<https://doi.org/10.1007/s00350-021-5944-5>

Impfstoffe gegen SARS-CoV-2: Zulassungskriterien, Aufklärungsvoraussetzungen und Auswahlmöglichkeiten

Prof. Dr. Dieter Hart

I. Einführung

Die umfassende Transparenz und gute Kommunikation über die Impfstoffe sind die Voraussetzungen einer breiten Annahme der Impfung in der Bevölkerung¹. Dies erfordert eine sachgemäße und sachliche Information allgemein über die Impfstoffe, ihren Nutzen und die unerwünschten Wirkungen und impliziert, dass dabei auch über die Begrenztheit unseres bisherigen Wissens informiert wird. Die individuelle Aufklärung der zu Impfinden ist ein wichtiger Prozess und Teil der notwendigen allgemeinen Information und Beratung über die Impfstoffe². Aufklärung ist ein wichtiger Teil der Legitimation der Impfung und ihrer Praxis. Gute Aufklärung ist gute Kommunikation und gegebenenfalls „partizipative Kommunikation“³. Das Recht der Arzneimittel und Impfstoffe ist im Wesentlichen Produktrecht und Produktsicherheitsrecht, die Aufklärung gehört zum Behandlungsrecht und Behandlungssicherheitsrecht⁴.

Die Nutzen/Risiko-Bilanz und damit die Sicherheit eines Arzneimittels bzw. Impfstoffs ist – neben seiner Qualität – sowohl für die Zulassung wie Aufklärung ein zentrales Bewertungskriterium, wobei erstere eine abstrakt-generelle wirkungsbezogene, letztere eine konkret-individuelle anwendungsbezogene Bewertung darstellt. Diese Differenz wird in der aktuelleren öffentlichen Diskussion um die Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 kaum zur Kenntnis genommen und ist deshalb auch für Verwirrungen ursächlich. Die Sicherheit des Arzneimittels/Impfstoffs ist auch ein Prozess, der von der klinischen Prüfung und ihrer Zulassung, über die Zulassung des Impfstoffs bis zur Pharmakovigilanz reicht und sich auf den gesamten Lebenszyklus des Produkts und seiner Anwendung bezieht – mit dem zeitlichen und sachlichen Voranschreiten dieses Prozesses entwickelt sich auch die behandlungsbezogene Kommunikation/Aufklärung über das Produkt. Auch sie ist abhängig von der Entwicklung unseres Wissens über den Impfstoff. Die am Beginn des Prozesses bestehende, aber abnehmende Unsicherheit unseres Wissens ist auch ein Gegenstand der Kommunikation und Aufklärung über das Arzneimittel. Der Prozess gilt für beide Felder.

Allerdings zeigen die unterschiedlichen Bewertungen der Nutzen/Risiko-Bilanz zwischen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), einzelnen Mitgliedstaaten der EU (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM], Paul Ehrlich Institut [PEI] für Deutschland), anderen nicht-mitgliedstaatlichen Zulassungsbehörden sowie Nicht-Zulassungsbehörden (z. B. Ständige Impfkommission [STIKO]), dass die Kriterien der Nutzen/Risiko-Bilanzierung, also der Abwägung als unbestimmte Rechtsbegriffe eine hohe Interpretationsflexibilität gewähren. Zwischen der scheinbaren Klarheit des Gegensatzes von abstrakt-generell/konkret-individuell existiert ein unsicheres Dunkelfeld.

Zusätzlich wird meistens davon geredet, dass den zu Impfinden keine Auswahlmöglichkeit zwischen den unterschiedlichen

Impfstoffen zustehe, was von einer bürgerlich- und sozialrechtlichen Selbstverständlichkeit bei unterschiedlichen Wirkungen von Arzneimitteln identischer Indikation abweicht und wohl der herrschenden Impfkampagnepolitik geschuldet ist. Auch dieser rechtlichen Fehlvorstellung geht der folgende Beitrag nach⁵.

II. Zulassungsverfahren und Impfstoffe

1. Zur EU-Zulassung

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union erfolgt *zentral* gemäß Art. 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 auch in Verbindung mit der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates v. 12. 12. 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92. Die europäische Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU erfolgt *dezentral* gemäß Art. 8 der Richtlinie 2001/83/EG (= Gemeinschaftskodex). Die zentrale Zulassung durch die Kommission/EMA ist *obligatorisch* für in bestimmten biotechnologischen Verfahren hergestellte Arzneimittel (Anhang Ziff. 1 VO 726/2004/EG), für Arzneimittel für neuartige Therapien gemäß Artikel 2 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 (Anhang Ziff. 1a VO 726/2004/EG), für „Humanarzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten, der bei Inkrafttreten dieser Verordnung noch nicht in der Gemeinschaft genehmigt war und dessen therapeutische Indikation die Behandlung der folgenden Erkrankungen ist“ (Art. 3 Abs. 1 und Anhang Ziff. 3 VO (EG) 726/2004/EG) und für Arzneimittel, die als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (Anhang Ziff. 4 VO (EG) 726/2004/EG) ausgewiesen sind. *Optional* ist das zentrale Verfahren für andere therapeutische Indikationen als dort genannte, für therapeutische Innovationen oder für Arzneimittel, an denen ein öffentliches Interesse besteht (Art. 3 Abs. 2 VO (EG) Nr. 726/2004). Die Zulassung durch die EU-Kommission/EMA gilt für den gesamten EU-Markt, die im dezentralen Verfahren für die Märkte aller beteiligten Mitgliedstaaten (es handelt sich um gegenseitige Anerkennungen einer nationalen Zulassung)⁶.

Eine Versagung der Zulassung im *zentralen Verfahren* erfolgt nach Art. 12 Abs. 1 S. 1 VO (EG) Nr. 726/2004 unter folgenden Voraussetzungen:

- 1) Dazu *Drechsler*, MedR 2021, 439 ff.
- 2) Zu den Anforderungen an die Aufklärung über die Impfstoffe: *Schrappé/François-Kettner/Gruhl/Hart/Knieps/Manow/Pfaff/Püschel/Glaeske*, Die Pandemie durch SARS-CoV-2/COVID-19 (Thesenpapier 7): 10.1.2021, Monitor Versorgungsforschung online, <http://doi.org/10.24945/MVF.1.21.1866-0533.2268>, Abschnitt 3.3.4.
- 3) Zur kommunikativen Partizipation *Damm*, in: *Katzenmeier*, FS f. *Hart*, 2020, S. 81 ff., 98 ff. Es sei darauf hingewiesen, dass die Fälle von § 630e Abs. 3–5 BGB hier nicht behandelt werden.
- 4) Dazu *Hart*, MedR 2001, 1–8.
- 5) Dazu auch *Hart*, MedR 2021, 317–324.
- 6) Vgl. insgesamt und teilweise angelehnt an *Hart*, in: *Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler*, HK-AKM, Juli 2018, Arzneimittelzulassung, Nr. 320, Rdnrn. 1 ff.

„Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wird versagt, wenn sich nach Prüfung der gemäß Artikel 6 vorgelegten Angaben und Unterlagen ergibt, dass der Antragsteller die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen hat.“

Die Versagung der Zulassung im *dezentralen Verfahren* erfolgt nach Art. 26 Abs. 1 S. 1 Gemeinschaftskodex:

„Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wird versagt, wenn sich nach Prüfung der in Artikel 8 und den Artikeln 10, 10a, 10b und 10c aufgeführten Angaben und Unterlagen ergibt, dass a) das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig betrachtet wird oder b) seine therapeutische Wirksamkeit vom Antragsteller unzureichend begründet ist oder c) das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist.“

Die wichtigsten Zulassungskriterien sind insofern Qualität, Wirksamkeit, Risiken und das Nutzen(Wirksamkeit)-Risiko-Verhältnis. Hinsichtlich der Durchführung diesbezüglicher Tests hat der Antragsteller einen Anspruch auf Beratung (Art. 57 Abs. 1 lit. n VO (EG) Nr. 726/2004).

Die *Rücknahme/der Widerruf* einer Zulassung erfolgt im dezentralen Verfahren nach Art. 116 Abs. 1 Gemeinschaftskodex⁷:

„Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten setzen die Genehmigung aus, nehmen sie zurück, widerrufen oder ändern sie, wenn sie der Ansicht sind, dass das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist oder dass seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ungünstig ist oder dass das Arzneimittel nicht die angegebene quantitative und qualitative Zusammensetzung aufweist. Die therapeutische Wirksamkeit fehlt, wenn feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen.“

Im zentralen Verfahren regelt Art. 28b Abs. 2 VO (EG) Nr. 726/2004 das Verfahren im Falle von Änderungen einer Zulassung (Widerruf):

„Falls der Ausschuss für Risikobewertung Empfehlungen für die Änderung, die Aussetzung oder den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen ausspricht, nimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel ein Gutachten an, in dem er die Empfehlungen berücksichtigt, und die Kommission erlässt eine Entscheidung gemäß Art. 10.“

2. Impfstoffe im Besonderen: Bedingte Zulassung

Impfstoffe⁸ sind immunologische Arzneimittel gem. Art. 1 Nr. 4 lit. a Gemeinschaftskodex und sind gem. Art. 1 VO (EG) Nr. 726/2004 Anhang Ziff. 1 zentral genehmigungspflichtig. Nach der VO (EG) Nr. 507/2006⁹ erlaubt die *bedingte Zulassung* eines Arzneimittels/Impfstoffs (gem. Art. 2 Nr. 2) ein beschleunigtes Verfahren¹⁰, das mit einer auf ein Jahr befristeten, aber verlängerbarer Zulassung (gem. Art. 14 Abs. 7 VO (EG) Nr. 726/2004) enden kann. Begründungserwägungen 2 und 3 der VO (EG) Nr. 507/2006 lauten:

„Zur Schließung medizinischer Versorgungslücken und im Interesse der öffentlichen Gesundheit

kann es bei bestimmten Arzneimittelkategorien erforderlich sein, Zulassungen auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten zu erteilen, als dies normalerweise der Fall ist, und sie an bestimmte Auflagen zu knüpfen (nachstehend „bedingte Zulassungen“ genannt). Darunter sollten jene Arzneimittel fallen, die zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohenden Krankheiten bestimmt sind, oder Arzneimittel, die in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen, welche entweder von der Weltgesundheitsorganisation oder von der Gemeinschaft im Rahmen der Entscheidung Nr. 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates v. 24.9.1998 über die Schaffung eines Netzes für die epidemiologische Überwachung und die Kontrolle übertragbarer Krankheiten in der Gemeinschaft ordnungsgemäß festgestellt wurde, ...“

„Auch wenn eine bedingte Zulassung auf weniger umfangreichen Daten beruhen kann, sollte das in Artikel 1 Nummer 28a der Richtlinie 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis dennoch positiv sein. Zudem sollte der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, das Risiko aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten überwiegen.“

Charakteristisch für bedingte Zulassungen sind deshalb häufig eine Verfahrensbeschleunigung durch ein *vorangehendes Rolling Review-Verfahren*¹¹, durch ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren (zu beantragen gem. Art. 14 Abs. 9 VO (EG) Nr. 726/2004), durch eine Datenverringerung (klinischer Teil der Antragsunterlagen) bei möglichst gleichen Anforderungen an die Nutzen/Risiko-Abwägung und -Bilanz und zusätzlichen Studienauflagen mit verstärkter Pharmakovigilanz. Die bedingte Zulassung (beschleunigtes Verfahren) ist ein früher Ausdruck für Arzneimittel-/Impfstoffsicherheit als Prozess¹². Die Wirk-

7) S. dazu auch EuGH, Urt. v. 11.12.2014 – T-189/13 –, Rdnr. 42; EuGH, Urt. v. 19.4.2012 – C-221/10 P –, Rdnrn. 103 ff.

8) Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat mir mit fachlichem Rat zur Seite gestanden. Für seine Bereitschaft zum Gespräch danke ich herzlich. Für alle verbleibenden Fehler bin ich alleine verantwortlich.

9) Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission v. 29.3.2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen, ABl EU v. 30.3.2006, L92/6.

10) Insgesamt zu beschleunigten Zulassungen Ludwig, in: Katzenmeier, FS f. Hart, 2020, S. 361 ff.

11) Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19/accelerated-procedures-for-covid-19-treatments-and-vaccines-section> (zuletzt abgerufen am 6.4.2021); s. auch EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines v. 15.3.2021 EMA/213341/2020/Rev1, https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf (zuletzt abgerufen am 6.4.2021).

12) S. auch EMA, Committee for human medicinal products (CHMP), EMA considerations on COVID-19 vaccine approval, 16.11.2020, EMA/592928/2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf (zuletzt abgerufen am 6.4.2021).

samkeitsanforderungen liegen bei mindestens 50 %; an die Nachbeobachtung und Pharmakovigilanz werden erhöhte Anforderungen gestellt¹³:

„Whenever feasible, the EMA has recommended that clinical trial participants should be followed for safety and efficacy within their randomised groups for at least one year after completing vaccination. This is recommended even if a conditional approval based on a convincing interim analysis of efficacy has occurred before all study participants have reached one year. These longer-term data are important to document any late adverse reactions and to assess whether there is waning of protection against SARS-Cov-2 disease over time.“

Die Voraussetzungen einer bedingten Zulassung sind in Art. 4 Abs. 1 VO (EG) Nr. 507/2006 geregelt:

„Eine bedingte Zulassung kann erteilt werden, wenn der Ausschuss der Ansicht ist, dass alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind, obwohl keine umfassenden klinischen Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorgelegt wurden:

- a) Das in Artikel 1 Nummer 28a der Richtlinie 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels ist positiv;
- b) der Antragsteller ist voraussichtlich in der Lage, die umfassenden klinischen Daten nachzuliefern;
- c) eine medizinische Versorgungslücke kann geschlossen werden;
- d) der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, überwiegt die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten.

