



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

**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

2024014914

Datum 7 juni 2024  
Betreft GVS advies nasaal midazolam (Nasolam®)

**Onze referentie**  
2024014914

Geachte mevrouw Dijkstra,

In de brief van 9 januari 2024 (kenmerk CIBG-24-06478) verzocht u Zorginstituut Nederland te toetsen of nasaal midazolam (Nasolam®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket, en indien dit niet het geval is de therapeutische waarde te beoordelen. Het Zorginstituut heeft deze beoordeling via een marginale toetsing afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Nasaal midazolam (Nasolam®) is een kortwerkend slaapinducerend en anticonvulsief geneesmiddel dat geregistreerd is voor gebruik bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder:

- voor matige sedatie vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie;
- als premedicatie vóór de inleiding van anesthesie.
- voor behandeling van langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen

De eerste twee indicaties van midazolam zijn bedoeld voor de medisch specialistische zorg en het gebruik van midazolam voor deze indicaties vindt alleen in het ziekenhuis plaats. Om die reden vraagt de fabrikant uitsluitend opname in het GVS aan op bijlage 1B voor de indicatie: behandeling van langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder.

### **Algemeen**

Midazolam neusspray (Nasolam®) (als hydrochloride) is beschikbaar als neusspray 2,5 mg/dosis, 3,75 mg/dosis en 5 mg/dosis. De dosering is afhankelijk van de leeftijd en het lichaamsgewicht en varieert van 2,5 mg tot 5 mg per dag.

### **Uitkomsten van de beoordeling**

#### *Toets onderlinge vervangbaarheid*

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is midazolam neusspray (Nasolam®) niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS. Op grond hiervan kan het niet worden geplaatst op bijlage 1A. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of het in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

### *Therapeutische waarde*

Op dit moment kan midazolam neusspray magistraal worden bereid en vergoed.

Er zijn geen studies waarin specifiek Nasolam® is onderzocht. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van midazolam neusspray wordt gebruik gemaakt van bronnen die ook zijn gebruikt in het GVS rapport van Midazolam Xiromed® (oromucosaal). Midazolam neusspray is effectief in het couperen van een langdurige, acute convulsie. Op basis van de beschikbare data is een meerwaarde van midazolam neusspray ten opzichte van oromucosaal midazolam niet aangetoond. Midazolam neusspray voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### *Budgetimpactanalyse (BIA)*

Midazolam neusspray (Nasolam®) substitueert de magistrale bereiding van midazolam neusspray. Opname op lijst 1B van het GVS van Nasolam® bij langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder gaat naar verwachting gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,4 miljoen in jaar 3. Hierbij bestaat met name onzekerheid over het aantal gebruikers en uitgiftes per jaar en de marktpenetratie.

### **Advies**

Op basis van bovenstaande overwegingen komt midazolam neusspray (Nasolam®) in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B van het GVS. Opname gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die worden geschat op €1,4 miljoen in jaar 3.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen

### **Datum**

7 juni 2024

### **Onze referentie**

2024014914



Zorginstituut Nederland

# GVS-rapport midazolam (Nasolam®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing  
in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Definitief | 28 mei 2024

# Colofon

Zaaknummer	2023028318
Volgnummer	2023051224
	MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Geneesmiddelen

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Midazolam (Nasolam®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
<b>2</b>	<b>Beoordeling onderlinge vervangbaarheid</b>	<b>6</b>
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	6
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	6
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	6
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	7
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	7
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	7
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A	7
<b>3</b>	<b>Beoordeling plaatsing op lijst 1B</b>	<b>8</b>
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	8
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit	10
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming	10
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B	10
<b>4</b>	<b>Conclusie plaatsing in GVS</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>Voorstel voor een FK-advies</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>Literatuur</b>	<b>13</b>

# 1 Inleiding

In de brief van 9 januari 2024 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel midazolam (Nasolam®).

## 1.1 Midazolam (Nasolam®)

### Samenstelling

Neusspray, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik<sup>[1]</sup>. Er zijn drie verschillende neussprays beschikbaar<sup>[1]</sup>:

- Nasolam® 2,5 mg. Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 2,5 mg midazolam (als hydrochloride) in 50 µl oplossing.
- Nasolam® 3,75 mg: Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 3,75 mg midazolam (als hydrochloride) in 75 µl oplossing.
- Nasolam® 5 mg: Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 5 mg midazolam (als hydrochloride) in 100 µl oplossing.

