



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-2162	Mrs. Wagantall (Yorkton—Melville)	December 13, 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 use of preclinical manufacturer’s data for authorizing COVID-19 vaccines: (a) did Health Canada (HC), the Public Health Agency of Canada (PHAC) and the National Advisory Committee on Immunization (NACI) follow The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) standards; (b) were Developmental and Reproductive Toxicity (DART) guidelines required to be met for the determination of safety for either the Pfizer or the Moderna products for pregnant and lactating mothers; (c) if the answer to (b) is affirmative, (i) did the animal studies assess any effects within a complete reproductive cycle from conception to the reproductive capacity of the next generation, (ii) did the animal studies evaluate long term outcomes in offspring, (iii) were any fetal or offspring abnormalities detected, (iv) what fetal or offspring abnormalities were detected, (v) what is the significance of the fetal or offspring abnormalities in defining safety, (vi) were any adverse events observed in the mothers, (vii) what is the significance of adverse events observed in the mothers for human safety, (viii) was decreased fertility detected in the first or second generation, (ix) were biodistribution studies conducted in the pregnant animals and their fetuses, (x) were alternate routes of exposure studied in the animals including through mating with a vaccinated male or transmammary routes; (d) if the answer to (b) is negative, what requirements needed to be met with respect to DART prior to the interim order approval and after the interim approval?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☒

TRANSLATION

TRADUCTION

☐

Health Canada / Public Health Agency of Canada

- (a) Yes, the non-clinical studies submitted to Health Canada to support the approval of the COVID-19 vaccines were conducted in accordance with the ICH standards. In particular, the ICH Safety Guideline S5(R3) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals has specific requirements for the design and conduct of Developmental and Reproductive Toxicity studies for vaccines. This guideline provides information on animal species selection as well as dose selection and study design for vaccines against infectious diseases.
- Health Canada is responsible for the regulatory authorization of vaccines, which encompasses the review and assessment of various studies to ensure the safety and efficacy of vaccines. The National Advisory Committee on Immunization (NACI) primarily focuses on analyzing data from human clinical trials to provide vaccine safety recommendations. NACI's role is not directly involved in the regulatory authorization process or in the initial review of safety and efficacy studies.
- (b) Yes, DART studies were required as part of the regulatory evaluation of COVID-19 vaccines. These studies were conducted in accordance with ICH Guidelines [S5(R3)]. These studies 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:
- 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>

It should be noted that the vaccine manufacturers did not seek an indication for use in pregnant and lactating women and that the Product Monographs included statements about the uncertainty regarding safety and efficacy in pregnancy and lactation.

At the time of approval, there was limited experience with use of COVID-19 vaccines in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/fetal development, parturition, or post-natal development, and human randomized clinical trials were not submitted for regulatory evaluation.

- (c) As indicated above, DART studies were required as part of the regulatory evaluation of COVID-19 vaccines. DART studies are required to detect any effects of the vaccine within a complete reproductive cycle as relevant to humans: from initial conception to reproductive capacity. No vaccine related adverse effects on female fertility, fetal development or postnatal development were reported in the studies for the vaccines. Excerpts from the Product Monographs are included below.

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.

- (d) Not applicable. Please see response to (b).