In Krisensituationen nach Artikel 2 Nummer 2 kann eine bedingte Zulassung erteilt werden, sofern die in den Buchstaben a bis d des vorliegenden Absatzes aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind, selbst wenn noch keine vollständigen präklinischen oder pharmazeutischen Daten vorgelegt wurden.“

Die Zulassungsanforderungen an die Standards von Qualität und der Nutzen/Risiko-Bilanz bleiben auch in diesem beschleunigten Verfahren prinzipiell erhalten. Allerdings sind gewisse Relativierungen hinsichtlich der Nutzen/Risiko-Bilanz nach der zitierten Guideline¹⁴ möglich:

„For the demonstration of a positive benefit-risk balance the available evidence should be sufficient to demonstrate the benefits of the medicinal product to a degree that allows them to be assessed against the risks identified in the studies conducted and the risks related to the absence of some of the data ...“

„The applicant will have to provide a justification to substantiate the claim that the benefits to public health of the immediate availability of the medicinal product outweigh the risks inherent in the fact that additional data are still required. The justification should assess the impact of immediate availability on public health, based as far as possible on objective and quantifiable epidemiological information, as opposed to availability when comprehensive clinical data are expected to be available. Similarly, the risks inherent in the fact that additional data are still required shall be quantified as far as possible on objective and quantifiable terms ...“

Dagegen gilt:

„For a conditional marketing authorisation, comprehensive non-clinical and pharmaceutical data should be available.“

Insofern sind Relativierungen hinsichtlich der nicht-klinischen Daten nur beschränkt zulässig. Die verbleibende Unsicherheit hinsichtlich der Nutzen/Risiko-Bilanz kann durch zusätzliche, noch laufende oder spätere Studien, Verlängerung der Studiendauer, Monitoring u.ä. ausgeglichen werden, sofern eine positive Bilanz aufgrund der vorliegenden Daten (Zwischenauswertung von Phase III-Studien, die noch nicht vollständig ausgewertet, teilweise fortgesetzt werden, teilweise aber auch abgeschlossen sind [Teilnehmer rekrutiert; Behandlung mit Impfstoff beendet]) trotz verbleibender Unsicherheit gezogen werden kann¹⁵. Der Sache nach bedeutet das, dass der Zulassungsversagungsgrund der unzureichenden Prüfung fast ausgeschlossen, mindestens stark relativiert wird¹⁶.

Inzwischen gibt es auch regulatorische Hinweise (Reflection Paper) für den Fall einer Anpassung eines zugelassenen Impfstoffs (parent vaccine) an eine oder mehrere neue SARS-CoV-2-Varianten¹⁷. Es enthält unter bestimmten Voraussetzungen Erleichterungen für die bedingte Zulassung.

Die bedingte Zulassung ist keine Notfallzulassung, die es auf EU-Ebene nicht, auf mitgliedstaatlicher Ebene sehr wohl gibt (so z. B. in GB; in D kann § 28 Abs. 3, 3a–f AMG herangezogen werden, der aber eher der bedingten Zulassung auf EU-Ebene entspricht¹⁸).

3. Impfstoffe

Einen Überblick über die Arten der bedingt zugelassenen Impfstoffe geben das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit¹⁹,

- 13) EMA, Committee for human medicinal products (CHMP), EMA considerations on COVID-19 vaccine approval, 16.11.2020, EMA/592928/2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf (zuletzt abgerufen am 6. 4. 2021); s. auch am Ende die zugrunde gelegten Referenzen.
- 14) S. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004, EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1 v. 25.2.2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf, Kap. 4.1.2. a) und d) (zuletzt abgerufen am 14. 4. 2021).
- 15) S. auch Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004, 25 February 2016 EMA/CHMP/671361/2015 Rev. 1 und Briefing Note and Recommendations on a Request for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14 (9) of Regulation (EC) No 726/2004, EMA Committee for Advanced Therapies (CAT) (zuletzt abgerufen am 14. 4. 2021).
- 16) Das wird unter III näher ausgeführt.
- 17) Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2, 23 February 2021 EMA/117973/2021Committee for Human Medicinal Products (CHMP).
- 18) Dazu *Fleischfresser*, in: *Kloesel/Cyran*, Arzneimittelgesetz, 3. Aufl. 2019, § 25 AMG, Rdnr. 106, § 28 AMG, Rdnrn. 40ff.
- 19) Informationen aus BfArM und PEI, 1/April 21, S. 20ff. sowie IQWiG Gesundheitsinformation, <https://www.gesundheitsinformation.de/der-impfstoff-comirnaty-bnt162b2-biontech-pfizer-zur-impfung-gegen-corona.html> und <https://www.gesundheitsinformation.de/der-impfstoff-astrazeneca-azd1222-astrazeneca-zur-impfung-gegen-corona.html>; EMA https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_de (alle zuletzt abgerufen am 13. 4. 2021).

gesundheitsinformation.de des IQWiG²⁰, über die Impfstoffe im Einzelnen die EMA sowie das PEI²¹. Sowohl das PEI²² wie die EMA²³ veröffentlichen sukzessive Sicherheitsberichte über die zugelassenen Impfstoffe gegen SARS-CoV-2.

Unterschieden werden mRNA- (BioNTech, Moderna, CureVac), und virale Vektor-Impfstoffe (AstraZeneca/Vaxzevria, Johnson&Johnson/Janssen, Sputnik V, Sinovac)²⁴. Zusätzlich sind Protein-Impfstoffe in der Prüfung (Novavax)²⁵. Durch die EMA bedingt zugelassen sind folgende Impfstoffe:

1. Comirnaty (BioNTech/Pfizer)²⁶
2. Moderna²⁷
3. Vaxzevria (AstraZeneca)²⁸
4. Janssen (Janssen-Cilag, Johnson&Johnson)²⁹.

Im Verfahren (Rolling Review-Verfahren vor bedingter Zulassung) befinden sich bei der EMA³⁰:

1. CVnCoV (CureVac)
2. NVX-CoV2373 (Novavax)
3. Sputnik V (Gam-COVID-Vac)
4. COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated (Sinovac)

Die Rolling Review-Verfahren sind im Februar, März und Mai 2021 gestartet worden.

Für alle bedingt zugelassenen Impfstoffe sind die sukzessiven safety update reports der EMA (PRAC = Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz für Sicherheit)³¹ oder des PEI³² bedeutungsvoll. Mit Hilfe des Signalmanagementverfahrens³³ werden neu auftretende Risiken erfasst und bewertet (PRAC).

III. Zulassungskriterien

Im Folgenden werden die m.E. wichtigsten Zulassungsvoraussetzungen Qualität, Wirksamkeit, Risiken und die Abwägung zwischen Nutzen und Risiken, die Nutzen/Risiko-Bilanz behandelt. Die *Qualität* der im Zulassungsverfahren zu treffenden Bewertungen hängt jenseits der vorzulegenden Unterlagen insbesondere vom *institutionalisierten Verfahren* ab, das im Wesentlichen eine Art *Peer Review-Verfahren* darstellt, in dem Berichtersteller, Gutachter, Fachausschüsse (z. B. PRAC = Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz für Sicherheit) und Arbeitsgruppen (z. B. Arbeitsgruppe „Biotechnologie“ für Qualität) und Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (Fachvertreter der Mitgliedstaaten) zusammenwirken. Für die Bewertung der Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 wurde zudem eine spezielle Expertengruppe, die COVID-19 Pandemic-Taskforce der EMA eingesetzt³⁴. Die *Qualität der Daten* und *des Bewertungsverfahrens* sichern die *Verlässlichkeit* und *Seriosität der Zulassung* insgesamt.

1. Qualität

Das Qualitätskriterium ist nicht im Gemeinschaftskodex, wohl aber in § 4 Abs. 15 AMG definiert:

„Qualität ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.“

Es sind insbesondere die Regeln über die gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) zu beachten, die auch die Grundlage für die Pharmazeutische

20) <https://www.gesundheitsinformation.de/der-impfstoff-comirnaty-bnt162b2-biontech-pfizer-zur-impfung-gegen-corona.html> (zuletzt abgerufen am 9. 6. 2021); betrifft alle in der EU zugelassenen Impfstoffe.

21) Überblick über die zugelassenen Impfstoffe <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html;jsessionid=0DB7402C4545267B2D1F8102658D6858.intranet221> und <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised#safety-updates-for-authorised-covid-19-vaccines-section> (alle zuletzt abgerufen am 13. 4. 2021).

22) PEI Sicherheitsberichte seit Januar 2021 https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=5 (zuletzt abgerufen am 31. 5. 2021).

23) S. beispielsweise safety update <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised> (zuletzt abgerufen am 16. 4. 2021); updates seit Januar 2021.

24) Dazu <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised> (zuletzt abgerufen am 31. 5. 2021).

25) S. Überblick über die in der Entwicklung befindlichen und zugelassenen Impfstoffe unter https://vac-lshtml.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/ (zuletzt abgerufen am 31. 5. 2021).

26) Dazu Polack et al., Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine, N Engl J Med. 2020; 383: 2603–2615; Dagan et al., BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting, N Engl J Med. February 24, 2021, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>; s. auch allgemein zu den Impfstoffen, ihrer Produktion und ihren Preisen weltweit Wouters et al., Challenges in ensuring global access to Covid-19 vaccines: production, affordability, allocation and development, the-lancet.com, published online February 12, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00306-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00306-8) (zuletzt abgerufen 17. 2. 2021). Die EMA/EC hat den Impfstoff am 31. 5. 2021 für 12–15-Jährige bedingt zugelassen (Indikationsausweitung), <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu> (zuletzt abgerufen am 31. 5. 2021); dazu Frenck et al., Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents, NEJM May 27.2021 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107456> (zuletzt abgerufen am 28. 5. 2021).

27) Dazu Baden et al., Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med. 2020; (published online Dec 30.), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.

28) S. PEI <https://www.gesundheitsinformation.de/der-impfstoff-astrazeneca-azd1222-astrazeneca-zur-impfung-gegen-corona.html> (zuletzt abgerufen am 9. 6. 2021); AstraZeneca-Impfstoff, Der Arzneimittelbrief 2/2021, 55, 13 ff.

29) Dazu Der Arzneimittelbrief, Der vierte in der EU zugelassene Impfstoff gegen SARS-CoV-2: Ad26.COV2.S, Der Arzneimittelbrief 2021, 55, 29 ff.

30) Dazu <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation# covid-19-vaccines-under-rolling-review-section> (zuletzt abgerufen am 30. 4. 2021).

31) Zum Beispiel für Comirnaty v. 14. 4. 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-14-april-2021_en.pdf (zuletzt abgerufen am 21. 4. 2021); dort auch die aktualisierte Gebrauchsinformation.

32) Zuletzt Sicherheitsberichte aller zugelassenen Impfstoffe bis einschließlich 30. 4. 2021 https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=6 (zuletzt abgerufen am 9. 6. 2021).

33) S. Art. 19 ff. Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012 der Kommission v. 19. 6. 2012 über die Durchführung der in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vorgesehenen Pharmakovigilanz-Aktivitäten Text von Bedeutung für den EWR, ABl L 159/5 v. 20. 6. 2012; s. auch <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management> (zuletzt abgerufen am 25. 5. 2021).

34) Überblick und Zusammenstellung über das Verfahren, Fragen und Antworten: Bedingte Marktzulassung für COVID-19-Impfstoffe in der EU v. 11. 12. 2020, aktualisiert am 27. 1. 2021, https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/QANDA_20_2390 (zuletzt abgerufen am 9. 6. 2021).

Inspektionskonvention (PIC) sind. Bedeutungsvoll sind außerdem die verschiedenen Arzneibücher oder Pharmakopöen, die eine Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln enthalten (§ 55 Abs. 1 AMG). Die Zulassung wird versagt, wenn „das Arzneimittel nicht nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt wird oder nicht die angemessene Qualität aufweist“ (§ 25 Abs. 2 S. 1 Nr. 3 AMG). Der Gemeinschaftskodex definiert die Qualität aus einer Negativsicht als Überwiegen der Risiken gegenüber dem Nutzen, als nicht den geforderten Qualitätsansprüchen genügend (Art. 1 Nr. 28 1. Spiegelstrich Gemeinschaftskodex). Die Zulassung wird versagt, wenn „das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist“ (Art. 26 Abs. 1c Gemeinschaftskodex)³⁵.

Die Überprüfung der Chargen eines hergestellten Arzneimittels/Impfstoffs obliegt den Behörden der Mitgliedstaaten, also in Deutschland für Arzneimittel dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und für Impfstoffe dem Paul Ehrlich Institut (PEI). Die STIKO ist an Zulassungsprozessen nicht beteiligt.

Die Prüfung der Qualität im beschleunigten Verfahren der bedingten Zulassung erlaubt gegenüber dem üblichen Zulassungsverfahren nur geringe Relativierungen. Die Anforderungen sind im Wesentlichen identisch³⁶.

