

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen of schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen, voor zover van toepassing, afhankelijk van de goedgekeurde indicaties voor elk middel

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die nicergoline bevatten (zie bijlage I)

Op 18 januari 2012 heeft Frankrijk een verwijzingsprocedure in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor de volgende geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten: dihydro-ergocryptine/cafeïne, dihydro-ergocristine, dihydro-ergotamine, dihydro-ergotoxine en nicergoline. Na een in 2011 uitgevoerd nationaal geneesmiddelenbewakingsonderzoek werden in nieuwe spontane meldingen verband houdend met enkele van deze middelen ernstige gevallen van fibrose en ergotisme geïdentificeerd en was Frankrijk van oordeel dat het beperkte bewijsmateriaal van de werkzaamheid niet opwoog tegen dit veiligheidsrisico. Het CHMP werd daarom verzocht om advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten, moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken voor de hieronder genoemde indicaties:

- Symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen)
- Aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II)
- Aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud
- Aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong
- Acute retinopathieën van vasculaire oorsprong
- Profylaxe van migraine
- Orthostatische hypotensie
- Symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie

Nicergoline is een semisynthetisch ergolinederivaat dat de volgende werking lijkt te hebben: (i) als α 1-adrenerge receptorantagonist veroorzaakt het vasodilatatie en bevordert het de arteriële doorbloeding; (ii) het versterkt de werking van cholinergische en catecholaminergische neurotransmitters; (iii) het remt bloedplaatjesaggregatie; (iv) het bevordert de metabolische activiteit, wat leidt tot een betere benutting van zuurstof en glucose; en (v) het heeft neurotrofische en antioxiderende eigenschappen.

Van de goedgekeurde indicaties van de geneesmiddelen die nicergoline bevatten, vallen de volgende middelen binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure en zijn in ten minste één lidstaat goedgekeurd (de specifieke formulering van de indicatie kan van middel tot middel verschillen):

- Symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen)
- Aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II)
- Aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud
- Aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong
- Acute retinopathieën van vasculaire oorsprong
- Profylaxe van migraine

Dementie en met dementie samenhangende indicaties zijn uitgesloten van het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure.

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen (MAH's) overlegden alle beschikbare werkzaamheidsgegevens van klinische proeven en observationele onderzoeken, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend. De MAH's overlegden ook hun eigen overzichten en kritische samenvattingen van alle spontane meldingen van fibrotische reacties (cardiale met of zonder pulmonale arteriële hypertensie, pulmonale, pleurale, peritoneale, retroperitoneale, enz.) en ergotisme bij gebruik van hun geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten. Voor zover mogelijk werd een overzicht gegeven van alle andere beschikbare gegevens (d.w.z. gegevens uit de literatuur, preklinische gegevens en andere klinische gegevens, met inbegrip van gegevens van epidemiologische onderzoeken) die relevant waren om het risico op fibrose te beoordelen.

Het CHMP heeft het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van nicergoline bestudeerd.

Klinische werkzaamheid

Wat betreft de werkzaamheid voor de indicatie *“symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen)”*, werden de werkzaamheidsgegevens hoofdzakelijk verstrekt door publicaties van onderzoeken die werden uitgevoerd in patiënten met dementie (ziekte van Alzheimer, multi-infarctdementie, vasculaire dementie, ziekte van Parkinson, enz.), terwijl dementie is uitgesloten van het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure.

De opzet van de onderzoeken was over het algemeen voldoende (gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd), de diagnoses werden conform de classificatiecriteria ten tijde van het onderzoek gesteld en de primaire werkzaamheidsschalen werden vooraf vastgesteld (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). De resultaten laten een statistisch significant verschil tussen nicergoline en placebo zien ten gunste van nicergoline.

De MAH's zijn van mening dat de meest uitgebreide beoordeling van de werkzaamheid van nicergoline werd uitgevoerd in een meta-analyse die in 2008 door Winblad et al. werd uitgevoerd. Deze publicatie beschreef de meta-analyse van 13 dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken die in 2001 door de Cochrane Collaboration werd gemaakt. Deze Cochrane review over de werkzaamheid van nicergoline werd uitgevoerd in patiënten met lichte tot matige dementie en valt derhalve ook buiten het toepassingsgebied van de procedure.

