

II. melléklet

Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések, valamint a termékek forgalmazása és alkalmazása felfüggesztésének indokolása

Tudományos következtetések

A buflomedilt tartalmazó gyógyszerkészítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A buflomedil egy vazóaktív és véráramlást serkentő tulajdonságokkal bíró, α_1 -, α_2 -adrenolitikus szer, amely javítja a mikrokeringésben a vér áramlását, valamint a szövetek oxigenizációját. A buflomedilt tartalmazó gyógyszereket nemzeti eljárásokon keresztül 12 uniós országban engedélyezték és forgalmazzák, és először 1974-ben, Franciaországban kaptak engedélyt. A buflomedil Franciaországban jelenleg a „szimptomatikus perifériás artériás elzáródásos betegség (II. stádiumú PAOD) tüneteinek” kezelésére van jóváhagyva. A jóváhagyott legnagyobb napi adag normál vesefunkciójú betegek esetében 600 mg, vesekárosodásban szenvedő betegek esetében 300 mg. A buflomedil ilyen feltételek melletti használata rendes felhasználási feltételek mellettinek minősül.

Franciaország korábban két, farmakovigilancia és toxikovigilancia vizsgálatot végzett azt követően, hogy a buflomedil alkalmazásával összefüggésben idegrendszeri és a szívet érintő, súlyos nemkívánatos eseményekről érkeztek jelentések. Az ezekben a vizsgálatokban jelentett idegrendszeri, súlyos nemkívánatos események főként görcsök, myoclonus és status epilepticus formájában jelentkeztek, míg a szívet érintő, súlyos nemkívánatos események főként a következők voltak: tachycardia, alacsony vérnyomás, kamrai ritmuszavarok és szívmegállás. E vizsgálatokat követően Franciaország több nemzeti szabályozó intézkedést hozott a buflomedillel összefüggő, nemkívánatos események kockázatának minimálisra csökkentése érdekében. 2010. decemberében Franciaországban elvégezték a buflomedil előny-kockázat profiljának további értékelését, amely után a francia nemzeti illetékes hatóság felfüggesztette a buflomedilt tartalmazó termékek összes franciaországi forgalomba hozatali engedélyét. Ennek eredményeképp automatikusan eljárás indult a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikke szerint. Az eljárás a CHMP 2011. februári ülésén vette kezdetét.

A biztonságosságra vonatkozó megbeszélés

A CHMP figyelembe vette a buflomedil kezeléssel összefüggő, spontán jelentések elemzésére vonatkozó, franciaországi Eudravigilance adatok áttekintését azon esetek beazonosítása érdekében, ahol a szívvel és az idegrendszerrel kapcsolatos reakciók normál terápiás dózisok (vagyis napi legfeljebb 600 mg, szájon át alkalmazott, tablettá gyógyszerforma) mellett jelentkeztek. A CHMP figyelembe vette továbbá az Egyedi gyógyszerbiztonsági jelentések (ICSR) adatbázisnak a forgalomba hozatali engedély jogosultja által készített áttekintését, a rendes felhasználási feltételek mellett jelentkező, kardiológiai és neurológiai, nemkívánatos esetek, vagyis a következők beazonosítása érdekében: a dózis nem haladta meg a napi 600 mg-os maximális dózist, a véletlen túladagolásos esetek, illetve az ismert vesekárosodásban szenvedő, dózismódosítást igénylő betegek esetei. A CHMP megvizsgálta továbbá a buflomedillel kapcsolatban rendelkezésre álló összes, egyedi gyógyszerbiztonsági adat a forgalomba hozatali engedély jogosultja által, az Abbott Laboratories globális biztonsági adatbázisa és az Amdipharm biztonsági adatbázisa, a publikált (nemzetközi) szakirodalom és számos egyéb forrás, például a toxikológiai/mérgezési ellenőrző központok és a szabályozó hatóságok alapján készített áttekintését.