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-2162	BY / DE Mme Wagantall (Yorkton—Melville)	DATE Le 13 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'utilisation par Santé Canada des données précliniques des fabricants aux fins de l'autorisation des vaccins contre la COVID-19 : a) Santé Canada (SC), l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) ont-ils suivi les normes de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH); b) a-t-il fallu se conformer à des lignes directrices sur la toxicité pour la reproduction et le développement avant de déterminer la sûreté des produits Pfizer ou Moderna pour les femmes enceintes ou allaitantes; c) si la réponse en b) est affirmative, (i) les études animales ont-elles évalué les effets éventuels sur le cycle reproductif complet, c'est-à-dire de la conception à la capacité de reproduction de la prochaine génération, (ii) les études animales ont-elles évalué les résultats à long terme sur la progéniture, (iii) des anomalies ont-elles été détectées chez les fœtus ou la progéniture, (iv) quelles anomalies chez les fœtus ou la progéniture ont-elles été détectées, (v) quel rôle les anomalies chez les fœtus ou la progéniture joue-t-elles dans la détermination de la sûreté, (vi) des événements indésirables ont-ils été observés chez les mères, (vii) quel est l'impact sur l'innocuité humaine des événements indésirables observés chez les mères, (viii) une baisse de la fertilité a-t-elle été détectée chez les première et deuxième générations, (ix) des études de la biodistribution ont-elles été faites sur les femelles enceintes et leurs fœtus, (x) d'autres voies d'exposition ont-elles été étudiées chez les animaux, y compris l'accouplement avec un mâle vacciné ou l'exposition transmaternelle; d) si la réponse en b) est négative, quelles exigences en matière de toxicité pour la reproduction et le développement ont dû être respectées avant l'approbation de l'arrêté d'urgence, et après?

REPLY / RÉPONSE

ORIGINAL TEXT

TEXTE ORIGINAL

☐

TRANSLATION

TRADUCTION

☒

Santé Canada / Agence de la santé publique du Canada

a) Oui, les études non cliniques soumises à Santé Canada pour étayer l'approbation des vaccins contre la COVID-19 ont été menées conformément aux normes de l'ICH. En particulier, la ligne directrice de sécurité S5(R3) de l'ICH pour la détection de la toxicité pour la reproduction et le développement des produits pharmaceutiques humains contient des exigences précises pour la conception et la réalisation d'études de toxicité pour le développement et la reproduction des vaccins. Cette ligne directrice fournit des renseignements 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.

Santé Canada est responsable de l'autorisation réglementaire des vaccins, ce qui comprend l'examen et l'évaluation de diverses études, afin de garantir l'innocuité et l'efficacité des vaccins. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) se concentre principalement sur l'analyse des données issues des essais cliniques sur l'humain afin de formuler des recommandations sur l'innocuité des vaccins. Le rôle du CCNI n'est pas de participer directement au processus d'autorisation réglementaire ou à l'examen initial des études sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins.

b) Oui, des études DART ont été exigées dans le cadre de l'évaluation réglementaire des vaccins contre la COVID-19. Ces études ont été menées conformément aux lignes directrices de l'ICH [S5(R3)]. Ces études ont été soumises à l'examen des autorités réglementaires et ont contribué à 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 sont disponibles pour chaque produit :

- **Monographie de Comirnaty (Pfizer-BioNTech) :** <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/pfizer-biontech-covid-19-vaccine-pm1-fr.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>

Il convient de noter que les fabricants de vaccins n'ont pas cherché à obtenir une indication pour l'utilisation chez les femmes enceintes et qui allaitent et que les monographies de produits comprenaient des déclarations sur l'incertitude concernant l'innocuité et l'efficacité pendant la grossesse et l'allaitement.

Au moment de l'autorisation, l'expérience de l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 chez les femmes enceintes était limitée. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, la parturition ou le développement postnatal, et des essais cliniques randomisés sur l'humain n'ont pas été soumis à l'évaluation réglementaire.

- c) Comme indiqué ci-dessus, des études DART ont été exigées dans le cadre de l'évaluation réglementaire des vaccins contre la COVID-19. Les études DART sont nécessaires pour détecter tout effet du vaccin au cours d'un cycle de reproduction complet, tel qu'il s'applique à l'humain : de la conception initiale à la capacité de reproduction. Aucun effet indésirable lié au vaccin sur la fertilité des femelles, le développement du fœtus ou le développement postnatal n'a été signalé dans les études portant sur les vaccins. Des extraits des monographies de produits sont inclus ci-dessous.

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 postnatal, 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.

- d) Sans objet. Voir la réponse au point b).