



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

0530.2016046255

Datum 15 april 2016  
Betreft GVS beoordeling dequaliniumchloride (Fluomizin®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 13 oktober 2015 (CIBG-15-1049) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel dequaliniumchloride (Fluomizin®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

#### Geregistreerde indicatie

Dequaliniumchloride (Fluomizin®) is geregistreerd voor het behandelen van bacteriële vaginose. Het product is beschikbaar als tablet voor vaginaal gebruik en bevat 10 mg dequaliniumchloride. De dosering is één tablet voor vaginaal gebruik gedurende zes dagen.

Bacteriële vaginose ontstaat door een veranderde bacteriële samenstelling in het vaginaal secreet. Er is geen sprake van infectie of ontsteking door bacteriën die niet normaal in de vagina thuishoren. Symptomen zijn een niet-bloederige vaginale afscheiding die volgens de patiënte afwijkt van wat voor haar gebruikelijk is wat betreft hoeveelheid, kleur of geur, en die al of niet gepaard gaat met jeuk of irritatie in of rond de vagina.

#### Farmacotherapeutisch rapport

In Nederland is volgens de richtlijnen de standaardbehandeling bij bacteriële vaginose een eenmalige orale toediening van 2.000 mg metronidazol. Daarom is in het farmacotherapeutische rapport de therapeutische waarde van dequalinium vergeleken met oraal metronidazol. Dequalinium is echter niet in direct vergelijkende studies onderzocht met oraal metronidazol, maar wel met clindamycine. Deze studie van dequalinium vs clindamycine kent zwaarwegende tekortkomingen in de opzet, zoals tekortkomingen in de blinding en de grote aantallen protocol violations en lost to follow-up, waardoor er risico's op bias bestaan. Ook zijn er onzekerheden over de externe validiteit van de studie: de studie is uitgevoerd in gespecialiseerde centra of ziekenhuizen in plaats van in de huisartsenpraktijk. Om deze redenen is het doen van een indirecte vergelijking met deze studie, en studies waarin clindamycine is vergeleken met oraal metronidazol (met clindamycine als *common* comparator) niet valide. Er is dus op basis van de beschikbare onderzoeksgegevens geen directe of indirecte

#### **Zorginstituut Nederland** Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

#### **Contactpersoon**

mw. P. Pasman  
T +31 (0)20 797 80 26

**Onze referentie**  
2016046255

**Uw referentie**  
CIBG-15-1049

**Uw brief van**  
13 oktober 2016

vergelijking mogelijk tussen dequalinium en oraal metronidazol.  
Bij de behandeling van patiënten met bacteriële vaginose heeft dequalinium een therapeutische minderwaarde ten opzichte van oraal metronidazol vanwege onvoldoende bewijs.

#### Advies

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut u om dequaliniumchloride (Fluomizin®) niet op te nemen in het GVS.

#### Voorwaardelijke toelating

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>1</sup>

Wij hebben aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – nagegaan of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>2</sup>

Onze conclusie is dat deze interventie geen mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket en wel om de volgende redenen. Het middel wordt gegeven voor een aandoening met een lage ziektelast waarvoor al behandelopties beschikbaar zijn. Op basis van de nu beschikbare onderzoeksgegevens zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat dequaliniumchloride even effectief of effectiever is dan de standaardbehandeling.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

---

<sup>1</sup> De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut [www.zorginstituut.nl](http://www.zorginstituut.nl)

<sup>2</sup> Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
15 april 2016

**Onze referentie**  
2016046255



Zorginstituut Nederland

## Farmacotherapeutisch rapport dequalinium (Fluomizin®) bij de behandeling van bacteriële vaginose

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

Datum        21 maart 2016  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2014142190
Volgnummer	2015120805
Contactpersoon	R. Dupree +31 (0)20 797 85 83
Auteur(s)	R. Dupree
Afdeling	Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

#### **1 Inleiding—7**

1.1 Achtergrond—7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek—8

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—11**

2.1 Zoekstrategie—11

2.2 Databases & websites—11

2.3 Selectiecriteria—11

#### **3 Resultaten—13**

3.1 Resultaten literatuursearch—13

3.2 Gunstige effecten—13

3.3 Ongunstige effecten—18

3.4 Ervaring—18

3.5 Toepasbaarheid—19

3.6 Gebruiksgemak—19

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde—20

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas—21**

#### **5 Literatuur—23**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies—25**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies—26**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden—27**





