



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Staatssecretaris van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021026390

Datum 29 september 2021  
Betreft GVS beoordeling levomepromazine (Nozinan®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

**Onze referentie**  
2021026390

Geachte heer Blokhuis,

In de brief van 5 augustus 2021 (kenmerk 3236050-1013491-GMT) heeft de waarnemend directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het middel levomepromazine (Nozinan®) opgenomen kan worden in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor de off-label toepassing bij palliatieve sedatie in de thuissituatie, zoals in de richtlijn Palliatieve Sedatie wordt omschreven. Levomepromazine (Nozinan®) is beschikbaar in de volgende toedieningsvormen:

- 25 mg (filmomhulde) tablet,<sup>[1]</sup>
- injectievloeistof 25 mg/ml.<sup>[2]</sup>

### Geregistreerde indicatie

Sinds 1990 is levomepromazine (Nozinan®) 25 mg op de Nederlandse markt beschikbaar voor de indicatie "*matige tot ernstige pijn bij niet-ambulante patiënten*".<sup>[1, 2]</sup>

### Achtergrond

Levomepromazine is een fenothiazinederivaat met een antipsychotische, analgetische en sterk sederende werking. Daarnaast heeft het nog anti- $\alpha_1$ -adrenerge en anticholinerge eigenschappen die sterker zijn dan de antipsychotische werking.<sup>[3]</sup> Dit geneesmiddel is niet opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De Ziekenfondsraad, de voorloper van het Zorginstituut, heeft de minister in 1996 geadviseerd om levomepromazine (Nozinan®) uit te sluiten van vergoeding. Daarbij is genoemd dat "*de therapeutische waarde als analgeticum ontbreekt en de werkzaamheid als antipsychoticum niet is aangetoond*".

Levomepromazine wordt al jarenlang off-label toegepast voor de toepassingen palliatieve sedatie en misselijkheid en braken in de palliatieve fase. Deze toepassingen zijn opgenomen in de betreffende landelijke behandelrichtlijnen:

- Richtlijn Palliatieve sedatie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG; 2009, momenteel in herziening);<sup>[4]</sup>
- Richtlijn Misselijkheid en braken van het Integraal Kankercentrum

- Nederland (IKNL; 2014);<sup>[5]</sup>  
Richtlijn Palliatieve Zorg voor Kinderen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK; 2013).<sup>[6]</sup>

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 september 2021

**Onze referentie**  
2021026390

Omdat het geneesmiddel niet wordt vergoed vanuit het GVS dienen de kosten voor het gebruik van dit geneesmiddel na overlijden van de patiënt door nabestaanden te worden betaald. Hoewel de kosten voor dit geneesmiddel relatief laag zijn leidt dit tot pijnlijke situaties.

In mei 2021 is er ten behoeve van de beoordeling door het Zorginstituut vanuit de beroepsgroep (IKNL/richtlijncommissie palliatieve sedatie) een dossier ingediend voor de onderbouwing van de plaatsing van levomepromazine op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de off-label toepassing bij palliatieve sedatie en misselijkheid en braken in de palliatieve fase.

### **GVS beoordeling**

#### *Toetsing onderlinge vervangbaarheid*

Volgens de huidige richtlijn palliatieve sedatie (KNMG; 2009) is levomepromazine de tweede stap in het behandelingschema (na midazolam) voor de continue palliatieve sedatie tot het moment van overlijden. Voorgestelde dosering: bolus 25 mg subcutaan/intraveneus, eventueel na 2 uur 50 mg; continue toediening 0,5-8 mg/uur subcutaan/intraveneus in combinatie met midazolam. Na 3 dagen dosering i.v.m. stapeling halveren.<sup>[4]</sup>

