



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2024029851

Datum 19 maart 2025
Betreft GVS advies oraal methylprednisolon (Methylprednisolon ACE®) voor de behandeling van multiple sclerose

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. N. Stam
warcg@zin.nl
Onze referentie
2024029851

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de opname van oraal methylprednisolon (Methylprednisolon ACE®) voor acute exacerbaties van multiple sclerose in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 13 januari 2025 (CIBG-24-07729).

Geregistreerde indicatie

Oraal methylprednisolon (Methylprednisolon ACE®) is geïndiceerd voor kortdurende behandeling van acute exacerbaties van multiple sclerose (MS).

Oraal methylprednisolon is beschikbaar in tabletten van 100 mg.

Claim registratiehouder

De registratiehouder verzoekt om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om oraal methylprednisolon (Methylprednisolon ACE®) voor de kortdurende behandeling van acute exacerbaties op te nemen op bijlage 1B van het GVS. Opname gaat niet gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat oraal methylprednisolon *niet* onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Oraal methylprednisolon is vanwege de toedieningsvorm, hoge dosering en daardoor een andere hoofdindicatie niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Op grond hiervan kan oraal methylprednisolon niet op bijlage 1A worden geplaatst. Het Zorginstituut heeft daarom beoordeeld of oraal methylprednisolon op bijlage 1B opgenomen kan worden.

Therapeutische waarde

Er is al veel ervaring met intraveneuze toediening van methylprednisolon voor de kortdurende behandeling van acute exacerbaties van MS. Intraveneus methylprednisolon wordt reeds vergoed voor de behandeling bij MS. De beroepsgroep beschrijft in hun richtlijn 'Multiple Sclerose (2023)' dat oraal methylprednisolon even effectief en veilig is als intraveneus methylprednisolon op basis van meerdere gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Oraal methylprednisolon tabletten worden op dit moment magistraal bereid en vergoed. De producent van deze doorgeleverde bereiding heeft het geneesmiddel nu geregistreerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
19 maart 2025

Onze referentie
2024029851

Op basis van deze overwegingen concludeert het Zorginstituut dat oraal methylprednisolon voor de behandeling van acute exacerbaties van MS voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Oraal methylprednisolon komt daarmee in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat er 977 patiënten per jaar met oraal methylprednisolon voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. Dit aantal is gebaseerd op informatie uit de GIPdatabank over het gemiddelde aantal uitgiftes per jaar van 2021 tot en met 2023 van de doorgeleverde bereiding van methylprednisolon tabletten/capsules.

De apotheek inkoopprijs (AIP) van oraal methylprednisolon (Methylprednisolon ACE®) is €10,87 per tablet van 100 mg. De AIP van de geregistreerde tabletten is gelijk aan die van de doorgeleverde bereiding. Een behandeling bestaat uit een kuur van drie dagen met een dagelijkse dosis van 1000 mg. In totaal zijn er dus 30 tabletten nodig voor één kuur. Dit komt neer op een bedrag van €326,10 per kuur. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 318.599,70 in het derde jaar.

Wanneer er rekening wordt gehouden met volledige substitutie van de doorgeleverde bereiding van methylprednisolon, is er sprake van een neutrale budgetimpact.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het beoordelingsrapport is als bijlage toegevoegd (marginale toets).

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur



Marginale toets Oraal methylprednisolon (Methylprednisolon ACE®)

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

Definitief | 11 maart 2025

Colofon

Zaaknummer	2024029851
Contactpersoon	Mevr. N. Stam plaatsvervangend secretaris WARCG NStam@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. S. van Rijn
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Marginale toets

In de brief van 13 januari 2025 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel oraal methylprednisolon (methylprednisolon ACE®).