### Geregistreerde indicatie

Midazolam (Nasolam®) is een kortwerkend slaapinducerend en anticonvulsief geneesmiddel dat geïndiceerd is voor gebruik bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder<sup>[1]</sup>:

- voor matige sedatie vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie;
- als premedicatie vóór de inleiding van anesthesie.
- voor behandeling van langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen

De eerste twee indicaties van midazolam zijn bedoeld voor de medisch specialistische zorg en het gebruik van midazolam voor deze indicaties vindt alleen in het ziekenhuis plaats<sup>[1]</sup>. Om die reden komt alleen de indicatie voor langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen in aanmerking voor opname in het GVS.

### Dosering

Standaarddoses voor de indicatie langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen uit de SmPC, zoals hieronder aangegeven in Tabel 1, zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht en de leeftijd<sup>[1]</sup>.

Tabel 1 Standaarddosis per leeftijdsgroep<sup>[1]</sup>

Leeftijd- of gewichtsbereik	Dosis
Kinderen < 12 jaar met gewicht van 12 tot 18 kg	2,5 mg.
Kinderen < 12 jaar met gewicht van 19 tot 39 kg	3,75 mg.
Volwassenen en kinderen van 12 tot 60 jaar of kinderen < 12 jaar met gewicht ≥ 40 kg.	5 mg.
Volwassenen ≥ 60 jaar.	3,75 mg.

## 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor toepassing van midazolam neusspray bij de behandeling van langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder. De indicatie matige sedatie vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen alsmede premedicatie vóór de inleiding van anesthesie zijn indicaties die specifiek voor de medisch specialistische zorg (MSZ) bedoeld zijn. Midazolam neusspray wordt buiten het ziekenhuis niet voor deze indicaties gebruikt, en er wordt ook daarom door de registratiehouder geen verzoek gedaan voor opname in het GVS voor deze twee indicaties.

De registratiehouder stelt dat midazolam neusspray niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het geneesmiddelvergoedingssysteem, 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 is een benzodiazepine-agonist. De benzodiazepine-agonisten worden over het algemeen gebruikt voor slaapstoornissen, sedatie of epilepsie. Midazolam als neusspray is geregistreerd voor de behandeling van langdurige, acute convulsieve epileptische aanvallen, matige sedatie voor of tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen en als premedicatie voor de inleiding van anesthesie bij patiënten vanaf 2 jaar<sup>[1]</sup>. Deze laatste twee indicaties zijn medische specialistische zorg en worden intramuraal bekostigd.

Er zijn vier geneesmiddelen opgenomen in het GVS die volgens de richtlijn 'Epilepsie' van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) uit 2023<sup>[2]</sup> en de behandelrichtlijn geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties van het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) uit 2023<sup>[3]</sup> gebruikt kunnen worden bij de behandeling van langdurige acute convulsieve epileptische aanvallen (status epilepticus):

- midazolam oplossing voor oromucosaal gebruik (Bijlage 1B)
- midazolam injectievloeistof (Bijlage 1A cluster ON05CDAP V, 1 mg/ml en 5 mg/ml)
- diazepam rektiole (Bijlage 1A cluster ON05BAARR K/V, 5 mg en 10 mg)

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

Op voorhand kan reeds worden geconcludeerd dat midazolam neusspray niet geclusterd kan worden met een van de bovenstaande drie geneesmiddelen:

- Vanwege een verschil in leeftijdscategorie kan midazolam neusspray niet geclusterd worden met midazolam oplossing voor oromucosaal gebruik. Midazolam oplossing voor oromucosaal gebruik is specifiek geregistreerd voor kinderen van 3 maanden tot 18 jaar, terwijl midazolam neusspray is geregistreerd voor toepassing bij zowel volwassenen als kinderen vanaf 2 jaar. Geneesmiddelen die een specifieke toedieningsvorm hebben voor gebruik bij kinderen zijn in het GVS niet onderling vervangbaar met geneesmiddelen die gebruikt kunnen worden bij zowel volwassenen als kinderen.
- Vanwege een verschil in toedieningsweg (injectie versus geen injectie) kan midazolam neusspray niet geclusterd worden met midazolam injectievloeistof.
- Vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen kan midazolam neusspray niet geclusterd worden met diazepam rektiole. Midazolam (nasaal, oromucosaal of intramusculair) is volgens de richtlijnen het eerste keus geneesmiddel voor de behandeling van status epilepticus vanwege de snellere werking en de eenvoudigere toediening (gebruiksgemak). In de richtlijnen wordt diazepam rectaal alleen gezien als alternatief voor midazolam (nasaal, oromucosaal of intramusculair) en heeft het niet dezelfde plaats.