2. Nutzen/Risiko-Bilanz

Das Nutzen/Risiko-Verhältnis ist in Art. 1 Nr. 28a Gemeinschaftskodex definiert,

„Eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko gemäß der Definition in Nr. 28 erster Gedankenstrich.“

wobei unter Risiko nach Art. 1 Nr. 28 Gemeinschaftskodex ein

„Mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko:

- jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit;
- jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.“

zu verstehen ist. Unter den positiven therapeutischen Wirkungen ist die Wirksamkeit des Arzneimittels/Impfstoffs zu verstehen. Die Nutzen/Risiko-Bilanz als Voraussetzung der Zulassung ist demzufolge das positive Verhältnis von Wirksamkeit und Risiken, was im deutschen AMG auch als Unbedenklichkeit bezeichnet wird. § 5 Abs. 2 AMG lautet:

„Bedenklich sind Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.“

§ 4 Abs. 28 AMG beschreibt genauer:

„Das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfasst eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko nach Absatz 27 Buchstabe a, bei zur An-

wendung bei Tieren bestimmten Arzneimitteln auch nach Absatz 27 Buchstabe b.“

Die Risikodefinition in § 4 Abs. 27 AMG lautet:

„Ein mit der Anwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko ist

- a) jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit, bei zur Anwendung bei Tieren bestimmten Arzneimitteln für die Gesundheit von Mensch oder Tier,
- b) jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.“

Seit der Änderung des Nebenwirkungsbegriffs in § 4 Abs. 13 AMG = Art. 1 Ziff. 11 Gemeinschaftskodex gehören zu den Risiken auch Arzneimittelanwendungsrisiken. Das gilt nicht nur für die Pharmakovigilanz, sondern auch für das Zulassungsverfahren, wenn sich in den klinischen Prüfungen solche Risiken zeigen. Die VO (EG) 726/2004 verweist auf die Maßstäbe der Richtlinie 2001/83/EG, die in der Begründungserwägung 7 umschrieben sind:

„Die Begriffe Schädlichkeit und therapeutische Wirksamkeit können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muss hervorgehen, dass die Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potenziellen Risiken.“

a) Wirksamkeit

Als Wirksamkeit werden die positiven Wirkungen des Arzneimittels im Hinblick auf die Indikation bestimmt (vgl. die Definition des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in Art. 1 Nr. 28a Gemeinschaftskodex: „Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen“). Wirksam i. S. d. AMG ist also die durch den Zweck des Arzneimittels bestimmte Auswahl der positiven präventiven, diagnostischen und therapeutischen Wirkungen aus der Gesamtsumme der Wirkungen des Produkts³⁷. Der Wirksamkeitsbegriff ist also vom Wirkungsbegriff zu unterscheiden. Die Wirksamkeit kann nach dem jeweiligen Wirksamkeitsgrad bestimmt werden: sichere, wahrscheinliche, mögliche und unsichere Wirksamkeit. Der Wirksamkeitsgrad steht in engem Zusammenhang mit den Anforderungen an den *Wirksamkeitsnachweis*. Der für die Zulassung erforderliche und

35) Vgl. dazu auch *Fleischfresser*, in: *Kloesel/Cyran*, Arzneimittelrecht, 3. Aufl. 2019, § 25 AMG, Rdnrn. 45–45b.

36) Zu den Anforderungen an die Durchführung von klinischen und nicht-klinischen Studien, Überblick, s. COVID-19 vaccines: studies for approval, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/vaccines-studies-approval> (zuletzt abgerufen am 2. 5. 2021).

37) Vgl. *Hart/Hilken/Merkel/Woggan*, Recht des Arzneimittelmarktes, 1988, S. 64 ff.; *Hart*, in: *Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler*, HK-AKM, Juni 2018, Arzneimittelzulassung, Nr. 320, Rdnrn. 12 f.; *Fleischfresser*, in: *Kloesel/Cyran*, Arzneimittelrecht, 3. Aufl. 2019, § 25 AMG, Rdnrn. 20, 46 ff., 71 ff.; *Fuhrmann/Tehrani*, in: *Fuhrmann/Klein/Fleischfresser*, Arzneimittelrecht, 3. Aufl. 2020, § 10, Rdnrn. 88 ff.

vom pharmazeutischen Unternehmer zu führende Wirksamkeitsnachweis ist nicht erfüllt, wenn die Wirksamkeit fehlt oder nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unzureichend begründet ist (§ 25 Abs. 2 S. 1 Nr. 4 AMG; Art. 26 Abs. 1 lit. b Gemeinschaftskodex). Die Wirksamkeit fehlt, wenn der Antragsteller nicht entsprechend des jeweils gesicherten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse nachweist, dass sich mit dem Arzneimittel therapeutische Ergebnisse erzielen lassen (§ 25 Abs. 2 S. 3 AMG). Außerdem darf die Zulassung nicht deshalb versagt werden, weil therapeutische Ergebnisse nur in einer beschränkten Zahl von Fällen erzielt worden sind (§ 25 Abs. 2 S. 2 AMG). Nach der Rechtsprechung des BVerwG³⁸ ist der Wirksamkeitsnachweis erst dann geführt, wenn die Anwendung des Arzneimittels zu einer größeren Zahl an therapeutischen Erfolgen führt als eine Nichtanwendung (Spontanheilung, Placebo-Effekt). In der Praxis der Arzneimittelzulassung ist die „fehlende Wirksamkeit“ als Versagungsgrund weniger relevant als der des „nicht ausreichend geprüft“ gem. § 25 Abs. 2 S. 1 Nr. 2 AMG (vgl. Art. 116 S. 1 und 2 Gemeinschaftskodex). Im Anhang I, Abschnitt 5.2.5 Gemeinschaftskodex werden u. a. die Anforderungen an die Durchführung von klinischen Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsstudien aufgelistet (vgl. Art. 21a, 22a Gemeinschaftskodex).

Die Schwierigkeit verlässlicher Aussagen über die Wirksamkeit – das gilt verstärkt für die Unbedenklichkeit – bei der Zulassung neuer Wirkstoffe, also über den Wirksamkeitsgrad und den Wirksamkeitsnachweis, besteht darin, dass aufgrund der klinischen Arzneimittelprüfung maximal 3.000, meist erheblich weniger Patienten mit dem zu beurteilenden Arzneimittel behandelt wurden, die Beurteilungsbasis also außerordentlich schmal ist. Für Impfstoffe sind erheblich höhere Zahlen erforderlich und diese werden bei den hier in Rede stehenden Impfstoffen auch z. T. bei Weitem überschritten (bei Vaxzevria mehr als 60.000 [etwa 24.000 Geimpfte]; bei den zugelassenen mRNA-Impfstoffen: Moderna etwa 30.000; Comirnaty etwa 44.000)³⁹. Umso mehr müssen die Anforderungen an ein wissenschaftlich abgesichertes Prüfdesign (randomisierte kontrollierte Studien) gewährleistet sein und umso mehr gewinnt der Versagungsgrund der ausreichenden Prüfung für die Zulassung an Bedeutung. „Nicht ausreichend geprüft“ ist im beschleunigten Verfahren der bedingten Zulassung ein prognostisches Bewertungskriterium, das schon im Vorfeldstadium der Beratung als Anforderung an die Qualität der Prüfung eine erhebliche Relevanz hat⁴⁰.

Diese Interpretation entspricht derjenigen von Art. 116 S. 1 Gemeinschaftskodex, wenn dort auch die (negative) Nutzen-Risiko-Bilanz im Vordergrund steht⁴¹. Jede fehlende oder nicht ausreichend nachgewiesene Wirksamkeit führt automatisch zu einer negativen Nutzen/Risiko-Bilanz⁴², insbesondere dann, wenn eine wirksame Behandlungsalternative existiert. Gerade bei den hier in Rede stehenden Zulassungen im beschleunigten Verfahren ist der Versagungsgrund der nicht ausreichend nachgewiesenen Wirksamkeit stark relativiert, weil die Nachweisforderungen einerseits schon im Rolling Review-Verfahren überprüft, andererseits aber auch partiell zurückgenommen und jedenfalls teilweise in die Zukunft verschoben werden.

Voraussetzung auch im Verfahren der bedingten Zulassung von Impfstoffen sind randomisierte kontrollierte Studien, die in ihrem Fortschritt durch Zwischenanalysen bewertet werden können. Nur auf diese Art und Weise sind überhaupt aussagekräftige Ergebnisse zur Wirksamkeit und zu den Risiken der Impfstoffe zu erhalten⁴³. Alle bisherigen Daten zur Wirksamkeit (und Risiken) der Impfstoffe basieren auf solchen Zwischenauswertungen der Phase III-Studien und damit Auswertungen in begrenzter Zeit. Das ist auch ein Grund für unser begrenztes Wissen hinsichtlich der Wirksamkeitsdauer der Immunität; dazu bedarf

es der Beobachtung der Geimpften über einen längeren Zeitraum. Auch insofern hängt die notwendige Zunahme unseres Wissens über die Eigenschaften der Impfstoffe von den Ergebnissen von laufenden und weiteren Studien sowie einer systematischen Nachbeobachtung und Pharmakovigilanz ab.

Die Wirksamkeit der Impfstoffe wurde in den bisherigen Verfahren der bedingten Zulassung durch den Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von COVID-19 zwischen der Impfgruppe (Verumgruppe) und der Placebogruppe im Zeitablauf festgestellt. Am Beispiel BioNTech/Pfizer bedeutet das: Prüfteilnehmer etwa 36.500; Auftreten verschiedener Symptome (z. B. Husten, Atemnot, Muskelschmerzen, Verlust Geschmacks-/Geruchssinn ..., also typischer COVID-19-Eigenschaften) in der geimpften Gruppe 8, in der Placebogruppe 162. Aus dem Verhältnis von 8 zu 162 ergibt sich eine relative Wirksamkeit von 95 %⁴⁴. Wie viele der Geimpften tatsächlich positiv auf die Impfung (= absolute Wirksamkeit) reagieren, dazu gibt die relative Wirksamkeit keine Antwort. Dennoch hat man sich für die Wirksamkeitsbewertung von Impfstoffen auf dieses Verfahren geeinigt⁴⁵.

b) Risiken

Es sind alle unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels/Impfstoffs in die Abwägung einzubeziehen⁴⁶. Man kann sowohl von einer „absoluten“ als auch von einer „relativen“ Unbedenklichkeit sprechen: absolut in Bezug auf die Bewertung des fraglichen Arzneimittels/Impfstoffs (auch gegenüber der sog. Null-Strategie), relativ in Bezug auf die Bewertung des Arzneimittels gegenüber anderen im Verkehr befindlichen Arzneimitteln oder gegenüber anderen therapeutischen Strategien, was bei den Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 jedenfalls am Beginn der Entwicklung ausscheidet. Es gibt keine „head-to-head“-Vergleiche; sie sind auch leider nicht zu erwarten. Das Niveau der Unbedenklichkeit unterliegt im Falle konkurrierender Produkte ei-

38) BVerwG, Urt. v. 14.10.1993 – 3 C 21/91 –, BVerwGE 94, 215–224 = NJW 1994, 2433, 2435; dazu auch sozialrechtlich Windeler, MedR 1996, 373; 1997, 265 ff.

39) Vgl. Der Arzneimittelbrief 2021, 55, 01; Der Arzneimittelbrief 2021, 55, 13.

40) S. EMA, Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic, Version 4, 4.2.2021, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf, sowie Mitteilung der Kommission – Ausführliche Anleitung zum Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung eines Humanarzneimittels bei den zuständigen Behörden, zur Unterrichtung über signifikante Änderungen und zur Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung („CT 1“), 2010/C 82/01, [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330(01)), ABl C82/1 v. 30.3.2010.

41) EuGH, Urt. v. 11.12.2014 – T-189/13 –, Rdnr. 42; EuGH, Urt. v. 19.4.2012 – C-221/10 P –, Rdnrn. 103 ff.

42) Ausführlich zur Nutzen/Risiko-Abwägung Hart MedR 2004, 469–481; Hart, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz, 2/2005, 204–214.

43) Vgl. auch Ludwig, Interview, Monitor Versorgungsforschung 02/21, S. 6 ff.

44) Nach Ludwig, Interview, Monitor Versorgungsforschung 02/21, S. 6 ff.

45) Insgesamt Überblick zu Studien und zu Wirksamkeit; sie soll einen Wert von 50 % nicht unterschreiten, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-studies-approval> und <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring> (zuletzt abgerufen am 2.5.2021).

46) Str; wie hier auch Fleischfresser, in: Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, 3. Aufl. 2019, § 25 AMG, Rdnr. 73.

ner Marktdynamik. Es ist die vertretbare Schädlichkeit von Arzneimitteln am Maß des Fortschritts der Wissenschaft und Praxis der Pharmakologie und sonstigen Medizin zu messen: „Neuere“, bei günstigerer Nutzen/Risiko-Bilanz weniger schädliche oder wirksamere Arzneimittel und Impfstoffe werden im Laufe ihrer medizinischen Anerkennung zum Maßstab für vorhandene Arzneimittel im selben Indikationsbereich und damit für das zu gewährleistende Sicherheitsniveau⁴⁷. Im Zeitablauf kann es deshalb sein, dass sich mRNA-Impfstoffe gegenüber den genetischen oder (adenoviralen) Vektor-Impfstoffen durchsetzen – oder umgekehrt.

Für Impfstoffe mit neuen Wirkstoffen gelten diese Kriterien also nur begrenzt⁴⁸. Die Daten zur Wirksamkeit und zu den Risiken und insgesamt zur Nutzen/Risiko-Abwägung sind nur begrenzt vorhanden und machen damit *jedliche Abwägungsentscheidung in diesem Zulassungsverfahren* riskanter und unsicherer als im „ordentlichen“ Zulassungsverfahren. Das gilt in der Folge auch für den Vergleich der Impfstoffe in der Aufklärung der zu Impfenden.

c) Abwägung

Zur Systematik der Abwägung im nationalen Arzneimittelrecht/AMG, die ebenso im europäischen Arzneimittelrecht gilt, seien im Folgenden Ausführungen des Verfassers mit aktualisierenden Ergänzungen wiedergegeben⁴⁹. In moderner medizinrechtlicher Sprache wird eine Art Checkliste mit den verschiedenen Stationen des Abwägungsprozesses entwickelt:

„Die Abwägungsentscheidung setzt verschiedene Ziel-Faktoren der Arzneimittel-/Impfstoffsicherheit und Eigenschaften des Arzneimittels/Impfstoffs ins Verhältnis: den Nutzen, also Zwecksetzung = Indikation, Qualität, Wirksamkeit und die Risiken, also insbesondere die Nebenwirkungen. Wenn letztere gegenüber dem ersteren vertretbar sind, ist das Arzneimittel im Sinne des AMG und nach dem Gemeinschaftskodex und der VO (EG) Nr. 726/2004 ‚sicher‘. Es sei aber darauf hingewiesen, dass der Wirksamkeitsbegriff inzwischen international insofern zu diffundieren beginnt, als Kriterien von Lebensqualitätsverbesserung und Lebensverlängerung Einfluß auf die Nutzen-Bewertung gewinnen. Außerdem existiert eine neuere Diskussion über die ökologischen ‚Nebenwirkungen‘ von Arzneimitteln und deren Berücksichtigung im Rahmen des Sicherheitsziels⁵⁰.

