

Anhang I

Verzeichnis der Bezeichnungen, der Darreichungsformen, der Stärken des Tierarzneimittels, der Tierarten und der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Tierart
Österreich	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Belgien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Tschechische Republik	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Dänemark	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Tierart
Frankreich	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Deutschland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Griechenland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Ungarn	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Tierart
Irland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Italien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Polen	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Portugal	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Tierart
Slowakische Republik	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Spanien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Niederlande	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten
Vereinigtes Königreich	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	Leukotoxoid von <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotyp A Serotyp A1, inaktivierte zellfreie Suspension, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> Bailie- Stamm, inaktiviert	Emulsion zur Injektion	Rinder ab 2 Monaten

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für
die Aussetzung der Genehmigung(en) für das
Inverkehrbringen**

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON HIPRABOVIS PNEUMOS-EMULSION ZUR INJEKTION FÜR RINDER UND ZUGEHÖRIGEN BEZEICHNUNGEN

1. Einleitung

HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder ist ein inaktivierter Impfstoff zur Verringerung von klinischen Symptomen und Lungenläsionen, die bei Kälbern ab einem Alter von 2 Monaten durch *Mannheimia haemolytica* Serotyp A1 und *Histophilus somni* hervorgerufen werden.

Seit Oktober 2010 stieg die Zahl der Berichte über Anaphylaxie-ähnliche Ereignisse mit zum Teil tödlichem Verlauf von 12 auf 24 an; dies betraf insbesondere vier der 16 Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), in denen das Tierarzneimittel zugelassen ist. Diese Berichte ließen Bedenken über einen möglichen Zusammenhang mit der Anwendung von HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder aufkommen. Im Folgenden wird für diese unerwünschten Ereignisse die Bezeichnung „Anaphylaxie-artig“ verwendet, obwohl aus den Meldungen nicht eindeutig hervorging, ob es sich um „echte“ anaphylaktische Reaktionen handelte oder um ähnliche klinische Symptome aufgrund anaphylaktoider oder Endotoxin-bedingter Reaktionen. Die größte Zahl unerwünschter Ereignisse wurde aus Frankreich gemeldet. Nach der Ersteinführung in Frankreich im Jahr 2009 wurde für die Häufigkeit gemeldeter unerwünschter Ereignisse im Verhältnis zur Menge des verkauften Tierarzneimittels ein Wert von 1 betroffenen Tier auf etwa 860 behandelte Tiere ermittelt (neun Meldungen über unerwünschte Ereignisse, von denen 69 Tiere betroffen waren; 18 davon starben). Nach Untersuchung der unerwünschten Ereignisse gelangte die zuständige französische Behörde zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel negativ ist, und setzte als Vorsichtsmaßnahme die Genehmigung für das Inverkehrbringen in Frankreich zeitweilig aus, bis die Ursache der unerwünschten Ereignisse ermittelt und Abhilfemaßnahmen ergriffen werden könnten.

Im März 2011 stellte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Verkauf des Tierarzneimittels freiwillig ein, zunächst in Frankreich und anschließend in allen anderen betroffenen EU-Mitgliedstaaten. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Spanien und Italien wurden durch die zuständigen nationalen Behörden am 11. bzw. 20. April 2011 ausgesetzt.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Unerwünschte Ereignisse im Sinne von Anaphylaxie-artigen Reaktionen mit zum Teil tödlichem Verlauf wurden in vier EU-Mitgliedstaaten gemeldet. In den übrigen 12 betroffenen Mitgliedstaaten gingen dagegen bisher keine Meldungen über unerwünschte Ereignisse ein. Die Zahl der Ereignismeldungen ist in den einzelnen Mitgliedstaaten unterschiedlich hoch und scheint nicht unmittelbar mit der Menge des verkauften Arzneimittels zusammenzuhängen. Die Meldungen über Anaphylaxie-artige unerwünschte Ereignisse stammen zum größten Teil aus drei der 16 Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen ist: Belgien, Frankreich und Italien. Daneben wurden in Spanien, wo etwa die Hälfte der gesamten EU-weiten Verkäufe des Arzneimittels zu verzeichnen ist, bisher zwei unerwünschte Ereignisse beobachtet. In Frankreich wurde die Inzidenz Anaphylaxie-artiger Ereignisse auf 0,177 % (d. h. 1 betroffenes Tier je 560 behandelte Tiere) geschätzt. Die Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse in der EU zwischen dem 1. April 2010 und dem 28. Februar 2011 wurde auf etwa 0,048 % geschätzt („selten“), die Inzidenz der Todesfälle auf etwa 0,0087 % („sehr selten“).