Op dit moment zijn er geen geneesmiddelen in het GVS die onderling vervangbaar zijn met midazolam neusspray.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 Gelijksortig 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**

Midazolam neusspray (Nasolam®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

## **2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Op grond van bovenstaande kan midazolam neusspray (Nasolam®) 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 volwassenen en kinderen is opgenomen in twee Nederlandse richtlijnen: de NVN-richtlijn 'Epilepsie' uit 2023[2] en de NHG-behandelrichtlijn 'Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties' uit 2023[3].

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 bij volwassenen midazolam nasaal, buccaal/oromucosaal of intramusculair en bij kinderen midazolam nasaal of buccaal/oromucosaal. Diazepam rectiole is volgens de richtlijn tweede keus bij volwassenen en kinderen, en kan voor beide groepen in de thuissituatie soms eerste keus zijn als noodmedicatie. Bij kinderen wordt midazolam intramusculair ook gezien als een gelijkwaardig alternatief.<sup>[2, 3]</sup>

Op dit moment kan midazolam neusspray magistraal worden bereid en voor deze magistrale bereiding is vergoeding mogelijk. De registratiehouder geeft aan Nasolam® op de markt te brengen ter vervanging van de magistrale bereiding van midazolam neusspray.

Wanneer na 5 minuten de aanval nog niet voorbij is moet er met spoed een ambulance komen en kan de toediening worden herhaald in het ziekenhuis.<sup>[2, 3]</sup>

Voor het beoordelen van de therapeutische waarde is midazolam neusspray (nasaal midazolam) vergeleken met buccaal/oromucosaal midazolam. In een eerdere beoordeling van oromucosaal midazolam werd dezelfde vergelijking gemaakt<sup>[4]</sup>.

#### **Gunstige effecten**

Er zijn geen studies waarin specifiek de effectiviteit en veiligheid van Nasolam® is onderzocht, maar wel voor andere nasale toedieningsvormen met midazolam. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van midazolam neusspray wordt gebruik gemaakt van bronnen die ook zijn gebruikt in het GVS rapport van Midazolam Xiromed®<sup>[4]</sup>.

Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar waarin nasaal midazolam is vergeleken met oromucosaal midazolam. Beide geneesmiddelen zijn wel direct vergeleken met rectaal diazepam<sup>[5]</sup>. En er is een meta-analyse van Brigo et al. 2015 beschikbaar die een indirecte vergelijking maakt tussen nasaal midazolam en oromucosaal/buccaal midazolam bij kinderen met status epilepticus<sup>[5]</sup>.

#### Indirecte vergelijking nasaal midazolam versus buccaal midazolam

De meta-analyse van Brigo et al. 2015 includeerde 15 studies met in totaal 1.662 aanvallen bij 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%). Voor de indirecte vergelijking tussen nasaal midazolam en oromucosaal midazolam werden 9 studies geïncludeerd waarin midazolam (nasaal of oromucosaal/buccaal) werd vergeleken met diazepam (rectaal). 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.<sup>[5]</sup>

#### *Couperen van de convulsie/status epilepticus*

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in therapeutisch succes tussen nasaal midazolam en buccaal midazolam (Tabel 2).<sup>[5]</sup>

Tabel 2 Resultaten voor therapeutisch succes uit de meta-analyse van Brigo et al. 2015<sup>[5]</sup>

Brigo et al. 2015	Therapeutisch succes
Nasaal midazolam (n=226) versus rectaal diazepam (n=383) (directe vergelijking)	OR 1,71 (95% BI: 0,65; 4,52)
Buccaal midazolam (n=386) versus rectaal diazepam (n=383) (directe vergelijking)	OR 1,78 (95% BI: 1,11; 2,85)
Intranasaal midazolam (n=226) versus buccaal midazolam (n=386) (indirecte vergelijking)	OR 0,87 (95 % BI: 0,46;1,64)

### Ongunstige effecten

De meest voorkomende en ernstige ongunstige effecten van nasaal midazolam en oromucosaal midazolam uit de SmPC's staan vermeld in tabel 3.

De incidentie van ernstige ongunstige effecten is zeer laag bij deze geneesmiddelen<sup>[5]</sup>. In de indirecte vergelijking werden ernstige ongunstige effecten gedefinieerd als respiratoire depressie en/of hypotensie<sup>[5]</sup>. Er was geen verschil in ernstige ongunstige effecten tussen buccaal midazolam en nasaal midazolam: OR 2,81 (95% BI: 0,39;20,12)<sup>[5]</sup>. Het brede betrouwbaarheidsinterval wordt veroorzaakt door het zeer lage aantal events.

Op basis van de beschikbare data kan worden geconcludeerd dat het veiligheidsprofiel van nasaal midazolam ongeveer overeenkomt met oromucosaal midazolam en dat beide toedieningsvormen zeer weinig ernstige ongunstige effecten veroorzaken.