Zorginstituut Nederland heeft besloten om een marginale toets uit te voeren voor oraal methylprednisolon. Er is sprake van *well-established use*. Er is al veel ervaring met intraveneuze toediening van methylprednisolon voor de kortdurende behandeling van acute exacerbaties van multiple sclerose (MS) en sinds 2021 wordt de doorgeleverde bereiding van oraal methylprednisolon 100 mg voor de indicatie reeds vergoed door de zorgverzekeraars¹. Oraal methylprednisolon wordt aanbevolen voor de indicatie in de richtlijn van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) voor MS en de beroepsgroep concludeert dat oraal methylprednisolon even effectief en veilig is als intraveneus methylprednisolon voor de indicatie^{2, 3}. Deze conclusie wordt getrokken op basis van twee systematische reviews met 5 gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCTs) waarin oraal methylprednisolon werd vergeleken met de intraveneuze variant bij de behandeling van MS. De systematische reviews rapporteerden geen verschil in effectiviteit gemeten in *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) afname of proportie van patiënten die een verbetering zagen of in drop outs³⁻⁴.

De producent van de doorgeleverde bereiding heeft het geneesmiddel nu geregistreerd en vraagt hiervoor vergoeding vanuit het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) aan.

Oraal methylprednisolon (Methylprednisolon ACE®)

*Samenstelling*⁵

Tabletten voor oraal gebruik. Elk tablet bevat 100 mg methylprednisolon. Een verpakking bevat 30 tabletten. De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor de kortdurende behandeling van acute exacerbaties van multiple sclerose.

*Geregistreeerde indicatie*⁵

Methylprednisolon ACE 100 mg tabletten zijn geïndiceerd voor kortdurende behandeling van acute exacerbaties van multiple sclerose (MS).

Methylprednisolon kan de duur van relapsen verkorten, maar heeft geen invloed op de relapsfrequentie of ziekteprogressie.

*Dosering*⁵

De aanbevolen dosering voor de behandeling van acute MS is eenmaal daags 1000 mg (10 tabletten) gedurende 3 dagen.

Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van oraal methylprednisolon (methylprednisolon ACE®) stelt dat oraal methylprednisolon niet onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.1 **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.

De FMS-richtlijn voor MS beveelt standaard oraal methylprednisolon aan voor de kortdurende behandeling van exacerbaties van MS. Intraveneuze toediening van methylprednisolon kan de voorkeur hebben bij comorbiditeit, indien extra monitoring gewenst is, uitgesproken invaliditeit, of andere patiëntkarakteristieken. Intraveneus methylprednisolon is opgenomen in het GVS, maar door de afwijkende toedieningsweg is dit geneesmiddel bij voorbaat niet onderling vervangbaar met oraal methylprednisolon.

Oraal methylprednisolon valt binnen de geneesmiddelengroep van de systemische corticosteroiden met voornamelijk glucocorticoïde eigenschappen en daardoor

ontstekingsremmende en immunosuppressieve effecten⁶. In het GVS zijn 3 geneesmiddelen opgenomen die ook binnen deze geneesmiddelengroep vallen en een orale toedieningsvorm hebben. Zij zijn als onderling vervangbaar aangemerkt en vallen daarom in hetzelfde cluster⁷:

0H02ABBO V: Dexamethason, prednisolon, prednison

Bij de beoordeling van de criteria van onderlinge vervangbaarheid van oraal methylprednisolon vergelijken we daarom met de geneesmiddelen uit cluster 0H02ABBO V.

1.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.2.1 Gelijksortig indicatiegebied

Oraal methylprednisolon is enkel geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van acute exacerbaties van MS⁵. Echter, bij het bepalen van het toepassingsgebied van het te beoordelen geneesmiddel is enkel de geregistreerde indicatie niet doorslaggevend als aannemelijk kan worden gemaakt dat het te beoordelen geneesmiddel een gelijksoortig indicatiegebied heeft in vergelijking met andere reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Methylprednisolon is, net als dexamethason, prednisolon en prednison, een synthetische derivaat van de endogene corticosteroïde cortison en heeft sterk glucocorticoïde eigenschappen. Door hun overeenkomstige werkingsmechanisme en eigenschappen hebben deze geneesmiddelen voornamelijk ontstekingsremmende en immunosuppressieve effecten die een zeer breed toepasbaar indicatiegebied kennen. Het Farmacotherapeutisch Kompas (FK) geeft vrijwel identieke opsommingen van indicaties voor toepassing van deze geneesmiddelen⁸⁻¹¹. Ook de KNMP geeft aan dat zowel methylprednisolon als dexamethason, prednisolon en prednison toegepast kunnen worden bij ernstige ontstekingen, waaronder MS¹²⁻¹⁶. Hoewel een lage dosis van oraal methylprednisolon reeds in 2016 is geregistreerd bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) (Eurogenerics 4 mg en 16 mg tabletten), is hiervoor geen vergoeding aangevraagd en is dit geneesmiddel dus niet opgenomen in het GVS. Het indicatiegebied zoals gegeven in de SmPC van deze lage dosis oraal methylprednisolon¹⁷ komt overeen met het indicatiegebied zoals gegeven in de SmPC voor oraal dexamethason, prednisolon en prednison¹⁸⁻²⁰. De behandeling van acute exacerbaties van MS is voor al deze geneesmiddelen gegeven als een indicatie voor gebruik. De richtlijn voor MS noemt echter enkel methylprednisolon als geneesmiddel voor de kortdurende behandeling van acute exacerbaties van MS.

