

Grobe Pathologie und Organgewichte:

Bei 100ug BNT162b2 V8 und 30ug BNT162b2 V9 war das Gewebe an der Injektionsstelle verdickt/vergrößert mit Ödem und Erythem am Ende der Exposition in reversibler Weise. Die Milz war vergrößert (reversibel) mit bis zu 60 % für beide Impfstoffvarianten und Dosen. Bei 100ug kam es auch zu einer Vergrößerung der Lymphknoten. Insgesamt gab es Anzeichen für eine signifikante Immunreaktion, die wahrscheinlich mit der Testsubstanz zusammenhängt - und bis zu einem gewissen Grad auch erwartet wird. Es gab einen Trend zu einer leicht vergrößerten Leber bei weiblichen Tieren bei 100ug (BNT162b2 V8).

Histopathologie: Bei 100ug BNT162b2 V8 wurden verschiedene Entzündungszeichen an der Injektionsstelle beobachtet (z.B. Fibrose, Myofaserdegeneration, Ödeme, Subkutishyperplasie). Außerdem zeigte sich bei den meisten Ratten an d17 eine Entzündung des perineuralen Gewebes des Ischiasnervs und des umgebenden Knochens. Das Knochenmark zeigte eine erhöhte Zellularität und die Lymphknoten zeigten Plasmazytose, Entzündung und erhöhte Zellularität. Die Milz zeigte bei der Hälfte der Tiere an d17 eine erhöhte Hämatopoese. Die Leber wies an d17 eine hepatozelluläre und periportale Vakuolisierung auf (die sich während der Genesung teilweise oder vollständig zurückbildete), was möglicherweise mit der hepatischen Clearance des PEGylierten Lipids im LNP zusammenhängt. Nur einige Organ- und Gewebeproben aus den Hauptorganen wurden für die BNT162b2 V8-Histopathologie verwendet (Nebenniere, Gehirn, Nebenhoden, Herz, Niere, Leber, Lunge, Lymphknoten, Eierstock, Hypophyse, Prostata, Milz, Hoden, Thymus, Schilddrüse). Andere Gewebe/Strukturen (nasale Körperhöhle, Klitorisdrüse, dorsales Wurzelganglion, Kehlkopf, mandibulärer Lymphknoten, Nervus tibialis, Präputialdrüse, Ureter, Zymbalsche Drüse) wurden bei Bedarf für zusätzliche histopathologische Untersuchungen aufbewahrt. Die vorläufigen Daten für 30ug BNT162b2 V9 enthielten keine Daten zur Histopathologie und keine Angabe, welche Gewebe zu untersuchen/aufzubewahren sind.

Immunogenität: Die Behandlung von Ratten mit 100ug BNT162b2 V8 erzeugte SARS-CoV-2 S-bindende IgG-Antikörper gegen das S1-Fragment und die RBD (basierend auf ELISA und Pseudovirus-Neutralisationstest an Blutproben).

Hämatologie: Bei 30ug BNT162b2 V9 und 100ug BNT162b2 V8 kam es zu einer mäßigen bis starken Reduktion der Retikulozyten (48-74%, für V9 nicht spezifiziert), verbunden mit erniedrigten Erythrozytenmassenparametern (RBC, HGB und HCT). Es gab einen sehr starken Anstieg (>100%) von großen unklassifizierten Zellen [LUC; 295,5-319,5% für V8, nicht spezifiziert für V9], Neutrophilen [606-680% für V8, nicht spezifiziert für V9], Eosinophilen [419-509% für V8, nicht spezifiziert für V9], Basophilen [105-147% für V8, nicht spezifiziert für V9] und Fibrinogen [160-205% für V8, nicht spezifiziert für V9]. Die Veränderungen waren reversibel (bewertet für V8). Es wurden keine Auswirkungen auf die Blutgerinnung bei V8 und ein leichter Anstieg bei hauptsächlich männlichen Personen mit V9 beobachtet.

Klinische Pathologie: Ein sehr starker, aber reversibler Anstieg (>100%) der pro-inflammatorischen Akute-Phase-Proteine im Blut (A1AGP, A2M) wurde sowohl bei 30ug BNT162b2 V9 als auch bei 100ug BNT162b2 V8 beobachtet. Außerdem wurde bei beiden Varianten ein leicht bis mäßig reduziertes Albumin/Globulin-Verhältnis beobachtet, was auf eine Pro-Inflammation hindeutet. Die V8 (100ug)-Exposition erzeugte erhöhte gGT-Werte (>200%) und erhöhte gGT-Enzymaktivität und erhöhte AST-Werte (+ ~19%). Die Exposition mit V9 (30ug) führte zu leichten bis moderaten Erhöhungen der ALT- und ALP-Werte, die möglicherweise auf Lebereffekte hinweisen. Es gab keine Veränderungen in den Zytokinwerten (IFN γ , TNF α , IL-1b, IL6, IL-10) nach 100ug V8-Exposition. Bei 100ug V8 wurden keine Veränderungen im Urin gemessen, wohingegen bei 30ug V9 eine leichte bis mäßige Verringerung des pH-Wertes festgestellt wurde.

Genotoxizität: Es wurde keine Genotoxizität nachgewiesen. Bei den Bestandteilen der Impfstoffformulierung handelt es sich um Lipide und RNA, bei denen kein genotoxisches Potenzial zu erwarten ist. Allerdings besitzen die neuartigen Lipide einen Acetamid-Anteil, der als mögliches

Humankarzinogen (IARC Gruppe 2B) mit diskutiertem genotoxischem Mechanismus eingestuft ist, der weiter diskutiert werden sollte (OC).

DART: Es wurden noch keine Ergebnisse vorgelegt und auch keine Diskussion über die Wahl des Tiermodells (Ratte) oder des Versuchsaufbaus (OC) geführt.

Lokale Verträglichkeit: Es liegen keine speziellen Studien zur lokalen Verträglichkeit vor, aber die Bewertung ist in Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung enthalten. Bei 100ug BNT162b2 V8 traten meist leichte bis mäßige Ödeme auf, aber in einigen Fällen auch schwere Ödeme. Der Schweregrad nahm mit der 2. und 3. Injektion zu. Die vorläufigen Daten für die 30ug BNT162b2 V9 Exposition zeigten ähnliche Effekte.