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van dequalinium (vaginale tablet) bij de behandeling van bacteriële vaginose. Dequalinium is daarbij vergeleken met metronidazol (orale tablet) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Bacteriële vaginose ontstaat door een veranderde bacteriële samenstelling in het vaginaal sereet. Er is geen sprake van infectie of ontsteking door bacteriën die niet normaal in de vagina thuishoren. Symptomen zijn een niet-bloederige vaginale afscheiding die volgens de patiënte afwijkt van wat voor haar gebruikelijk is wat betreft hoeveelheid, kleur of geur, en die al of niet gepaard gaat met jeuk of irritatie in of rond de vagina.

In Nederland is volgens de richtlijnen de standaardbehandeling bij bacteriële vaginose een eenmalige orale toediening van 2.000 mg metronidazol. Daarom wordt in deze beoordeling de therapeutische waarde van dequalinium vergeleken met oraal metronidazol. Dequalinium is echter niet in direct vergelijkende studies onderzocht met oraal metronidazol, maar wel met clindamycine. Deze studie kent zwaarwegende tekortkomingen in de opzet, zoals tekortkomingen in de blinding en de grote aantallen protocol violations en lost to follow-up, waardoor er ernstige risico's op bias bestaan. Ook zijn er onzekerheden over de externe validiteit van de studie: de studie is uitgevoerd in gespecialiseerde centra of ziekenhuizen in plaats van in de huisartsenpraktijk. Om deze redenen is het doen van een indirecte vergelijking met deze studie, en studies waarin clindamycine is vergeleken met oraal metronidazol (met clindamycine als *common* comparator) niet valide. Er is dus op basis van de beschikbare onderzoeksgegevens geen directe of indirecte vergelijking mogelijk tussen dequalinium en oraal metronidazol.

Bij de behandeling van patiënten met bacteriële vaginose heeft dequalinium een therapeutische minderwaarde als oraal metronidazol vanwege onvoldoende bewijs.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 21 maart 2016 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk 9 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Bacteriële vaginose ontstaat door een veranderende bacteriële samenstelling in het vaginaal secreet. Er is geen sprake van infectie of ontsteking door bacteriën die niet normaal in de vagina thuishoren. De normale vaginale flora die vooral bestaat uit lactobacillen is bij bacteriële vaginose vervangen door een gemengde samenstelling die bestaat uit *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* en *Mobiluncus* spp. De oorzaak is onbekend. De diagnose wordt gesteld wanneer wordt voldaan aan ten minste 3 van de vier 'Amsel-criteria' (tabel 1).<sup>1-3</sup>

Tabel 1: Amsel-criteria <sup>1,2</sup>	
criterium	Omschrijving
Consistentie fluor	Positief bij homogene fluor
pH fluor	Bij pH > 4,5 positief
Positieve aminetest	Positief wanneer fluor toegevoegd aan een druppel 10% KOH leidt tot een 'rotte vis'-lucht
Aanwezigheid 'clue-cellen'	Microscopische analyse van fluor in een fysiologisch-zoutpreparaat; positief wanneer er zich epitheelcellen in bevinden waarvan de celgrenzen niet meer te zien zijn vanwege te grote bezetting door bacteriën

### 1.1.2 Symptomen

Bacteriële vaginose kan een oorzaak zijn van 'fluor vaginalis'. Dit is een niet-bloederige vaginale afscheiding die volgens de patiënte afwijkt van wat voor haar gebruikelijk is wat betreft hoeveelheid, kleur of geur, en die al of niet gepaard gaat met jeuk of irritatie in of rond de vagina.<sup>1</sup>

### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

De incidentie van fluor vaginalis is 40-50 per 1.000 vrouwelijke patiënten (huisartsenpraktijk) per jaar, waarvan ongeveer de helft tussen de 20 en 30 jaar is. Dit is één van de meest voorkomende gynaecologische klachten in de huisartsenpraktijk. In ongeveer 10-25% van de gevallen is bacteriële vaginose de oorzaak van fluor vaginalis.<sup>1</sup>

### 1.1.4 Ernst

Bacteriële vaginose in de zwangerschap verhoogt het risico op vroeggeboorte en op het krijgen van een kind met een laag geboortegewicht, maar er is niet aangetoond dat behandeling het risico hierop vermindert. De klachten kunnen vanzelf overgaan.<sup>1</sup>

