



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023032734

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. M.J.S. de Vries
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023032734

Datum 22 augustus 2023
Betreft GVS-advies oromucosaal midazolam (Midazolam Xiromed®)

Geachte heer Kuijpers,

In de brief van 26 juni 2023 (CIBG-23-05676) heeft de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het geneesmiddel midazolam (Midazolam Xiromed®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Oromucosaal midazolam (Midazolam Xiromed®) is geregistreerd voor de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten (van 3 maanden tot <18 jaar).

Midazolam (Midazolam Xiromed®), oplossing voor oromucosaal gebruik, is beschikbaar in vier verschillende voorgevulde doseerspuiten (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg en 10 mg). De aanbevolen standaarddosis van oromucosaal midazolam is leeftijdsafhankelijk (zie tabel 1).

Tabel 1. Standaarddoses per leeftijdsgroep.

Leeftijdsgroep	Dosis
3 tot 6 maanden in een ziekenhuis	2,5 mg
6 maanden tot <1 jaar	2,5 mg
1 jaar tot <5 jaar	5 mg
5 jaar tot <10 jaar	7,5 mg
10 jaar tot <18 jaar	10 mg

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering

Uitsluiting van de inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is oromucosaal midazolam niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS

zijn opgenomen. Op grond hiervan kan oromucosaal midazolam niet worden geplaatst op bijlage 1A. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of oromucosaal midazolam in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Therapeutische waarde

Er wordt vergoeding aangevraagd voor de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij de leeftijdsgroepen van 6 maanden tot <18 jaar. Zuigelingen tussen de 3 – 6 maanden zijn uitgesloten van de vergoedingsaanvraag, omdat bij deze patiëntjes de behandeling plaatsvindt in een ziekenhuis waar monitoring mogelijk is en resuscitatieapparatuur beschikbaar is.

Datum
22 augustus 2023

Onze referentie
2023032734

Wanneer een convulsieve status epilepticus langer dan 5 minuten duurt moet er medicatie worden toegediend om de aanval te couperen. De eerste keus is midazolam oromucosaal of nasaal. Midazolam intramusculair en diazepam rectaal gelden als gelijkwaardige alternatieven.^[6]

In Nederland is de oromucosale toedieningsvorm van midazolam (Buccolam®) niet verkrijgbaar (maar wel geregistreerd). Op dit moment kan midazolam oromucosaal gebruikt worden door de juiste dosering op te trekken uit een ampul voor subcutaan of intraveneus gebruik. Ook bestaan er apotheekbereidingen van wegwerpspuiten voor oromucosaal gebruik van midazolam. Daarnaast is uit correspondentie met een aantal (kinder-)neurologen gebleken dat de midazolam neusspray soms oraal wordt gebruikt. De registratiehouder geeft aan Midazolam Xiromed® op de markt te brengen ter vervanging van de apotheekbereiding van de oromucosale midazolam.

Een directe vergelijking van buccaal midazolam versus rectaal diazepam laat zien dat buccaal midazolam effectiever is dan rectaal diazepam in het couperen van de convulsie binnen 5 minuten. Op basis van een indirecte vergelijking lijken er geen grote verschillen te zijn tussen oromucosaal/buccaal midazolam en nasaal midazolam in het couperen van een langdurige, acute convulsie bij kinderen. Dit is in lijn met de verwachting. Het gaat immers om dezelfde werkzame stof. Ook de incidentie van ernstige ongunstige effecten, met name respiratoire depressie, lijkt niet te verschillen tussen beide geneesmiddelen, hierbij in acht nemend dat het vóórkomen van deze ernstige ongunstige effecten zeldzaam is.

Op basis van de data concludeert het Zorginstituut dat oromucosaal midazolam (Midazolam Xiromed®) voor de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten (van 6 maanden tot <18 jaar) voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk. Oromucosaal midazolam komt daarmee in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Budgetimpactanalyse

Rekening houdend met de patiëntenaantallen, het aantal convulsies per patiënt en de aangenomen marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van midazolam (Midazolam Xiromed®) bij de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten (van 6 maanden tot <18 jaar) gepaard gaan met een besparing ten laste van het farmaciebudget van €-27.567 in jaar 3. Hierbij bestaat met name onzekerheid over het aantal convulsies per jaar en de marktpenetratie.

Advies

Op grond van bovenstaande adviseren wij u midazolam (Midazolam Xiromed®) op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a smaller 'W' and a horizontal line extending to the right.

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

22 augustus 2023

Onze referentie

2023032734



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport midazolam (Midazolam Xiromed®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 14 augustus 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022015318
Volgnummer	2023011899
	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. F. Diemer
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Midazolam (Midazolam Xiromed®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—12
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—12
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—12

4 Conclusie plaatsing in GVS—13

5 Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 26 juni 2023 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de oromucosale bereiding van het geneesmiddel midazolam (Midazolam Xiromed®).

