinés par Santé Canada pour assurer qu'ils sont préparés conformément aux lignes directrices. Chaque monographie de produit canadienne accessible au public peut être consultée en accédant à la [Base de données sur les produits pharmaceutiques](https://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/produits_medicaments/decision/index-eng.php) :

[Accédez à la base de données - Canada.ca](#), et décrit les méthodes d'évaluation et les données spécifiques utilisées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de chaque produit. Dans le cadre de cette évaluation, Santé Canada s'appuie sur des essais cliniques évalués par rapport aux normes internationales et nationales établies. Au moment de l'autorisation, les renseignements sur l'innocuité inclus dans la monographie du produit et dans les notices sont basés sur les données d'innocuité disponibles issues des essais cliniques. De plus, Santé Canada est responsable de s'assurer que la monographie du produit et les notices d'emballage sont mises à jour au fil du temps pour refléter adéquatement les risques associés aux vaccins autorisés au Canada. Les informations approuvées par Santé Canada sont utilisées par les organismes appropriés (par exemple, les autorités de santé publique provinciales et locales, etc.) pour orienter les recommandations, l'utilisation des vaccins, ainsi que les informations fournies aux vaccinés. La monographie du produit contient également une liste des effets indésirables observés lors des essais cliniques sur le produit. Chaque produit médicamenteux dont la vente est autorisée au Canada porte un étiquetage qui reflète l'évaluation du produit par Santé Canada au moment de l'approbation.

Pour les présentations de médicaments nouveaux, le promoteur du produit propose une indication thérapeutique appuyée par des essais cliniques et d'autres données. Pendant l'examen de la présentation, Santé Canada effectue son évaluation. Le mécanisme d'action pharmacologique d'un médicament est considéré dans ce contexte. Il est rappelé qu'aucun produit de santé n'est sans risque. Les événements indésirables issus des essais cliniques soumis par le promoteur sont soigneusement évalués, considérés dans le contexte de l'affection traitée ou prévenue par le produit, et étiquetés dans la monographie du produit, dont le lien est ci-dessus. Après l'autorisation, le Canada dispose d'un système de surveillance de la sécurité des vaccins robuste et bien établi impliquant Santé Canada, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), les provinces et territoires ainsi que les fabricants de vaccins. Santé Canada continue de surveiller le profil d'innocuité des produits de santé une fois qu'ils sont sur le marché canadien, afin de s'assurer que les avantages du produit continuent de l'emporter sur les risques. Le profil de sécurité de ces produits est surveillé en examinant les informations de sécurité soumises par les fabricants ainsi qu'en tenant compte des informations de sécurité des régulateurs internationaux. De plus, Santé Canada et l'ASPC surveillent et examinent activement les rapports d'événements indésirables suivant l'immunisation (EISI) signalés au Programme Canada Vigilance (PCV) de Santé Canada et au Système canadien de surveillance des événements indésirables suivant l'immunisation de l'ASPC. Les événements indésirables d'intérêt particulier (AESI), potentiellement associés aux produits vaccinaux, doivent également être soigneusement surveillés et confirmés par une évaluation plus approfondie. Des informations sur les MAPI et les EISI sont publiées sur le site du gouvernement du Canada (<https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/securite-vaccins/>). Il est important de noter que ces rapports n'impliquent pas nécessairement qu'une relation entre l'événement indésirable et le vaccin ait été établie. Cependant, ils constituent une source d'informations importante pour soutenir la surveillance continue de la sécurité. Lorsque de nouveaux problèmes de sécurité sont confirmés par le Ministère, Santé Canada prend des mesures, ce qui peut inclure la communication de nouveaux risques aux Canadiens et aux professionnels de la santé ou la modification de l'utilisation recommandée du produit.

La Brighton Collaboration (BC) a été créée en 2001 pour fournir des méthodes standardisées, validées et objectives pour surveiller le profil de sécurité et les rapports avantages/risques des vaccins. Cela comprend le développement de définitions de cas, de directives et de protocoles mis en œuvre à l'échelle mondiale pour la collecte et la comparabilité des données au sein/entre les essais cliniques, les systèmes de surveillance et les études cliniques post-homologation. Santé Canada a mis en œuvre les critères de la BC en matière de définition de cas lors de l'évaluation des déclarations d'EISI extraites du CVP.

Les informations sur les MAPI signalées au Canada, y compris les critères de la BC, sont publiées sur le site du gouvernement du Canada (<https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/securite-vaccins/>).

En ce qui concerne la qualité des produits, Santé Canada effectue un examen approfondi des processus et des contrôles de fabrication. Les niveaux d'impuretés dans tous les types de produits sont contrôlés par des limites prédéterminées en place lors de la fabrication du produit et avant sa mise sur le marché. Santé Canada veille à ce que des méthodes scientifiquement justifiées soient en place pour surveiller les impuretés et à ce que les limites fixées soient appropriées pour assurer la sécurité des patients. Les impuretés sont contrôlées de manière adéquate par le système de contrôle existant.

Les licences agiles pour les médicaments et les instruments médicaux sont des modifications réglementaires proposées au Règlement sur les aliments et drogues et au Règlement sur les instruments médicaux. La proposition réglementaire Agile a été prépubliée dans la Gazette du Canada, Partie I pour une consultation de 130 jours qui s'est terminée le 26 avril 2023. Les réglementations proposées visent à réduire les irritants et les obstacles réglementaires à l'innovation en introduisant des réglementations plus agiles et alignées au niveau international, augmentant la surveillance après commercialisation sans compromettre la rigueur préalable à la commercialisation. Les mesures qui seront introduites dans le cadre de ces efforts de modernisation ne diminueront pas l'engagement de Santé Canada envers la santé et la sécurité des Canadiens. Le Ministère continuera d'exiger les mêmes normes élevées de preuves concernant l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments et des instruments médicaux avant leur autorisation de vente et une fois sur le marché.

Santé Canada vise une date fixée par le Conseil du Trésor à l'automne 2024 pour la publication du règlement finalisé dans la Gazette du Canada, Partie II. Comme ces modifications n'ont pas encore reçu l'approbation du gouverneur en conseil, elles ne sont pas actuellement prises en compte dans le cadre du règlement.