Het CHMP merkte op dat geen van de onderzoeken was opgezet om de specifieke indicatie in kwestie (*symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen)*) aan de orde te stellen en dat de gegevens nog verzwakt werden door publicatiebias en door veranderingen in de opvattingen over de juiste criteria voor de huidige diagnoses.

De MAH verschaftte voorts informatie over zes klinische vergelijkende onderzoeken in seniele cerebrale insufficiëntie, een korte beschrijving van een niet-vergelijkend onderzoek en drie observationele onderzoeken ter ondersteuning van de werkzaamheid van nicergoline voor de specifieke indicatie *“symptomatische behandeling van lichte cognitieve stoornissen van vasculaire oorsprong in ouderen”*. Het CHMP was van mening dat er over het algemeen op basis van deze gegevens enig bewijs is van positieve effecten van nicergoline op cognitie en gedrag in patiënten met seniele cerebrale insufficiëntie van verschillende oorsprong. De klinische relevantie is echter onbekend. Gezien de beperkte informatie die uit deze onderzoeken is overgelegd (er werden slechts samenvattingen van deze onderzoeken verstrekt), de onduidelijke criteria voor opname en uitsluiting en de uitgevoerde statistische analyses, kan op basis van de verstrekte gegevens geen conclusie worden getrokken.

Het CHMP concludeerde dat op basis van de verstrekte gegevens derhalve geen conclusie kan worden getrokken over de werkzaamheid van nicergoline als *“symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen)”*.

In december 2012 werd bovendien op verzoek van het CHMP een bijeenkomst van een wetenschappelijke adviesgroep belegd, waarin de deskundigen op basis van hun klinische ervaring bespraken of deze stof een rol speelt in de symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen). De groep haalde naar voren dat de geclaimde indicatie in de klinische praktijk niet meer wordt gebruikt en dat er vanuit klinisch gezichtspunt momenteel geen bewijs is dat er in de behandeling van cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen een therapeutische behoefte aan deze werkzame stof is.

Voor de indicatie *“aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II)”* werden geen gegevens verstrekt, en het CHMP achtte deze indicatie dan ook niet ondersteund.

Voor de indicatie *“aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud”* beoordeelden de overgelegde onderzoeken niet zozeer nicergoline in patiënten met deze specifieke indicatie, maar werden de onderzoeken uitgevoerd in patiënten met perifere arteriopathie. De populatie was oud en leed aan claudicatio intermittens. Dit weerspiegelt niet echt de door de MAH ondersteunde indicatie.

Het CHMP beoordeelde of sommige van deze onderzoeken konden worden gebruikt ter ondersteuning van de indicatie *“aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II)”*. De overgelegde onderzoeken beoordeelden nicergoline voor oraal of parenteraal gebruik en hadden heterogene werkzaamheidseindpunten, zoals: gevoeligheid voor koude, perifere doorbloeding, loopafstand, pijn, kwaliteit van leven. De meeste onderzoeken die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend, waren heel oud en van slechte methodologische kwaliteit, in het bijzonder niet-gerandomiseerd en met een laag aantal patiënten. De betrouwbaarheid en de klinische relevantie van de onderzoeken is daardoor twijfelachtig. Het CHMP was daarom van mening dat deze aanzienlijke methodologische tekortkomingen elke conclusie betreffende de werkzaamheid van nicergoline (oraal of parenteraal) op het syndroom van Raynaud, en meer in het algemeen in perifere circulatieaandoeningen, uitsloot.