Tabel 3 Ongunstige effecten van nasaal midazolam en oromucosaal midazolam.

	Nasaal midazolam <sup>[1]</sup>	Oromucosaal midazolam <sup>[6]</sup>
meest frequent	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>):</b> Verminderde alertheid, verminderd bewustzijn, sedatie (verlengd en postoperatief), slaperigheid, niezen, hoest, jeukende neus, neusverstopping, nasale droogheid, rinorroe, geeuwen, respiratoire depressie, misselijkheid en braken.	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>):</b> Somnolentie, verminderd bewustzijn, sedatie, respiratoire depressie, misselijkheid en braken.
ernstig	Respiratoire depressie	Respiratoire depressie

### Effectiviteit en veiligheid bij volwassenen

Er zijn op dit moment geen studies beschikbaar die de effectiviteit van 5 mg nasaal midazolam hebben onderzocht bij volwassenen. Er wordt in de meta-analyse van Brigo et al. 2015 een studie beschreven van de Haan et al. 2009 bij volwassen patiënten met epilepsie die zijn opgenomen in een instelling. In deze studie werd nasaal midazolam echter in een dosering van 10 mg gebuikt<sup>[5]</sup>. Er is wel een studie beschikbaar die de farmacokinetiek van 5 mg nasaal midazolam bij gezonde volwassenen heeft onderzocht<sup>[7]</sup>. Op basis van de farmacokinetiek wordt in de EPAR geconcludeerd dat de Cmax en Tmax na nasale toediening van 5 mg midazolam bij volwassenen overeenkomstig is met de Cmax en Tmax bij kinderen en adolescenten<sup>[7]</sup>. Om deze reden wordt verondersteld dat de effectiviteit en veiligheid van nasaal midazolam bij volwassenen met status epilepticus gelijk zal zijn aan de effectiviteit en veiligheid bij kinderen<sup>[7]</sup>. Daarnaast wordt nasaal midazolam ook in de praktijk al jaren toegepast bij volwassenen en is het ook opgenomen in de richtlijn voor de behandeling van volwassenen met status epilepticus<sup>[2]</sup>. In de NVN-richtlijn is nasaal midazolam het voorkeursgeneesmiddel voor behandeling in de thuissituatie en heeft volgens de NVN een meerwaarde ten opzichte van rectaal diazepam vanwege de snellere werking en de eenvoudigere toediening.

### Discussie

Op basis van een indirecte vergelijking lijken er geen relevante verschillen te zijn tussen nasaal midazolam en oromucosaal/buccaal midazolam in het couperen van een langdurige, acute convulsie. Het veiligheidsprofiel komt vrijwel overeen en bij het gebruik van een van beide toedieningsvormen treden zeer weinig ernstige ongunstige effecten op. Dit is in lijn met

de verwachting aangezien het gaat om dezelfde werkzame stof. Op basis van de Cmax en de Tmax na een eenmalige toediening van nasaal midazolam heeft de EMA geconcludeerd dat de gevonden Cmax en Tmax overeenkomen met de waarden die gevonden werden bij adolescenten die dezelfde dosis gebruikten. En dat het om die reden aannemelijk is dat de effectiviteit en veiligheid van nasaal midazolam gelijk zal zijn bij volwassenen en kinderen. Daarbij is nasaal midazolam ook opgenomen in de NVN-richtlijn als eerste keus geneesmiddel voor de behandeling van status epilepticus bij volwassenen.

**Conclusie:**

Midazolam neusspray (Nasolam®) voor de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 12 kg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis van de beschikbare data kan worden geconcludeerd dat midazolam neusspray geen meerwaarde heeft ten opzichte van oromucosaal midazolam.

### **3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit**

Er is een vrijstelling voor de kosteneffectiviteitsanalyse verleend.

### **3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming**

Rekening houdend met een gemiddeld AIP van €39,56 voor de magistrale bereiding van midazolam en een AIP van €60,07 van Nasolam®, een gemiddelde afname van 1,63 sprays per jaar, een jaarlijkse stijging van 3.000 gebruikers en een marktpenetratie van 100% in jaar 1-3 zal opname op lijst 1B van het GVS van midazolam neusspray (Nasolam®) bij langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,4 miljoen. Naar verwachting zullen er 41.939 gebruikers van Nasolam® zijn in het derde jaar na marktintroductie.

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

### **3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Op grond van bovenstaande overwegingen komt (Nasolam®) in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

## 4 Conclusie plaatsing in GVS

Midazolam neusspray (Nasolam®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Midazolam neusspray komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Opname op lijst 1B gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,4 miljoen ten opzichte van de magistrale bereiding van de midazolam neusspray.