Súlyos, szív-érrendszeri, illetve neurológiai nemkívánatos események rendes felhasználási feltételek mellett

Az EudraVigilance áttekintés a buflomedillel összefüggésben 74 nemkívánatos eseményt azonosított be, amelyből összesen 35 eset volt szív-érrendszeri, 39 pedig neurológiai nemkívánatos esemény. Ezekből összesen 12 olyan esetet azonosítottak, ahol a betegeket a buflomedil legnagyobb terápiás dózisa (vagyis napi legfeljebb 600 mg) által határolt tartományon belüli dózissal kezelték. Ebből 6 szív-érrendszeri, illetve 6 neurológiai, súlyos nemkívánatos esemény volt. Bár e 12 esetet egyéb klinikai állapotok és egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek bonyolították, a CHMP megítélése szerint megerősítették a súlyos nemkívánatos események a buflomedil használatával rendes felhasználási feltételek mellett összefüggő kockázatát.

Az ICSR adatbázis a forgalomba hozatali engedély jogosultja általi áttekintése 33 olyan esetet azonosított be, amelyben a 600 mg-os legnagyobb napi dózist alkalmazták. Ezek között összesen 21 neurológiai nemkívánatos eseményt találtak. Egy betegnél görcsök jelentkeztek, miután a napi kétszer két tablettá helyett egyszerre két darab, 300 mg-os tablettát vett be. A CHMP véleménye szerint ezen adatok a buflomedillel a szűk terápiás tartomány miatt összefüggő kockázatot jelzik. Ezen kívül, 32 kardiológiai nemkívánatos eseményt azonosítottak; a leggyakoribb reakciók a következők voltak: tachycardia, magas vérnyomás, hőhullámok, alacsony vérnyomás.

Súlyos, szív-érrendszeri, illetve neurológiai nemkívánatos események idős, valamint vesekárosodásban szenvedő betegek esetében

Az ICSR adatbázis a forgalomba hozatali engedély jogosultja általi áttekintése 5 olyan, ismert dózisu esetet azonosított be, amely dózismódosítást igénylő, idős beteg esetében fordult elő. A jelentett gyógyszer-mellékhatások főként súlyos, neurológiai, valamint szív-érrendszeri gyógyszer-mellékhatásokkal álltak összefüggésben. Ezen az 5 eseten kívül további két, csökkent vesefunkcióval összefüggő esetet azonosítottak be; itt a dózis ismeretlen volt. Ezen felül a buflomedilrel kapcsolatban rendelkezésre álló összes, egyedi gyógyszerbiztonsági adat áttekintése során 28 túladagolási esetet találtak az idős (65 év feletti) betegek körében. Az esetek 70%-ában a betegeknek beadott buflomedil adag a fennálló veseelégtelenség miatt nem volt megfelelő. A CHMP figyelembe vette az 1998-2004-es, illetve a 2006-2009-es időszakokat lefedő, két, francia farmakovigilancia vizsgálatot is. Ezek egyenként 188, illetve 26 olyan betegről számoltak be, akik esetében nemkívánatos esemény jelentkezett. Az átlagéletkor 70,2 illetve 71,6 év volt.

A buflomedil oldatos injekciós gyógyszerformáinak biztonságossága

A CHMP ezen kívül külön értékelést végzett a buflomedil parenterális gyógyszerformáinak biztonságosságára vonatkozóan; e gyógyszerformákat kórházi környezetben, az alsó végtagok súlyos, krónikus iszkémiájának kezelésében alkalmazzák. A CHMP tudomásul vette, hogy a 24, jelentett eset (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának adatbázisa szerinti, összes, nemkívánatos gyógyszerhatás körülbelül 5%-ának) nagy része (24-ből 13) véletlen túladagolás volt. A jelentett esetek iatrogén jellegének tudomásul vétele mellett a CHMP úgy gondolta, hogy a hivatkozott esetek alátámasztják a buflomedil szív-érrendszeri, valamint neurológiai kockázatait, mivel nemkívánatos események jelentkeztek a napi adag kétszeresében részesülő betegek esetében, ami arra utal, hogy a kockázatok viszonylag kismértékű túladagolás mellett is fennállnak. A jóváhagyott indikáció szerint a buflomedil injekciós gyógyszerformája a PAOD kezelés megkezdésekor használatos, és szájon át alkalmazott kezelésre való áttérés követi. Tehát, a buflomedil rendes felhasználási feltételek mellett kockázat-előny profiljának meghatározásakor a CHMP a szájon át alkalmazott gyógyszerformákra való átállást feltételezett, ezért úgy ítélte meg, hogy a buflomedil injekció kockázat-előny profilját a buflomedil kockázat-előny profiljára vonatkozó, általános megbeszélés részeként kell figyelembe venni.