Im Folgenden sei aus arzneimittel(sicherheits)rechtlicher Sicht eine schematische Übersicht über die wichtigsten Elemente und Schrittfolgen⁵¹ der Nutzen/Risiko-Bewertung gegeben:

1. Indikation:

- Indikationsanspruch
- Bedeutung und Schwere der Indikation
- Bedeutung des Arzneimittels/Impfstoffs
- Ersetzbarkeit des Arzneimittels/Impfstoffs, Behandlungsalternativen

2. Nutzen:

- Wirksamkeitsgrad
 - sicher
 - wahrscheinlich
 - möglich
 - unsicher
- Bedeutung des Nutzens, therapeutischer Wert
 - Heilung
 - Lebensverlängerung
 - Erleichterung der Symptomatik
 - vorübergehende/nachhaltige positive Wirkungen

3. Risiken:

- schädliche Wirkungen
 - Schwere, Intensität, Ausbreitung (Drittbe-troffenheit, Seuchengefahr)
 - Art und Schwere der Lebensbeeinflussung
 - Beherrschbarkeit
 - Erkennbarkeit des Risikos und mögliche Gegenmaßnahmen
 - Reversibilität
 - Dauer
 - Häufigkeit, Wahrscheinlichkeitsgrad

4. Vergleich:

- Abwägung zwischen Therapie-/Impfrisiko und Krankheitsrisiko
- Verhältnis zur Spontanheilung („Null-Strategie“)
- Behandlungsnotwendigkeit
- Austauschbarkeit gegen weniger riskante Arzneimittel/Impfstoffe
- therapeutische Alternativen
- bei fehlenden Alternativen: Möglichkeit einer Änderung der Therapie.

Die Abwägung zwischen Nutzen und Risiko erfolgt arzneimittelrechtlich an einem medizinisch-wissenschaftlichen Verhältnismaßstab. Es kommt also nicht nur auf den jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Information und Abschätzung des Risikos (und des Nutzens!) an, sondern ebenso auf das jeweilige wissenschaftliche Vertretbarkeitsmaß im Zeitpunkt der Sicherheitsentscheidung⁵². Es handelt sich ausschließlich um eine normativ-wertende Entscheidung innerhalb eines rechtlichen Rahmens⁵³. Prinzipiell ist die bewertende vergleichende Abwägung kein Privileg der Medizin, sondern das Ergebnis eines Kommunikationsprozesses zwischen verschiedenen (Natur-)Wissenschaften und der Rechtswissenschaft und

47) Hart, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheits-schutz, 2/2005, 204, 207 f.

48) Für die europäische *bedingte Zulassung* ist dies unter II.2 vorge-stellt worden.

49) Hart, Zum Management von Arzneimittelrisiken durch Ärzte und Unternehmen – Rechtsverfassung, Sozio-Psychologie, Em-pirie, in: V. Preuß, Risikoanalysen 2, 1998, S. 165 ff., S. 184–188 (die Fn. sind beibehalten und z. T. ergänzt); in diesen Zusam-menhang gehört auch Hart, Zur Rechtsverfassung der Kommu-nikation über Arzneimittelrisiken. Risikoinformation, Risiko-transparenz, Risikomanagement, in: Hart/Kemnitz/Schmieders, Arzneimittelrisiken: Kommunikation und Rechtsverfassung, 1998, S. 139–171 sowie Hart, in: Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stell-pflug/Ziegler, HK-AKM, November 2017, Stufenplan, Nr. 5030, Rdrrn. 16 ff., 25 ff., 30 ff.; s. auch Fuhrmann, in: Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, § 10, Rdrrn. 170 ff.

50) Römbke/Knacker/Stahlschmidt-Allner, Umweltprobleme durch Arzneimittel – Literaturstudie, Umweltbundesamt-Texte 60/96; heute Köck, in: Katzenmeier, FS f. Hart, 2020, S. 335–349.

51) Wobei es bis heute (!) keine allgemein anerkannte Methodik gibt; vgl. Letzel/Wartensleben, PharmaR 1989, 2, 7.

52) Rappke, Das Verbot bedenklicher Arzneimittel – Eine Kommen-tierung zu § 5 AMG, 1991, S. 116 ff.; Wölz, Bedenkliche Arz-neimittel als Rechtsbegriff – Der Begriff der bedenklichen Arz-neimittel und das Verbot ihres Inverkehrbringens in den §§ 95 Abs. 1 Nr. 1 i. V. m. 5 AMG, 1988, S. 97; Wartensleben, PharmaR 1983, 1. Suppl., S. 5, 6; Hart, Die Sicherheit von Blutarmei-nitteln – Arzneimittelrecht, Haftungsrecht, Organisationsrecht, Rechtsgutachten für den 3. Untersuchungsausschuß des Deut-schen Bundestages „HIV-Infektionen durch Blut und Blutpro-dukte“, BT-Dr. 12/8591 v. 25. 10. 1994, S. 510, 545 ff. m. w. N.

53) Rappke, Das Verbot bedenklicher Arzneimittel – Eine Kommen-tierung zu § 5 AMG, 1991, S. 117; Hart/Hilken/Merkel/Woggan, Das Recht des Arzneimittelmarktes, 1988, S. 80 f.

Rechtspraxis, der in einem geregelten Verfahren abläuft, wobei dieses Verfahren der Arzneimittel-/Impfstoffsicherheit zu dienen bestimmt ist und (wissenschaftlichen⁵⁴, praktischen und allgemein gesellschaftlichen) Sicherheitsinteressen einen adäquaten Zugang zu gewähren hat. Insofern ist es richtig, dass Risikoentscheidungen auf einen normativen Konsens⁵⁵ ausgerichtet, gesellschafts- und adressatenbezogen⁵⁶ sind und letztlich über die gesellschaftliche Akzeptabilität von Arzneimittelrisiken als ‚allgemeine Lebens- und Gesundheitsrisiken‘ urteilen.

Die Komplexität der Abwägungsentscheidung, bei der rechtlich mit einer Reihe von unbestimmten Rechtsbegriffen gearbeitet wird, wird dadurch erhöht, dass der Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels/Impfstoffs und dem Auftreten der unvermeidbaren schädlichen Wirkungen (‚Kausalität‘) durch die Verwendung des Begriffs des ‚begründeten Verdachts‘ verhältnismäßig unbestimmt bleibt. Ein Zusammenhang kann praktisch oder wissenschaftlich belegt sein; er kann eine Assoziation (Möglichkeit) sein, ein zeitlicher und sachlicher Bezug, ein epidemiologisch belegter Bezug (Wahrscheinlichkeit) oder eine durch Reexposition belegte, sichere Kausalität⁵⁷.

Alle medizinischen Entscheidungselemente sind nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft zu beurteilen, so dass sowohl die Wissensbasis wie die Wertungsbasis sich verändern können. Außerdem ist der Vergleich der Nutzen/Risiko-Profile von konkurrierenden Produkten schwierig und durch den pharmazeutischen Hersteller kaum verlässlich vorzunehmen, weil ihm Informationen über Konkurrenzprodukte häufig nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen werden. Dieser Produkt-Profil-Vergleich ist eine typische Aufgabe der regulatorischen Behörden, denen die entsprechenden Informationen grundsätzlich zur Verfügung stehen (können). Insgesamt ist damit von einem faktischen, erheblichen Beurteilungsspielraum bei den in den einzelfallbezogenen und periodischen Berichten der Unternehmen erforderlichen Bewertungen und insgesamt bei unternehmerischen und administrativen Sicherheitsentscheidungen auszugehen: ‚Kausalität‘ (Wahrscheinlichkeit des Eintritts) und Nutzen/Risiko-Abwägung (Schwere des Schadens unter Berücksichtigung des Nutzens⁵⁸) sind von der jeweiligen ‚Nutzen- und Risikophilosophie‘ der bewertenden und entscheidenden Institution beeinflusst. Es bleibt bei unternehmerischen und administrativen Sicherheitsentscheidungen ein ‚dezisionistischer Rest‘, der weiteren Formalisierungen und Quantifizierungen und daraus sich ergebenden Steigerungen der Prognostizierbarkeit schwer zugänglich ist. Es handelt sich um ein politisches Element von Entscheidung, dessen Qualität durch den Haushalt, das Niveau und die Pluralität der Argumentationen, den Zugang zum und die Seriosität der Regeln des Diskursverfahrens bestimmt ist und durch diese Diskurs- und Verfahrens-Gewährleistungen Überzeugung und Akzeptanz zu begründen vermag. Die Risikokommunikation und ihr Ergebnis, die Entscheidung sind – akzeptiert man diesen Analysebefund – im Wesentlichen durch die Qualität ihres Zustandekommens in einem guten Verfahren und nicht durch ihr Ergebnis legitimierbar.“

Je weniger ein Vergleich mit zugelassenen Arzneimitteln/Impfstoffen möglich bzw. eher ganz ausgeschlossen ist, also neue diagnostische oder therapeutische Prinzipien in der Anwendung versucht werden, desto eher gilt das *precautionary principle*, das eine „konservative“ Bewertung unter Vorsicht erfordert⁵⁹. Es konkurriert dieses Prinzip mit dem Prinzip, mögliche neue Impfstoffe zum Nutzen der öffentlichen Gesundheit und gegen die Pandemie bald zur Anwendung zu bringen.

Diese Komplexität der Abwägungsentscheidung wird dadurch gesteigert, dass vor einer Nicht-Zulassung oder Marktrücknahmeentscheidung immer noch die weniger eingreifende und evtl. verhältnismäßigere *Risikowarnung* in der Patienteninformation steht, was in der letzten Zeit bei den Vektor-Impfstoffen relevant wurde. Die Risiko-Warnung in der Gebrauchsinformation kann eine Entscheidung über die Nicht-Zulassung oder Marktrücknahme insbesondere zugunsten weiterer Sicherheitsbewertungen (z. B. durch Kausalitätsanalysen, die sukzessiven Sicherheitsberichte der EMA, des PEI) bzw. Sicherheitsstudien hinauszögern⁶⁰.

Im Folgenden werden die einzelnen, zuvor genannten Abwägungsstationen für Impfstoffe in gebotener Kürze dargestellt. Wichtig ist, dass die im Rahmen dieser Stationen insbesondere durch die klinischen Prüfungen mit vielen Geimpften gewonnenen Daten statistische Durchschnittsdaten sind, die aus den gesammelten Behandlungsfällen gewonnen werden⁶¹. Es handelt sich deshalb immer um allgemeine, auf klinische Studien oder Pharmakovigilanz bezogene, nicht um individuell-behandlungsbezogene Bewertungen. Auf diesen Unterschied zwischen abstrakt-genereller und konkret-individueller Bewertung von Impfstoffen sei erneut hingewiesen.

54) Es sei darauf hingewiesen, dass sowohl Risikoerkenntnis (Risikowahrnehmung) wie Risikobewertung (Risikoakzeptanz) von der Sichtweise der jeweiligen Wissenschaft abhängen, sodass es von erheblicher auch entscheidungspraktischer Bedeutung sein kann, welche Wissenschaftsdisziplinen herangezogen werden. Die „Seuchensicht“ des Virologen ist eine andere Risikoperspektive als die des behandelnden (Gebiets-)Arztes, den in erster Linie die Krankheitsbewältigung motiviert.

55) Vgl. Füllgraff, PharmInd 1980, 581 ff.; dazu Röckel, PharmInd 1980, 593 ff.; s. auch Lewandowski, PharmaR 1980, 106 ff.; Hart, Staatliche Sicherheitsregulierung, S. 192, 200 f.

56) Wölz, Bedenkliche Arzneimittel, S. 103 f., stellt auf einen Konsens mit den Schutzadressaten ab. Auch hierbei handelt es sich um Konsensfiktionen.

57) Vgl. allgemein Köck, Kausalität und Zurechnung im Haftungsrecht – Klassische und moderne Problemkonstellationen, in: W. Lübbe, Kausalität und Zurechnung – Über Verantwortung in komplexen kulturellen Prozessen, 1994, S. 9 ff., 21 ff.; Schönhöfer, PharmaR 1982, 125 f.; s. auch Fuhrmann/Tehrani, in: Fuhrmann/Klein/Fleischfresser, Arzneimittelrecht, 3. Aufl. 2020, § 10, Rdrrn. 97 ff., 171 ff.

58) Dies ist eine der wichtigsten Abweichungen des Arzneimittel-vom sonstigen Sicherheitsrecht. Es geht eben nicht nur um das Produkt aus der Wahrscheinlichkeit des Schadenseintritts und der Schwere des Schadens. Dadurch werden auch die Möglichkeiten einer Formalisierung der Risikobewertung z. B. durch Grenzwerte erheblich begrenzt.

59) S. Hart, MedR 2015, 766, 771.

60) S. zu Janssen am 20. 4. 2021, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>, Aufnahme der seltenen Nebenwirkungen (Blutgerinnsel in Gehirnvenen bei Personen, vorwiegend Frauen unter 60 Jahren) in die Gebrauchsinformation, aber bestätigte positive Nutzen/Risiko-Bilanz; ähnlich bei AstraZeneca am 7. 4. 2021, <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>; beide mit ausführlichen Hinweisen für Patienten und Ärzte zur Diagnostik und Therapie (zuletzt abgerufen am 20. 4. 2021).