1.1 Oromucosaal Midazolam (Midazolam Xiromed®) ^[1]

Samenstelling

Oplossing voor oromucosaal gebruik. Er zijn vier verschillende voorgevulde doseerspuiten beschikbaar:

- Midazolam Xiromed 2,5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik. Elke voorgevulde doseerspuit voor orale toediening bevat 2,5 mg midazolam (als hydrochloride) in 0,5 ml oplossing;
- Midazolam Xiromed 5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik. Elke voorgevulde doseerspuit voor orale toediening bevat 5 mg midazolam (als hydrochloride) in 1 ml oplossing;
- Midazolam Xiromed 7,5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik. Elke voorgevulde doseerspuit voor orale toediening bevat 7,5 mg midazolam (als hydrochloride) in 1,5 ml oplossing;
- Midazolam Xiromed 10 mg oplossing voor oromucosaal gebruik. Elke voorgevulde doseerspuit voor orale toediening bevat 10 mg midazolam (als hydrochloride) in 2 ml oplossing.

Geregistreerde indicatie

Midazolam Xiromed® is geïndiceerd voor de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten (van 3 maanden tot <18 jaar).

Dosering

Standaarddoses uit de SmPC, zoals hieronder aangegeven in Tabel 1, zijn leeftijdsafhankelijk.

Tabel 1. Standaarddoses per leeftijdsgroep.

Leeftijdgebied	Dosis
3 tot 6 maanden in een ziekenhuis	2,5 mg
6 maanden tot <1 jaar	2,5 mg
1 jaar tot <5 jaar	5 mg
5 jaar tot <10 jaar	7,5 mg
10 jaar tot <18 jaar	10 mg

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor toepassing van Midazolam Xiromed® bij de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij de leeftijdsgroepen van 6 maanden tot <18 jaar. Zuigelingen tussen de 3 – 6 maanden zijn uitgesloten van de vergoedingsaanvraag, omdat bij deze patiëntjes de behandeling plaatsvindt in een ziekenhuis waar monitoring mogelijk is en resuscitatieapparatuur beschikbaar is.

De registratiehouder stelt dat midazolam niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het geneesmiddelenvergoedingssysteem, en daarom op bijlage 1B van de Regeling Zorgverzekering kan worden geplaatst.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Midazolam heeft als ATC-code N05CD08 en behoort tot de farmacotherapeutische geneesmiddelengroep benzodiazepineagonisten derivaten. Deze geneesmiddelen zijn over het algemeen geïndiceerd voor slaapstoornissen, sedatie of epilepsie.

Voor de onderlinge vervangbaarheid komen drie geneesmiddelen in aanmerking die in het GVS zijn opgenomen. Op basis van dezelfde werkzame stof komt midazolam injectievloeistof in aanmerking (cluster 0N05CDAP V, 1 mg/ml en 5 mg/ml). Op basis van dezelfde geregistreerde indicatie, namelijk de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen (status epilepticus) bij kinderen, komen diazepam rektiole (cluster 0N05BAARR K/V, 5 mg en 10 mg) en diazepam injectievloeistof (cluster 0N05BABP V, 5 mg/ml) in aanmerking.

Nasaal midazolam is alleen beschikbaar als apotheekbereiding en is derhalve niet in het GVS opgenomen. Zeer recentelijk is er een nasale toedieningsvorm van midazolam geregistreerd in Nederland (Nasolam®), maar deze is nog niet in het GVS opgenomen. ^[2]

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van oromucosaal midazolam komen de bovenstaande drie geneesmiddelen in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS, namelijk midazolam (injectievloeistof), diazepam (rektiole) en diazepam (injectievloeistof).

Op voorhand kan reeds worden bepaald dat oromucosaal midazolam niet geclusterd kan worden met een van de drie bestaande clusters:

- Vanwege een verschil in leeftijdscategorie kan midazolam, wat alleen een toepassing bij kinderen kent, niet geclusterd worden met de overige drie geneesmiddelen, welke een toepassing in zowel kinderen als volwassenen kennen.
- Vanwege een verschil in toedieningsweg kan midazolam niet geclusterd worden met midazolam injectievloeistof en diazepam injectievloeistof.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Oromucosaal midazolam (Midozalam Xiromed®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in de GVS clusters 0N05CDAP V, 0N05BAARR K/V en 0N05BABP V waarin opgenomen: nasaal midazolam injectievloeistof, diazepam rektiole en diazepam injectievloeistof.

2.3

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan oromucosaal midazolam (Midozalam Xiromed®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of midazolam in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

De behandeling van convulsieve status epilepticus bij kinderen is opgenomen in twee Nederlandse richtlijnen: de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), geautoriseerd door onder andere de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (2022), en de behandelrichtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) met de titel 'Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties' (2021). ^[3, 4]

Wanneer een convulsieve status epilepticus langer dan 5 minuten duurt, moet er medicatie worden toegediend om de aanval te couperen (stoppen). De eerste keus is midazolam nasaal of buccaal. Midazolam intramusculair en diazepam rectaal gelden als gelijkwaardige alternatieven. ^[3, 4]

In Nederland is de oromucosale toedieningsvorm van midazolam (Buccolam®) wel geregistreerd, maar deze is niet opgenomen in het GVS. Op dit moment kan midazolam oromucosaal gebruikt worden door de juiste dosering op te trekken uit een ampul voor subcutaan of intraveneus gebruik. Ook bestaan er apotheekbereidingen van wegwerpspuiten voor oromucosaal gebruik van midazolam. ^[5] Voor de nasale toediening van midazolam zijn kant-en-klare neussprays beschikbaar, deze zijn momenteel niet opgenomen in het GVS.