A biztonságosságra vonatkozó, átfogó következtetések

Összefoglalva a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a buflomedil alkalmazása számos súlyos, kardiológiai (főként tachycardia, alacsony vérnyomás, kamrai ritmuszavarok és szívmegeállás), illetve neurológiai (főként görcsök, myoclonus és status epilepticus) jellegű, nemkívánatos eseménnyel hozható összefüggésbe, amelyek rendes felhasználási feltételek mellett jelentkeznek, különösen az idősebb betegek körében, akik a betegpopuláció túlnyomó részét teszik ki a jóváhagyott indikáció tekintetében. A kockázatok problémáját bonyolítja, hogy a buflomedil egy szűk terápiás indexű szer, illetve az, hogy a buflomedil kezelés a vesefunkció függvényében dózismódosítást tesz szükségessé. A nem megfelelő dózismódosítás súlyos és életveszélyes toxicitással jár. Ez különösen fontos, mivel a perifériás érbetegségben szenvedő betegek esetében eleve gyakran alakul ki csökkent veseműködés a betegség természetéből fakadóan.

Kockázatminimalizáló intézkedések

Az európai Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentéssel (PSUR) kapcsolatos értékelés és a 2010. januárjában a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett előny-kockázat értékelést követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja bizonyos intézkedéseket javasolt a beazonosított aggyalok leküzdése érdekében. EU-szerte számos, korábban törzskönyvezett indikációt töröltek, így a javallat a *(2. stádiumú) krónikus perifériás érbetegség tüneti kezelésére (időszakos sántítás; claudicatio intermittens)* korlátozódott, összhangban a francia alkalmazási előírással. Bevezették továbbá a vesefunkció figyelembe vételének szükségességét. A CHMP elismerte, hogy az alkalmazási előírás európai egységesítése tekintetében egyes országokban még folyamatban vannak változtatások, de megjegyezte, hogy az Amdipharm által 2010. májusában javasolt kockázatkezelési terv nagyjából egyenértékű a Franciaországban már bevezetett kockázatkezelési tervvel. A CHMP figyelembe vette a farmakovigilancia és toxikovigilancia adatokat is, amelyek a buflomedil biztonságossági profilja tekintetében a kockázatkezelési terv 2006-os, franciaországi bevezetése ellenére sem mutattak javulást; sőt, az előző időszakhoz képest a visszaélések kétszeres növekedését figyelték meg. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a javasolt kockázatminimalizáló intézkedések és a Franciaországban bevezetett kockázatkezelési terv hasonlósága miatt megállapítható a javasolt kockázatminimalizáló intézkedések hatékonysága, annak ellenére, hogy a tagállamok tekintetében nem teljes körű a bevezetés, és az intézkedések

nem megfelelőek a buflomedillel összefüggő, nemkívánatos események kialakulásának megelőzésére.