61) Vgl. Hart, in: Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler, HK-AKM, Klinische Arzneimittelprüfung, Nr. 2880, Juli 2016, Rdrrn. 29 ff., 34 ff., 37 ff.

aa) Indikation

Der Indikationsanspruch der Impfung gegen SARS-CoV-2 ist der relative Ausschluss einer Infektion mit SARS-CoV-2 und der relativ milde Krankheitsverlauf im Falle der Infektion sowie ein möglichst milder Verlauf einer Reinfektion, wobei die letzten beiden Ziele (noch) nicht in die Definition der Indikation der Impfstoffe aufgenommen sind, weil dazu bisher keine ausreichenden Daten existieren. Es handelt sich um eine schwere, pandemische Erkrankung, für die (bisher) keine gut wirksamen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen; der Impfstoff ist nicht ersetzbar. Indikationsangabe beispielsweise in der Gebrauchsinformation (Summary of Product Characteristics) von Comirnaty:

„Comirnaty is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older.“

Die partiellen Indikationsbeschränkungen der STIKO für Vaxzevria von „nur für <60“ bis „nur für >60“ und „für alle, aber für <60 nur nach besonderer Aufklärung“ (Letzteres auch für Janssen⁶²) in Deutschland waren durch die Zulassung der Impfstoffe durch die EC/EMA nicht gerechtfertigt, aber am Ende aufgrund der in der Nachbeobachtung zu Tage tretenden Risiken jedenfalls vertretbar, wenn nicht geboten.

bb) Wirksamkeit

Der präventive Nutzen der Impfstoffe ist hoch, ebenso wie sein Nachweisgrad sicher⁶³. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass es sich um eine *relative*, nicht absolute *Wirksamkeit* (Berechnungsmethode) handelt (oben III.2.a). Dass Mutanten auftreten können und werden, beeinträchtigt dieses Urteil zunächst nicht, sondern erst dann, wenn aufgrund neuer Erkenntnisse die Mutante den Impfstoff teilweise oder ganz unwirksam macht und Impfstoffanpassungen erforderlich werden. Die Dauer der Immunität ist noch nicht bekannt oder unsicher; man geht von mindestens 6 Monaten aus⁶⁴.

Die Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe im Verhältnis zu den Vektorimpfstoffen wird mit etwa 95 % zu etwa 70–80 % angegeben, die Wirksamkeit, schwere Verläufe und Hospitalisierungen zu verhindern, in einer schottischen und einer israelischen Studie demgegenüber mit etwa 85–97 % zu 94 %⁶⁵, jüngst von AstraZeneca zu 100 %⁶⁶. Je nach Studienziel ergeben sich unterschiedliche Wirkungsgrade.

Insgesamt stellt das RKI nach einer Auswertung der bis Anfang Mai 2021 vorliegenden Studien zur Wirksamkeit fest⁶⁷:

„Auch wenn das Risiko einer Infektion deutlich reduziert ist, so handelt es sich nicht um eine sog. sterile Immunität. Es muss davon ausgegangen werden, dass einige Menschen nach SARS-CoV-2-Exposition trotz Impfung PCR-positiv getestet werden und potenziell das Virus auch weiterverbreiten können. Das Restrisiko einer Übertragung kann jedoch durch zusätzliche Maßnahmen (Einhalten der AHA+L-Regeln, Selbstisolierung bei Symptomen) zusätzlich reduziert werden.“

cc) Risiken

Die Zwischenauswertungen der Phase-III-Prüfungen und spätere Nachbeobachtungen haben Verdachtsfälle von lokalen oder systemischen Nebenwirkungen *unterschiedlicher*

Häufigkeit, Schwere und Reversibilität sowie Behandelbarkeit gezeigt. Die Sicherheitsberichte der EMA und des PEI haben als sehr seltene, aber schwere Nebenwirkungen mit wahrscheinlichem nicht nur zeitlichem, sondern auch ursächlichem Zusammenhang mit den Impfstoffen („plausibel“), insbesondere thrombotische oder anaphylaktische Reaktionen in unterschiedlichem Auftreten bei Frauen und Männern unterschiedlichen Alters (z. B. Vektor-Impfstoff Vaxzevria: Frauen unter 60 Jahren häufiger betroffen von Sinusvenenthrombosen als Männer) aufgelistet, wobei die beiden Vektor-Impfstoffe in erster Linie von den thrombotischen Reaktionen (Thrombose/Thrombozytopenie) betroffen waren⁶⁸.

Beim gegenwärtigen Stand unseres Wissens über die Impfstoffe ist ein *valider* Vergleich der Risiken der Impfstoffe mit der Möglichkeit, aufgrund der unterschiedlichen Risiken zugunsten des einen oder anderen Impfstoffs zu entscheiden, (noch) nicht möglich – es gibt bisher keine hochwertigen „head to head“-Vergleichsstudien.

Das Auftreten von Nebenwirkungen oder Krankheitsbildern im Zusammenhang mit der Impfung wird häufig mit sog. *Hintergrundinzidenzen*⁶⁹ verglichen, also dem Auftreten desselben Krankheitsbildes in der Bevölkerung, ohne Berücksichtigung der Impffälle. Wenn die Hintergrundinzidenz höher oder gleich ist, wird das zu einem wichtigen Argument im Abwägungsprozess.

- 62) Presseerklärung STIKO v. 10. 5. 2021, https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_1005_2021.html (zuletzt abgerufen am 10. 5. 2021).
- 63) Überblick auch bei RKI, Epidemiologisches Bulletin 16/2021 v. 22. 4. 2021 mit STIKO Empfehlung, Systematischer Review zur Sicherheit und Wirksamkeit, S. 30ff., https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 26. 4. 2021).
- 64) So die Angabe beispielsweise in der Gebrauchsinformation von Comirnaty, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf (zuletzt abgerufen am 21. 4. 2021).
- 65) Vasileiou et al., Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3789264> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264>; Haas et al., Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data, The Lancet May 05, 2021 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8) (zuletzt abgerufen am 8. 5. 2021); s. auch Epidemiologisches Bulletin 19/2021, 12. 5. 2021 (online vorab), Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und -Transmission?, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21_2.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 10. 5. 2021).
- 66) 85 % bei Personen über 65 Jahren, <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/azd1222-us-phase-iii-primary-analysis-confirms-safety-and-efficacy.html> (zuletzt abgerufen am 11. 5. 2021).
- 67) Epidemiologisches Bulletin 19/2021, 12. 5. 2021 (online vorab), Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und -Transmission?, S. 21, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21_2.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 10. 5. 2021).
- 68) Detaillierter Überblick für alle Impfstoffe bei EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised#safety-updates-for-authorised-covid-19-vaccines-section> (zuletzt abgerufen am 9. 6. 2021); s. auch arznei-telegramm, Thrombosen und Thrombozytopenie unter AstraZeneca-COVID-19-Vakzine, a-t 2021; 52:25–7.
- 69) Vgl. PEI Sicherheitsberichte Anhang, https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=6 (zuletzt abgerufen 9. 6. 2021).

Die *Häufigkeiten* unerwünschter Wirkungen werden in verschiedene Kategorien eingeteilt⁷⁰:
(Gebrauchsinformation)

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

oder (Fachinformation)

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: >Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)

Das Vorkommen ungewöhnlicher Blutgerinnsel mit erniedrigter Anzahl von Blutplättchen ist bei Vaxzevria und bei dem Impfstoff von Janssen als sehr seltene Nebenwirkung eingestuft worden⁷¹. Eine Untersuchung im BMJ⁷² kommt für das Vereinigte Königreich zu einem Verhältnis von 1:250.000. Das *arznei-telegramm*⁷³ kommt für das Risiko von Sinusvenenthrombosen bei demselben Impfstoff in Deutschland nach Daten der STIKO⁷⁴ zu folgendem Ergebnis (Stand: Anfang April 2021):

„Nach Berechnungen der STIKO ist die Zahl der gemeldeten Sinusthrombosen bei unter 60-Jährigen gegenüber der aufgrund der Hintergrundinzidenz – pro Jahr 2,39/100.000 bei Frauen und 1,02/100.000 bei Männern – zu erwartenden Zahl bei Frauen um den Faktor 21 erhöht und bei Männern um den Faktor 27 (Standardized Morbidity Ratio [SMR] bei Frauen 20,71; 95 % Konfidenzintervall [CI] 13,87–29,75; Männer: 27,20; 95 % CI 10,94–56,04). Innerhalb von 16 Tagen nach der Immunisierung ist demnach mit 2 bis 3 Sinusthrombosen pro 100.000 geimpfter Frauen und 1 bis 2 Erkrankungen pro 100.000 geimpfter Männer zu rechnen.“

DER ARZNEIMITTELBRIEF vergleicht die Ereignisse für Deutschland und Großbritannien auf umfassender Basis der Berichte in GB und der EU⁷⁵.

Das RKI folgt dieser Differenzierung der Häufigkeitskategorien in seinen Sicherheitsberichten leider nicht, sondern unterteilt nach häufig, schwerwiegend, Geschlecht und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Anaphylaxie, Thrombozytopenie, zentrale Venen-/Sinusvenenthrombosen). Die Melderate für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen allgemein beträgt 1,7/1.000, für schwerwiegende Nebenwirkungen 0,2/1.000 Impfdosen⁷⁶.

Im Grunde müsste für *jedes Risiko* ein *Tableau* erstellt werden, das mit einer zusammenfassenden Bewertung nach Häufigkeit, Schwere, Reversibilität und Behandelbarkeit abschließt⁷⁷. Hinsichtlich der Gesamtrisikolast der Impfstoffe kann man eine vorsichtige Differenzierung zwischen den mRNA-Impfstoffen und den Vektor-Impfstoffen vor-

nehmen: Warnsignale (insbes. Sinusvenenthrombosen mit Todesfällen) sind weniger bei den mRNA- als bei den Vektor-Impfstoffen (umgekehrt hinsichtlich anaphylaktischer Reaktionen ohne Todesfälle) zu verzeichnen und die systemischen Nebenwirkungen treten bei den Vektor-Impfstoffen häufiger auf⁷⁸.

dd) Abwägung

Die Abwägung setzt die Bedeutung der Indikation, den Grad der Wirksamkeit, die unterschiedlich häufigen, schweren, revidier- und behandelbaren Risiken in Beziehung und bildet eine Nutzen/Risiko-Bilanz, die für alle Formen der Zulassung, auch die bedingte Zulassung, positiv ausfallen muss, soll die Zulassung ausgesprochen werden. Valide Vergleichsstudien zwischen den zugelassenen Impfstoffen existieren nicht.

Man kann aufgrund der Berichterstattung und den zugänglichen Entscheidungsveröffentlichungen sowie den zugänglichen Packungsbeilagen und SOPs⁷⁹ vermuten, dass das positive Zulassungsurteil der EMA/EC und die späteren Risikoentscheidungen

auf der Bedeutung der Indikation (Bekämpfung der Pandemie; Verhinderung oder Erleichterung einer schweren, bisweilen tödlichen Erkrankung), der zwar

- 70) Bekanntmachung von Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach § 11 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Humanarzneimittel (gem. § 77 Abs. 1 AMG) und zu den Anforderungen von § 22 Abs. 7 S. 2 AMG (Überprüfung der Verständlichkeit von Packungsbeilagen v. 14. 4. 2015, https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/natVerf/bm-zul-20150414-packungsbeilagen_2015-pdf.pdf;jsessionid=B75B2D71C7DB0468B252F5631B793969.2_cid344?__blob=publicationFile&v=4 (zuletzt abgerufen 21. 4. 2021).
- 71) JETZT PEI <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210408-covid-19-impfstoff-vaxzevria-astrazeneca-zusammenhang-seltene-faelle-blutgerinnsel-niedrige-blutplaettchen.html> und Epidemiologisches Bulletin 20|2021, 22. 4. 2021 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.pdf?__blob=publicationFile, (zuletzt abgerufen am 10. 5. 2021); s. auch Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ Drug Safety Mail 2021, 29.
- 72) Mahase, AstraZeneca vaccine: Blood clots are „extremely rare“ and benefits outweigh risks, regulators conclude, BMJ 2021;373:n931, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n931> (published 08 April 2021).
- 73) *arznei-telegramm*, Thrombosen und Thrombozytopenie unter AstraZeneca-COVID-19-Vakzine, a-t 2021; 52:25–7.
- 74) STIKO: Epidemiol. Bull. 2021; Nr. 16: 3–78, online publ. am 8. 4. 2021; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 22. 4. 2021).
- 75) Der Arzneimittelbrief 2021, 55, 36DB01.
- 76) Epidemiol. Bull. 2021; Nr. 16: 3–78, online publ. am 8. 4. 2021; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.pdf?__blob=publicationFile, S. 47 ff. (zuletzt abgerufen am 2. 5. 2021); PEI Sicherheitsbericht v. 7. 5. 2021, https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-bis-30-04-21.pdf?__blob=publicationFile&v=5 (zuletzt abgerufen am 10. 5. 2021).
- 77) Als Beispiel für individuelle Risikorelativierungen seien Personen angeführt, die Blutverdünnungsmittel einnehmen. Deren Risiko, eine Thrombose mit Thrombozytopenie zu erleiden, ist nahezu ausgeschlossen.
- 78) PEI Sicherheitsberichte zuletzt v. 27. 12. 2020 – 30. 4. 2021, https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-bis-30-04-21.pdf?__blob=publicationFile&v=5 (zuletzt abgerufen am 24. 5. 2021).
- 79) Beispiel Janssen, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf (zuletzt abgerufen am 27. 4. 2021).

relativen, aber hohen Wirksamkeit bei fehlenden Alternativen und fehlender Behandlungsmöglichkeit der COVID-19-Erkrankung, der zwar häufigen systemischen, aber sehr seltenen schwerwiegenden Risiken/Nebenwirkungen und auf der Möglichkeit beruhen, den Kreis der wahrscheinlich durch die schwerwiegenden seltenen Nebenwirkungen betroffenen Personen (Frauen bestimmten Alters) einzugrenzen und durch ausdrückliche Warnungen von der Impfung abzuhalten und auf die weniger riskanten mRNA-Impfstoffe durch entsprechende Empfehlung „umzuleiten“, d. h. durch eine allgemeine Warnung die persönliche Behandlung (vgl. Hinweise der STIKO) risikoärmer zu gestalten.