Voor de indicaties *“aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong”* en *“acute retinopathieën van vasculaire oorsprong”*, merkte het CHMP op dat positieve klinische resultaten (in het bijzonder wat betreft de progressie van de gezichtsscherpte) hoofdzakelijk werden beschreven in één openbaar langlopend onderzoek in de context van een ambulante oogheelkundige praktijk waarbij 213 patiënten betrokken waren met heterogene pathologieën (bijv. retinadegeneratie, ontstekingsziekten van de retina en de oogzenuw, occlusies van (slag)aderen, glaucoom, enz.) (Hasslinger, 1986). Verbeteringen in de gezichtsscherpte werden ook gerapporteerd in het Ganesco-onderzoek (46 patiënten met verschillende oogaandoeningen), maar dit was geen vergelijkend onderzoek. Ondanks de positieve conclusies van de auteurs met betrekking tot de progressie van de gezichtsscherpte bij behandeling met nicergoline, oordeelde het CHMP daarom dat, gezien het ontbreken van een vergelijking met een placebocontrole, geen betrouwbare conclusie kon worden getrokken uit deze klinische resultaten die betrekking hadden op heterogene gegevens op basis van kleine reeksen patiënten met verschillende oogaandoeningen. Samenvattend was het CHMP van oordeel dat een aantal onderzoeken weliswaar enkele positieve bevindingen in de onderzochte populaties had opgeleverd, maar dat de betrouwbaarheid en de klinische relevantie van de resultaten twijfelachtig was, gezien de ontoereikende methodologie. Geen van de onderzoeken kan daarom worden beschouwd als overtuigende ondersteuning van het bewijs van de werkzaamheid voor de indicaties die hier worden beoordeeld.

Voor de indicatie *“profylaxe van migraine”* zijn de beschikbare gegevens in migraine afkomstig van open-label onderzoeken in een klein aantal patiënten (40 en 17 patiënten). Veertig (40) patiënten met migraine werden beoordeeld in een open klinisch onderzoek dat beschikbaar kwam nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). Het merendeel van hen was eerder behandeld met verschillende geneesmiddelen tegen migraine, zoals dihydro-ergotamine, pizotifen en propranolol, met onbevredigende effecten. Op het moment van toelating tot het onderzoek hadden de patiënten 1 tot 3 aanvallen per week. Patiënten kregen driemaal daags 10 mg nicergoline gedurende de eerste 10 dagen, gevolgd door driemaal daags 5 mg gedurende 3 tot 5 weken. Bij 45% van de patiënten verdwenen de migraineaanvallen volledig, terwijl bij 18% van de patiënten een afname van de migraineaanvallen met ten minste 50% plaatsvond. Nicergoline werd ook gegeven aan 17 patiënten met migraines ter preventie van aanvallen (Prusinski, Wiad.Lek, 1984). In 8 gevallen werd complete remissie bereikt en in 3 gevallen nam de frequentie en intensiteit van de aanvallen significant af. In 6 gevallen was de behandeling ineffectief. Deze gegevens werden door het CHMP onvoldoende geacht om een conclusie te trekken over een gunstige werkzaamheid van nicergoline in de profylaxe van migraine.

In december 2012 werd bovendien op verzoek van het CHMP een bijeenkomst van een wetenschappelijke adviesgroep belegd, waarin de deskundigen op basis van hun klinische ervaring bespraken of deze stof een rol speelt in de profylaxe van migraine. Op basis van de klinische ervaring was de groep van oordeel dat er geen speciale populatie bestaat die baat zou kunnen hebben bij behandeling met deze werkzame stof in de profylaxe van migraine. De groep was dan ook van oordeel dat er geen duidelijk omschreven populatie is die niet bevredigend reageert op de standaardbehandeling voor de profylaxe van migraine en waarbij er een therapeutische behoefte is aan deze stof als alternatieve behandeling/laatste behandelingsoptie.