Wanneer na 5 minuten de aanval nog niet voorbij is, dient de toediening van midazolam herhaald te worden en moet er met spoed een ambulance komen. ^[6]

Voor het beoordelen van de therapeutische waarde is oromucosaal midazolam vergeleken met nasaal midazolam.

Gunstige effecten

Er zijn geen studies waarin specifiek Midazolam Xiromed® is onderzocht. De PAR beschrijft dezelfde studies als die in de EPAR van Buccolam® staan. Twee van de in totaal vier studies die in de EPAR staan beschreven, kunnen echter niet worden achterhaald doordat de bronvermelding ontbreekt. Derhalve is er een Cochrane systematische review uit 2018 gebruikt. ^[7] Hierin staan twee studies uit de PAR van Midazolam Xiromed® (McIntyre 2005, Mpimbaza 2008) plus nog twee andere studies (Baysun 2005, Ashrafi 2010). De resultaten uit deze studies zullen kort worden beschreven.

Verder zijn er geen studies voorhanden waarin oromucosaal midazolam direct vergeleken is met nasaal midazolam. Beide geneesmiddelen zijn wel direct vergeleken met rectaal diazepam. Er is gebruik gemaakt van een gepubliceerde indirecte vergelijking om te beoordelen wat de waarde is van oromucosaal midazolam ten opzichte van nasaal midazolam. ^[8]

Directe vergelijking oromucosaal midazolam versus rectaal diazepam

Er zijn vier gerandomiseerde studies geïncludeerd waarin buccaal midazolam vergeleken is met rectaal diazepam bij kinderen (vanaf 2 maanden tot 15 jaar) met langdurige convulsieve aanvallen die zich presenteerden op de spoedeisende hulp. De studies onderzoeken de buccale toediening van midazolam, niet de oromucosale toediening. De buccale toediening kan echter worden gezien als een vorm van

oromucosale toediening. De resultaten uit de afzonderlijke studies staan weergegeven in Tabel 1.

Couperen van de convulsie/status epilepticus

De resultaten van de afzonderlijke studies zijn gecombineerd in de systematische review van McTague et al. (2018).^[7] In totaal zijn er 648 patiënten geïncludeerd met 690 epileptische aanvallen. Het percentage therapeutisch succes varieerde van 56% tot 100% in de patiënten behandeld met buccaal midazolam. Bij rectaal diazepam lag het percentage waarbij sprake was van therapeutisch succes tussen de 27% en 85%.

Buccaal midazolam was effectiever dan rectaal diazepam in het couperen van de convulsie binnen 5 min (RR 0,80 [95% BI 0,72 – 0,88]). Buccaal midazolam en rectaal diazepam waren even effectief wanneer werd gekeken naar het couperen van de convulsie binnen 10 minuten (RR 0,93 [95% BI 0,83 – 1,05]).

Tabel 1. Gunstige effecten van buccaal midazolam versus rectaal diazepam

		<i>Therapeutisch succes</i>	<i>Tijd tot therapeutisch succes (minuten, afgerond)</i>	<i>Nieuwe aanval binnen 24 uur</i>
<i>McIntyre, 2005</i>	Buccaal midazolam (0,5 mg/kg) (n=92)	56%	10	-
	Rectaal diazepam (0,5 mg/kg) (n=85)	27%*	15*	-
<i>Mpimbaza, 2008</i>	Buccaal midazolam (0,5 mg/kg) (n=165)	71%	5	39%
	Rectaal diazepam (0,5 mg/kg) (n=165)	57%*	4	46%
<i>Baysun, 2005</i>	Buccaal midazolam (0,25 mg/kg) (n=23)	78%	Geen statistisch significant verschil in de tijd tot respons (p>0.05).	-
	Rectaal diazepam (0,5 mg/kg) (n=20)	85%		-
<i>Ashrafi, 2010</i>	Buccaal midazolam (0,3-0,5 mg/kg) (n=49)	100%	4	-
	Rectaal diazepam (0,5 mg/kg) (n=49)	82%*	5*	-
<i>McTague, 2018</i> ^[7] (Cochrane systematic review)	Buccaal midazolam versus rectaal diazepam	<i>Convulsie stopt binnen 5 minuten:</i> RR 0,80	Niet berekend	Niet berekend

	(95% BI 0,72 tot 0,88) ^a
	<i>Convulsie stopt binnen 10 minuten:</i>
	RR 0,93 (95% BI 0,83 tot 1,05) ^a

* De uitkomst verschilt statistisch significant van buccaal midazolam. ^a De relatieve risico's (RR) zijn berekend door de inverse te nemen van de berekende RR's uit de systematische review.