Dass die späteren Risikoentscheidungen die bedingte Zulassung bei verbleibender Unsicherheit der Daten bestätigen⁸⁰, liegt sicherlich an der Qualifikation der Nebenwirkungen („Sehr selten“: <1:10.000), an ihrer möglichen Behandlung, an den zu dieser Zeit möglichen Vergleichen mit Hintergrundinzidenzen und der Möglichkeit der Aufnahme von Warnungen in die Gebrauchsinformation bzw. SOP bzw. Fachinformation für Ärzte⁸¹.

Die gesundheitspolitische Grundmelodie „Bekämpfung der Pandemie“ ist im Rahmen des Kriteriums *Indikation* prägend für den gesamten Abwägungsprozess. Es trägt alle arzneimittelrechtlich existierenden Beschleunigungsmöglichkeiten und die Anforderungsrelativierungen im bedingten Zulassungsprozess. Zusätzlich sind die ausgeprägten und umfangreichen *Risikomanagementpläne*⁸² bzw. die angeordnete *Nachbeobachtung* eine Absicherung, bei dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen schnelle Risikoanalysen durchführen und dann reagieren zu können. Der Nutzen der Impfung (Indikation) ist um ein Vielfaches höher als das Risiko, an SARS-CoV-2 zu erkranken und evtl. zu sterben⁸³.

Im Verhältnis zu den europäischen Zulassungsbehörden nimmt die STIKO eine Sonderstellung insofern ein, als sie weder an dem Zulassungsprozess beteiligt ist noch eine sonstige Entscheidungsfunktion innehat („Wissensverwaltung“)⁸⁴, aber dennoch mit ihren Empfehlungen beim AstraZeneca-Impfstoff mindestens anfangs eine zulassungsabweichende Position bezogen hat: Zunächst keine Impfung der Älteren (ab 65 Jahren), weil keine ausreichenden Daten (was zu diesem Zeitpunkt übrigens auch für die anderen Impfstoffe galt) und später bei Vaxzevria (und bei Janssen) uneingeschränkt nur die Älteren (ab 60 Jahren) wegen der spezifischen sehr seltenen Nebenwirkungen⁸⁵.

Alle diese Entscheidungen basieren auf demselben Datenmaterial, auf derselben Wissensbasis. Das weist auf *Entscheidungsspielräume* hinsichtlich der unbestimmten Rechtsbegriffe, auf unterschiedliche *Bewertungsmaßstäbe* hinsichtlich der arzneimittelrisiko- bzw. -sicherheitsvorsorge, auf unterschiedliche *wissenschaftliche Vertretbarkeitsmaße* und auf unterschiedliche institutionelle *Verantwortlichkeiten* hin, möglicherweise auch auf unterschiedliche nationale *Impfpolitiken* und *-strategien*⁸⁶.

Alters- und geschlechtsbezogene Differenzierungen führen zu unterschiedlichen Häufigkeitskategorien und anderen Hintergrundinzidenzen, die dann auch nationale Zulassungsbehörden bzw. Gesundheitspolitiken zu stärker risikovorsorgenden Entscheidungen veranlassen bzw. veranlassen haben (z. B. Dänemark sperrt beide Vektorimpfstoffe, gibt sie später außerhalb des Impfprogramms wieder frei; Belgien sperrt Johnson&Johnson für unter 41-Jährige)⁸⁷.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Wertungen des arznei-telegramms⁸⁸:

„Die STIKO empfiehlt den AstraZeneca-Impfstoff für Personen ab 60 Jahren weiterhin ohne Einschränkung, da sie die Nutzen-Schaden-

Abwägung in dieser Altersgruppe aufgrund der steigenden Letalität einer COVID-19-Erkrankung als eindeutig positiv einstuft. Die Kommission bezieht sich dabei auf Meldedaten des Robert Koch-Instituts, nach denen das Risiko, an COVID-19 zu versterben, ab einem Alter von 60 Jahren etwa 50-mal höher ist als bei 18- bis 59-Jährigen: Seit Beginn der Pandemie sind in Deutschland demnach 300/100.000 Einwohner über 60 Jahre an COVID-19 gestorben gegenüber 6/100.000 Personen zwischen 18 und 60 Jahren. Bei den unter 60-Jährigen wiegt das geringe COVID-19-Sterberisiko das Risiko einer Sinus-

80) Zuletzt Vaxzevria v. 14.4.2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf; v. 23.4.2021, <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>. Dazu RKI, Epidemiologisches Bulletin 16/2021 v. 22.4.2021 mit STIKO Empfehlung, https://www.rki.de/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 26.4.2021).

Für Janssen v. 14.4.2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-14-april-2021_en.pdf; v. 23.4.2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-22-april-2021_en.pdf (alle zuletzt abgerufen am 25.4.2021).

81) Warnung für Vaxzevria durch EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf; letztes update SOP/Packungsbeilage 28.4.2021. Keine Warnung für Janssen, wohl weil Vertriebsstop in der EU (inzwischen aufgehoben), https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-22-april-2021_en.pdf (alle zuletzt abgerufen am 26.4.2021); wohl aber Rote Hand Brief von Jansen, <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2021/20210426.pdf> und Hinweis in der Packungsbeilage, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_de.pdf.

82) Beispiel für Janssen https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan_en.pdf (zuletzt abgerufen am 26.4.2021).

83) Solche Daten mit Verweisen bei Der Arzneimittelbrief 2021, 55, 36DB01 für Vaxzevria; arznei-telegramm, Thrombosen und Thrombozytopenie unter AstraZeneca-COVID-19-Vakzine, a-t 2021; 52:25–7; Leiter/Stegmaier: „Corona: Evidenzbasierte Kommunikation ist möglich“, Monitor Versorgungsforschung (03/21), 16–19; <http://doi.org/10.24945/MVF.3.21.1866-2307>.

84) Poscher, Infektionsschutzgesetz als Gefahrenabwehrrecht, in: Huster/Kingreen, Handbuch Infektionsschutzrecht, 2021, Kap. 4, Rdnrn. 20ff.

85) Im Gegensatz dazu Medicines & Healthcare products Regulatory Agency = MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots, <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots> (zuletzt abgerufen am 27.4.2021).

86) In eine solche Richtung auch der Überblick bei Leiter/Stegmaier: „Corona: Evidenzbasierte Kommunikation ist möglich“, Monitor Versorgungsforschung (03/21), 16–19; <http://doi.org/10.24945/MVF.3.21.1866-2307>.

87) RKI, Epidemiologisches Bulletin 16/2021 v. 22.4.2021 mit STIKO Empfehlung, https://www.rki.de/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 26.4.2021); Ärzteblatt v. 26.5.2021, <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/124144/Belgien-setzt-Impfung-mit-Johnson-Johnson-fuer-Unter-41-Jaehrige-aus> (zuletzt abgerufen am 9.6.2021).

88) arznei-telegramm, Thrombosen und Thrombozytopenie unter AstraZeneca-COVID-19-Vakzine, a-t 2021; 52:25–7.

thrombose nach Ansicht der STIKO nicht auf, zumal alternative Impfstoffe ohne dieses Risikosalgnal verfügbat sind. Eine Anwendung bleibt aber „nach ärztlichem Ermessen und bei individueller Risikoakzeptanz nach sorgfältiger Aufklärung möglich“.

Die Nutzen/Risiko-Abwägung könnte in dieser Lesart (= Bewertungsmaßstab) in bestimmten Alters- und Geschlechtsgruppen durchaus negativ ausfallen und zu einer partiellen Versagung einer Bestätigung der bedingten Zulassung für Vaxzevria (Indikationsbeschränkung) führen. Allerdings kann man folgende Verhältnisberechnungen dagegen setzen⁸⁹:

„In der Altersgruppe der 35- bis 44-Jährigen beispielsweise ist davon auszugehen, dass ungefähr 680 pro einer Million Infizierter versterben – hinzukommt das Leid durch schwere Verläufe und die möglichen Spätfolgen. Dem gegenüber steht eine mögliche Nebenwirkung, die in Deutschland bei zwölf von einer Million Geimpften berichtet wurde und an der drei von einer Million Geimpften gestorben sind. Ich vermisste das nüchterne Abwägen dieser Zahlen in der politischen Diskussion und habe den Eindruck, dass man in Großbritannien dahingehend viel rationaler vorgeht und entscheidet [...]. Alleine die Infektionen, die für die Altersgruppe der 35- bis 54-Jährigen im März gemeldet wurden, werden erwartungsgemäß zu 155 Covid-19-bedingten Todesfällen in dieser Altersgruppe führen. Die Infektionen, die über alle Altersgruppen hinweg im März gemeldet wurden, werden zu ca. 4.000 Todesfällen führen. Pro Woche ergeben sich daraus 1.000 Todesfälle, die man durch eine Impfung hätte vermeiden können. Das heißt, jede Woche, um die sich die Impfkampagne weiter verzögert, fordert rund 1.000 Menschenleben.“

Bewertet man im Rahmen des Abwägungsprozesses in erster Linie nach dem Kriterium „*Abwägung zwischen Impfrisiko und Krankheitsrisiko*“ überwiegt zweifelsfrei der Nutzen der Impfung den Schaden bzw. die Risiken der SARS-CoV-2-Erkrankung. Bezieht man das Kriterium „*Austauschbarkeit gegen weniger riskante Arzneimittel/Impfstoffe oder therapeutische Alternativen*“ mit ein, relativiert das die Eindeutigkeit der Abwägung, insbesondere dann, wenn im Verlaufe des möglichen Informationsgewinns im Prozess der Pharmakovigilanz/Nachbeobachtung die Unterschiede zwischen den Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 zunehmen sollten. Der Prozess der bedingten Zulassung ist in besonderer Weise geeignet, auf solche Erkenntnisgewinne zu reagieren und im Laufe der Zeit Zulassungsanpassungen vorzunehmen.

IV. Die Packungsbeilage/SOP als Vermittlungsinstrument

Insbesondere im Bereich des Verfahrens der bedingten Zulassung erfüllen die Packungsbeilage bzw. die SOP eine Art Mittlerfunktion zwischen Zulassung und Versagung der Zulassung, wenn sich im Laufe der Nachbeobachtung/Pharmakovigilanz neue Erkenntnisse über unerwünschte Wirkungen der Impfstoffe ergeben. Vor der Versagung oder einer Einschränkung der bedingten Zulassung kann die (verhältnismäßigere) Warnung stehen. Die im vorangegangenen Abschnitt aufgezeigten Bewertungsunterschiede bei der Abwägung zwischen Zulassung und Versagung werden durch Warnungen

in den Packungsbeilagen bzw. SOPs relativiert. Der Sache nach bleibt es nach der warnenden Information dem Impfstoffanwender in der Kommunikation mit dem zu Impfinden überlassen, eine der Person gerecht werdende Anwendungsentscheidung zu treffen (dazu gleich anschließend).

V. Die Nutzen/Risiko-Bilanz in der ärztlichen Aufklärung

Die Fachinformation/SOP ist für den aufklärenden Arzt oder die Ärztin das Vermittlungsinstrument für die *individuelle, persönliche, konkret-situationsbezogene Aufklärung* des Patienten/der zu Impfinden⁹⁰. Die Ärztin übersetzt die abstrakt-generelle Information über die Eigenschaften des Impfstoffs in verständlicher, für den zu Impfinden personalisierter Weise mündlich und konkret-situationsbezogen (vgl. § 630e Abs. 1 BGB). Arzt und Patient kommunizieren in einem „Arbeitsbündnis“⁹¹. Die Packungsbeilage ersetzt die Aufklärung keinesfalls⁹². Dasselbe gilt für ein Aufklärungsinstrument⁹³.

Die *Selbstbestimmungsaufklärung* gemäß § 630e Abs. 1 BGB ist vertragliche Hauptleistungspflicht wie deliktische Verkehrspflicht und Voraussetzung der informierten Entscheidung des Patienten über die medizinische Behandlung oder Nicht-Behandlung (Einwilligung; § 630d Abs. 1 BGB). Nur eine den Anforderungen des § 630e Abs. 1 BGB entsprechende Aufklärung führt zu einer wirksamen Einwilligung gemäß § 630d Abs. 2 BGB.

Mit der Entwicklung der Kenntnisse über die Impfstoffe entwickeln sich auch die Aufklärungserfordernisse. Die *kontinuierliche Aktualisierung* der Datenlage über Wirkungen und unerwünschte Wirkungen der Impfstoffe erfordert entsprechende *Anpassungen des Aufklärungsprogramms* und die Übernahme neuer Informationen in die Aufklärung. Dasselbe gilt für die Ergebnisse der Nachbeobachtung/Pharmakovigilanz und der sonstigen geplanten Studien⁹⁴. Insofern sind *alle Nachzulassungsinformationen für die Aufklärung ausschlaggebend, soweit sie für die selbstbestimmte Entscheidung der zu Impfinden relevant sein können*. Insofern besteht für die impfenden und aufklärenden Ärzte eine *informationelle Fortbildungspflicht*.

Der Umfang und der Inhalt der Aufklärung über den zu applizierenden Impfstoff sind also abhängig von unserem Wissen über seine Eigenschaften. Die Aufklärung der zu Impfinden erfolgt auf behandlungsvertraglicher Basis und richtet sich insofern nach den Grundsätzen der Aufklärung bei der Arzneimittelbehandlung (§§ 630c Abs. 2, 630e Abs. 1 BGB). Die Aufklärung hat individuell, situationsbezogen, mündlich und zeitgerecht durch einen Arzt

89) Haug, Interview „AstraZeneca ist ein sicherer, wirksamer Impfstoff“, https://www.t-online.de/gesundheits/krankheiten-symptome/id_89771602/corona-impfstoff-von-astrazeneca-epidemiologin-sicher-und-wirksam-.html (zuletzt abgerufen am 2.5.2021).

