

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Bakterienlysate-basierte Arzneimittel sind in verschiedenen Indikationen zugelassen, einschließlich der Prävention und/oder Behandlung verschiedener Arten von Atemwegsinfektionen. Die italienische zuständige nationale Behörde (AIFA) war der Auffassung, dass Ergebnisse kürzlich durchgeführter Studien Zweifel bezüglich der Wirksamkeit dieser Arzneimittel bei Atemwegsinfektionen haben aufkommen lassen. Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung des bekannten, sehr seltenen Risikos schwerwiegender immunologischer Reaktionen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln war die AIFA der Ansicht, dass es im Interesse der Union sei, die Auswirkungen dieser Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Klasse der Bakterienlysate-basierten Arzneimittel in ihren zugelassenen Indikationen für Atemwegsinfektionen zu überprüfen.

Daher leitete die italienische zuständige nationale Behörde (AIFA) am 8. Juni 2018 eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und bat den CHMP, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bakterienlysate enthaltenden Arzneimitteln für Atemwegserkrankungen zu beurteilen und ein Gutachten bezüglich der Frage abzugeben, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der Geltungsbereich dieses Verfahrens beschränkt sich auf Atemwegserkrankungen.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Bakterienlysate-basierte Arzneimittel enthalten mehrere Stämme inaktivierter ganzer Bakterien/Bakterienlysate/Bakterienfraktionen, von denen behauptet wird, dass sie das Immunsystem zur Erkennung und Abwehr von Infektionen stimulieren. Derzeit haben acht Arzneimittel, die sechs verschiedene Kombinationen von Lysaten von Bakterienstämmen enthalten, eine Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen in EU-Mitgliedstaaten. Die Arzneimittel haben in den Mitgliedstaaten unterschiedliche Bezeichnungen; zwar wird in diesem Dokument die gebräuchlichste Bezeichnung verwendet, jedoch ist dies so zu verstehen, dass der Inhalt des Dokuments für alle zugehörigen Bezeichnungen gilt. Bakterienlysate sind in den EU-Mitgliedstaaten für ein breites Spektrum von Indikationen zugelassen, die sich im Allgemeinen als Prophylaxe und Behandlung von Infektionen der oberen und unteren Atemwege bei Erwachsenen und Kindern kategorisieren lassen.

Atemwegsinfektionen lassen sich in Infektionen der oberen Atemwege und Infektionen der unteren Atemwege unterscheiden. „Infektion der oberen Atemwege“ (*Upper Respiratory Tract Infection*, URTI) ist ein unspezifischer Begriff, mit dem akute Infektionen der Nase, der Nasennebenhöhlen, des Rachens und des Kehlkopfs beschrieben werden. Die prototypische URTI ist die Erkältung. URTI treten sowohl bei Kindern und Erwachsenen häufig auf und sind eine wichtige Ursache für leichte Morbidität. „Infektion der unteren Atemwege“ (*Lower Respiratory Tract Infection*, LRTI) ist eine weit gefasste Beschreibung einer Gruppe von Krankheitsentitäten, die akute Bronchitis, Lungenentzündung und Exazerbationen chronischer Lungenerkrankungen umfassen.

Im Rahmen der Analyse der wissenschaftlichen Daten zu Bakterienlysaten, die für die Prophylaxe und Behandlung von RTI angewendet werden, konnte der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel nicht geklärt werden. Die Zusammensetzung, die Herstellung, die Formulierung, die verabreichte Dosis, das Behandlungsschema und die Art der Anwendung verschiedener zur Therapie beim Menschen erhältlicher Bakterienlysate sind heterogen. Es ist nach wie vor nicht bekannt, ob sich diese Unterschiede in unterschiedliche klinische Wirkungen der Arzneimittel übersetzen lassen; diese Schlussfolgerung wurde von der Expertengruppensitzung der wissenschaftlichen Beratergruppe für Antinfektiva (SAG-AI) ebenfalls gestützt.