Thalès megfigyeléses gyógyszerhasználati vizsgálat

A CHMP figyelembe vette a Thalès megfigyeléses gyógyszerhasználati vizsgálat eredményeit is, amelyet 300 000 beteg bevonásával, a Franciaországban bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések a gyógyszerfelírási mintára gyakorolt hatásának felmérése céljából végeztek. A vizsgálat a 2006-os francia értékelés előtti 6 hónapos referencia időszakot és az annak eredményeként kidolgozott kockázatminimalizáló intézkedések bevezetését, valamint az egészségügyi szakembereknek szánt közlemény kiadását követő, két, 6 hónapos értékelési időszakot vetette össze. A vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a veseelégtelenségben szenvedő betegek körülbelül 30%-a még mindig túl nagy dózist kapott, bár azt is megjegyezték, hogy az egészségügyi szakembereknek szánt közlemény kiadását megelőzően ez az arány 75% volt. A CHMP véleménye szerint a csökkenés ellenére a kockázatnak kitett betegek aránya elfogadhatatlanul magas maradt. Ezen felül a CHMP aggodalommal tapasztalta, hogy az alkalmazási előírásban foglaltak ellenére, a vesefunkció kezdeti felmérését csak a betegek 20%-ának, a kreatinin-clearance mérését pedig a betegek mindössze 17%-ának esetében végezték el. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a bevezetett intézkedések hatása igen gyenge, és a javasolt intézkedések várható hatása elégtelen lesz a buflomedillel összefüggésben tapasztalt kockázatok megfelelő leküzdéséhez.

A 2011. júliusában szóban kifejtett magyarázatot követően a forgalomba hozatali engedély jogosultját arra kérték, hogy tegyen javaslatot további kockázatminimalizáló intézkedésekre, és amennyiben lehetséges, szűkítse le a populációt. A CHMP tudomásul vette az alkalmazási előírás további, javasolt módosításait, amelyek a populációt a PAOD indikáció további szűkítésével tovább csökkentik, és úgy módosítják a súlyos veseműködési zavarra vonatkozó ellenjavallat megfogalmazását, hogy az javítsa az előírás betartását veseelégtelenség esetén. A CHMP figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a kiszerezés méretének csökkentésére vonatkozó, a szándékos túladagolás következményeinek minimalizálását célzó javaslatát is. A CHMP figyelembe vette, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem tett javaslatot a 300 mg tablettá gyógyszerforma visszavonására. A CHMP véleménye szerint a buflomedilnek szentelt honlapra tett javaslat valószínűleg nem javítaná jelentős mértékben a készítményt felírók tudatosságát, mivel a Franciaországban eddig alkalmazott kommunikációs eszközök is elégtelennek bizonyultak a javallatok betartásának és a veseműködés ellenőrzésének javítására. A további, javasolt farmakovigilancia tevékenységekre vonatkozóan a CHMP azon a véleményen volt, hogy a jelzés felismerése többé nem prioritás, mivel a buflomedillel összefüggő kockázatok már be vannak azonosítva és meg vannak erősítve. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt összes kockázatminimalizáló intézkedés értékelését követően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a buflomedillel összefüggő, főként a vesekárosodásban szenvedő és az idősebb betegek körében jelentkező magas kockázat miatt, nincs olyan intézkedés, amely a buflomedillel összefüggő kockázatot elfogadható szintűre csökkenthetné.

A biztonságosságra és a kockázatminimalizáló intézkedésekre vonatkozó, átfogó összegzés

A biztonságosságra vonatkozóan a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a buflomedil alkalmazása számos súlyos, kardiológiai (főként tachycardia, alacsony vérnyomás, kamrai ritmuszavarok és szív-megállás), illetve neurológiai (főként görcsök, myoclonus és status epilepticus) jellegű, nemkívánatos eseménnyel hozható összefüggésbe, amelyek rendes felhasználási feltételek mellett jelentkeznek, különösen az idősebb betegek körében, akik a betegpopuláció túlnyomó részét teszik ki a jóváhagyott indikáció tekintetében. A kockázatok problémáját bonyolítja, hogy a buflomedil egy szűk terápiás indexű szer, illetve az, hogy a buflomedil kezelés a vesefunkció függvényében dózismódosítást tesz szükségessé. A nem megfelelő dózismódosítás súlyos és életveszélyes toxicitással jár. Ez különösen fontos, mivel a perifériás érbetegségben szenvedő betegek esetében eleve gyakran alakul ki csökkent veseműködés a betegség természetéből fakadóan.