90) Hart, MedR 2021, 317–324. Die folgenden Ausführungen orientieren sich teilweise daran. Allgemein zu Arzneimitteln Hart, in: Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler, HK-AKM, Februar 2016, Aufklärung bei der Arzneimittelbehandlung, Nr. 643, Rdnr. 39.

91) Katzenmeier, Arzthaftung, 2002, S. 5 ff.

92) Dazu Hart, MedR 2003, 603–609.

93) Katzenmeier, in: Laufs/Katzenmeier/Lipp, Arztrecht, 8. Aufl. 2021, Kap V, S. 149 ff.

94) Vgl. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung, RKI, Epidemiologisches Bulletin 16/2021 v. 22. 4. 2021 mit STIKO Empfehlung, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/16_21.pdf?__blob=publicationFile und PEI, Sicherheitsberichte, https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=5 (beide zuletzt abgerufen am 31. 5. 2021).

zu erfolgen⁹⁵. Sie umfasst auch die Aufklärung über *Behandlungsalternativen*⁹⁶, wenn „gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.“ (§ 630e Abs. 1 S. 3 BGB).

Ob die Situation konkurrierender Impfstoffe ohne oder mit unterschiedlichen Eigenschaften aufklärungsrechtlich überhaupt und gegebenenfalls wie sie zu behandeln ist, stellt aufklärungsrechtlich die Frage, ob die Auswahl zwischen zur Verfügung stehenden unterschiedlichen Arzneimitteln/Impfstoffen identischer Indikation in die ärztliche Methodenfreiheit fällt und deshalb der ärztlichen Entscheidung unterliegt (V.2) oder ob diese Wahl der Selbstbestimmung der Patienten überlassen bleibt (V.3). Eine andere Situation besteht im Falle der *Impfstoffknappheit* – dort regiert Knappheit die Anwendung nach Priorisierung (vgl. § 1 CoronaImpfV⁹⁷). Die (frühere) CoronaImpfV schließt ein Wahlrecht der zu Impfinden nur im Rahmen der Priorisierung aus, nicht dann, wenn die Priorisierungsgruppen geimpft sind oder vorher schon ein allgemeines Angebot gemacht werden kann oder die Priorisierung aufgehoben ist⁹⁸. Ein aufklärungsrechtlich wichtiger Aspekt ist die Anwendung der Impfstoffe als Heilversuchssituation: alle Impfstoffe sind *Innovationen* auf der Basis begrenzter Erkenntnisse in der bedingten Zulassung (V.1).

1. Innovation, Mangel und Wahlfreiheit

Die *bedingte Zulassung* ist eine Entscheidung unter Unsicherheit mit begrenztem Wissen unter Fortsetzung der Auswertung von Phase III-Prüfungen (Rekrutierung der Teilnehmer ist abgeschlossen, ebenso die Behandlung, nicht dagegen die Auswertung der gewonnenen Daten) bzw. auferlegten Prüfungen oder Beobachtungsstudien. Das Produkt Impfstoff ist neu und im Stadium fortlaufender Beobachtung, deren Ergebnis auch die Versagung der Fortsetzung der bedingten Zulassung sein kann. Sichere, evidenzbasierte Urteile über die Impfstoffe sind wahrscheinlich erst nach längerer, möglicherweise Jahre dauernder Nachbeobachtung der Geimpften möglich. Es gibt keine validen Vergleichsstudien. Aus dem Gesagten folgt auch, dass auch der *behandlungs- und aufklärungsrechtliche Vergleich zwischen den Impfstoffen schwierig und mit Unsicherheiten belastet und vorläufig ist*⁹⁹. Das gilt für alle Impfstoffe der bedingten Zulassung und deshalb handelt es sich im Folgenden um Annäherungen an Vergleiche unter Unsicherheit.

Insofern liegt es nicht fern, der Anwendung der bedingt zugelassenen Impfstoffe als *Innovationen* rechtlich den Charakter von *Heilversuchen* zuzusprechen¹⁰⁰. Man kann argumentieren, es fehle bisher an ausreichender Evidenz, um als medizinischer Standard zu taugen; die Notwendigkeit der Nachbeobachtung der Geimpften kann die vorläufige Nutzen/Risiko-Bilanz verändern; die Betonung der zusätzlichen Sicherheitsanforderungen der bedingten Zulassung ist charakteristisch für ein *Erprobungshandeln*, ebenso wie die zeitliche Begrenzung der Marktfähigkeit. Folgte man dieser Bewertung, hätte das für den Inhalt und Umfang der Aufklärung erhebliche Folgen: es wäre auch über den Versuchscharakter der Behandlung zu informieren¹⁰¹ und die Aufklärung wäre umfassend geschuldet¹⁰². Auch bei gleichwertigen Impfstoffen (identische Indikation, gleiche Nutzen/Risiko-Bilanz) wäre eine Einschränkung der Wahlfreiheit der zu Impfinden weder aufklärungsrechtlich noch durch ärztliche Entscheidung gerechtfertigt.

Folgt man dieser Bewertung *nicht*, könnte die Wahlfreiheit der zu Impfinden entweder aufgrund der *Mangelsituation*, die den Schutz der öffentlichen Gesundheit z.B. durch Priorisierung erfordert und deshalb individuelle Wahlfreiheit zurückstellt, oder dann zurücktreten, wenn es sich um *echte Impfalternativen* (identische Indikation, gleiche Nutzen/Risiko-Bilanz) handelte (dazu gleich an-

schließend). Der durch den Ausschluss der Wahlfreiheit durch mangelbedingte Priorisierung entstehende Eingriff in das Grundrecht der allgemeinen Handlungsfreiheit/Entscheidungsfreiheit bzw. des Schutzes der Persönlichkeit (Art. 2 Abs. 1 i. V. mit Art. 1 S. 1 GG) wäre wegen der Mangelsituation durch den Schutz der öffentlichen Gesundheit der Bevölkerung gerechtfertigt¹⁰³. Das war bzw. ist die Situation der CoronaImpfV im Dezember 2020 und den folgenden Monaten (Stand: Mai 2021)¹⁰⁴. Für die Impfstoffe Vaxzevria und Janssen (Johnson&Johnson) ist die Priorisierung durch die CoronaImpfV v. 1.4.2021 bzw. die STIKO-Empfehlungen¹⁰⁵ aufgehoben worden. Die CoronaImpfV v. 2.6.2021¹⁰⁶ hebt *insgesamt* die Priorisierung mit Wirkung zum 7.6.2021 auf. *Damit ist dieser priorisierungs-(mangel-)bedingte Ausschluss der Wahlfreiheit der zu Impfinden obsolet*¹⁰⁷.

Die Begrenzung der Wahlfreiheit der zu Impfinden wegen *echter Impfalternativen* = alle Impfstoffe sind Standardbehandlung mit der Folge, dass die Entscheidung über ihren Einsatz der ärztlichen Entscheidung überlassen bleibt, wird sogleich behandelt.

2. Behandlungsalternativen: Ärztliche Entscheidung

Wenn zwei oder mehrere Arzneimittel im identischen Indikationsgebiet mit gleicher Indikation und vergleichbaren

- 95) Dazu allgemein Katzenmeier in: Laufs/Katzenmeier/Lipp, *Arztrecht*, Kap. V, S. 113ff.; speziell Hart, in: Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler, HK-AKM, Februar 2016, Arzneimittelbehandlung, Nr. 240, Rdnrn. 21ff.; Hart, in: Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler, HK-AKM, Februar 2016, Aufklärung bei der Arzneimittelbehandlung, Nr. 643, Rdnrn. 20ff.
- 96) Insgesamt dazu Katzenmeier, in: Laufs/Katzenmeier/Lipp, *Arztrecht*, Kap. V, S. 128ff.
- 97) Verordnung zum Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 (Coronavirus-Impfverordnung – CoronaImpfV) v. 31.3.2021, veröffentlicht am 1.4.2021, BAnz. AT V1, geändert durch die Verordnung v. 29.4.2021, veröffentlicht am 30.4.2021, BAnz. AT V5.
- 98) Im Einzelnen Hart, MedR 2021, 317, 318f.
- 99) Zur schwierigen Vergleichbarkeit der Impfstoffe auch Der Arzneimittelbrief 2/2021, 55, 13, 15.
- 100) Hart, MedR 2016, 669–675; Hart, Heilversuch, in: C. Lenk/Dutge/Fangerau, *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*, 2014, S. 47–56.
- 101) Hart, in: Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler, HK-AKM, Februar 2016, Aufklärung bei der Arzneimittelbehandlung, Nr. 643, Rdnrn. 19ff., bes. 27–30; dazu auch BGHZ 172, 1ff. = MedR 2007, 653; Hart, *Ärztliche Aufklärung bei der Arzneimittelbehandlung – System und neuere Rechtsprechungsentwicklungen insbesondere beim medizinischen Erprobungshandeln*, in: Klusen/Fließgarten/Nebeling, *Informiert und selbstbestimmt: Der mündige Bürger als mündiger Patient*, 2009, S. 297–311.
- 102) Hart, in: Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler, HK-AKM, Februar 2016, Aufklärung bei der Arzneimittelbehandlung, Nr. 643, Rdnr. 26; Hart, MedR 2015, 766–775, bes. 771f.; Lipp, in: Laufs/Katzenmeier/Lipp, *Arztrecht*, Kap. XIII, S. 570ff.
- 103) Hart, MedR 2015, 766, 771f.; der Sache nach auch BGHZ 172, 1, Rdnrn. 33ff. = JZ 2007, 1004 m. Anm. Katzenmeier; Urteilsbesprechung auch Hart, MedR 2007, 631–633; s. allgemein Kersten/Rixen, *Der Verfassungsstaat in der Corona-Krise*, 2. Aufl. 2021, V. Grundrechte, 1. Verhältnismäßigkeit.
- 104) Dazu Hart, MedR 2021, 317, 322.
- 105) § 1 Abs. 2 S. 2, 3 CoronaImpfV v. 31.3.2021, BAnz. AT 1.4.2021 V1, geändert am 29.4.2021, BAnz. v. 30.4.2021, AT V5 (i. V. m. § 20 Abs. 3 IfSG, Beschluss der GMK v. 10.5.2021).
- 106) CoronaImpfV v. 1.6.2021, BAnz. AT 2.6.2021 V2.
- 107) Das gilt trotz der nach wie vor in der Begründung zu § 1 CoronaImpfV v. 2.6.2021 enthaltenen Formulierung: „Darüber hinaus beinhaltet der Anspruch auf Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 nicht das Recht, den Impfstoff eines bestimmten Herstellers zu wählen.“; dazu Hart, MedR 2021, 317, 318f.

Wirksamkeits- und Risikoprofilen nach kompetenter Nutzenbewertung durch die einschlägigen Institutionen konkurrieren, spricht man davon, dass sie gleichermaßen dem *medizinischen Standard* (vgl. § 630a Abs. 2 BGB) entsprechen und deshalb die Ärztin/der Arzt eine *Wahlfreiheit* („echte Wahlmöglichkeit für den Arzt/die Ärztin“) zwischen ihnen für die Behandlung der Patienten hat¹⁰⁸. Ärzte entscheiden über das auszuwählende und anzuwendende Arzneimittel. Das gilt ebenso für solche vergleichbaren Impfstoffe im selben Indikationsgebiet (= COVID-19). Bei gleicher Indikation (z. B. Alter), vergleichbarer Wirksamkeit (zwischen 90 % und 95 %) und vergleichbaren unerwünschten Wirkungen (= Risiken, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen) entscheiden also die Ärzte bzw. das zur Verfügung stehende Angebot und nicht die Patienten/zur Impfung über den Einsatz des einen oder anderen Impfstoffs. Insofern gilt ärztliche Methoden- bzw. Therapiefreiheit: Die Wahl der konkreten Behandlungsmethode ist primär Sache der Ärzte¹⁰⁹.

Wenn diese Voraussetzungen mit dem Mangel zusammentreffen, bestimmt der Mangel die Behandlung, solange nur ein Impfstoff zur Verfügung steht. Stehen mehrere Impfstoffe zur Verfügung, entscheidet der (leitende) Impfarzt.

Ob diese Voraussetzungen vorliegen, ist eine auf *abstrakt-generellen Kriterien* beruhende Entscheidung. Es geht insofern gerade nicht um die konkret-individuelle Bewertung in der Behandlungssituation. Von Bedeutung sind demnach die Zulassungsentscheidung (bedingte Zulassung) und die nach der Zulassung entstandenen Daten der „Pharmakovigilanz“. Nach den Zulassungsentscheidungen der EMA/EC ist diese Situation gegeben, weil alle Impfstoffe gleichermaßen ohne Einschränkungen bedingt zugelassen wurden. Auch die Überprüfung der Impfstoffe aufgrund von aufgetretenen Nebenwirkungen (z. B. Sinusvenenthrombosen) durch die EMA und das PEI habe an dieser Situation nichts geändert; geändert hat sich für Vaxzevria und Janssen die zusätzliche Warnung vor dieser Nebenwirkung in der SOP/Packungsbeilage. Eine Indikationsbeschränkung (z. B. Altersindikation) liegt nicht vor; es existiert insofern nur eine Empfehlung der STIKO, die unter abstrakt-generellen Aspekten der bedingten Zulassung nicht von Bedeutung ist.

Insofern gibt es hinsichtlich der möglichen Risiken zwischen den mRNA-Impfstoffen und den Vektorimpfstoffen in der Beurteilung der *Nutzen/Risiko-Bilanz* keinen, in der Beurteilung der Wirksamkeit und insbesondere der *Risiken sehr wohl einen Unterschied*¹¹⁰. Dies wird auf nationaler bzw. mitgliedstaatlicher Ebene noch bestätigt durch z. B. die Beurteilung von Dänemark und durch den Hinweis der STIKO (nur über 60 Jahre), auch wenn dieser Hinweis die Zulassung nicht beeinflusst.

