

Für die Ergebnisse der Untersuchungen in Modul 4 der Zulassungsunterlagen (Prälinik) ergibt sich für **Comirnaty** folgendes Bild für die Anforderung an Untersuchungen **mit dem Fertigprodukt**:

Schwarze Schrift = generelle Standardanforderungen an alle Arzneimittel

Rote Schrift = zusätzliche Anforderungen für Gentherapeutika

~~Durchgestrichen~~ = nicht für die genbasierten Injektionen verlangt

Zu der nachfolgenden Übersicht ist folgendes anzumerken:

1. Es wurden zwar Studien zur Verteilung im Rahmen der Pharmakokinetik durchgeführt. Diese wurden aber **nicht mit dem Fertigprodukt**, sondern lediglich mit den Lipidnanopartikeln durchgeführt. Darüber hinaus waren die **Studien nicht GLP-gerecht**. (s. EPAR S. 45 f)
2. **Studien zum Metabolismus und zur Ausscheidung** wurden ausschließlich für die Lipidnanopartikel ALC-0159 und ALC-0315 durchgeführt, **nicht mit dem Fertigprodukt** und nicht mit den anderen Lipidnanopartikeln im Produkt.

Pharmakologie

— Primäre Pharmakodynamik

~~— In-vitro und In-vivo Studien zu Wirkungen im Zusammenhang mit dem vorgeschlagenen therapeutischen Zweck (d. h. Pharmakodynamik Studien zum Nachweis des Wirkprinzips („proof of concept“))~~

~~— Zielselektivität: Soll ein Gentherapeutikum eine selektive oder auf das Ziel begrenzte Funktion erfüllen, sind Studien vorzulegen, die die **Spezifität und Dauer von Funktion und Aktivität in den Zielzellen und -geweben** bestätigen.~~

— Sekundäre Pharmakodynamik

— Pharmakologie zur Unbedenklichkeit (Sicherheitspharmakologie)

— pharmakokinetische Wechselwirkungen

Pharmakokinetik

— Analyseverfahren und Validierungsberichte

~~— Resorption~~

~~— Verteilung – hier wurde **für Lipidnanopartikel und eine andere modifizierte RNA** untersucht, in Untersuchungen, die nicht der Guten Laborpraxis entsprachen - (EPAR, S. 46)~~

- ~~• Studien zur Biodistribution müssen Untersuchungen von Persistenz, Clearance und Mobilisierung umfassen. In den Biodistributionsstudien ist zudem auf die Gefahr eines Gentransfers in die Keimbahn einzugehen~~

— ~~Metabolismus – nur für Lipidnanopartikel –~~ EPAR S. 45

— ~~Ausscheidung – nur für Lipidnanopartikel –~~ EPAR S. 45

- ~~Im Rahmen der Umweltverträglichkeitsprüfung sind Untersuchungen zur Ausscheidung und zur Gefahr der Übertragung auf Dritte vorzulegen,~~

— ~~pharmakokinetische Wechselwirkungen (präklinisch)~~

— ~~sonstige pharmakokinetische Studien~~

Toxikologie

— Toxizität bei einmaliger Verabreichung

— Toxizität bei wiederholter Verabreichung (wurde in Ratten durchgeführt, obwohl zuvor keine ausführlichen pharmakologischen Studien in Ratten durchgeführt wurden, (EPAR, S. 54)

— ~~Genotoxizität~~

— ~~in vitro~~

— ~~in vivo (einschließlich zusätzlicher toxikokinetischer Bewertungen)~~

— ~~Karzinogenität~~

— ~~Langzeitstudien~~

— ~~Kurzzeitstudien oder Studien mittlerer Dauer~~

— ~~sonstige Studien~~

— Reproduktions- und Entwicklungstoxizität nur an weiblichen Tieren (!) => keine Untersuchung der männlichen Fruchtbarkeit

- ~~Studien zur Wirkung auf die Fruchtbarkeit und die allgemeine Fortpflanzungsfunktion sind vorzulegen.~~

- ~~Studien zur embryonalen und fötalen sowie zur perinatalen Toxizität und~~

- ~~Studien zur Übertragung in die Keimbahn sind ebenso vorzulegen;~~

— Fertilität und embryonale Frühentwicklung

— embryonale/fötale Entwicklung

— ~~prä- und postnatale Entwicklung~~

— ~~Studien, in denen die Nachkommen (Jungtiere) Doseerhalten und/oder weitere Bewertungen an ihnen durchgeführt werden.~~

— ~~lokale Verträglichkeit~~

Sonstige Toxizitätsstudien

- ~~Studien zur Integration: Studien zur Integration sind für jedes Gentherapeutikum vorzulegen, es sei denn, ihr Fehlen ist wissenschaftlich begründet, z. B. weil die Nukleinsäuresequenzen nicht in den Zellkern eindringen. Für Gentherapeutika, bei denen man nicht davon ausgeht, dass sie zur Integration befähigt sind, sind dennoch Studien zur Integration~~

~~durchzuführen, wenn die Daten zur Biodistribution auf die Gefahr einer Übertragung in die Keimbahn hindeuten.~~

~~— Antigenität~~

~~— Immunotoxizität~~

- Immunogenität und Immunotoxizität: Potenzielle immunogene und immunotoxische Wirkungen sind zu untersuchen.

~~— mechanistische Studien~~

~~— Abhängigkeit~~

~~— Metaboliten~~

~~— Verunreinigungen~~

~~— Sonstiges~~