### 1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

In de NHG-standaard 'fluor vaginalis' uit 2005 wordt aangegeven dat medicamenteuze behandeling van bacteriële vaginose alleen is geïndiceerd bij hinderlijke klachten ongeacht of er sprake is van een zwangerschap. De behandeling

bestaat uit eenmalige toediening van 2.000 mg metronidazol oraal (4 tabletten 500 mg). Bij onvoldoende resultaat of bij een recidief wordt metronidazol 500 mg 2dd gedurende 7 dagen aanbevolen. De partner wordt niet meebehandeld. De richtlijn bespreekt verder behandeling met clindamycine en vaginaal metronidazol, maar geeft de voorkeur aan behandeling met oraal metronidazol omdat er meer onderzoek en praktijkervaring nodig is om een plaats voor andere behandelingen te kunnen vaststellen.<sup>1</sup> De aanbeveling lijkt vooral gestoeld te zijn op een meta-analyse uit 1992, vooral bestaande uit relatief oude studies (jaren '70 en '80).<sup>4</sup>

In een studie in 2006 is geconstateerd dat bij 58% van de patiënten na behandeling met metronidazol binnen 12 maanden terugkeer van bacteriële vaginose plaatsvond.<sup>5</sup>

In een Cochrane review uit 2009<sup>6</sup> werd geconcludeerd dat zowel topicaal metronidazol als lokaal clindamycine werkzamer was dan placebo. De follow-up van de meeste geïncludeerde studies was echter beperkt. Een Nederlands multi(huisarts)center gerandomiseerd onderzoek uit 1993 met 125 vrouwen, positief op tenminste 3 van de 4 Amsel-criteria, liet een significant effect zien van metronidazol oraal (2dd 500 mg gedurende 7 dagen) vergeleken met placebo. Na 3 maanden follow-up werd 64% van de vrouwen geïnclassificeerd als 'strict cure' ten opzichte van 28% van de vrouwen in de placebogroep. 'Strict cure' was gedefinieerd als geen van de Amsel-criteria meer aanwezig.<sup>7</sup>

#### 1.1.6 *Dequalinium (Fluomizin®) tablet voor vaginaal gebruik*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie  
Behandeling van bacteriële vaginose.

1.1.6.2 Dosering  
Dagelijks 1 vaginale tablet van 10 mg gedurende 6 dagen.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme  
Dequalinium is een oppervlakteactieve stof. Het primaire werkingsmechanisme is het vergroten van de permeabiliteit van de bacteriecel met verlies van enzymactiviteit als gevolg daarvan, wat uiteindelijk resulteert in celdood.

1.1.6.4 Bijzonderheden  
De officiële richtlijnen voor een correct gebruik van antibacteriële middelen moeten worden gevolgd.

### 1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

De fabrikant vraagt opname van dequalinium in het GVS op bijlage 1A. Voorwaarde voor opname in het GVS is dat dequalinium tenminste een gelijke therapeutische waarde heeft als de standaardbehandeling in Nederland. Volgens de Nederlandse richtlijn is oraal metronidazol de standaardbehandeling bij bacteriële vaginose.<sup>1</sup>

1.2.1 *Vraagstelling*  
Is de therapeutische waarde van dequalinium (Fluomizin®) bij bacteriële vaginose gelijk aan die van oraal metronidazol?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Patiënten met bacteriële vaginose met hinderlijke klachten.<sup>1</sup>

1.2.3 *Interventie*  
Dequalinium

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Oraal metronidazol

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*  
In eerdere studies naar de behandeling van bacteriële vaginose wordt de 'cure rate' als uitkomstmaat voor werkzaamheid gebruikt, gemeten aan de hand van de Amsel-criteria. Een andere wijze voor het aantonen van bacteriële vaginose is de Nugent score, waarbij op basis van een Gram-kleuring een score wordt bepaald van 0-10, waarbij een score van 7-10 indicatief is voor bacteriële vaginose. Tevens zijn door patiënten gerapporteerde uitkomsten relevant, mits met gevalideerde schalen gemeten.<sup>1,2</sup>

1.2.6 *Relevante follow-up duur*  
De initiële werkzaamheid kan worden gemeten bij 1 week follow-up. Bij een follow-up van 1 maand kan een eventuele snelle terugkeer worden gedetecteerd.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekenmerken*  
Voor deze beoordeling zijn RCT's haalbaar.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de Public Assessment Report (NPAR) van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: bacteriële vaginose, dequalinium, metronidazol.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor bacteriële vaginose: NHG

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Gerandomiseerde studies van voldoende omvang en die voldoen aan de PICO zijn geïncludeerd in de analyse.





## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Uit de literatuursearch bleek dat dequalinium in gerandomiseerd onderzoek alleen is vergeleken met lokaal clindamycine. Oraal metronidazol is in verschillende studies direct vergeleken met lokaal clindamycine, maar slechts in een beperkt aantal studies met placebo. Daarom is dequalinium indirect vergeleken met oraal metronidazol gebruikmakend van lokaal clindamycine als '*common comparator*'.

Omdat de effectiviteit van oraal metronidazol en lokaal clindamycine eerder in een Cochrane-review uit 2009<sup>6</sup> is vergeleken, is deze systematische review als uitgangspunt genomen voor de indirecte vergelijking. Tevens is de literatuursearch uit de Cochrane-review herhaald voor de periode januari 2009 tot oktober 2015, om eventuele nieuwe studies waarin metronidazol en clindamycine zijn vergeleken te kunnen includeren. Deze search leverde 133 hits op, waarvan echter geen relevante.

Samenvattend is er één studie met dequalinium geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. In de gebruikte systematische review van Cochrane zijn drie studies geïnccludeerd met een minimale follow-up van 1 maand. Er zijn vier studies geïnccludeerd met een follow-up van één week. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie fase III-studie Weissenbacher et al. (2012)

##### *Opzet*

Dequalinium is onderzocht in één gerandomiseerde, enkelblinde non-inferioriteitsstudie met twee parallelle groepen (actieve controle-arm).<sup>10</sup> De studie is uitgevoerd in gespecialiseerde centra en ziekenhuizen. Dequalinium (vaginale tablet gedurende zes dagen) werd vergeleken met lokaal clindamycine (2% crème, gedurende zeven dagen). De marge voor non-inferioriteit was 15% die enkelzijdig werd getest met een  $\alpha$  van 2,5%, gebruikmakend van een *maximum likelihood test*. Non-inferioriteit was aangetoond wanneer  $p_1 \times p_2 \leq 0,0038$ .<sup>a</sup>

Premenopauzale, niet-zwangere vrouwen van 18-55 jaar die positief scoorden op alle vier Amsel-criteria (zie 1.1.1) kwamen in aanmerking voor inclusie. Follow-up was 25 dagen na einde van behandeling. Primair eindpunt was klinisch herstel na zeven dagen follow-up, secundair klinisch herstel na 25 dagen follow-up. Klinisch herstel was gedefinieerd als een negatief resultaat op tenminste drie van de vier Amsel-criteria waarvan in ieder geval negatief op 'clue-cellen'. De effectbeoordeling werd uitgevoerd door een geblindeerde onderzoeker. De patiënten waren ook geblindeerd, met dien verstande dat dequalinium als vaginale tablet en clindamycine als vaginale crème is gebruikt, en er geen sprake was van een double-dummy

<sup>a</sup> De studie heeft gebruik gemaakt van een "two-stage adaptive design" met een pregespecificeerde interimanalyse om de sample size aan te kunnen passen. Vanwege dit design is gebruik gemaakt van een kritische grens voor  $\alpha$  van 0,0038 voor het product van de maximum likelihood p-waarden ( $p_1 \times p_2$ ) van de eerste ( $p_1$ ) en tweede, finale ( $p_2$ ) analyse.

design. De behandelend onderzoeker was niet geblindeerd. Secundair is de 'total symptom score' (TSC) gemeten: de som van de individuele scores (0-3) voor pruritus, afscheiding en branderig gevoel.

#### *Baselinekarakteristieken*

Geïnccludeerde vrouwen hadden een mediane leeftijd van 32 jaar (range: 16-60), 99% was blank en bij ongeveer 70% was sprake van één of meer eerdere bacteriële infecties. Het aantal protocol violations was hoog en groter in de clindamycine-arm (24%) dan in de dequalinium-arm (17%). Patiënten met *missing data* (totaal 9%; n=16 en n=17 bij eerste resp. tweede follow-up) werden uit de ITT-analyse geëxcludeerd.

