



# WAR CG notulen doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®)

**doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®), voor de  
behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap,  
eerste bespreking**

16 mei 2022

## FT rapport

ZIN leidt het FT rapport in.

### *WAR-leden:*

Per mail zijn al enkele discussiepunten gedeeld. De reactie van ZIN hierop wordt gevraagd.

ZIN: Het ZIN geeft aan dat de redenering voor de follow-up duur logisch is. En dat er inderdaad in de richtlijn van de NHG wordt genoemd dat pyridoxine in hoge doseringen en bij gebruik op de lange termijn convulsies kan geven bij kinderen.

*WAR-lid:* Waarom is dit dossier nu bij de WAR? Het is een middel uit een studie uit 2010, 12 jaar oud. Sinds 2019 geregistreerd en nu drie jaar later ligt het hier. Wat is de historie van dit dossier?

ZIN: Er is niet een lange historie, want het is eind vorig jaar als proef dossier binnengekomen. Toen is er vooroverleg geweest met de fabrikant en nu pas als definitief dossier binnengekomen. Het is een heel oud middel dat een tijd uit de handel is geweest vanwege rechtszaken die liepen vanwege ongewenste effecten die het zou hebben op het ongeboren kind. In 2013 is het geregistreerd in de VS en in 2019 is het middel geregistreerd in het Verenigd Koninkrijk. Volgens het ZIN is het niet duidelijk waarom er zo lange tijd tussen de registratie in de VS en de registratie in Europa zit.

*WAR-lid:* Gevraagd wordt of de reden waarom het nu hier ligt is gelegen in het feit dat het een veelvoorkomende aandoening is en dat de budgetimpact voor de maatschappij in potentie groot kan zijn.

ZIN: Het op dit moment gebruikte eerste keus middel is een zelfzorgmiddel dat niet vergoed wordt en de patiënt dus zelf moet betalen. En dit geneesmiddel zal in tegenstelling tot meclozine, bij toelating tot het verzekerde pakket wel vergoed worden.

### *WAR-lid:*

*Vraag 1:* Farmacologisch gezien is 14 dagen voldoende om te kunnen zeggen of het effect heeft. Voor veiligheid is 14 dagen te kort. Er zijn wel observationele studies beschikbaar met grote patiëntenaantallen.

*Vraag 2* betreft het feit dat we de studies eigenlijk op geen enkele manier

met elkaar kunnen vergelijken.

*Vraag 3* betreft de klinische relevantiegrens. Op twee verschillende schalen wordt er eigenlijk gemiddeld één punt verschil gerapporteerd. Een schaal van 3 tot 12 en een schaal van 1 tot 10. Grofweg is dat een 10% verschuiving op de schaal. Achter die schalen zitten categorieën die 3 of 4 punten breed zijn, dus van niet misselijk, naar een beetje, naar extreem erg. Met één punt verschil gaat dus maar een kwart van de patiënten over van de ene categorie naar de andere. Dat is niet veel, zeker niet als het wordt vergeleken met meclozine waarbij iedereen een categorie opschuift in de oude studie. Op deze manier benaderd zou meclozine beter zijn dan wat nu voorligt. Interessant is een publicatie uit de Plos One 2018. Daarin is deze registratiestudie opnieuw geanalyseerd, en daar bleek dat in de designfase van de studie een minimaal klinisch verschil van drie punten was gehanteerd in de sample size berekening. Dat is belangrijke informatie, aangezien de onderzoeker er voor de studie dus vanuit gingen dat er een verschil van 3 punten haalbaar zou moeten zijn. En nu blijkt er maar één punt verschil te zijn. Deze MCID ligt ook dichtbij de defaultgrens en dit is dus een tweede argument om de defaultgrens te gebruiken.

Dat alles resulteert in de conclusie dat dit middel weinig tot geen meerwaarde heeft ten opzichte van niets doen. Het is de vraag of je hier kunt spreken over geen meerwaarde of dat je gelijke waarde ten opzichte van meclozine kan oordelen.

ZIN: Meclozine zit niet in het GVS.

*WAR-lid:* Dan kan dat dus niet bij een relatief oordeel worden betrokken en is het geen stand wetenschap en praktijk.

**doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (Xonvea®), voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap, tweede bespreking**

Zorginstituut Nederland

10 oktober 2022

FT-rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de op de voorligger geformuleerde vragen

Reactie van de WAR

De referenten zijn niet overtuigd. Het is niet duidelijk waar de klinische relevantiegrens van 1 op gebaseerd is. Bovendien is 1 punt op een score van 15 laag. Dit is volstrekt niet onderbouwd. De primaire uitkomstmaat na 14 dagen laat geen 1,0 zien, maar 0,73. De post-hoc-analyse laat zien dat het net een klein beetje uit elkaar loopt. Het kan zijn dat mensen later zijn geïncludeerd, maar dat zal in de praktijk ook zo zijn. Wanneer iemand in aanmerking komt voor het middel, is zij al in de fase dat de klachten verminderen. Daarbij is het voor dit middel heel eenvoudig opnieuw een trial te doen, het is de vraag waarom dit niet gebeurt. De studie ging uit van een klinische relevantie van 3 punten, achteraf bleek dit 1 punt te zijn. Het is goed te realiseren dat het erop lijkt dat achteraf gezocht is naar wat er nog uitgehaald kon worden.

Conclusie

Beide referenten zijn van mening te zijn dat het middel op dit moment niet voldoet aan de stand der wetenschap en praktijk.

BIA

Beoordelaar licht het dossier toe en stelt de op de voorlegger geformuleerde vragen

Reactie van de WAR

De eerste referent kan zich goed vinden in de conclusie. Er staat een typo op pagina 7: er staat vet gedrukt 2424 vrouwen, drie regels daaronder staat 2721 vrouwen. Wat er staat over de marktpenetratie is verwarrend. De tweede referent onderschrijft dit.