## 5 Voorstel voor een FK-advies

Geef bij een epileptisch insult dat langer dan vijf minuten duurt midazolam nasaal, oromucosaal of intramusculair (offlabel). Herhaal dit wanneer er vijf minuten na toediening nog symptomen zijn en verwijs met spoed naar de tweedelijnszorg. Diazepam rectiole is tweede keus bij volwassenen en een gelijkwaardig alternatief bij kinderen, en kan voor beide groepen in de thuissituatie soms eerste keus zijn als noodmedicatie. Overweeg in de tweede lijn bij voortdurende convulsieve status epilepticus indien deze niet met een benzodiazepine is onderdrukt: fenytoïne, offlabel valproïnezuur of offlabel levetiracetam (alle intraveneus).

## 6 Literatuur

1. CBG. SPC Nasolam. 2022. Geraadpleegd op 14-12-2023 via [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h126268\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h126268_smpc.pdf).
2. NVN. Richtlijn epilepsie. 2023. Geraadpleegd op 14-12-2023 via <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina - cluster epilepsie.html>.
3. de Jong J, Bouma M and Hooymans C. NHG-behandelrichtlijn: Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. 2023. Geraadpleegd op 14-12-2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/geneesmiddelen-en-zuurstof-spoedeisende-situaties#volledige-tekst>.
4. ZIN. GVS rapport midazolam (Midazolam Xiromed®). 2023. Geraadpleegd op 14-12-2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/08/22/gvs-advies-midazolam-midazolam-xiromed-voor-de-behandeling-van-epilepsie>.
5. 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.
6. CBG. SPC Midazolam Xiromed. 2023. Geraadpleegd op 14-12-2023 via [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h125607\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h125607_smpc.pdf).
7. EMA. EPAR Nasolam and associated names Article 29(4) referral - Public Assessment Report including divergent positions to CHMP Opinion. 2022. Geraadpleegd op 14-12-2023 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nasolam-and-associated-names-article-294-referral-public-assessment-report-including-divergent-positions-chmp-opinion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nasolam-and-associated-names-article-294-referral-public-assessment-report-including-divergent-positions-chmp-opinion_en.pdf).



# Budgetimpactanalyse van midazolam neusspray Nasolam® voor langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief | 19 januari 2024



# Colofon

Zaaknummer 2023028318  
Volgnummer 2024001236  
Contactpersoon Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke  
Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)  
MdeVries@zinl.nl

Auteur(s) mw. I.J. Buiten

Afdeling Sector Zorg, afdeling Pakket

Fabrikant Fagron Nederland BV

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>5</b>
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.4	Aannames	8
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>11</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als midazolam neusspray (Nasolam®) 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 apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Midazolam (Nasolam®) is een kortwerkend slaapinducerend en anticonvulsief geneesmiddel dat geïndiceerd is voor gebruik bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder:<sup>[1]</sup>

- voor matige sedatie vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie;
- als premedicatie vóór de inleiding van anesthesie.
- voor behandeling van langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen

De eerste twee indicaties van midazolam zijn bedoeld voor de medisch specialistische zorg en het gebruik van midazolam voor deze indicaties vindt alleen in het ziekenhuis plaats.<sup>[1]</sup> Om die reden komt alleen de indicatie voor langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen in aanmerking voor opname in het GVS. In deze BIA wordt daarom alleen uitgegaan van volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder met langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Een convulsieve 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.

De behandeling van convulsieve status epilepticus is opgenomen in twee Nederlandse richtlijnen: de NVN-richtlijn 'Epilepsie' uit 2023<sup>[2]</sup> en de NHG-behandelrichtlijn 'Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties' uit 2023.<sup>[3]</sup>

Patiënten met convulsieve status epilepticus worden als eerste keuze behandeld met midazolam. Dit wordt nasaal, buccaal/oromucosaal of intramusculair bij volwassenen toegediend en nasaal of buccaal/oromucosaal bij kinderen. Oromucosale midazolam (Xiromed®), een toedieningsvorm specifiek voor kinderen, is recent in het GVS opgenomen op bijlage 1B.<sup>[4]</sup> Diazepam rectaal is volgens de richtlijn tweede keus bij volwassenen en kinderen en kan voor beide groepen in de thuissituatie soms eerste keus zijn als noodmedicatie. Bij kinderen wordt midazolam intramusculair ook gezien als een gelijkwaardig alternatief.<sup>[3, 2]</sup>

