

XVI. Interdisziplinäres Expertengespräch am 30.04.2021 - online

COVID-19-Impfstoffe

**Medizinische und rechtliche Rahmenbedingungen für die
Bewertung der Unbedenklichkeit**

Rechtsanwalt
Prof. Burkhard Sträter

Sträter Rechtsanwälte
Kronprinzenstraße 20
D-53173 Bonn



Fon: +49 (0) 228-934 54-0

Fax: +49 (0) 228-934 54-54



mail@straeterlawyers.de

www.straeterlawyers.de

Zugelassene Impfstoffe Status 26.04.2021

- **Vaxzevria (früher COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Vektor)**
- **COVID-19 Vaccine Janssen (Vektor) – single injection**
- **COVID-19 Vaccine Moderna (mRNA)**
- **Comirnaty BioNTech/Pfizer (mRNA)**

Zulassungsstatus der Impfstoffe

Status 26.04.2021

- Weitere Zulassungsanträge noch keine!
- Rolling Review
 - CVnCOV: von CureVac – Start: 12.12.2020 → mRNA
 - NVX-COV2373: von Novavax – Start: 03.02.2021 (rekombinantes Nanopartikel-Vakzin) → Entwicklung in Tschechien!
 - Sputnik V (Gam-COVID-Vac) – Start: 04.03.2021 (Vektor-2-Adenoviren) → ähnlich zu AstraZeneca
 - Weitere in der Entwicklung, aber noch nicht im Rolling Review: Sanofi – mRNA (mit Translate Bio, USA) → nicht mehr in diesem Jahr, Sanofi in Kooperation mit GSK (proteinbasierter Impfstoff mit Adjuvans-System)

Scientific Advice für weitere Impfstoffe zahlreich und kostengünstig

Regulatorischer Status der Impfstoffe

Conditional Marketing Authorisation – Art. 14a VO (EU) 726/2004

- noch nicht vollständige Unterlagen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
- Auflagen gewährleisten die Nachreichung und Vervollständigung nach der Zulassung.
- Vertretbarer Blick auf besonderen Nutzen bei schweren Erkrankungen oder in der Pandemie.

Zu unterscheiden von: Zulassung „**under exceptional circumstances**“: Komplettes Dossier zu erstellen, ist nicht möglich, d. h. Dossier bleibt unvollständig. Bewertung beruht auf Extrapolation.

Laufzeit der Zulassung Conditional Marketing Authorisation

Art. 14a Abs. 7 VO (EU) 726/2004

Nur ein Jahr gültig, aber Art. 6 VO (EU) 507/2006

- **Antrag auf Verlängerung sechs Monate vor Ablauf der Jahresfrist**
- **Art. 6 Abs. 4 verkehrsfähig bis zur Entscheidung über die Verlängerung**

Marketing Authorisation Vaxzevria Zulassungsstatus

Alle Probanden im Alter von 18 oder mehr Jahren, d. h. auch über 60! Bis heute unverändert 19.04.2021

**STIKO: 1. Anlauf *nicht* für Probanden über 65, fehlende Daten erlauben keine Extrapolation
2. Anlauf *nur* für Probanden über 60, gleich welchen Geschlechts**

Reaktion der EMA: Kein Anlass zur Veränderung der Nutzen-Risiko-Bewertung

Neuer Erkenntnisstand – Bedeutung für die Zulassung

- **Behörden der EU**: Vorläufige Maßnahmen bis zur Änderung oder Widerruf der Zulassung durch EU-Kommission basierend auf Vorschlägen der EMA Art. 20 Abs. 3 VO (EU) 726/2004
- **Nationale Behörden der MS**: in DE PEI für Impfstoffe
Art. 20 Abs. 4 VO (EU) 726/2004 nationale Maßnahmen, aber keine Änderung der Zulassung nur durch EU-Kommission auf Grundlage der EMA-Bewertung

Bindungswirkung der Zulassung – Stellung des BMG

**BMG als Eigentümer beschafft Präparate nach
Medizinischer Bedarfsversorgungssicherstellungs-
Verordnung – MedBVSV –**

Lagerung in Apotheken der Bundeswehr

**→ BMG bringt in den Verkehr – wie sonst Großhandel
und Apotheken**

Cave § 5 AMG

Vertrieb bedenklicher Arzneimittel ist verboten

Bindungswirkung der Zulassung für das BMG?