Klinische veiligheid

Er wordt erkend dat moederkorenderivaten fibrose kunnen veroorzaken, in het bijzonder hartklepfibrose. Het verband tussen fibrose en activering van serotonerge receptoren, in het bijzonder 5-HT_{2B}-receptoren, door moederkorenderivaten is in de literatuur uitgebreid beschreven. Agonisme voor 5-HT_{2B}-receptoren veroorzaakt een proliferatiereactie en mitogeniciteit van de cellen die deze receptor uitdrukken, wat leidt tot fibrogenesis. Over het algemeen kan de verschillende affiniteit voor

serotonerge receptoren bij de verschillende moederkorenderivaten en de gebruikte therapeutische doses de waargenomen verschillen in de kennisgevingspercentages voor fibrotische reacties verklaren. Zelfs als het farmacologisch zeer aannemelijk is dat moederkorenderivaten die als 5-HT_{2B}-receptoragonisten werken, "serotonerge" klepaandoeningen kunnen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met de aandoeningen veroorzaakt door carcinoïdtumoren of fibrotische laesies van andere weefsels, mag dus niet worden vergeten dat sommige moederkorenderivaten geen 5-HT_{2B}-receptoragonisten zijn. Andere mechanismen die fibrose veroorzaken, kunnen dus niet worden uitgesloten, wat wijst op een oorzakelijk verband tussen fibrose en agonisme van 5-HT_{2A}- en 5-HT_{1B}-receptoren en ook op een aannemelijk effect op serotoninetransporter.

In totaal zijn 30 gevallen in verband met fibrotische voorvallen gemeld. De belangrijkste lokalisatie van fibrose is bij voorkeur het pulmonale gebied en ook het retroperitoneale en cardiale gebied.

Vier gevallen van fibrotische voorvallen werden van de analyse uitgesloten. In vijf gevallen werd melding gemaakt van onvoldoende informatie, wat een zinvolle beoordeling uitsloot.

Onder de 21 overgebleven gevallen kon een verband tussen nicergoline en het fibrotische voorval of potentiële fibrotische voorval niet worden uitgesloten. In deze gevallen vond het voorval plaats na 5 maanden tot 30 jaar behandeling met nicergoline en in patiënten van 59 tot 90 jaar oud. Voor zover de reacties waren gedocumenteerd, traden zij op bij de aanbevolen dagelijkse dosis.

Wat betreft gevallen van pulmonale reacties, is het naar voren gekomen aantal gevallen en de waargenomen verbetering na stopzetting van de behandeling met nicergoline in 10 gevallen zonder interfererende factor in het voordeel van een oorzakelijke rol van nicergoline, in het bijzonder in 5 gevallen waarin de verbetering ook door radiografie of scanner werd bevestigd. De verbetering, voor zover gedocumenteerd, werd waargenomen 3 tot 10 maanden na stopzetting van de behandeling met nicergoline, in vier gevallen zonder corticoïdebehandeling.

Wat betreft peritoneale en cardiale fibrose was het CHMP van mening dat een causale rol van nicergoline niet kan worden uitgesloten. Het CHMP merkte op dat ook een onderrapportage van de bijwerkingen kan worden vermoed, omdat:

- bijwerkingen van een stof die al lange tijd in de handel wordt gebracht, doorgaans minder worden gemeld;
- fibrose ook een trage en verraderlijke bijwerking is die pas na lange behandeling en met vertraagde diagnose optreedt.

Gezien de gevallen die zijn gemeld vanwege een bijwerking die moeilijk vroeg te diagnosticeren is (vertraagde symptomen) en waarschijnlijk ondergerapporteerd wordt, het gebruik van het middel bij een goedgekeurde dosering, alsmede een aannemelijk farmacologisch profiel, kan concluderend worden gesteld dat nicergoline wordt geacht te zijn verbonden met een risico op fibrotische reacties. Omdat fibrose een ernstige levensbedreigende bijwerking is, die pas wordt waargenomen na langdurige behandeling met nicergoline (een geneesmiddel dat wordt gebruikt in indicaties waarin langdurige behandeling vereist is), heeft dit bovendien gevolgen voor het baten/risicoprofiel van de middelen. Tijdens het in 2011 uitgevoerde Franse onderzoek werden voorts recente gevallen geïdentificeerd die aantonen dat de risicobeperkende maatregelen die momenteel van kracht zijn, onvoldoende zijn om de ontwikkeling van fibrotische reacties te voorkomen.