Volgens de registratiehouder zal een aanzienlijk deel van de patiënten midazolam thuis op voorraad hebben om een eventuele aanval die ondanks het gebruik van anti-epileptica optreedt te couperen. De registratiehouder geeft aan Nasolam® op de markt te brengen ter vervanging van de magistrale bereiding van midazolam neusspray. In deze budgetimpactanalyse wordt hier ook vanuit gegaan.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

De registratiehouder heeft aangenomen dat er in Nederland 120.000 prevalentie epilepsie patiënten zijn. Hiervan zou 70% goed reageren op anti-epileptica en nauwelijks aanvallen hebben. Dit betekent dat 36.000 (120.000\*30%) patiënten jaarlijks één of meerdere aanvallen per jaar kunnen doormaken. De registratiehouder gaat daarnaast uit van een incidentie van 6.000 per jaar.<sup>[5, 6]</sup>

Voor deze budgetimpactanalyse wordt dezelfde aanpak gebruikt als de aanpak voor de budgetimpactanalyse van oromucosale midazolam (Midazolam Xiromed®). Hiervoor is gekozen om de aantallen patiënten en gebruikers van midazolam te baseren op gegevens uit de GIP-databank.<sup>[7]</sup> In de GIP-databank zijn gegevens van midazolam per toedieningsvorm en per leeftijdsgroep (0-4 jaar, 5-14 jaar, 15-24 jaar, etc.) weergegeven, inclusief de magistrale bereidingen.

In Tabel 1 worden het aantal gebruikers en aantal uitgiftes weergegeven in 2022. Midazolam neusspray kan gedoseerd worden in 0,5mg, 1,25mg, 2,5mg en 5mg. De aanbevolen doseringen per leeftijdsgroep zoals weergegeven in het GVS-rapport zijn 2,5mg, 3,75mg en 5mg. Het Zorginstituut neemt daarom aan dat de 0,5mg niet wordt afgenomen voor deze patiëntengroep.

Tabel 1: Aantal gebruikers en uitgiftes midazolam neusspray in 2022

	Gebruikers	Uitgiftes
Midazolam neusspray 1,25mg/DO (DB)	3	5
Midazolam neusspray 2,5mg	391	712
Midazolam neusspray 2,5mg/DO	25.102	40.711
Midazolam neusspray 2,5mg/DO (DB)	9.955	16.497
Midazolam neusspray 5mg	488	917
<b>Totaal</b>	<b>35.939</b>	<b>58.842</b>

Bron: GIP-databank

MG = milligram; DO = dosis ; DB = doorgeleverde bereiding (magistrale bereiding)

Het aantal uitgiftes per jaar is hoger dan het aantal gebruikers. Gemiddeld haalt iedere gebruiker **1,64 sprays** (35.939/58.842) per jaar op. De registratiehouder geeft echter aan dat dit te laag is ingeschat, omdat er meerdere neussprays per afnamemoment worden meegegeven. Het gemiddelde aantal sprays per gebruiker dat gebruikt wordt in deze BIA komt niet overeen met de BIA van midazolam Xiromed®. Dit komt omdat midazolam Xiromed® geïndiceerd is voor patiënten tot 18 jaar en midazolam Nasolam® ook voor patiënten boven de 18 jaar.

Midazolam neusspray is alleen geïndiceerd voor convulsieve status epilepticus, maar andere toedieningsvormen van midazolam worden voor zowel convulsieve status epilepticus als andere indicaties gebruikt.<sup>[8]</sup> Er bestaat een mogelijkheid dat een deel van de patiënten met convulsieve status epilepticus die op dit moment midazolam via een andere toedieningsvorm gebruiken over zullen stappen op de midazolam neusspray maar dit is erg onzeker. In de GIP-databank is wel te zien dat het aantal gebruikers van de nasale toedieningsvorm van midazolam jaarlijks toeneemt met ongeveer 3.000 extra patiënten (periode 2018-2022).

Omdat deze stijging nog niet lijkt af te zwakken neemt het Zorginstituut aan dat deze trend in het aantal gebruikers stand zal houden voor de komende 3 jaar. Verwacht wordt dat patiënten die overstappen van toedieningsvorm hierin zijn terug te zien.