Luivac ist für die Prophylaxe wiederkehrender Atemwegsinfektionen (*Recurrent Respiratory Tract Infections*, RRTI) bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 4 Jahren angezeigt. In einem Mitgliedstaat ist die pädiatrische Indikation auf wiederkehrende Infektionen der oberen Atemwege (*Recurrent Upper Respiratory Tract Infections*, RURTI) beschränkt. In drei doppelblinden, randomisierten klinischen Studien an Kindern und Erwachsenen wurde die statistisch signifikante Überlegenheit von Luivac gegenüber Placebo in Bezug auf einen nicht validierten Schwere-Score gezeigt, der als primärer Endpunkt herangezogen wurde; dies macht Schlussfolgerungen im Hinblick auf die klinische Relevanz der Ergebnisse unmöglich. In einer vierten doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studie, die nur bei Erwachsenen durchgeführt wurde, war die Hintergrund-Infektionsrate sehr gering, und es wurde eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt. Es wird zur Kenntnis genommen, dass die Autoren eines Übersichtsartikels zu Immunmodulatoren für die Prävention von RTI bei Kindern (Cardinale, 2015) zu dem Schluss gelangten, dass keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit von Luivac im pädiatrischen Bereich vorliegt. Anscheinend wurden in die verfügbaren Studien keine Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) oder chronischer Bronchitis aufgenommen. Die Sicherheitsinformationen sowohl aus klinischen Studien als auch aus Pharmakovigilanzdaten standen im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil, wie es in der Produktinformation beschrieben ist; es wurden seltene Überempfindlichkeitsreaktionen/allergische Reaktionen gemeldet.

Respivax ist für die Prophylaxe und Behandlung chronischer und wiederkehrender RTI bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Jahren angezeigt. Für Respivax wurden keine belastbare Studie durchgeführt. In einer kleinen placebokontrollierten Studie und in 8 unkontrollierten Beobachtungsstudien, welche allesamt mit schwerwiegenden methodischen Problemen behaftet waren, wurden positive Wirkungen gemeldet. Insgesamt wurde eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) ohne Bewertung der Kausalität für Respivax gemeldet, was ein starker Hinweis auf eine schwerwiegende Untererfassung ist.

Lantigen B ist für die Prophylaxe und Behandlung von RURTI oder bakteriellen URTI bei Erwachsenen und Kindern, für die Prophylaxe von RRTI bei Erwachsenen und URTI bei Kindern oder für die Prävention von RRTI bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Jahren angezeigt. In einer Reihe von alten Studien mit methodischen Einschränkungen wurden positive Wirkungen von Lantigen B bei der Prophylaxe von RTI bei Erwachsenen und Kindern beobachtet. In neueren Studien mit einem belastbareren Design werden widersprüchliche Ergebnisse gemeldet, da in einer Studie keine statistisch signifikante Wirkung gegenüber Placebo bei Erwachsenen und Kindern gezeigt werden konnte, während die statistisch signifikanten Ergebnisse der anderen, nur mit Erwachsenen durchgeführten Studie angesichts der festgestellten methodischen Mängel mit Vorsicht interpretiert werden sollten (Braido, 2014). Eine Metaanalyse, die eine positive Wirkung ermittelte, ging ebenfalls mit einer Reihe von Einschränkungen einher, und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen plant, sie zu überarbeiten. Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirkung von Lantigen B bei der Behandlung von RTI untersuchte. Im Laufe der letzten 12 Jahre wurden nur einige wenige UAW ermittelt, was möglicherweise auf eine schwerwiegende Untererfassung hinweist.

Buccalin ist für die Prophylaxe von RRTI bei Erwachsenen sowie von bakteriellen RURTI bei Kindern ab einem Alter über 6 Monaten bzw. für die Prophylaxe von bakteriellen RTI ohne Altersbeschränkungen angezeigt. Eine kürzlich durchgeführte randomisierte klinische Studie lieferte begrenzte Evidenz für einige positive Wirkungen bei der Prophylaxe von RTI bei Erwachsenen (statistisch signifikante Verbesserung der Anzahl der Tage mit RTI); die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist fraglich, da bei wichtigen sekundären Endpunkten keine Überlegenheit gegenüber Placebo beobachtet wurde. Die begrenzte Evidenz für eine Wirksamkeit bei der Prophylaxe von RTI bei Kindern basiert hauptsächlich auf einer retrospektiven Studie. Es wurde keine belastbare Studie zur Prophylaxe von RTI bei Kindern

durchgeführt; allerdings liefern eine retrospektive Kohortenstudie und zwei kleine randomisierte klinische Studien eine gewisse begrenzte Evidenz für die Wirksamkeit. Im Laufe der letzten 16 Jahre wurden insgesamt nur 9 UAW ermittelt, was möglicherweise auf eine schwerwiegende Untererfassung hinweist.