Wat betreft ergotisme, werden in de veiligheidsgegevensbank van de MAH geen gevallen geïdentificeerd waarin melding werd gemaakt van de voorkeursterm ergotisme in verband met nicergoline. Desondanks overlegde de MAH ook een analyse van alle spontane meldingen van de laatste veertig jaar (n=390, waaronder 205 medisch bevestigde gevallen). Er werden negentig (90) gevallen gevonden die termen bevatten die potentieel duiden op symptomen van ergotisme, zoals paresthesie, kriebelingen, tintelingen, intestinale/cerebrovasculaire/perifere/tong-ischemie, angina pectoris, coronariopathie, thoracale pijn, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, gewaarwording van koude, trombose, beroerte, gangreen, necrose, vasoconstrictie/vasospasme, cyanose, myalgie, spierkrampen, pijn in extremiteiten, vertigo, hypo-esthesie, gevoelloosheid, hoofdpijn, verwarring, hallucinaties. Het CHMP was derhalve van mening dat de mogelijkheid dat deze symptomen feitelijk overeenstemmen met de ontwikkeling van ergotisme, niet kan worden uitgesloten.

Het CHMP beoordeelde het voorstel van de MAH voor risicobeperkende maatregelen: de opname van informatie over fibrose en ergotisme in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken. Het verschaffen van informatie over deze bijwerkingen is echter onvoldoende om te voorkomen dat sommige patiënten tijdens de behandeling fibrose of ergotisme ontwikkelen.

In het algemeen was het CHMP van oordeel dat, gezien de zeer beperkte gegevens over de werkzaamheid, geen enkele situatie kan rechtvaardigen dat een patiënt wordt blootgesteld aan een risico op fibrose en ergotisme.

Baten / risicoverhouding

Het Comité concludeerde dat uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de baten/risicoverhouding van nicergoline bevattende geneesmiddelen niet gunstig is voor symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen), voor aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II), voor aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud, voor aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong, voor acute retinopathieën van vasculaire oorsprong en voor profylaxe van migraine.

Redenen voor de schorsing van / wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten, heeft beoordeeld;
- het Comité het geheel van gegevens heeft bestudeerd dat door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen werd ingediend, alsmede de conclusies van de wetenschappelijke adviesgroep;
- het Comité oordeelde dat een potentieel causaal verband tussen fibrotische reacties of ergotisme en nicergoline niet kan worden uitgesloten. De beschikbare gegevens wijzen feitelijk op een dergelijk causaal verband. De ernst van deze bijwerkingen en hun mogelijk fatale uitkomst wordt onderstreept;
- het Comité van oordeel is dat het bewijsmateriaal voor de klinisch significante werkzaamheid van nicergoline in de momenteel beoordeelde indicaties zeer beperkt is, en dat daarom het geïdentificeerde risico voor patiënten in deze indicaties groter is dan het potentiële voordeel;
- het Comité oordeelde dat de baten/risicoverhouding van middelen die nicergoline bevatten:
 - niet gunstig is voor symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen);
 - niet gunstig is voor aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II);
 - niet gunstig is voor aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud;
 - niet gunstig is voor aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong;
 - niet gunstig is voor acute retinopathieën van vasculaire oorsprong;
 - niet gunstig is voor profylaxe van migraine,

adviseert het CHMP daarom in overeenstemming met artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG:

- de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van nicergoline bevattende geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd, en de schrapping van de onderstaande indicaties (de specifieke formulering van de indicatie kan van middel tot middel en

van land tot land verschillen), alsmede van elke relevante verwijzing naar deze indicaties, indien er andere therapeutische indicaties zijn die zijn goedgekeurd als onderdeel van hun vergunning voor het in de handel brengen:

- symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen);
 - aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II);
 - aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud;
 - aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong;
 - acute retinopathieën van vasculaire oorsprong;
 - profylaxe van migraine.
- de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen voor nicergoline bevattende geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd, indien geen andere indicaties zijn goedgekeurd als onderdeel van de daarvoor verleende vergunning voor het in de handel brengen. Om de schorsing op te heffen, moeten de MAH's een specifieke patiëntenpopulatie identificeren waarvoor de baten/risicoverhouding van het middel positief is.