A kockázatminimalizáló intézkedések tekintetében a CHMP figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatait, de véleménye szerint azok sem a rendes felhasználási feltételek mellett jelentkező, súlyos, szívet érintő és neurológiai, nem kívánatos események megelőzésére, sem a véletlen túladagolás és a vesefunkció-monitorozás elmaradásának a buflomedil használatával összefüggő, jól beazonosított kockázatok elfogadható szintűre csökkentéséhez nem elegendőek. A CHMP megjegyezte, hogy a francia tapasztalatok alapján (beleértve a Thalès vizsgálat, valamint a Bruhat és munkatársai által közölt publikáció eredményeit is), továbbra is fennáll az ajánlott dózistól való eltérés, a csökkent vesefunkciójú betegek dóziskimódosításának,

illetve a vesefunkció monitorozásának elmaradása, ami súlyos, nemkívánatos eseményekkel jár; ez pedig elfogadhatatlan egy olyan készítmény esetében, amellyel kapcsolatban az előnyök az alsó végtag perifériás érbetegség javallat esetében tapasztalt, mérsékelt hatásosságra korlátozódnak. Mivel a jelen 107. cikk szerinti eljárás keretében javasolt kockázatkezelési terv egyenértékű a 2006-ban bevezetett francia kockázatkezelési tervvel, a CHMP úgy vélte, hogy annak ellenére, hogy nem minden tagállam vezette be a javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket, lehetséges azok hatásosságáról véleményt alkotni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések értékelését követően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a buflomedilrel különösen az előrehaladott érbetegségben és/vagy diabéteszben és metabolikus szindrómában szenvedő, a beszűkült vesefunkciójú, illetve az idősebb betegek esetében összefüggő magas kockázat miatt lehetetlen olyan intézkedést beazonosítani, amely megfelelően, elfogadható szintre csökkentené a buflomedilrel összefüggő kockázatokat.

A hatásosságra vonatkozó megbeszélés

A CHMP figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott hatásossági adatokat, beleértve a viszonylag friss, széleskörű, placebo-kontrollos LIMB (Limbs International Medicinal Buflomedil) vizsgálatot is. A LIMB vizsgálat tekintetében az eredmények a tünetek (a PAOD tüneteinek rosszabbodása, amputációk) csökkenő tendenciájára utaltak, ugyanakkor a szív-érrendszeri események (MI, stroke, CV halálozás) növekedést mutattak. A CHMP azonban úgy ítélte meg, hogy az elemzés nem mutatott ki statisztikai szignifikanciát, ezért az eredmények alapján nem vonható le a kombinált elsődleges végpont szignifikáns csökkenése a placebohoz képest. Összességében a CHMP a benyújtott klinikai adatokat a buflomedil hatásosságának alátámasztására korlátozottan ítélte. Következésképpen, bár a kezdeti forgalomba hozatali engedély megadása óta a hatásosság lényegében változatlan maradt, a CHMP véleménye az volt, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok nem támasztják alá a buflomedil szív-érrendszeri eseményekkel és járástávolsággal kapcsolatos, klinikai hatásosságát.

Általános előny-kockázat értékelés

A biztonságosságra vonatkozóan a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a buflomedil alkalmazása számos súlyos, kardiológiai (főként tachycardia, alacsony vérnyomás, kamrai ritmuszavarok és szívmegeállás), illetve neurológiai (főként görcsök, myoclonus és status epilepticus) jellegű, nemkívánatos eseménnyel hozható összefüggésbe, amelyek rendes felhasználási feltételek mellett jelentkeznek, különösen az idősebb betegek körében, akik a betegpopuláció túlnyomó részét teszik ki a jóváhagyott indikáció tekintetében. A kockázatok problémáját bonyolítja, hogy a buflomedil egy szűk terápiás indexű szer, illetve az, hogy a buflomedil kezelés a vesefunkció függvényében dózismódosítást tesz szükségessé. A nem megfelelő dózismódosítás súlyos és életveszélyes toxicitással jár. Ez különösen fontos, mivel a perifériás érbetegségben szenvedő betegek esetében eleve gyakran alakul ki csökkent veseműködés a betegség természetéből fakadóan. Ismét hangsúlyozták az ilyen betegek vesefunkciójának gyors romlására vonatkozó aggodalmakat, ami rendszeres és gyakori monitorozást tesz szükségessé.