Diese Differenz auf der abstrakt-generellen Risiko-/Informationsebene wirkt sich auf der konkret-individuellen Aufklärungsebene aus: Es handelt sich um ein *aufklärungsrelevantes Kriterium*, weil es die Entscheidung der zu Impfen, insbesondere Frauen einer bestimmten Altersgruppe beeinflussen kann. Insofern geht es auf der abstrakt-generellen Ebene um Behandlungsalternativen, über deren Anwendung und Auswahl nicht mehr die Ärzte allein entscheiden dürfen. *Spätestens auf der Informationsebene wirken sich abstrakt-generelle Differenzen der Impfstoffe aus, weil sie für die individuell-konkrete Behandlungsentscheidung von Relevanz sind.*

3. Behandlungsalternativen: Patient entscheidet

Handelt es sich also um Impfstoffe mit unterschiedlichen Wirksamkeits- und Risikoprofilen oder/und unterschiedlichem Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Risiken bei identischer Indikation, gelten andere Regeln. Der Diskussionsstand in Literatur und Rechtsprechung über diese sog. Alternativenaufklärung¹¹¹ ist einheitlich¹¹². Unterschied-

liche Eigenschaften konkurrierender Produkte im identischen Indikationsgebiet und identischer Indikation erfordern eine informierte Einwilligung der zu Behandelnden und deshalb die selbstbestimmte Entscheidung nach Aufklärung über alle für die zu Behandelnden entscheidungsrelevanten Behandlungscharakteristika.

Solche Risiken sind aufklärungspflichtig, die behandlungsspezifisch und für die Lebensführung des Patienten von Relevanz sind; das gilt auch für extrem seltene spezifische Risiken, wenn sie aus der Sicht des Patienten bedeutungsvoll sind¹¹³. Der Umfang der Aufklärung hängt allgemein von der Schwere des ärztlichen Eingriffs, seiner Bedeutung für die Lebensführung des Patienten, der Typizität, Art und Intensität der Risiken, ihrer Reversibilität und von der Dringlichkeit des Eingriffs ab¹¹⁴.

Die Anwendung dieser Grundsätze auf die Situation konkurrierender Impfstoffe gegen COVID-19 ergibt Folgendes:

1. **Wirksamkeit:** es existieren Wirksamkeitsunterschiede zwischen 60–95 % gegenüber der Infektion mit COVID-19, hinsichtlich der Wirksamkeit gegen schwere Krankheitsverläufe scheinen sich im Laufe der Wissenszunahme Angleichungen ergeben zu haben;
2. **Risiken:** es existieren unterschiedliche Nebenwirkungsrisiken, unterschiedliche Häufigkeiten, Schwere, Behandlungsmöglichkeiten;
3. **Nutzen/Risiko-Bilanzen:** Es existiert zwar bei allen Impfstoffen einheitlich eine positive Nutzen/Risiko-Bilanz, aber diese Bilanzen sind unterschiedlich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und/oder ihrer Risiken und deren Verhältnis.

Bei vorsichtiger abstrakt-genereller Beurteilung wegen unseres begrenzten Wissens über die Impfstoffe könnte man *zwei Impfstoffgruppen* bilden, die verhältnismäßig gleiche Wirksamkeiten, Risiken und Nutzen/Risiko-Profile aufweisen: einerseits die mRNA-Impfstoffe und andererseits die Vektorimpfstoffe.

VI. Konkurrierende Arzneimittel/Impfstoffe: Die zu Impfen entscheiden

Auf der abstrakt-generellen Ebene hätte das zur Folge: Zwischen den Impfstoffen der beiden Gruppen entschei-

108) Allgemein Katzenmeier, in: *Laufs/Katzenmeier/Lipp*, Arztrecht, Kap. V, S. 133 ff.; *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, 7. Aufl. 2014, Rdnrn. 438 ff.; *Pauge/Offenloch*, Arzthaftungsrecht – Neue Entwicklungslinien der BGH-Rechtsprechung, 14. Aufl. 2018, Rdnrn. 403 ff.

109) Katzenmeier, in: *Laufs/Katzenmeier/Lipp*, Arztrecht, Kap. V, S. 133 m. w. H.

110) Für Vaxzevria s. Der Arzneimittelbrief 2021, 55, 36DB01; für Johnson&Johnson (Janssen) EMA (PRAC) Safety Update 23.4.2021 (16.4.2021), https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-22-april-2021_en.pdf, (zuletzt abgerufen am 4.5.2021).

111) Katzenmeier in: *Laufs/Katzenmeier/Lipp*, Arztrecht, Kap. V, S. 133 ff.

112) Hart, in: *Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler*, HK-AKM, Februar 2016, Aufklärung bei der Arzneimittelbehandlung, Nr. 643, Rdnr. 34; Hart, in: *Rieger/Dahm/Katzenmeier/Stellpflug/Ziegler*, HK-AKM, Februar 2016, Arzneimittelbehandlung, Nr. 240, Rdnrn. 21 ff.; BGH, MedR 2005, 599; grundlegend BGHZ 102, 17 = NJW 1988, 763 = JZ 1988, 411; dazu Damm, NJW 1989, 737 ff.; Katzenmeier, in: *Laufs/Katzenmeier/Lipp*, Arztrecht, Kap. V, S. 133 ff.; vgl. Hager, in: *Staudinger*, BGB, 2009, § 823, Rdnrn. 192 ff.; Wagner, in: *MüKo/BGB*, 8. Aufl. 2020, BGB § 630e, Rdnrn. 21–24.

113) Repräsentativ BGH, NJW 2000, 1784, 1785.

114) *Pauge/Offenloch*, Arzthaftungsrecht, 14. Aufl. 2018, Rdnrn. 391 ff.

den die zu Impfen, nicht aber innerhalb der Gruppen. Behandlungs- und aufklärungsrechtlich ist diese Konsequenz nicht begründbar, weil es um die Anwendung der Impfstoffe bei Personen mit individuellen Konstitutionen, Eigenschaften und Vorerkrankungen geht, die individuelle, konkrete Zuordnungen und Informationen erfordern¹¹⁵. Beispielhaft sei die Gruppe der Personen genannt, die mit Blutverdünnern behandelt werden: Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Personen durch die Vektorimpfstoffe thrombotische Ereignisse erleiden, ist mindestens gering, wenn nicht ausgeschlossen (also Vektorimpfstoffe auch jenseits der STIKO-Empfehlung möglich). Die individuelle Aufklärung muss diesen Aspekt berücksichtigen. Beispiele von Vorerkrankungen erfordern eine individuelle Aufklärung über die Unterschiedlichkeit der Impfstoffe hinsichtlich des Risikoeintritts bei der Vorerkrankung. Die Aufklärung macht eine *Einwilligung in die Auswahl des Impfstoffs und die Impfung* erst wirksam (anaphylaktische Reaktionen aufgrund Vorerkrankung eher möglich; Thromboserisiken eher wahrscheinlich, deshalb mRNA-Impfstoff).

Jenseits des Mangels mit Priorisierung gibt es keinen Grund, die selbstbestimmte Entscheidung der zu Impfen über die Impfstoffwahl auszuschließen. Das behandlungsvertragliche Grundprinzip der selbstbestimmten Entscheidung des zu Behandelnden gilt für die Impfung. Es zu praktizieren ist auch die Aufgabe von Impfpärzten und Impfpolitik¹¹⁶.

VII. Resümee

Das Recht der Arzneimittel und Impfstoffe ist im Wesentlichen Produktrecht und Produktsicherheitsrecht, die Aufklärung gehört zum Behandlungsrecht und Behandlungssicherheitsrecht. Die Nutzen/Risiko-Bilanz und damit die Sicherheit eines Arzneimittels bzw. Impfstoffs ist sowohl für die Zulassung wie Aufklärung ein zentrales Bewertungskriterium, wobei Erstere eine abstrakt-generelle wirkungsbezogene, Letztere eine konkret-individuelle anwendungsbezogene Bewertung darstellt. Die unterschiedlichen Bewertungen der Nutzen/Risiko-Bilanz zwischen Zulassungsbehörden sowie Nicht-Zulassungsbehörden (z.B. STIKO) zeigen, dass die Kriterien der Nutzen/Risiko-Bilanzierung, also der Abwägung als unbestimmte Rechtsbegriffe eine hohe Interpretationsflexibilität gewähren. Zwischen der scheinbaren Klarheit des Gegensatzes von abstrakt-generell/konkret-individuell existiert ein unsicheres Dunkelfeld.

Die für die COVID-19-Impfstoffe bisher ausschließlich bedingte europäische Zulassung (beschleunigtes Verfahren) ist ein früher Ausdruck für die *Arzneimittel-/Impfstoffsicherheit als Prozess*. Die Zulassungsanforderungen an die Standards von Qualität und der positiven Nutzen/Risiko-Bilanz bleiben auch in diesem beschleunigten Verfahren prinzipiell erhalten. Allerdings sind gewisse Relativierungen hinsichtlich der Nutzen/Risiko-Bilanz möglich. Die verbleibende Unsicherheit kann durch zusätzliche, noch laufende oder spätere Studien, Verlängerung der Studiendauer, Monitoring u.ä. ausgeglichen werden, sofern eine positive Bilanz aufgrund der vorliegenden Daten gezogen werden kann. Die Qualität der Daten und des Bewertungsverfahrens sichern die Verlässlichkeit und Seriosität der Zulassung.

Die Abwägung der Nutzen und Risiken setzt die Bedeutung der Indikation, den Grad der Wirksamkeit, die unterschiedlich häufigen, schweren, revidier- und behandelbaren Risiken in Beziehung und bildet eine Bilanz, die für alle Formen der Zulassung, auch die bedingte Zulassung positiv ausfallen muss, soll eine Zulassung ausgesprochen

werden. Valide Vergleichsstudien zwischen den zugelassenen Impfstoffen existieren nicht.

Die Abwägungsentscheidung zumal bei der bedingten Zulassung enthält ein Wissens- und ein Bewertungselement. Das weist auf Entscheidungsspielräume hinsichtlich der unbestimmten Rechtsbegriffe, auf unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe hinsichtlich der Impfstoffsicherheitsvorsorge, auf unterschiedliche wissenschaftliche Vertretbarkeitsmaße und auf unterschiedliche institutionelle Verantwortlichkeiten hin, möglicherweise auch auf unterschiedliche nationale Impfpolitiken und -strategien.

Bewertet man im Rahmen des Abwägungsprozesses in erster Linie nach dem Kriterium „*Abwägung zwischen Impfrisiko und Krankheitsrisiko*“, überwiegt zweifelsfrei der Nutzen der Impfung den Schaden bzw. die Risiken der SARS-CoV-2-Erkrankung. Bezieht man das Kriterium „*Austauschbarkeit gegen weniger riskante Arzneimittel/Impfstoffe oder therapeutische Alternativen*“ mit ein, relativiert das die Eindeutigkeit der Abwägung, insbesondere dann, wenn im Verlaufe des möglichen Informationsgewinns im Prozess der Nachbeobachtung die Unterschiede zwischen den Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 zunehmen sollten.

Die Packungsbeilage/SOP/Fachinformation ist für den aufklärenden Arzt oder die Ärztin das Vermittlungsinstrument für die *individuelle, persönliche, konkret-situationsbezogene Aufklärung* der Patienten/der zu Impfen. Die Ärztin übersetzt die abstrakt-generelle Information über die Eigenschaften des Impfstoffs in verständlicher, für den zu Impfen personalisierter Weise mündlich und konkret-situationsbezogen (vgl. §630e Abs. 1 BGB). Unterschiedliche Eigenschaften konkurrierender Produkte im identischen Indikationsgebiet und identischer Indikation erfordern eine informierte Einwilligung der zu Behandelnden und deshalb die selbstbestimmte Entscheidung nach Aufklärung über alle für die zu Behandelnden entscheidungsrelevanten Behandlungscharakteristika.

Diese Differenzen zwischen Wirksamkeit und Risiken, wie Abwägung der Impfstoffgruppen (mRNA-/Vektorimpfstoffe) auf der abstrakt-generellen Risiko-/Informationsebene wirkt sich auf der konkret-individuellen Aufklärungsebene aus: Es handelt sich um ein *aufklärungsrelevantes Kriterium, weil es die Entscheidung der zu Impfen, insbesondere Frauen einer bestimmten Altersgruppe beeinflussen kann*. Insofern geht es auf der abstrakt-generellen Ebene um Behandlungsalternativen, über deren Anwendung und Auswahl nicht mehr die Ärzte allein entscheiden dürfen. *Spätestens auf der Informationsebene wirken sich abstrakt-generelle Differenzen der Impfstoffe aus, weil sie für die individuell-konkrete Behandlungsentscheidung von Relevanz sind*.

Die Mangelsituation mit Priorisierung ist durch die Aufhebung der Priorisierung im Sommer beendet. *Damit ist dieser priorisierungs-(mangel-) bedingte Ausschluss der Wahlfreiheit der zu Impfen obsolet*.

Jenseits des Mangels bzw. der Priorisierung gibt es keinen Grund, die selbstbestimmte Entscheidung der zu Impfen über die Impfstoffwahl auszuschließen. Das behandlungsvertragliche Grundprinzip der selbstbestimmten Entscheidung des zu Behandelnden gilt für die Impfung. Es zu praktizieren ist auch die Aufgabe von Impfpärzten und Impfpolitik.

115) Für Hinweise aus der Praxis der Impfung und weitere Anregungen danke ich Dr. med. M. Gruhl, der als Impfarzt tätig ist.

116) Dass der impfpolitische Umgang mit den Impfstoffen und die öffentliche Diskussion über sie zu Beeinflussungen der Entscheidungsparameter von zu Impfen führt, ist nicht ausgeschlossen, ändert nichts an den Aufklärungsverpflichtungen der Impfpärzte, vermag aber bei deren Beratung und im Impfgespräch eine erhebliche Rolle zu spielen.