Ismigen ist für die Prophylaxe von RRTI bei Erwachsenen und in manchen Mitgliedstaaten für die Behandlung akuter, subakuter, wiederkehrender oder chronischer RTI sowie in einem Mitgliedstaat bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren angezeigt. Eine kleine, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studie und einige unterstützende Studien mit methodischen Einschränkungen liefern eine gewisse Evidenz für die Wirksamkeit von Ismigen bei der Prophylaxe von URTI bei Erwachsenen. Im Rahmen von zwei doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studien zur Untersuchung von Ismigen bei der Prophylaxe von LRTI bei Erwachsenen wurden widersprüchliche Ergebnisse ermittelt. Es wurde keine belastbare Studie zur Prophylaxe von RTI bei Kindern durchgeführt, allerdings wurden in einigen kleinen offenen Studien positive Ergebnisse gezeigt. Es wurde keine Studie identifiziert, die die Wirkung von Ismigen bei der Behandlung von RTI untersuchte. Die Überprüfung des Sicherheitsprofils von Ismigen bestätigte das bekannte Risiko schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen. Es wurden zwei Fälle des Guillain-Barré-Syndroms erfasst, bei denen die Kausalität aufgrund eines Mangels an Informationen und des Fehlens einer ordnungsgemäßen Altersstratifizierung bei der Analyse der erwarteten im Vergleich zu den gemeldeten Fällen weiterhin unbekannt ist.

Broncho-Vaxom ist für die Prävention und Behandlung von RRTI bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. In einem Mitgliedstaat ist die Indikation bei Kindern auf bakterielle RURT beschränkt, während das Arzneimittel in fünf anderen Mitgliedstaaten auch allgemein als Immuntherapie zugelassen ist. Je nach Mitgliedstaat deckt die pädiatrische Indikation Kinder ab einem Alter von 1 Jahr, 6 Monaten oder ohne Beschränkung ab. Zwar wurden in den meisten doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studien und unterstützenden Studien positive Wirkungen von Broncho-Vaxom gemeldet, jedoch ist man angesichts der festgestellten methodischen Einschränkungen nicht der Auffassung, dass diese belastbare Evidenz für die Wirksamkeit bei Erwachsenen oder Kindern liefern. Die Überprüfung des Sicherheitsprofils von Broncho-Vaxom bestätigte das bekannte Risiko schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen; insbesondere wurden zwei lebensbedrohliche Fälle anaphylaktischer Reaktionen und ein Bericht über nekrotische epidermale Nekrolyse bei einem 5-jährigen Kind, deren Kausalität weiterhin unbekannt ist, festgestellt.

Ribomunyl ist für die Prophylaxe von RURT bei Kindern ab einem Alter über 2 bzw. 6 Jahren (je nach Darreichungsform) sowie von wiederkehrenden Superinfektionen bei chronischer Bronchitis bei Erwachsenen angezeigt. In allen doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studien, welche mit methodischen Einschränkungen einhergingen, wurden widersprüchliche Ergebnisse beobachtet. In einer kürzlich durchgeführten doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studie mit belastbarem Design konnte für den primären (d. h. Anzahl der URT) und die meisten sekundären Endpunkte keine signifikante Wirkung von Ribomunyl gezeigt werden. Es wurde ein tödlicher Fall von allergischem, arzneimittelinduziertem Fieber nach erneuter Exposition festgestellt.

Polyvaccinum Nasentropfen sind für die Prophylaxe und Behandlung von RURT bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren angezeigt, und Injektionssuspensionen sind für die prophylaktische und therapeutische Anwendung oder für die adjuvante Behandlung bei lang anhaltenden, chronischen und wiederkehrenden RTI bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren angezeigt. Es wurde keine belastbare Studie für Polyvaccinum durchgeführt, und man identifizierte keine Daten bei Erwachsenen. Einige Studien mit signifikanten methodischen Einschränkungen berichteten über positive Ergebnisse im Zusammenhang mit der Injektionssuspension und den Nasentropfen. Berichte nach der Markteinführung befassten sich für eine Darreichungsform

hauptsächlich mit Reaktionen an der Injektionsstelle und mit „grippeähnlichen“ Anzeichen und Symptomen für die andere. Es wird eine schwerwiegende Untererfassung vermutet.