**Zulassung ist öffentlich-rechtliche
Unbedenklichkeitsbescheinigung zum Zwecke der
Gefahrenabwehr**

**Voraussetzung für den Vertrieb Art. 6 Richtlinie
2001/83/EG**

Aber: ...

Haftung und Verantwortung nach dem AMG

Bedeutung der Zulassung für Unternehmen und das BMG:

→ § 25 Abs. 10 AMG

Die Zulassung lässt die zivil- und strafrechtliche Verantwortlichkeit des pharmazeutischen Unternehmers unberührt!

aber:

Beweislastumkehr: Solange die Zulassung besteht, handelt im Zweifel lege artis, wer im Rahmen der Zulassung vertreibt, bewirbt und handelt, es sei denn, es gibt andere Erkenntnisse.

Liability - Pharmacovigilance

Art 25 Dir 2001/83 EC

Authorisation shall not affect the civil and criminal liability of the manufacturer and, where applicable, of the Marketing Authorisation Holder.

Art 15 EU Reg. 726/2004

The granting of authorisation shall not diminish the general civil and criminal liability in the Member States of the manufacturer and, where applicable, of the person responsible for placing the product on the market.

—————→	Civil Liability	Dir. 85/374 EEC
—————→	Criminal Liability	National

Bedeutung von § 5 AMG für die Verantwortung

Abs. 1 Vertrieb bedenklicher Arzneimittel ist verboten. Nach § 96 Abs. 1 AMG sogar strafbar.

Definition der Bedenklichkeit in § 5 Abs. 2

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.

Bedeutung von § 5 AMG für die Erteilung und den Widerruf von Zulassungen

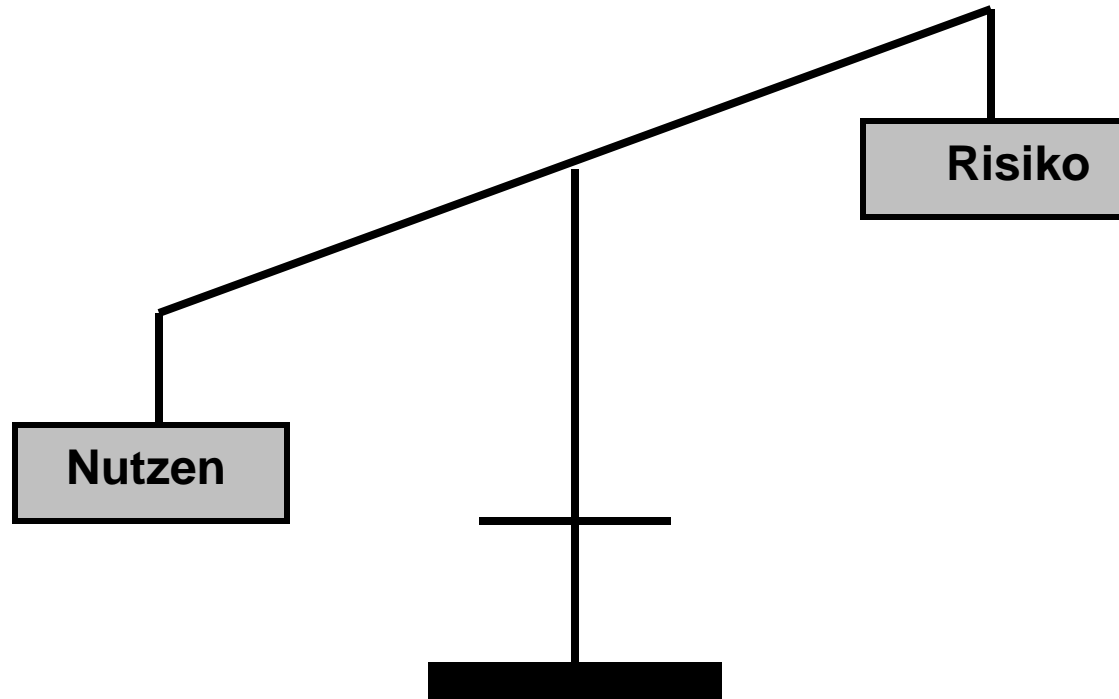
§ 5 AMG beschreibt in klaren Worten das Prinzip der Nutzen-Risiko-Bewertung.

Diese Prinzipien gelten entsprechend für die Versagung und den Widerruf von Zulassungen bei negativem Nutzen-Risiko-Verhältnis. Art. 126, 116 RL 2001/83/EG und § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG und § 30 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG

So ausdrücklich VG Köln in PharmR 9/2014, Seite 410 ff.