Volgens de Richtlijn Misselijkheid en braken (IKNL; 2014) is levomepromazine de derde stap in het behandelingschema van misselijkheid en/of braken bij patiënten in de palliatieve fase die onvoldoende reageren op andere anti-emetica. Voorgestelde dosering: startdosering 1 maal daags 6,25-12,5 mg oraal voor de nacht of 3,12 mg subcutaan (als bolus of als continue infusie), zo nodig ophogen tot maximaal 25 mg per dag. Het kan ook in de wangzak worden toegediend. Als alternatieven voor levomepromazine worden het antipsychoticum olanzapine of een serotonine (5HT3)-antagonist (in combinatie met dexamethason) genoemd.<sup>[5]</sup>

In de richtlijn palliatieve zorg bij kinderen (NVK; 2013) wordt genoemd dat levomepromazine overwogen kan worden bij misselijkheid en braken, daarbij is het geneesmiddel volgens experts vooral effectief bij refractaire misselijkheid bij kinderen in de palliatieve fase. Een doseringsadvies ontbreekt.<sup>[6]</sup>

Er zijn enkele geneesmiddelen opgenomen in het GVS die toegepast kunnen worden bij palliatieve sedatie en misselijkheid en braken in de palliatieve fase. De meeste van deze geneesmiddelen hebben, net als levomepromazine, een vaste plaats in de behandeling. Voor de indicatie palliatieve sedatie wordt geen alternatief voor levomepromazine genoemd. Voor de indicatie misselijkheid en braken in de palliatieve fase worden als alternatief olanzapine en de serotonine(5HT3)-antagonisten genoemd. Olanzapine grijpt aan op dezelfde receptoren als levomepromazine en is eveneens niet geregistreerd voor misselijkheid en braken in de palliatieve fase. Olanzapine is wel geïndiceerd voor schizofrenie en bipolaire stoornis, waarmee de hoofdindicatie van dit geneesmiddel de antipsychotische toepassing betreft. Dit is bij levomepromazine niet het geval. De serotonine(5HT3)-antagonisten zijn geïndiceerd voor misselijkheid en braken na chemotherapie en gedeeltelijk ook voor misselijkheid

en braken na radiotherapie en operaties.<sup>[7]</sup> Daarnaast zijn dit eerste keuze geneesmiddelen bij patiënten met terminaal nierfalen met misselijkheid en braken volgens de betreffende behandelrichtlijn.<sup>[5]</sup> Deze geneesmiddelen worden dus breed ingezet bij misselijkheid en braken. Levomepromazine heeft slechts een off-label toepassing bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en/of braken die onvoldoende reageren op andere anti-emetica.<sup>[5]</sup> Het geneesmiddel is daarmee niet onderling vervangbaar met deze beide geneesmiddelen(groepen) en ook niet met enig ander geneesmiddel dat is opgenomen in het GVS. Daarmee komt levomepromazine in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 september 2021

**Onze referentie**  
2021026390

### *Therapeutische waarde*

Het Zorginstituut heeft in de literatuur gezocht naar studies die de werkzaamheid en veiligheid van levomepromazine beschrijven bij de twee off-label indicaties waarvoor vergoeding wordt aangevraagd. Er zijn daarbij enkele systematische literatuurstudies gevonden (laatste uit 2015) waarbij werd geconcludeerd dat er een gebrek is aan gerandomiseerde studies met levomepromazine in de palliatieve fase.<sup>[8-10]</sup> Wel is er één gerandomiseerde studie gevonden waarin levomepromazine werd vergeleken met haloperidol bij kanker gerelateerde misselijkheid in de palliatieve fase. In deze studie werd een vergelijkbaar effect gezien voor beide middelen.<sup>[11]</sup> Verder zijn er enkele studies van lage kwaliteit uitgevoerd (open-label, quasi experimenteel, retrospectief, case report) die mogelijk de effectiviteit van levomepromazine ondersteunen.<sup>[10]</sup>

Het Zorginstituut is van mening dat gezien de zeer beperkte bewijslast een wetenschappelijke bespreking conform de huidige maatstaven door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) niet mogelijk is. De therapeutische waarde zal daarom worden bepaald aan de hand van de ervaring in de praktijk en de eigenschappen van het geneesmiddel.