Nach Auffassung des Ausschusses für Tierarzneimittel (CVMP) zeigen die Pharmakovigilanzdaten (Meldungen über unerwünschte Ereignisse), dass die Häufigkeit der gemeldeten Anaphylaxie-artigen Reaktionen innerhalb der EU unterschiedlich ist. Der Ausschuss prüfte die mögliche Rolle weiterer Einflussfaktoren im Zusammenhang mit den berichteten unerwünschten Ereignissen, wie u. a. Qualität (Charge), Tiere (z. B. rassen- und altersabhängige Empfindlichkeit), Wechselwirkungen und/oder geographische Faktoren. Ein möglicher Zusammenhang zwischen den gemeldeten unerwünschten Ereignissen und möglichen Endotoxinwirkungen durch das Tierarzneimittel wurde ebenfalls in Betracht gezogen. Aus den untersuchten Daten konnten jedoch keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu diesen Hypothesen gezogen werden. Nach Auswertung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten gelangte man zu der Auffassung, dass die Informationen nicht ausreichen um festzustellen, welcher Mechanismus den Anaphylaxie-artigen Ereignissen nach Gabe von HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder zugrunde liegt oder welche Faktoren potenziell zu diesen Ereignissen beitragen können.

Der Ausschuss prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützten laufenden und geplanten Studien zur Klärung des potenziellen Zusammenhangs zwischen HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder und unerwünschten Anaphylaxie-artigen Ereignissen. In einer klinischen Studie wurde untersucht, ob Impfstoffe gegen das bovine Respiratorische Synzytial-Virus möglicherweise als prädisponierender Faktor für die unerwünschten Ereignisse nach Anwendung von HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder infrage kommen. Man gelangte dabei zu der Ansicht, dass die Bedingungen, unter denen die Studie durchgeführt worden war, und die begrenzte Zahl der einbezogenen Tiere nicht ausreichten, um eine eindeutige Erklärung für den in der Praxis beobachteten Anstieg Anaphylaxie-artiger Ereignisse zu finden oder Maßnahmen zur Verringerung des Risikos für derartige Ereignisse empfehlen zu können. Eine zweite Studie zur Untersuchung der möglichen prädisponierenden Rolle von Impfstoffen gegen das bovine Respiratorische Synzytial-Virus war noch im Gange; die Ergebnisse werden bis Ende Juli 2011 erwartet. Nach Auffassung des CVMP legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen so viel Gewicht auf die Klärung der möglichen Rolle von Infektionen oder Impfungen mit dem bovinen Respiratorischen Synzytial-Virus, dass andere potenzielle Risikofaktoren, die zu den unerwünschten Ereignissen beitragen könnten, darüber zu kurz kamen. Es wurde die Empfehlung ausgesprochen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sämtlichen potenziellen Einflussfaktoren in Studien nachgehen sollte.

Der Ausschuss prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos für Anaphylaxie-artige Ereignisse nach Anwendung des Tierarzneimittels. Da die Ursache für die beobachteten unerwünschten Ereignisse zurzeit nicht genau bekannt ist, wurden die vorgeschlagenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) und der Dokumentation zu dem Tierarzneimittel insgesamt nicht als ausreichend erachtet, um das Risiko von Anaphylaxie-artigen Ereignissen nach Gabe von HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder unter den zugelassenen Anwendungsbedingungen zu minimieren. Zwar war man der Auffassung, dass es künftig durchaus sinnvoll wäre, den Text der SPC so zu überarbeiten, dass die Häufigkeit und Schwere der gemeldeten unerwünschten Ereignissen genauer wiedergegeben werden, doch wurde eine solche Änderung nicht als ausreichende Maßnahme gegen das Problem der Anaphylaxie-artigen Ereignisse angesehen. Es wurde zur Kenntnis genommen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Verkauf des Tierarzneimittels in allen betroffenen EU-Mitgliedstaaten, in denen es zugelassen ist, seit März 2011 freiwillig eingestellt hat.

Selbst unter Berücksichtigung der Pharmakovigilanzdaten anhaftenden Limitationen sowie des beschränkten Umfangs der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführten klinischen Studie gelangte der CVMP nach Auswertung der verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass die o. g. Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen den beobachteten Anaphylaxie-artigen Ereignissen