Haftung und Verantwortung nach dem AMG

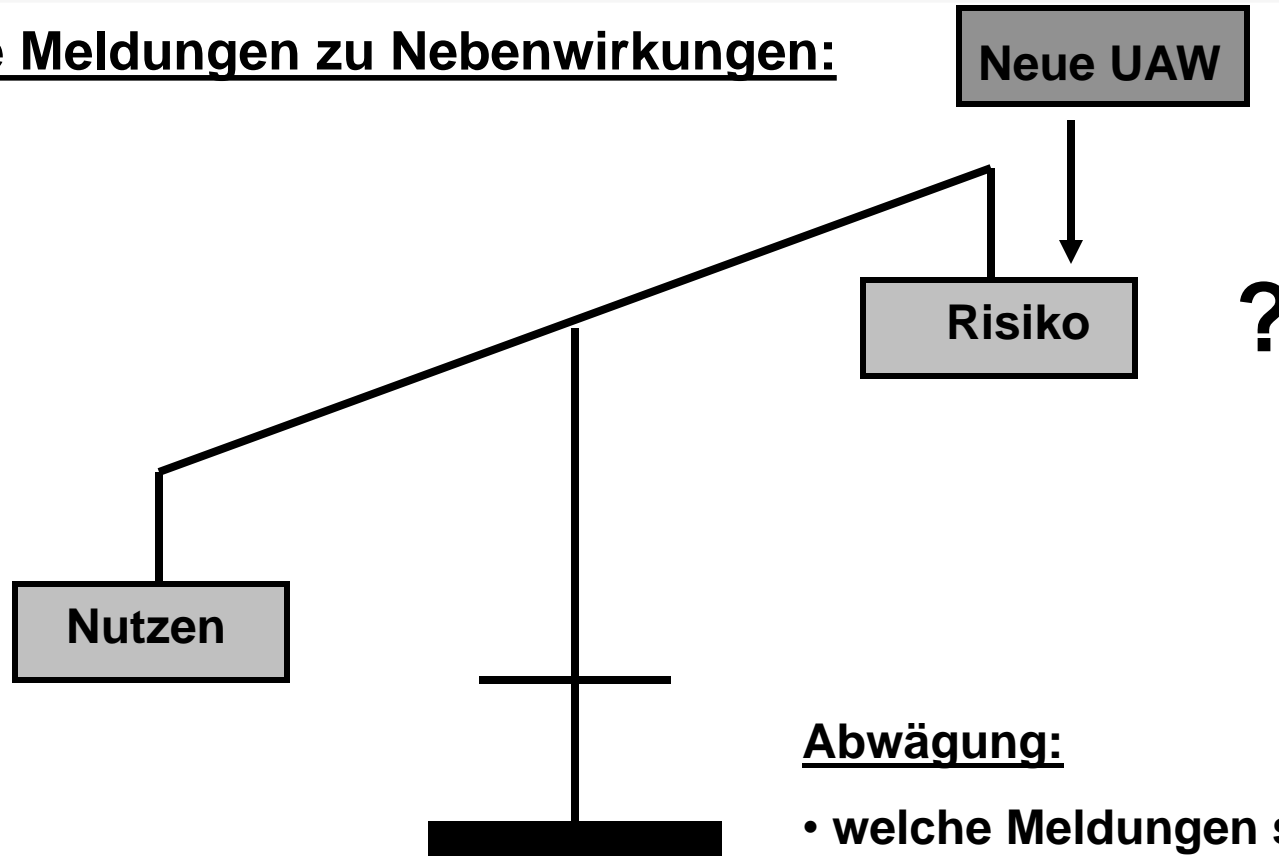
Welche Erkenntnisse erfordern Änderungen?



- Abwägung positiv
- Arzneimittel unbedenklich!

Haftung und Verantwortung nach dem AMG

Neue Meldungen zu Nebenwirkungen:



Abwägung:

- welche Meldungen sind zu berücksichtigen?
- und in SmPC aufzunehmen?

Zu Risiken und Nebenwirkungen ...