Insgesamt sind die Daten qualitativ minderwertig und liefern keine belastbare Evidenz für die Wirksamkeit dieser Arzneimittel in ihren zugelassenen Indikationen. Begrenzte Daten liefern eine gewisse Evidenz für eine Wirksamkeit bei der Prophylaxe von Atemwegsinfektionen in unterschiedlichem Ausmaß, abhängig von den Arzneimitteln und den Altersgruppen. In neueren, randomisierten klinischen Studien mit belastbarem Design (z. B. AIACE, ACASP, CLEAR1) konnte die Wirksamkeit von Ismigen bei Erwachsenen mit COPD, von Luivac bei Erwachsenen überwiegend mit URTI und von Ribomunyl bei Kindern mit URTI nicht nachgewiesen werden, wenngleich die Hintergrund-Infektionsrate in manchen dieser Studien sehr gering war, was die Interpretation der Ergebnisse erschwerte. Die SAG-AI war der Ansicht, dass eine Extrapolation der klinischen Wirkungen der Arzneimittel bei der Prophylaxe von URTI auf LRTI und umgekehrt wissenschaftlich nicht gerechtfertigt ist, da Infektionen der oberen und der unteren Atemwege unterschiedliche Krankheitsentitäten darstellen. Es ist anzumerken, dass die Taskforce der European Respiratory Society (Europäische Gesellschaft für Lungen- und Atemwegserkrankungen) und der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten) orale Bakterienlysate für die Behandlung von LRTI bei Erwachsenen nicht empfiehlt (Woodhead, 2011). Die SAG-AI war der Auffassung, dass die Daten auf eine gewisse Wirksamkeit dieser Arzneimittel im prophylaktischen Szenario nur im Zusammenhang mit URTI als sekundäre Prophylaxe für Populationen mit erhöhtem Risiko schließen lassen. Der CHMP stellte fest, dass schwerwiegende LRTI sich zwar deutlich von URTI unterscheiden (z. B. Exazerbation von Asthma, Lungenentzündung), jedoch zahlreiche URTI zu einer Beteiligung der Bronchien führen können. Der CHMP stellte außerdem fest, dass zwar einige Studien nahelegen, dass die beobachteten positiven Wirkungen hauptsächlich mit URTI im Zusammenhang stehen, es jedoch für die meisten Studien nicht möglich war, zwischen den Wirkungen im Zusammenhang mit der Prophylaxe von URTI und denen im Zusammenhang mit der Prophylaxe von LRTI zu unterscheiden. Daher konnte basierend auf den verfügbaren Daten keine definitive Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit bei der Prophylaxe-Indikation gezogen werden.

Es wurden keine neuen Sicherheitsrisiken identifiziert, und das Sicherheitsprofil bleibt für diese Arzneimittel insgesamt unverändert. Es wird festgestellt, dass schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können. Der CHMP stellte fest, dass eine Untererfassung wahrscheinlich ist.

Der CHMP betrachtete das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Bakterienlysate im prophylaktischen Szenario im Hinblick auf ihre zugelassenen Untergruppen der wiederkehrenden RTI als unverändert. Angesichts des Mangels an belastbarer Evidenz sollten die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel jedoch mit der Auflage belegt werden, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Phase-IV-Studien gemäß vereinbarten Prüfplänen durchzuführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit in ihrer/ihren zugelassenen Indikation(en) ausführlicher zu beschreiben. Dies wurde von der SAG-AI ebenfalls befürwortet. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind angehalten, beim Design dieser Studien die entsprechenden zuständigen Behörden um wissenschaftliche Beratung zu ersuchen.

Für Respivax, Lantigen B, Ismigen und Polyvaccinum wurden bei der Behandlung von RTI keine Daten identifiziert, während für Broncho-Vaxom die verfügbaren Daten schwere methodische Einschränkungen aufweisen und nur einen kleinen Stichprobenumfang repräsentierten. Es wurde außerdem vereinbart, dass die Behandlungsindikation keine Heilwirkungen vorsehen sollte, sondern dass die Arzneimittel zur Prävention von Komplikationen von RTI oder von weiteren Infektionen angewendet werden könnten. Die SAG war darüber hinaus der Auffassung, dass die Extrapolation klinischer Wirkungen bei der Prophylaxe von Infektionen der oberen und unteren Atemwege auf eine

Behandlung dieser Infektionen und umgekehrt wissenschaftlich nicht gerechtfertigt war; der CHMP stimmte dem zu. Angesichts dieser Klarstellungen und des Fehlens von Daten, die im Behandlungsszenario eine klinische Wirkung zeigen, war der CHMP der Auffassung, dass die Behandlungsindikation den Anwendungszweck der Arzneimittel nicht angemessen widerspiegelt und dass sämtliche Verweise auf einen Behandlungseffekt zu streichen sind.