De geneesmiddelen uit het te vergelijken cluster hebben een standaarddosis equivalent aan ongeveer 8 mg methylprednisolon, welke is gebaseerd op de standaard onderhoudsdosering voor de hoofdindicatie van een geneesmiddel (DDD)²¹. Oraal methylprednisolon heeft een DDD van 7,5 mg. Het FK vermeldt voor de geneesmiddelen in het te vergelijken cluster in het algemeen een dosering equivalent aan <75 mg methylprednisolon in twee giften aan⁹⁻¹¹. Het te beoordelen geneesmiddel heeft echter een hoge dosis van 100 mg methylprednisolon per tablet, welke dusdanig hoog is dat het in het algemeen niet toegepast kan worden in de hoofdindicatie(s) van de geneesmiddelen in het te vergelijken cluster maar enkel toepassing heeft als hoge dosis stoottherapie (1000 mg per dag) zoals bij acute exacerbaties van MS. Er is dus sprake van een verschil in hoofdindicatie van het te beoordelen geneesmiddel en de geneesmiddelen in het te vergelijken cluster.

Het Zorginstituut concludeert op basis van het verschil in hoofdindicatie dat oraal methylprednisolon 100 mg geen gelijksoortig indicatiegebied heeft vergeleken met de orale systemische corticosteroïden uit cluster 0H02ABBO V.

Conclusie: Er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

1.2.2 Gelijke toedieningsweg

De geneesmiddelen binnen het cluster 0H02ABBO V zijn allen, net als oraal methylprednisolon, corticosteroïden met systemische werking en met orale toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

1.2.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Oraal methylprednisolon en de geneesmiddelen in cluster 0H02ABBO V zijn niet gespecificeerd voor een leeftijdsdoelgroep.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

1.2.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van oraal methylprednisolon ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Zowel methylprednisolon als dexamethason, prednisolon en prednison hebben een overeenkomstig werkingsmechanisme met ontstekingsremmende en immunosuppressieve effecten. De door het FK en de KNMP opgegeven overzichten met indicaties, bijwerkingen, contra-indicaties en interacties van methylprednisolon vertonen eveneens grote overeenkomsten in vergelijking met dexamethason, prednisolon en prednison⁸⁻¹⁵.

Op basis van (o.a.) het ontbreken van klinisch relevante verschillen in eigenschappen is reeds vastgesteld dat de parenterale formulering van methylprednisolon onderling vervangbaar is met de parenterale formuleringen van dexamethason en prednisolon⁷. Ook is vastgesteld dat de orale formuleringen van dexamethason, prednisolon en prednison onderling vervangbaar zijn⁷. Tenslotte zijn ook geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen aangetoond tussen orale en parenterale formuleringen van deze systemische corticosteroiden met glucocorticoïde eigenschappen.

Het Zorginstituut concludeert daarom dat niet aannemelijk kan worden gemaakt dat er klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan tussen oraal methylprednisolon in vergelijking met oraal dexamethason, prednisolon en prednison.