Lesen Sie die jeweils aktuellen Sicherheitsberichte des PEI unter folgendem Link:

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-bis-12-03-21.pdf?__blob=publicationFile&v

Medizinische Bewertung des Risikos

Risiko: Hirnvenenthrombosen – Status: 26.04.2021

- **Noch im „statistischen Grundrauschen“? So ursprünglich PEI bei ersten Meldungen – EMA bis heute: im Verhältnis zu allen weltweiten Impfungen?**
- **In DE: 31 Fälle („nur“ zwei Männer) und 9 Todesfälle auf 2,8 Mio. Impfungen?**
- **Aktuell über 160 Fälle in der EU. Risiko nur erhöht bei Frauen? Mit oder ohne Pille?**

Medizinische Bewertung des Risikos

Risiko: Hirnvenenthrombosen

Sicherheitsbericht des PEI auf Seite 6

Drei Viertel aller Nebenwirkungsmeldungen betreffen Frauen! Aber höhere Impfrate bei Frauen in Pflegeberufen und bei medizinischen Fachkräften, die vorrangig geimpft wurden und bei denen Frauen überrepräsentiert sind.

→ **Kausalität unklar, mehrere sich widersprechende aber plausible Theorien! Konsequenzen?**

Rechtliche Konsequenzen

Bei unklarer medizinischer Erkenntnislage ist die Entscheidung über Maßnahmen rechtlicher Natur!

Warum?

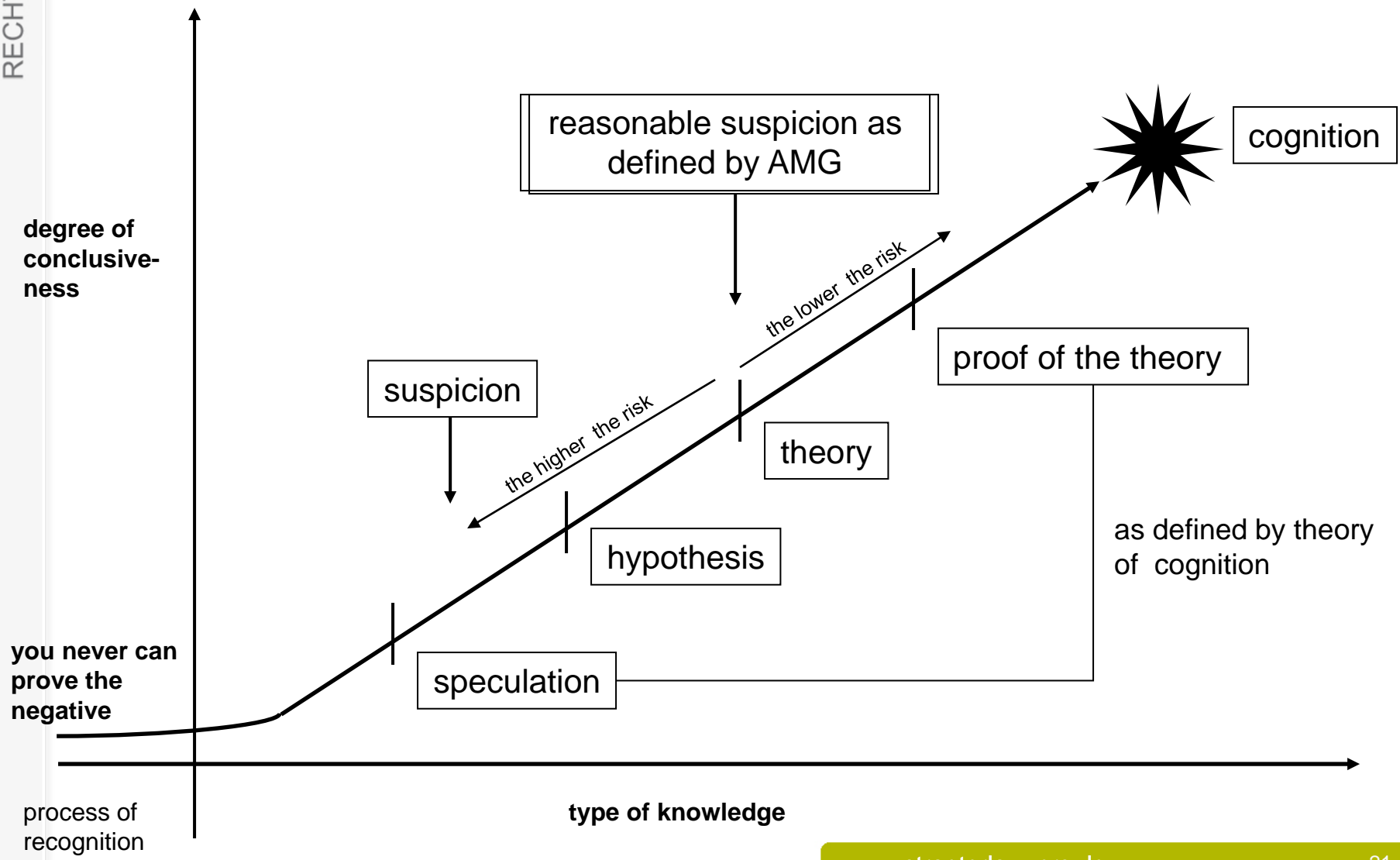
LG Aachen Contergan-Einstellungsbeschluss