Indirecte vergelijking oromucosaal midazolam versus nasaal midazolam

De indirecte vergelijking van Brigo et al. (2015) includeerde 15 studies met in totaal 1.662 aanvallen in 1.331 patiënten die ten minste 5 minuten een convulsie hadden en zich presenteerden op de spoedeisende hulp. Vrijwel alle patiënten waren kinderen jonger dan 16 jaar (98%). ^[8] Specifiek voor de indirecte vergelijking tussen oromucosaal midazolam en nasaal midazolam werden 5 studies geïncludeerd. Vier studies overlappen met de studies beschreven in de Cochrane systematische review. De vijfde studie betreft een artikel uit 1999 en was geëxcludeerd uit de systematische review omdat er bij <70% van de patiënten sprake was van een gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval (een inclusiecriteria van de systematische review). De indirecte vergelijking is verankerd (*anchored*) doordat beide geneesmiddelen vergeleken zijn met rectaal diazepam. Therapeutisch succes werd gedefinieerd als het couperen van de aanval binnen 15 minuten na toediening van het geneesmiddel. ^[8]

Couperen van de convulsie/status epilepticus

Er werd geen statistisch significant verschil aangetoond in therapeutisch succes tussen buccaal midazolam en nasaal midazolam (OR 0,87 [95% BI 0,46-1,64]).

Tabel 2. Gunstige effecten indirecte vergelijking buccaal midazolam versus nasaal midazolam

<i>Brigo et al. (2015) ^[8]</i>	<i>Therapeutisch succes</i>
Directe vergelijking buccaal midazolam (n=386) versus rectaal diazepam (n=383)	OR 1,78 (95% BI 1,11 - 2,85)
Directe vergelijking nasaal midazolam (n=226) versus rectaal diazepam (n=223)	OR 1,71 (95% BI 0,65 - 4,52)
Indirecte vergelijking buccaal midazolam (n=386) versus nasaal midazolam (n=223)	OR 0,87 (95% BI 0,46 - 1,64)

Ongunstige effecten

Gepubliceerde klinische onderzoeken tonen aan dat oromucosaal/buccaal midazolam werd toegepast bij 443 kinderen met aanvallen. Respiratoire depressie trad op met een percentage van maximaal 5%. Hoewel dit een bekende complicatie is van convulsieve aanvallen, is er ook een verband met het gebruik van midazolam.

Tabel 3. Ongunstige effecten van oromucosaal midazolam vergeleken met nasaal midazolam bij kinderen met langdurige, acute convulsieve aanvallen

	oromucosaal midazolam (n=443) ^[9]	nasaal midazolam ^[2]
meest frequent (≥1:100 tot <1:10)	sedatie, somnolentie, verlaagd bewustzijnsniveau, respiratoire depressie, misselijkheid en braken	verminderde alertheid, verminderd bewustzijn, sedatie (verlengd en postoperatief), slaperigheid, niezen, hoest, jeukende neus, neusverstopping, nasale droogheid, rhinorroe, geeuwen, onderdrukte ademhaling, misselijkheid en braken
ernstig	respiratoire depressie	respiratoire depressie

Incidentie ernstige ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige effecten is zeer laag bij deze geneesmiddelen. In de indirecte vergelijking werden ernstige ongunstige effecten gedefinieerd als respiratoire depressie en/of hypotensie. Er was geen verschil in ernstige ongunstige effecten tussen buccaal midazolam en nasaal midazolam: OR 2,81 (95% BI 0,39 – 20,12). Het wijde betrouwbaarheidsinterval weerspiegelt de lage incidentie van deze voorvallen.

Discussie

Op basis van een indirecte vergelijking lijken er geen grote verschillen te zijn tussen oromucosaal/buccaal midazolam en nasaal midazolam in het couperen van een langdurige, acute convulsie bij kinderen. Dit is in lijn met de verwachting. Het gaat immers om dezelfde werkzame stof. Ook de incidentie van ernstige ongunstige effecten, met name respiratoire depressie, lijkt niet te verschillen tussen beide geneesmiddelen, hierbij in acht nemend dat het vóórkomen van deze ernstige ongunstige effecten zeldzaam is.

Conclusie

Oromucosaal midazolam heeft een gelijke waarde ten opzichte van nasaal midazolam. Oromucosaal midazolam (Midazolam Xiromed®) voor de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten (van 6 maanden tot <18 jaar) voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een vrijstelling van de kosteneffectiviteitsanalyse verleend.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Rekening houdend met de patiëntenaantallen, het aantal convulsies per patiënt en de aangenomen marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van midazolam (Midazolam Xiromed®) bij de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten (van 6 maanden tot <18 jaar) gepaard gaan met een besparing ten laste van het farmaciebudget van €-27.567 in jaar 3. Hierbij bestaat met name onzekerheid over het aantal convulsies per jaar en de marktpenetratie.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Midazolam (Midazolam Xiromed®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Midozalam kan op bijlage 1B worden geplaatst.