Einige Indikationen geben aktuell an, dass die Arzneimittel nur für bakterielle Infektionen anzuwenden sind; allerdings ist diese Behauptung nicht begründet, da in den verfügbaren Studien keine Diagnose des Erregers durchgeführt wurde. Des Weiteren war der CHMP angesichts der Schwere der Erkrankung „Lungenentzündung“ der Auffassung, dass in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aller Arzneimittel mit der Indikation nicht spezifizierter RTI ein Warnhinweis hinzugefügt werden sollte, um von der Anwendung zur Prävention von Lungenentzündungen abzuraten, da keine Daten vorliegen, welche die Wirksamkeit für die Prophylaxe von Infektionen dieser Art nachweisen.

Nach Überprüfung der Angemessenheit der Formulierungen und Darreichungsformen für die Anwendung in den zugelassenen pädiatrischen Populationen bis zu einem Alter von 5 Jahren war der CHMP der Auffassung, dass für Respivax, Buccalin, Ismigen und Polyvaccinum Injektionssuspension Akzeptanzstudien bei Kindern unter einem Alter von 5 Jahren durchzuführen sind. Die jüngste Altersgruppe, in der Luivac angewendet werden kann (ab 4 Jahren), ist in allen Produktinformationen der EU-Mitgliedstaaten explizit anzugeben. Angesichts der Größe der Buccalin-Tablette sollte dieses Arzneimittel darüber hinaus nicht bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren angewendet werden; die Indikation ist entsprechend zu überarbeiten.

Schließlich stellte der CHMP fest, dass Polyvaccinum enthaltende Arzneimittel Phenol enthalten, einen Hilfsstoff, der zu vermeiden ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird bis zum 1. Quartal 2022 neu formulierte Arzneimittel ohne Phenol registrieren.

Schlussfolgernd betrachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bakterienlysat-basierten Arzneimitteln für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen im Rahmen der Prophylaxe im Hinblick auf ihre zugelassenen Untergruppen der wiederkehrenden RTI als unverändert, vorausgesetzt, ihre Wirksamkeit und Sicherheit werden bis zum 1. Quartal 2026 mittels Durchführung von doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Phase-IV-Studien in dieser Indikation ausführlicher beschrieben und vorausgesetzt, die vereinbarten Änderungen der Produktinformation werden umgesetzt.

Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Bakterienlysat-basierte Arzneimittel für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen.
- Der CHMP berücksichtigte die Gesamtheit der Daten, die für Bakterienlysat-basierte Arzneimittel für die Anwendung bei Atemwegserkrankung eingereicht wurden. Dies beinhaltete die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen mündlicher Erklärungen eingereichten Antworten, die von einer Drittpartei eingereichten Informationen sowie die Ansichten der wissenschaftlichen Beratergruppe für Antiinfektiva.
- Der CHMP war der Auffassung, dass die Daten im Allgemeinen mit schwerwiegenden Einschränkungen behaftet sind und keine belastbare Evidenz für die Wirksamkeit der Arzneimittel in ihren zugelassenen Indikationen liefern. Begrenzte Daten liefern eine gewisse Evidenz für eine Wirksamkeit bei der Prophylaxe von wiederkehrenden Atemwegsinfektionen in unterschiedlichem Ausmaß, abhängig von den Arzneimitteln und den Altersgruppen. Allerdings

kann bezüglich der Wirksamkeit in dieser Indikation keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden.

- Der CHMP berücksichtigte den Mangel an Evidenz in den Behandlungsszenarien und war der Auffassung, dass der Behandlungs-Wortlaut die beabsichtigte klinische Anwendung für diese Indikation nicht widerspiegelte. Daher war der CHMP der Auffassung, dass die Behandlungsindikation nicht angemessen ist und zu entfernen ist.
- Der CHMP berücksichtigte darüber hinaus den Mangel an Evidenz aus klinischen Studien bei der Anwendung dieser Arzneimittel für die Prävention von Lungenentzündung, einer schweren Infektion, und war daher der Ansicht, dass diese Anwendung nicht empfohlen werden sollte.
- Der CHMP war der Auffassung, dass die überprüften Sicherheitsdaten mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Arzneimittel übereinstimmen.
- Daher war der CHMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bakterienlysat-basierten Arzneimitteln für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen im Prophylaxe-Szenario unverändert ist, vorausgesetzt, die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel werden mittels Durchführung (einer) geeigneter/n doppelblinder/n, multizentrischer/n, randomisierter/n klinischer/n Phase-IV-Studie(n) ausführlicher beschrieben.

Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

Der CHMP ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bakterienlysat-basierten Arzneimitteln für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen und der oben beschriebenen Bedingungen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Bakterienlysat-basierten Arzneimitteln für die Anwendung bei Atemwegserkrankungen.