- **Fahrlässige denkbar schwerste Körperverletzung?**
- **Handlungspflicht bei unklarer Erkenntnislage: Bei begründetem Verdacht, d. h. ernstzunehmenden Anhaltspunkten für eine Kausalität, muss diese unterstellt werden, anderenfalls ist das Verhalten fahrlässig.**

Rechtliche Konsequenzen

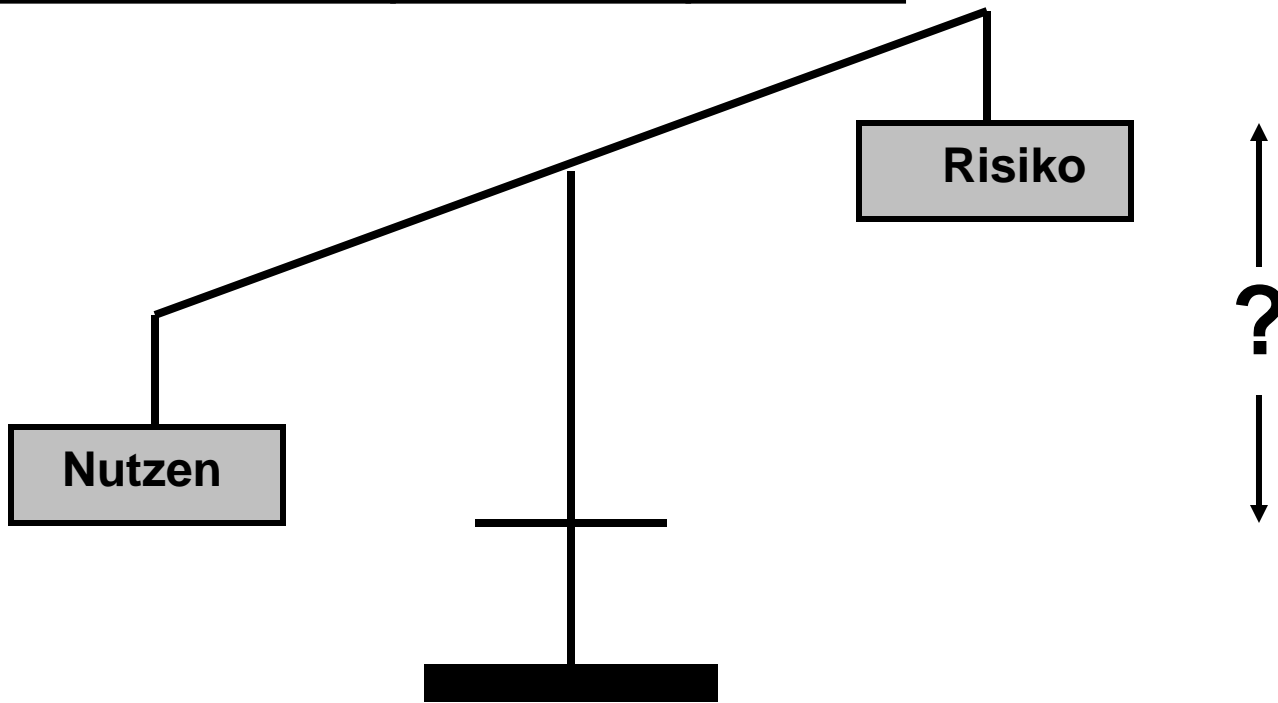
- 1. Schritt:** Kausalität muss unterstellt werden, obwohl medizinisch nicht abschließend geklärt, sonst Vorwurf der Fahrlässigkeit begründet;
→ EU-Diskussion: Vorsorgeprinzip so auch EuGH u. a. im Urteil zu Anorektika T 74/00
- 2. Schritt:** Konsequenzen bei unterstellter Kausalität?
→ Abwägung zum Nutzen

Kausalitätsbewertung – nach haftungsrechtlichen Vorgaben



Haftung und Verantwortung nach dem AMG

Vertretbarkeit eines (vermuteten) Risikos



Abwägung im Verhältnis zum

- medizinischen Nutzen
- zur Sozialadäquanz = Nutzen?
- Lifestyle AM
- Kontrazeptiva pp.