Conclusie: Er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

1.3 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Methylprednisolon ACE® is vanwege de hoge dosering en daardoor een andere hoofdindicatie niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Bekeken moet worden of methylprednisolon in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

1.4 Beoordeling therapeutische waarde

De FMS-richtlijn voor MS beveelt standaard oraal methylprednisolon aan voor de kortdurende behandeling van exacerbaties van MS². Intraveneuze toediening van methylprednisolon kan de voorkeur hebben bij comorbiditeit, indien extra monitoring gewenst is, uitgesproken invaliditeit, of andere patiëntkarakteristieken. De beroepsgroep heeft reeds een gelijke effectiviteit van orale en intraveneuze toediening van methylprednisolon geconcludeerd². De registratiehouder biedt oraal methylprednisolon op dit moment als doorgeleverde bereiding aan en het geneesmiddel wordt voor de indicatie reeds vergoed door de zorgverzekeraars¹. Er is sprake van *well-established use*.

Op basis hiervan concludeert het Zorginstituut dat oraal methylprednisolon voor de kortdurende behandeling van exacerbaties van MS reeds voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Omdat het geregistreerde product feitelijk hetzelfde is als de bestaande doorgeleverde bereiding, is een vergelijking van effectiviteit en veiligheid van het geneesmiddel met de bestaande doorgeleverde bereiding hier niet van toepassing.

1.5 Advies farmacotherapeutisch kompas

Overweeg als acute behandeling bij een relapse van multiple sclerose een stootkuur met methylprednisolon.

Orale toediening van methylprednisolon is de standaard. Intraveneuze toediening van methylprednisolon kan de voorkeur hebben bij comorbiditeit, indien extra monitoring gewenst is, uitgesproken invaliditeit, of andere patiëntkarakteristieken.

1.6 Literatuur

1. Medicijnkosten.nl - METHYLPREDNISOLON TABLET 100MG ACE. (2025). from <https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=METHYLPREDNISOLON+TABLET+100MG+ACE&id=e607535df6439cfa6db3343efe1151a7>.
2. FMS richtlijn MS - Hoe wordt methylprednisolon (oraal of intraveneus) doelmatig voorgeschreven? (2023). from https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multiple_sclerose_ms/ziektomodulerende_behandeling_van_ms/organisatie_van_zorg_bij_ziektomodulerende_behandeling_van_ms/doelmatig_voorschrijven_van_ziektomodulerende_middelen/hoe_wordt_methylprednisolon_oraal_of_intraveneus_doelmatig_voorgeschreven.html.
3. Liu S, Liu X, Chen S, et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2017; 12: e0188644.
4. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: Cd006921.
5. SmPC Methylprednisolon ACE. (2024). from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h130082_smhc.pdf.
6. Farmacotherapeutisch Kompas - Geneesmiddelenoverzicht systemische corticosteroiden. (2025). from https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/corticosteroiden_systeemisch.
7. Regeling Zorgverzekering. (2025). from <https://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/2024-12-01#Hoofdstuk1>.
8. Farmacotherapeutisch Kompas - Methylprednisolon. (2025). from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/methylprednisolon>.
9. Farmacotherapeutisch Kompas - Prednisolon. (2025). from https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/prednisolon_systeemisch.
10. Farmacotherapeutisch Kompas - Prednison. (2025). from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/prednison>.
11. Farmacotherapeutisch Kompas - Dexamethason. (2025). from https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dexamethason_systeemisch.
12. Apotheek.nl - Methylprednisolon. (2025). from <https://www.apotheek.nl/medicijnen/methylprednisolon>.
13. Apotheek.nl - Dexamethason. (2025). from <https://www.apotheek.nl/medicijnen/dexamethason>.
14. Apotheek.nl - Prednisolon. (2025). from <https://www.apotheek.nl/medicijnen/prednisolon>.
15. Apotheek.nl - Prednison. (2025). from <https://www.apotheek.nl/medicijnen/prednison>.
16. Apotheek.nl - Multiple Sclerose. (2025). from <https://www.apotheek.nl/klachten-ziekten/multiple-sclerose-ms>.
17. SmPC Methylprednisolon Eurogenics. (2021). from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h116594_smhc_en.pdf.
18. SmPC Prednisolon Teva. (2021). from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h125521_smhc.pdf.
19. SmPC Prednison Auro. (2022). from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h52249_smhc.pdf.
20. SmPC Dexamethason Teva. (2021). from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h29754_smhc.pdf.
21. NIPH - DDD H02AB. (2025). from https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=H02AB&showdescription=no.