5 Literatuur

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. SmPC Midazolam Xiromed®. 2020.
2. CHMP. SmPC Nasolam®. 2022.
3. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Epilepsie 2022.
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. 2023.
5. G-standaard. Geraadpleegd op 7 juli 2023 via.
6. Zorginstituut Nederland - Farmacotherapeutisch Kompas. (Dreigende) status epilepticus. Geraadpleegd op 7 juli 2023 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/epilepsie?anchor=epilepsie_dreigende_status_epilepticus#epilepsie_dreigende_status_epilepticus_behandelplan.
7. McTague A, Martland T and Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst Rev 2018; 1: Cd001905.
8. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, et al. A Common Reference-Based Indirect Comparison Meta-Analysis of Buccal versus Intranasal Midazolam for Early Status Epilepticus. CNS Drugs 2015; 29: 741-57.
9. CHMP. SmPC Midazolam Xiromed®. 2020.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van oromucosale
midazolam hydrochloride (Midazolam
Xiromed®) voor de indicatie langdurige
convulsieve aanvallen bij kinderen tot 18 jaar

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 3 juni 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022015318
Volgnummer	2022017593
Contactpersoon	mw. drs. M.J.S. de Vries, plv. secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. H.A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg Geneesmiddelen
Fabrikant	Xiromed

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15
6	Bijlage—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als oromucosale midazolam (Midazolam Xiromed®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer patiënten met de indicatie waarvoor is vastgesteld dat sprake is van stand van de wetenschap en praktijk, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreerde indicatie

Oromucosale midazolam (Midazolam Xiromed®) is geregistreerd voor 'behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten (van 3 maanden tot <18 jaar)'.^[1]

Er wordt alleen vergoeding aangevraagd voor patiënten met een leeftijd tussen 6 maanden en 18 jaar. Zuigelingen tussen de 3-6 maanden oud dienen namelijk in een ziekenhuis te worden behandeld waar monitoring mogelijk is en resuscitatieapparatuur beschikbaar is.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Een status epilepticus is een langdurende epileptische aanval, welke langer dan 5 minuten duurt óf wanneer twee of meerdere korte op elkaar volgende aanvallen optreden waartussen het bewustzijn niet volledig herstelt. Een status epilepticus stopt niet zonder behandeling.^[2]

Er wordt onderscheid gemaakt tussen een convulsieve en non-convulsieve epilepticus. Bij een convulsieve epilepticus is aan de buitenkant van het lichaam te zien dat er sprake is van epileptische activiteit, vaak in de vorm van schokken van armen en benen. Bij een non-convulsieve epilepticus is dit niet het geval.^[2]

De behandeling van convulsieve status epilepticus is opgenomen in verschillende richtlijnen, namelijk de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (2022),^[3] de NHG-behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties (2021)^[4] en de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) (2012).^[5]

Wanneer een convulsieve status epilepticus langer dan 5 minuten duurt moet er medicatie worden toegediend om de aanval te couperen. De eerste keus is midazolam oromucosaal of nasaal. Midazolam intramusculair en diazepam rectaal gelden als gelijkwaardige alternatieven.^[6]

In Nederland is de oromucosale toedieningsvorm van midazolam (Buccolam®) niet verkrijgbaar (maar wel geregistreerd). Op dit moment kan midazolam oromucosaal gebruikt worden door de juiste dosering op te trekken uit een ampul voor subcutaan of intraveneus gebruik. Ook bestaan er apotheekbereidingen van wegwerpspuiten

voor oromucosaal gebruik van midazolam.^[7] Daarnaast is uit correspondentie met een aantal (kinder-)neurologen gebleken dat de midazolam neusspray soms oraal wordt gebruikt.

Voor nasale toediening van midazolam zijn kant-en-klare neussprays beschikbaar. Ook kan voor nasale toediening de gewenste hoeveelheid uit een ampul worden opgezogen via een 'intranasal mucosal atomization device' (MAD). Een MAD is een los opzetstukje dat op een gewone injectiespuit kan worden geplaatst, waarmee een geneesmiddel nasaal kan worden toegediend.^[8] De registratiehouder geeft aan dat zij verwachten dat met name de kant-en-klare neussprays worden ingezet bij kinderen en niet meer de midazolam ampullen met een MAD. Ook het Zorginstituut vindt dit aannemelijk.