A CHMP értékelte a Franciaországban korábban már bevezetett és főként az alkalmazási előírás és a kommunikáció módosításából álló kockázatminimalizáló intézkedések hatását, illetve tudomásul vette az intézkedések a más tagállamokra való kiterjesztésére vonatkozó javaslatot. Mindemellett a CHMP véleménye szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizálási eljárások valószínűleg nem képesek a buflomedil használatával összefüggő, súlyos, szív- és neurológiai nemkívánatos eseményeket klinikailag elfogadható szintre csökkenteni.

A CHMP tudomásul vette továbbá a buflomedil a közelmúltban végzett klinikai vizsgálatokban kimutatott, korlátozott klinikai hatásosságára vonatkozó bizonyítékot.

Összefoglalva, a buflomedilt tartalmazó gyógyszerkészítmények használatával összefüggő, rendes felhasználási feltételek mellett jelentkező, súlyos, nemkívánatos, szív- és neurológiai nemkívánatos eseményeket, a buflomedil használatával összefüggő kockázatokat nem ellensúlyozó, korlátozott klinikai hatásosságra vonatkozó bizonyítékot, valamint a kockázatminimalizáló intézkedések eredményességére vonatkozó, megalapozott aggodalmakat figyelembe véve, a CHMP véleménye szerint a buflomedilt tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja rendes felhasználási feltételek mellett nem kedvező.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- a bizottság mérlegelte, hogy jelentős számú súlyos, szívet érintő és neurológiai nemkívánatos eseményt jelentettek a buflomedil rendes felhasználási feltételekkel való alkalmazása mellett, különösen idős betegek esetében;
- a bizottság véleménye szerint ebben az összefüggésben a buflomedil szűk terápiás indexe komoly aggályt jelent, mivel a perifériás érbetegségben szenvedő, buflomedillel kezelt betegeknél állapotuk jellegénél fogva eleve valószínű a csökkent vesefunkció kialakulása;
- a bizottság aggodalmát fejezte ki a perifériás érbetegségben szenvedők vesefunkciójának gyors romlása miatt, ami rendszeres és gyakori monitorozást tesz szükségessé;
- a bizottság úgy ítélte meg, hogy a publikált szakirodalom és az egyes tagállamokban már bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések hatásának értékelése alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések nem képesek arra, hogy a súlyos, nemkívánatos események kockázatát megfelelő módon a klinikailag elfogadható szintre csökkentsék;
- a bizottság úgy ítélte meg, hogy a buflomedilt tartalmazó gyógyszerkészítmények csupán korlátozott klinikai hatékonyságot mutattak a krónikus perifériás érbetegség tüneti kezelésében;
- a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve a buflomedilt tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazásával összefüggő súlyos, szívet érintő és neurológiai nemkívánatos esemény kockázata a krónikus perifériás érbetegség tüneti kezelése esetén rendes felhasználási feltételek mellett meghaladja a kapcsolódó, korlátozott előnyöket.
- A bizottság ezért úgy ítélte meg, hogy a buflomedilt tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja rendes felhasználási feltételek esetén nem kedvező.

Következésképpn a CHMP az I. mellékletben felsorolt, buflomedilt tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolta az Európai Bizottságnak az EU valamennyi érintett tagállamában. A jelen vélemény módosítja az átmeneti intézkedésekről 2011. július 4-én elfogadott véleményt.

A felfüggesztés megszüntetéséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek meggyőző bizonyítékot szolgáltatni azon populáció beazonosítására, amely esetében a buflomedillel összefüggő előnyök egyértelműen meghaladják a beazonosított kockázatokat (lásd III. melléklet).