und der Verabreichung von HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder nahelegen. Der zugrunde liegende Mechanismus sowie potenzielle die Ereignisse begünstigende Faktoren müssen noch geklärt werden. Zurzeit wird hierzu eine Laborstudie durchgeführt, jedoch werden noch weitere Untersuchungen erforderlich sein, um die Ursache(n) der gemeldeten Anaphylaxie-artigen Ereignisse zu ermitteln.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder ist derzeit der einzige in der EU zugelassene Impfstoff, der als wirksame Bestandteile die Kombination aus *Mannheimia haemolytica* und *Histophilus somni* enthält, und vergrößert somit das Spektrum der verfügbaren Impfoptionen. Es ist zu erwarten, dass die Impfung Gesundheit und Wohlbefinden des Viehbestands fördert, indem sie die klinischen Symptome und Lungenläsionen reduziert, die bei Rindern durch *Mannheimia haemolytica* Serotyp A1 und *Histophilus somni* verursacht werden können. Obwohl die Förderung von Gesundheit und Wohlbefinden der Tiere sowie die wirtschaftlichen Vorteile einer Impfung gegen bovine Atemwegserkrankungen anzuerkennen sind, ist HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder doch keine unbedingt notwendige Impfung für Rinder. Zur Bekämpfung der durch *Mannheimia haemolytica* und *Histophilus somni* verursachten Erkrankungen stehen auf dem EU-Markt wirksame alternative Therapie- und Behandlungsmethoden zur Verfügung.

Das Hauptrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung des Tierarzneimittels stellen Anaphylaxie-artige Ereignisse mit zum Teil tödlichem Verlauf bei den behandelten Tieren dar. In Frankreich wurde die Inzidenz Anaphylaxie-artiger Ereignisse auf 0,177 % (d. h. 1 betroffenes Tier je 560 behandelte Tiere) geschätzt. Die Gesamtinzidenz der gemeldeten unerwünschten Ereignisse nach Anwendung des Arzneimittels in der EU zwischen dem 1. April 2010 und dem 28. Februar 2011 wurde auf etwa 0,048 % geschätzt („selten“), die Inzidenz der Todesfälle auf etwa 0,0087 % („sehr selten“). Die Zahl der nach Anwendung des Arzneimittels gemeldeten Anaphylaxie-artigen Ereignisse stieg seit Oktober 2010 in Belgien, Frankreich und Italien gegenüber den anderen betroffenen Mitgliedstaaten deutlich an. Aus den seit der Zulassung erhobenen Sicherheitsdaten ergeben sich keine Hinweise, dass das Arzneimittel ein Risiko für Anwender, Verbraucher oder die Umwelt darstellt.

Die ausgewerteten Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen der Impfung mit HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder und dem – in letzter Zeit in einigen EU-Mitgliedstaaten zunehmenden – Auftreten Anaphylaxie-artiger Ereignisse. Der den beobachteten Ereignissen zugrunde liegende Mechanismus sowie die möglichen begünstigenden Faktoren sind bisher unbekannt und werden derzeit in Studien untersucht. Da die Ursache(n) noch nicht identifiziert wurde(n), konnten geeignete Abhilfemaßnahmen zur Minimierung des Risikos solcher unerwünschter Ereignisse nicht ermittelt werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat den Verkauf des Arzneimittels in der EU vorsichtshalber eingestellt.

Da zurzeit keine Abhilfemaßnahmen ergriffen werden können, ist nicht auszuschließen, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die in einigen Mitgliedstaaten gemeldet wurden, auch in anderen Ländern auftreten könnten, die bisher nicht betroffen waren. Die potenziellen Risiken derartiger Ereignisse wurden im Vergleich zu dem Nutzen, den das Tierarzneimittel bietet, als nicht akzeptabel erachtet. Der CVMP gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels unter den zugelassenen Anwendungsbedingungen insgesamt negativ ist.

Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die Meldungen Anaphylaxie-artiger unerwünschter Ereignisse mit zum Teil tödlichem Verlauf nach Anwendung von HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder deuten auf einen Zusammenhang mit dem Arzneimittel hin;
- Die Ursache der beobachteten unerwünschten Ereignisse ist noch nicht bekannt; folglich konnten keine spezifischen Maßnahmen empfohlen werden, um zu gewährleisten, dass das Arzneimittel unter den zugelassenen Anwendungsbedingungen nicht mit einem inakzeptablen Risiko für Anaphylaxie-artige Ereignisse mit zum Teil tödlichem Verlauf verbunden ist;
- Der CVMP gelangte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für HIPRABOVIS PNEUMOS-Emulsion zur Injektion für Rinder unter den zugelassenen Anwendungsbedingungen negativ ist ;

empfiehlt der CVMP gemäß Artikel 83 Absatz 1 Buchstabe a der Richtlinie 2001/82/EG die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I des CVMP-Gutachtens genannten Tierarzneimittel.

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung

Die zuständigen nationalen Behörden stellen, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, sicher, dass die folgenden Bedingungen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird Art und Merkmale der beobachteten unerwünschten Ereignisse untersuchen, potenzielle Einflussfaktoren untersuchen, die die beobachteten regionalen Unterschiede bezüglich der unerwünschten Ereignisse erklären können, und geeignete Maßnahmen vorschlagen, die das Risiko des Auftretens derartiger unerwünschter Ereignisse verringern, sodass für das Tierarzneimittel bei Anwendung gemäß den Empfehlungen der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgezeigt werden kann.