Wanneer na 5 minuten de aanval nog niet voorbij is, dient de toediening van midazolam herhaald te worden en moet er met spoed een ambulance komen.^[8]

De registratiehouder geeft aan Midazolam Xiromed® op de markt te brengen ter vervanging van de apotheekbereiding van oromucosale midazolam.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De registratiehouder heeft aangenomen dat de prevalentie van patiënten met epilepsie 2-2,3 per 1000 personen met een leeftijd van 0-18 jaar is^[9], en dat daarvan 30% ondanks het gebruik van medicatie aanvallen krijgt^[10] en dat deze patiënten gemiddeld 5,65 keer per jaar noodmedicatie gebruiken.^[11] Ook neemt de registratiehouder aan dat de helft van de gebruikte noodmedicatie uit de nasale toedieningsvorm bestaat en de andere helft uit de apotheekbereide oromucosale toediening.

Het Zorginstituut heeft ervoor gekozen om de aantallen patiënten en gebruikers van midazolam te baseren op gegevens uit de GIP-databank.^[12] In de GIP-databank zijn gegevens van midazolam per toedieningsvorm per leeftijdsgroep (0-4 jaar, 5-14 jaar, 15-24 jaar, etc.) weergegeven, inclusief de apotheekbereidingen (doorgeleverde bereidingen in dit geval).

Midazolam is echter niet alleen geïndiceerd voor de behandeling van status epilepticus maar wordt ook gebruikt voor de volgende indicaties:^[6]

- Ernstige slaapstoornissen (midazolam tabletten)
- Als mild sedativum vóór therapeutische of diagnostische ingrepen bij kinderen met gerelateerde angst, onrust of agitatie (midazolam drank)
- Anesthesie (midazolam injectievloeistof)
- Sedatie op intensive care (midazolam injectievloeistof)
- 'Conscious sedation': vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie (midazolam injectievloeistof)
- Off-label: ernstige agitatie bij psychose, delier of dementie in crisissituaties, indien niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald en de kans bestaat dat patiënt een gevaar voor zichzelf of een ander vormt (midazolam injectievloeistof)
- Off-label: koortsconvulsies bij kinderen, indien diazepam onvoldoende effectief of niet geschikt is (midazolam injectievloeistof)
- Off-label: palliatieve sedatie (midazolam injectievloeistof)
- Off-label: (dreigende) status epilepticus (midazolam injectievloeistof)
- Off-label: alcoholonthoudingsverschijnselen, indien onmiddellijke werking is vereist of orale medicatie niet mogelijk is (midazolam injectievloeistof)

De midazolam neusspray wordt alleen gebruikt voor status epilepticus (off-label). Midazolam injecties kunnen voor zowel status epilepticus als andere indicaties gebruikt worden. De overige toedieningsvormen (drank en tabletten) zijn niet geschikt voor de behandeling van status epilepticus.^[6] Uit de gegevens van de GIP-databank blijkt dat er bij personen van 0-24 jaar weinig gebruik wordt gemaakt van midazolam injectie-/infusievloeistof en grotendeels van de neussprays. Het Zorginstituut heeft een aantal (kinder-)neurologen geconsulteerd en die gaven aan dat ouders die moeite hebben met de nasale toediening, geadviseerd wordt om de neusspray oraal toe te dienen. Midazolam injecties zullen bij deze indicaties nauwelijks worden gebruikt. Uit de gegevens van de GIP-databank blijkt dat er geen gebruik wordt gemaakt van de oromucosale apotheekbereidingen in de vorm van wegwerpspuiten. In deze BIA wordt daarom alleen gekeken naar de aantallen neussprays uit de GIP-databank om een inschatting te maken van het aantal patiënten dat mogelijk gebruik zal gaan maken van oromucosale midazolam (Midazolam Xiromed®). Midazolam Xiromed® zal dus alleen de midazolam

neusspray substitueren, in tegenstelling tot wat de registratiehouder zelf aanneemt.

In **tabel 1** zijn de aantallen uitgiftes weergegeven per leeftijdscategorie in 2020. Aangezien in de GIP-databank leeftijdscategorieën van 0-4 jaar, 5-14 jaar en 15-24 jaar gehanteerd worden, is er in deze BIA een correctie uitgevoerd voor het aantal patiënten en uitgiftes om zo de aantallen met een leeftijd tussen 0-18 jaar te verkrijgen (**tabel 1**). Deze correctie is gedaan door het aantal patiënten en uitgiftes in de leeftijdscategorie 15-24 jaar te vermenigvuldigen met 0,3 (18 jaar minus 15 jaar is 3 jaar, 3 jaar gedeeld door 10 jaar is 30%).

Er is aangenomen dat het aantal patiënten met status epilepticus en het aantal uitgiftes van midazolam gelijk blijft over de tijd.