Haftung und Verantwortung nach dem AMG

Vermeidbarkeit eines Risikos

Risk Management
Plan – RMP –

durch Angaben in
SmPC

- Auflagen im
Zulassungs-
bescheid

(Kontra)Indikationen,
Warnung, Dosierung,
Interaktionen

Maßnahmen zur
Risikoverminderung

Nebenwirkungen

Einwilligung nach
Aufklärung über
unvermeidbare, aber
nach Abwägung
vertretbare Risiken



Maßnahmen zur Risikoreduktion auf ein vertretbares Maß!

Risiko-Bewertung von Vaxzevria

Begründeter Verdacht – Vorsorgeprinzip für Risikobewertung

- § 5 Abs. 2 AMG – EU u. a. Rechtsprechung des EuGH im Anorektika-Verfahren T-74/00
- Trotz aller Unterschiede in der Bewertung ist der Verdacht auf ein erhöhtes Risiko von Hirnvenenthrombosen bei dem AstraZeneca-Impfstoff im Sinne von § 5 Abs. 2 AMG gegeben. – Ob das gleiche für Johnson & Johnson gilt, bleibt abzuwarten. Ist aber nicht unwahrscheinlich.
- D. h. bei Vaxzevria muss Kausalität unterstellt werden.

Risiko-Bewertung von Vaxzevria

Kontraindikation reduziert Risiko bei Wahrung des Nutzens für den Rest der Probanden

- alle bis 60, auch Männer oder nur Frauen?
- d. h. begründeter Verdacht auch bei Männern? Vorsorglich beide: Problem bei limitierten Ressourcen, wenn dadurch „Herdenimmunsierung“ verzögert wird, Anzahl der durch Corona bedingten Schäden im Verhältnis um ein Vielfaches höher!

Nutzen-Bewertung von Vaxzevria

**Nutzen: Wirksamkeit bis zu 80 %
 mRNA 90 % – 95 % ~ Janssen**

Geringerer Nutzen von Vektor-Impfstoffen?

**Letzter Beweis offen, Head-to-Head-Vergleiche in
Studien nicht verfügbar – überhaupt machbar?**

Abwägung des Nutzens gegen das Risiko

Contergan: Schlafmittel u. a. bei schwangeren Frauen → Abwägung sehr klar → sofortiger Rückruf!!!

Impfstoffe wirken aber gegen weltweite Bedrohung der Menschheit durch Pandemie!

➔ Nutzen gewaltig und überwiegt eindeutig!

Thromboserisiko bei COVID-19-Patienten ist um ein Vielfaches höher

- **aber Patienten im Risiko müssen kontraindiziert werden!**

Nutzen-Risiko-Bewertung von Vaxzevria

mRNA-Impfstoffe als Alternative?

- **Alternativen müssen geprüft werden, um Eignung der Maßnahmen zur Risikoreduzierung zu beweisen (VG Köln Pharm-R 9/2014, Seite 410 ff.)**
- **mRNA bessere Nutzen-Risiko-Bewertung? Auf den ersten Blick, ja: Wirksamkeit höher 80 % zu 90-95 %, aber Head-to-Head-Vergleich fehlt.**
- **Hirnvenenthrombosen im weltweiten Vertrieb nur gering für mRNA „keine bis wenige Meldungen“. PEI Statusbericht März: 2 Meldungen für BioNTech!**

Nutzen-Risiko-Bewertung von Vaxzevria

Solange mRNA nicht in ausreichender Menge für alle verfügbar ist,

- werden Vektor-Impfstoffe dringend gebraucht, um die Pandemie unter Kontrolle zu bringen.
- nur kontrollierte Vergleiche in randomisierten Studien können eine sichere Grundlage sein. Einstweilen werden alle Impfstoffe gebraucht – den Luxus auf einen zu verzichten, kann sich die Menschheit zurzeit nicht erlauben!



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit.

Rechtsanwalt
Prof. Burkhard Sträter

Sträter Rechtsanwälte
Kronprinzenstraße 20
D-53173 Bonn



Fon: +49 (0) 228-934 54-0
Fax: +49 (0) 228-934 54-54



mail@straeterlawyers.de
www.straeterlawyers.de