Er is sprake van well-established use. Levomepromazine wordt al jarenlang toegepast voor palliatieve sedatie en misselijkheid en braken in de palliatieve fase. Deze toepassing is opgenomen in de betreffende landelijke behandelrichtlijnen en tevens in internationale richtlijnen, waaronder de EAPC richtlijn. Ook in de Europese richtlijn van de MASCC/ESMO voor misselijkheid en braken bij vergevorderde kanker wordt levomepromazine genoemd als behandeloptie.<sup>[12]</sup>

Het effect van levomepromazine dat in de praktijk wordt gezien kan mogelijk worden verklaard door de eigenschappen die het geneesmiddel bezit. Levomepromazine heeft een sterke sederende werking, het effect dat wordt beoogd bij palliatieve sedatie. Levomepromazine heeft een antagonistische werking op de dopamine, serotonine, histamine- en cholinerge receptoren, die een rol spelen bij misselijkheid en braken.<sup>[5]</sup>

Het bijwerkingenprofiel van levomepromazine is bekend doordat het geneesmiddel al jarenlang op de markt is. De meest genoemde bijwerkingen (frequentie >10%) zijn: somnolentie, tachycardie, droge mond, misselijkheid, braken.<sup>[3]</sup> In geval van een continue palliatieve sedatie tot aan overlijden, zijn deze bijwerkingen niet (erg) relevant of juist de reden waarom het geneesmiddel wordt ingezet. De beroepsgroep geeft aan dat in geval van een intermitterende sedatie en bij misselijkheid/braken een lagere dosering wordt gekozen, mede om de meest relevante bijwerkingen te verminderen.

### *Budgetimpact*

Jaarlijks overlijden er iets meer dan 150.000 personen,<sup>[13]</sup> hiervan heeft naar schatting 70% een palliatieve zorgbehoefte.<sup>[14]</sup> In 2015 was het percentage sterfgevallen waarbij palliatieve sedatie werd toegepast 18%, dit aantal kent een stijgende lijn.<sup>[15, 16]</sup> De beroepsgroep schat in dat bij ongeveer 25% van de overledenen palliatieve sedatie zal zijn geïndiceerd; bij één derde daarvan zal levomepromazine ingezet zijn. De beroepsgroep geeft verder aan dat bij ongeveer 20-50% (voor deze beoordeling wordt uitgegaan van 35%) van de patiënten met een palliatieve zorgbehoefte er sprake is van misselijkheid en/of braken en dat bij ongeveer één derde van deze patiënten levomepromazine zal worden ingezet.

Het geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met levomepromazine voor de toepassingen palliatieve sedatie en misselijkheid en braken in de palliatieve fase is gebaseerd op prognoses van overlijdens in de komende jaren die gemaakt zijn door het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).<sup>[17]</sup> Het CBS heeft een 67% prognose interval (onder- en bovengrens) beschreven, welke aangeeft dat de kans dat het daadwerkelijke aantal overledenen zich tussen dit interval bevindt 67% is.<sup>[18]</sup> Op basis van het 67% prognose interval ligt het geschatte aantal patiënten dat in het derde jaar na opname (2024) in aanmerking komt voor behandeling met levomepromazine ongeveer tussen de 12.395 en 14.617 patiënten voor de toepassing palliatieve sedatie en ongeveer tussen de 12.147 en 14.324 patiënten voor de toepassing misselijkheid en braken in de palliatieve fase.

De beroepsgroep geeft aan dat per patiënt voor beide indicaties ongeveer 5 ampullen levomepromazine (Nozinan®) worden ingezet. Daarmee komen de kosten per patiënt per jaar op €4,58. Opname in het GVS van levomepromazine (Nozinan®) bij palliatieve sedatie en misselijkheid en braken in de palliatieve fase zal daarmee gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden tussen de €112.402 en €132.550 in het derde jaar na opname in het GVS. Er is daarbij enige onzekerheid over het aantal patiënten waarvoor inzet van levomepromazine (Nozinan®) is geïndiceerd.

### **Advies over opname in het GVS**

Zorginstituut Nederland adviseert, op grond van bovenstaande overwegingen, om levomepromazine (Nozinan®) op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en hieraan de onderstaande voorwaarden te stellen. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met beperkte meerkosten.