Tabel 1: Aantal gebruikers en aantal uitgiftes van midazolam neusspray in 2020 per leeftijdscategorie

	0-4 jaar	5-14 jaar	15-18 jaar	Totaal 0-18 jaar
Aantal gebruikers midazolam neusspray	2.711	4.777	1.175 (3.915*(3/10))	8.663
Aantal uitgiftes midazolam neusspray	3.774	7.991	2.000 (6.667*(3/10))	13.765

Bron: GIP-databank^[12]

Marktpenetratie

Het Zorginstituut heeft een aantal (kinder)neurologen geconsulteerd die hebben aangegeven dat de neusspray gebruiksvriendelijk is en dat verreweg de meeste ouders dit op een correctie manier kunnen toedienen bij hun kind. Ook oromucosale toediening (Midazolam Xiromed®) is gebruiksvriendelijk en mogelijk nog iets gebruiksvriendelijker doordat het één dosering bevat en hierdoor meteen duidelijk is voor de toediener of de juiste hoeveelheid is toegediend. Het Zorginstituut verwacht dat de marktpenetratie van de oromucosale toediening (Midazolam Xiromed®) de eerste jaren laag zal zijn, omdat er door de neusspray al een gebruiksvriendelijke toediening beschikbaar is en de meeste mensen hier al mee overweg kunnen. Met een marktpenetratie van 30% in jaar 3, zullen er 2.599 patiënten gebruik gaan maken van Midazolam Xiromed® in dat jaar (zie **tabel 2**).

Tabel 2: Geschatte aantal gebruikers van midazolam onder de 18 jaar oud met langdurige convulsieve aanvallen

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal gebruikers midazolam neusspray	8.663	8.663	8.663
Marktpenetratie Midazolam Xiromed®	10%	20%	30%
Totale aantal gebruikers Midazolam Xiromed® per jaar	866	1.733	2.599

Bron: GIP-databank^[12]

Indicatieverbreding/off-label gebruik

De registratiehouder heeft aangegeven dat zij niet verwachten dat Midazolam Xiromed off-label ingezet zal gaan worden voor andere indicaties.

2.2 Substitutie

Midazolam Xiromed substitueert voor een klein deel het gebruik van nasale midazolam (neusspray).

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Midazolam Xiromed®

Midazolam Xiromed® is verkrijgbaar in 4 verschillende doseringen, namelijk 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg en 10 mg.^[11] De prijzen per dosering zijn weergegeven in **tabel 3**. Voor het schatten van het aantal toekomstige uitgiftes kan niet een-op-een het aantal uitgiftes van midazolam uit de GIP-databank gebruikt worden omdat er meerdere convulsies behandeld kunnen worden met één neusspray-uitgifte.

Op basis van een studie van Klimach et al. is aangenomen dat 78% van de patiënten 5,4 convulsies per jaar heeft waarbij noodmedicatie gebruikt wordt (**tabel B1**) en dat 22% geen convulsies heeft maar wel een prescriptie voor het hebben van noodmedicatie.^[11] Midazolam Xiromed® heeft een houdbaarheid van 24 maanden waardoor deze 22% van de patiënten gemiddeld 0,5 spuiten per jaar ophaalt die niet gebruikt worden. Tezamen worden er dan gemiddeld **4,36** spuiten $((78\%*5,4)+(22\%*0,5))$ per patiënt per jaar bij de apotheek opgehaald.

Uitgaande van de leeftijdsverdeling uit **tabel 1** en bijbehorende doseringen uit **tabel 3**, zouden de gewogen gemiddelde kosten van Midazolam Xiromed® per patiënt per jaar **€62,19** bedragen $((2.932*€10,17)+(4.924*€15,25)+(1.205*€20,33)*4,36)/(2.932+4.924+1.205)$. In deze berekening is, om deze BIA niet overmatig complex te maken, aangenomen dat de leeftijdscategorieën van de GIP-databank grofweg corresponderen met de leeftijdscategorieën uit de SmPC en dat alle kinderen met een leeftijd van 6 maanden tot 4 jaar een dosering van 5 mg krijgen.

Tabel 3: Prijzen per dosering van Midazolam Xiromed®

Leeftijdscategorie	Aanbevolen dosering	Prijs per 4 spuiten	Prijs per spuit
3 tot 6 maanden in een ziekenhuis; 6 maanden tot <1 jaar	2,5 mg	€20,33	€5,08
1 jaar <5 jaar	5 mg	€40,66	€10,17
5 jaar tot <10 jaar	7,5 mg	€60,99	€15,25
10 tot <18 jaar	10 mg	€81,32	€20,33

Nasale midazolam

Nasale midazolam is verkrijgbaar in verschillende doseringen. Er bestaan neussprays waarbij er meerdere sprays uit een flacon kunnen worden genomen (*multi dose*) en neussprays die één spray/dosering bevatten (*unit dose*). De registratiehouder neemt aan dat er voornamelijk gebruik wordt gemaakt van de *unit dose* neussprays. Echter, uit data van de GIP-databank blijkt dit niet het geval.^[12] De (kinder)neurologen hebben aangegeven dat zij vanwege de kosten de *multi dose* neussprays voorschrijven. De meest gebruikte neussprays bevatten meerdere sprays/doseringen, voornamelijk de apotheekbereiding met 2,5 mg per spray (waarbij er meerdere keren gesprayd kan worden). Het Zorginstituut heeft daarom in deze BIA aangenomen dat alle patiënten gebruik maken van de neussprays met een dosering van 2,5 mg per spray, welke als apotheekbereiding is verstrekt. Op basis van de G-standaard is de apotheekkoopprijs hiervan €48,19.^[7] Op basis van het aantal uitgiftes en het aantal gebruikers uit **tabel 1**, bedragen de gemiddelde

kosten per patiënt per jaar **€76,73** $((13.765 * €48,19) / 8.663)$.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt momenteel geen gebruik gemaakt van oromucosale apotheekbereidingen.
- Het aantal patiënten met status epilepticus en het aantal uitgiftes van midazolam blijft elk jaar gelijk.
- Patiënten die te maken hebben met convulsies, hebben er gemiddeld 5,4 per jaar.
- Voor nasale toediening wordt voornamelijk gebruik gemaakt van de apotheekbereide neusspray met 2,5mg per dosering/spray.