### Marktpenetratie

In de budgetimpactanalyse van Midalozam Xiromed® is een relatief lage marktpenetratie van 10% in jaar 1, 20% in jaar 2, en 30% in jaar 3 aangehouden. De voornaamste reden hiervoor was dat de oromucosale toedieningsvorm de nasale toedieningsvorm zou vervangen, maar de nasale toedieningsvorm als gebruiksvriendelijker werd gezien.<sup>[4]</sup> Nasolam® wordt net zoals de magistrale bereiding nasaal toegediend. Daarnaast zijn magistrale bereidingen alleen toegestaan wanneer er geen vergoed geregistreerd adequaat alternatief beschikbaar is.<sup>[9]</sup> Het Zorginstituut verwacht daarom dat de marktpenetratie hoger zal liggen voor Nasolam® dan voor Xiromed®, omdat de magistrale bereiding niet meer beschikbaar is bij opname in het GVS. Er wordt daarom uitgegaan van een marktpenetratie van 100% in alle drie de jaren. Het geschatte aantal patiënten wordt weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal gebruikers Nasolam®	35.939	38.939	41.939
Marktpenetratie	100%	100%	100%
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor midazolam neusspray in aanmerking komt</b>	<b>35.939</b>	<b>38.939</b>	<b>41.939</b>

### Indicatieverbreding/off-label gebruik

Volgens de registratiehouder is er geen risico op off-label gebruik en/of uitbreiding van de indicaties voor het gebruik van Nasolam®.

## 2.2 Substitutie

Midazolam Nasolam® substitueert de magistrale bereiding van midazolam neusspray. Waarschijnlijk zullen de patiënten verdeeld worden over de midazolam neusspray (Nasolam®) en de reeds vergoede midazolam Xiromed®. Uit de GIP databank lijkt Xiromed® op dit moment nog niet gebruikt te zijn. Daarnaast zijn de patiënten waarvoor Xiromed® wordt vergoed 6 maanden tot 18 jaar oud. Nasolam® is geregistreerd voor patiënten van 2 jaar en ouder. Het is daarom lastig een inschatting te maken van de verdeling van patiënten tussen Nasolam® en Xiromed®. De kosten per patiënt per jaar van Xiromed® bedragen €62,19.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### Midazolam magistrale bereiding

De magistrale bereiding van midazolam nasaal is verkrijgbaar als verschillende preparaten. Er bestaan neussprays waarbij er meerdere sprays uit een flacon kunnen worden gegeven (*multi dose*) en neussprays die één spray/dosering bevatten (*unit dose*). Uit de GIP-databank blijkt dat de *multi dose* neusspray 2,5 mg het vaakst wordt voorgeschreven (ongeveer 98%).<sup>[7]</sup> In de budgetimpactanalyse van Midazolam Xiromed® is aangenomen dat alle patiënten gebruikmaken van de neussprays met een dosering van 2,5 mg per spray. Deze aanname wordt overgenomen in deze budgetimpactanalyse. In de G-standaard van maart 2024 zijn meerdere prijzen te vinden van de *multi dose* neusspray van 2,5 mg. Omdat het niet duidelijk is wat het marktaandeel is van elke verpakking is voor deze budgetimpactanalyse uitgegaan van de gemiddelde prijs van €39,56.<sup>[9]</sup> Door de beperkte houdbaarheid van de *multi dose* bereidingen (12 maanden; 3 maanden na openen) wordt aangenomen dat de *multi dose* maximaal éénmaal gebruikt wordt voordat deze expireert.

Volgens de GIP-data zijn het aantal uitgiftes per jaar hoger dan het aantal gebruikers per jaar en nemen patiënten gemiddeld 1,63 sprays per jaar af. De gemiddelde prijs per patiënt per

jaar bedraagt dan **€64,49** (€39,56\*1,64). De registratiehouder heeft op basis van zijn eigen afzetgegevens aangegeven te verwachten dat de gemiddelde jaarlijkse afname per patiënt 1,9 zal zijn. Het Zorginstituut heeft echter geen inzicht in deze gegevens en is daarom genoodzaakt de gegevens uit de GIP data te hanteren. Het kan dus zo zijn dat de aanname van het Zorginstituut resulteert in een onderschatting van de BIA.

#### *Midazolam Nasolam®*

Midazolam Nasolam® is verkrijgbaar in drie verschillende doseringen, namelijk 2,5 mg, 3,75 mg, en 5 mg. Deze verpakking zijn bedoeld voor eenmalig gebruik. Op dit moment is er nog geen apotheekinkoop prijs van Nasolam® beschikbaar in de Z-index. De prijs is gebaseerd op wat de registratiehouder heeft aangeleverd (zie tabel 3). De gemiddelde prijs per dosis Nasolam® is €60,07. Uitgaande van een gemiddelde afname van 1,63 per jaar, kost Nasolam® per patiënt per jaar **€97,84** (€60,07\*1,64).

De kosten per patiënt per jaar voor midazolam Xiromed® bedragen €62,19 per jaar, wat ongeveer €35 goedkoper is per patiënt. Omdat een deel van de patiënten ook Xiromed® gaat gebruiken, is deze BIA wellicht een overschatting.