### **Voorwaarden levomepromazine**

*uitsluitend voor een verzekerde waarbij het geneesmiddel zal worden ingezet voor:*

- 1. palliatieve sedatie, of*
  - 2. misselijkheid en braken in de palliatieve fase*
- overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.*

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

## Referenties

1. CBG. Geneesmiddeleninformatiebank. Nozinan tabletten 25 mg. 2021. Geraadpleegd op 5 juli 2021 via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/rvg00344>.
2. CBG. Geneesmiddeleninformatiebank. Nozinan, injectievloeistof 25 mg/ml. 2021. Geraadpleegd op 5 juli 2021 via <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/rvg00346>.
3. Farmacotherapeutisch kompas. Levomepromazine. 2021. Geraadpleegd op 5 juli 2021 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/levomepromazine>.
4. KNMG. Richtlijn Palliatieve sedatie. 2009.
5. IKNL. Richtlijn Misselijkheid en braken. 2014.
6. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn Palliatieve Zorg voor Kinderen. 2013.
7. Farmacotherapeutisch Kompas. 5HT3-antagonisten. 2021. Geraadpleegd op 5 juli 2021 via [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/5ht3\\_antagonisten](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/5ht3_antagonisten).
8. Cox L, Darvill E and Dorman S. Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care. Cochrane Database Syst Rev 2015; 2015: Cd009420.
9. Darvill E, Dorman S and Perkins P. Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care. Cochrane Database Syst Rev 2013: Cd009420.
10. Dietz I, Schmitz A, Lampey I, et al. Evidence for the use of Levomepromazine for symptom control in the palliative care setting: a systematic review. BMC Palliat Care 2013; 12: 2.
11. Hardy JR, Skerman H, Philip J, et al. Methotrimeprazine versus haloperidol in palliative care patients with cancer-related nausea: a randomised, double-blind controlled trial. BMJ Open 2019; 9: e029942.
12. Walsh D, Davis M, Ripamonti C, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. Support Care Cancer 2017; 25: 333-40.
13. CBS. Sterfte. Geraadpleegd op 5 juli 2021 via <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking/bevolkingsgroei/overlijden>.
14. PZNL. Kerncijfers palliatieve zorg. 2019. Geraadpleegd op 5 juli 2021 via [https://iknl.nl/getmedia/ec16a960-d5b9-4762-b6c2-b9f360988e03/Kerncijfers\\_Palliatieve\\_Zorg\\_2019\\_PZNL\\_IKNL.pdf](https://iknl.nl/getmedia/ec16a960-d5b9-4762-b6c2-b9f360988e03/Kerncijfers_Palliatieve_Zorg_2019_PZNL_IKNL.pdf).
15. Heijltjes MT, van Thiel G, Rietjens JAC, et al. Changing Practices in the Use of Continuous Sedation at the End of Life: A Systematic Review of the Literature. J Pain Symptom Manage 2020; 60: 828-46.e3.
16. Rietjens JAC, Heijltjes MT, van Delden JJM, et al. The Rising Frequency of Continuous Deep Sedation in the Netherlands, a Repeated Cross-Sectional Survey in 2005, 2010, and 2015. J Am Med Dir Assoc 2019; 20: 1367-72.
17. CBS. Prognose bevolking; kerncijfers, 2019-2060. 2020. Geraadpleegd op 5 juli 2021 via <https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/84645NED?dl=2E102>.
18. CBS. Prognose-interval. 2021. Geraadpleegd op 5 juli 2021 via [https://www.cbs.nl/nl-nl/onze-diensten/methoden/begrippen/prognose-interval#:~:text=Interval%20waarbinnen%20de%20bevolking%20\(of,dan%20wel%2095%20procent%20bedraagt](https://www.cbs.nl/nl-nl/onze-diensten/methoden/begrippen/prognose-interval#:~:text=Interval%20waarbinnen%20de%20bevolking%20(of,dan%20wel%2095%20procent%20bedraagt).

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 september 2021

**Onze referentie**  
2021026390