3 Budgetimpactanalyse

In **tabel 4** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer midazolam hydrochloride aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie langdurige convulsieve aanvallen bij kinderen tot 18 jaar.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Naar verwachting zal in jaar 3 de totale budgetimpact op €-27.567 uitkomen waarbij er 2.599 patiënten gebruik maken van Midazolam Xiromed®.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van midazolam hydrochloride aan het behandelarsenaal voor langdurige convulsieve aanvallen bij kinderen tot 18 jaar

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Substitutie midazolam neusspray	€63.318 (8.663*10%*76,73)	€126.637 (8.663*20%*76,73)	€189.955 (8.663*30%*76,73)
Kosten Midazolam Xiromed®	€54.129 (866*62,19)	€108.258 (1.733*62,19)	€162.388 (2.599*62,19)
Budgetimpact	€-9.189	€-18.378	€-27.567

4 Conclusie

Rekening houdend met de patiëntaantallen, het aantal convulsies per patiënt en de aangenomen marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van midazolam hydrochloride (Midazolam Xiromed®) bij langdurige convulsieve aanvallen bij kinderen tot 18 jaar gepaard gaan met een kleine besparing ten laste van het farmaciebudget van €-27.567 in jaar 3.

Hierbij bestaat met name onzekerheid over het aantal convulsies per jaar en de marktpenetratie.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Midazolam Xiromed 2020.
2. Epilepsie.nl. Status epilepticus. pagina's. Geraadpleegd op 4 mei 2022 via <https://epilepsie.nl/over-epilepsie/status-epilepticus>.
3. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Vastgestelde richtlijnen Epilepsie - Status epilepticus - Bij kinderen. 2020: pagina's. Geraadpleegd op 2 mei 2022 via <https://epilepsie.neurologie.nl/cmssite7/index.php?pageid=708&tabid=20110429141709>.
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. 2021: pagina's. Geraadpleegd op 2 mei 2022 via <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/geneesmiddelen-en-zuurstof-spoedeisende-situaties#volledige-tekst>.
5. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Epileptische aanvallen/status epilepticus. 2012: pagina's. Geraadpleegd op 2 mei 2022 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/status_epilepticus_bij_kinderen/epileptische_aanvallen_status_epilepticus_startpagina.html.
6. Zorginstituut Nederland - Farmacotherapeutisch kompas. Midazolam. pagina's. Geraadpleegd op 3 mei 2022 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/midazolam>.
7. G-standaard (4 mei 2022).
8. Zorginstituut Nederland - Farmacotherapeutisch kompas. (Dreigende) status epilepticus. pagina's. Geraadpleegd op 2 mei 2022 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/epilepsie?anchor=epilepsie_dreigende_status_epilepticus.
9. VZinfo. Epilepsie - Leeftijd en geslacht. pagina's. Geraadpleegd op 3 mei 2022 via <https://www.vzinfo.nl/epilepsie/leeftijd-en-geslacht>.
10. Epilepsie.nl. Medicijnen tegen aanvallen: anti-epileptica. pagina's. Geraadpleegd op 4 mei 2022 via <https://epilepsie.nl/over-epilepsie/behandelingen/medicijnen-tegen-epilepsie-anti-epileptica>.
11. Klimach VJ and Epic Clinical N. The community use of rescue medication for prolonged epileptic seizures in children. Seizure 2009; 18: 343-6.
12. Zorginstituut Nederland - GIPdatabank. Aantal uitgiftes gebruikers 2016-2020 voor ATC-subgroep N05CD08 : Midazolam. pagina's. Geraadpleegd op 4 mei 2022 via https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=N05CD08.

6 Bijlage

Tabel 1B: Berekening van het aantal keren gebruik van noodmedicatie per patiënt per jaar

Aantal keren gebruik noodmedicatie per patiënt per jaar	% op basis van Klimach et al.^[11]	% herberekend*	Aanname aantal flacons
1-3 keer	41%	48%	2
4-6 keer	16%	19%	5
7-9 keer	9%	11%	8
10 keer of meer	19%	22%	12
Totaal	85%	100%	-
Gewogen gemiddelde	-	-	5,4

*Percentages zijn herberekend omdat de percentages uit de studie van Klimach et al.^[11] niet tot 100% optelden