Tabel 3: Kosten per dosering

Dosering/hoeveelheid per verpakking	AIP
<b>Midazolam magistrale bereiding 2,5mg/doses</b>	
Flacon 30 doses	€32,64
Flacon 55 doses	€59,49
Flacon 20 doses	€28,15
Flacon 20 doses	€13,75
Flacon 50 doses	€53,14
Flacon 30 doses	€37,60
Flacon 55 doses	€29,09
Flacon 65 doses	€62,65
<b>Gemiddelde prijs midazolam neusspray 2,5mg</b>	<b>€39,56</b>
<b>Nasolam®</b>	
Nasolam® 2,5mg	€60,06
Nasolam® 3,75mg	€60,07
Nasolam® 5mg	€60,09
<b>Gemiddelde prijs Nasolam®</b>	<b>€60,07</b>

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal gebruikers van midazolam neusspray blijft jaarlijks stijgen met 3.000 patiënten;
- De 0,5mg dosering wordt niet afgenomen voor deze patiëntengroep;
- De prijs van midazolam magistrale bereiding varieert van €13,75 tot €62,65 per verpakking. Het Zorginstituut gaat uit van een gemiddelde prijs van €39,56;
- Het Zorginstituut gaat uit van een gemiddelde afname van 1,63 sprays per jaar;
- Een marktpenetratie van 100% in jaar 1-3 wordt aangenomen
- Verwacht wordt dat er geen patiënten zijn die overstappen van andere toedieningsvormen van midazolam naar de neusspray;
- Door de beperkte houdbaarheid van de *multidose* verpakkingen wordt aangenomen dat deze eenmalig gebruikt worden.

### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer midazolam neusspray aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder. 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 €1,4 miljoen uitkomen waarbij er 41.939 patiënten gebruik maken van Midazolam Nasolam®.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van midazolam neusspray aan het behandelarsenaal voor langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar Nasolam®	Totale kosten/jaar midazolam neusspray	Netto budgetimpact
1	100%	35.939	€3.540.523	€2.331.886	<b>€1.208.638</b>
2	100%	38.939	€3.836.068	€2.526.539	<b>€1.309.528</b>
3	100%	41.939	€4.131.612	€2.721.193	<b>€1.410.419</b>



## 4 Conclusie

Rekening houdend met een gemiddelde AIP van €39,56 voor de magistrale bereiding van midazolam en een AIP van €60,07 van Nasolam®, een gemiddelde afname van 1,63 sprays per jaar, een jaarlijkse stijging van 3.000 gebruikers en een marktpenetratie van 100% in alle drie de jaren zal opname op lijst 1B van het GVS van midazolam neusspray (Nasolam®) bij langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij volwassenen en kinderen > 12 kg van 2 jaar en ouder gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €1,4 miljoen. Naar verwachting zouden er 41.939 gebruikers van Nasolam® zijn in het derde jaar naar marktintroductie.

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

## 5 Referenties

1. EMA. SmPC Midazolam Nasolam. 2022: pagina's. Geraadpleegd op 10-01-2024 via.
2. NVN (2023). Richtlijn epilepsie. Retrieved 10-01-2024, from <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina - cluster epilepsie.html>.
3. de Jong J, Bouma M and Hooymans C (2023). NHG-behandelrichtlijn: Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. Retrieved 10-01-2024, from <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/geneesmiddelen-en-zuurstof-spoedeisende-situaties#volledige-tekst>.
4. ZIN (2023). GVS-advies midazolam (Midazolam Xiromed®) voor de behandeling van epilepsie. Retrieved 10-01-2024, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/08/22/gvs-advies-midazolam-midazolam-xiromed-voor-de-behandeling-van-epilepsie>.
5. UMCU (2023). Wat is moeilijk behandelbare epilepsie? Retrieved 10-01-2024, from <https://www.umcutrecht.nl/nieuws/wat-is-moeilijk-behandelbare-epilepsie>.
6. Kempenhaeghe (2023). Mensen met epilepsie. Retrieved 10-01-2024, from <https://www.kempenhaeghe.nl/epilepsie/mensen-met-epilepsie/>.
7. ZIN (2023). Aantal gebruikers 2018-2022 voor ATC-code N05CD08 : Midazolam. Retrieved 10-01-2024, from [https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=q&label=00-totaal&tabel=B\\_01-basis&qeg=gebr&item=N05CD08](https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=q&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&qeg=gebr&item=N05CD08).
8. ZIN (2023). Farmacotherapeutisch Kompas: Midazolam. Retrieved 10-01-2024, from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/midazolam>.
9. KNMP. G-standaard handelsproducten 2024.