#### *Resultaten*

Zowel bij eerste follow-up (80% en 79% klinisch herstel voor dequalinium resp. clindamycine) als bij de tweede follow-up (beide behandelingen 75% klinisch herstel) was non-inferioriteit aangetoond. Het relatief risico was 1,01 (95% BI: 0,90-1,14) bij 7 dagen follow-up en 1,00 (95% BI: 0,88-1,14) bij 25 dagen follow-up. Ook in de per-protocolanalyses werd statistisch non-inferioriteit aangetoond (tabel 2). Op de secundaire uitkomstmaat 'total symptom score' (TSC) werd op beide follow-up momenten een afname gezien bij beide groepen. Deze afname verschilde niet tussen de groepen. De interpretatie van de afname is niet duidelijk.

### 3.2.2

#### *Discussie fase III-studie Weissenbacher et al. (2012)*

Dequalinium is in één gerandomiseerde studie onderzocht.<sup>10</sup> In deze studie is een directe vergelijking uitgevoerd met clindamycine. Deze studie kent ernstige tekortkomingen.

Ten eerste is er sprake van tekortkomingen in de blinding: hoewel aangegeven is dat de patiënten geblindeerd waren, werd clindamycine als vaginale crème en dequalinium als vaginale tablet gebruikt zonder double-dummy design. De behandelend arts was niet geblindeerd, maar de effectbeoordelaar wel. Het is daarom zeer de vraag in hoeverre de blinding heeft standgehouden..

Ten tweede is er sprake van grote aantallen protocol violations. Onder meer terugtrekking van consent, niet gebruikt hebben van studiemedicatie, 'time window deviations', eerder staken, onderzoekers die zowel als behandelaar als effectbeoordelaar optraden, en schending van de inclusie- of exclusiecriteria zijn als oorzaken voor de violations genoemd. Daarbij geldt ook dat het percentage violations in beide armen niet gelijk was: 17% in de dequaliniumarm en 24% in de clindamycine-arm. In de studie staakte bovendien 9% van de patiënten in de dequaliniumarm en 13% van de patiënten in de clindamycine-arm de studie vroegtijdig. Bij de laatste follow-up was de analyse gebaseerd op de resultaten van 95% (dequalinium) en 90% (clindamycine) van de ITT-populatie. Bij een deel van de patiënten die lost to follow-up waren bij de tweede analyse, zijn datapunten geïmputeerd middels last observation carried forward (LOCF) vanuit de eerste analyse. Hoewel dit aantal missings en patiënten lost to follow-up op zichzelf geen zwaarwegende beperking hoeft te zijn, betekent dit dat er, samen genomen met de beperkte blinding en het grote aantal protocol violations, wel sprake is van ernstige tekortkomingen in de opzet en uitvoering van de studie die leiden tot zwaarwegende risico's op bias. Dit beperkt het vertrouwen in de interne validiteit van de studie, en dus de uitkomsten van de analyses, aanzienlijk.

Tabel 2: Gunstige effecten van dequalinium vergeleken met clindamycine bij patiënten met bacteriële vaginose<sup>10</sup>

	dequalinium (n = 163)	clindamycine (n = 152)	Verskil (95% BI); p	Risk ratio (95% BI)
<i>primaire eindpunt</i>				
Klinisch herstel (7 dagen follow-up) ITT-analyse	79,8% (126/158)	78,7% (111/141)	1,1% (-8,0% - 10%); $p_1 \times p_2 = 0,00004^*$	1,01 (0,90-1,14)
Klinisch herstel (7 dagen follow-up) PP-analyse	81,5% (110/135)	78,4% (91/116)	3,1% (-7,0% - 13%); $p_1 \times p_2 = 0,00004^*$	1,04 (0,92-1,18)
<i>secundaire eindpunten</i>				
Klinisch herstel (25 dagen follow-up) ITT-analyse	74,8% (116/155)	74,8% (107/143)	0,0% (-10% - 10%); $p_1 \times p_2 = 0,00033^*$	1,00 (0,88-1,14)
Klinisch herstel (25 dagen follow-up) PP-analyse	79,5% (105/132)	77,6% (90/116)	1,9% (-8,0% - 12%); $p_1 \times p_2 = 0,00017^*$	1,03 (0,90-1,17)

\* Non-inferioriteit voor 'cure' was aangetoond wanneer  $p_1 \times p_2 \leq 0,0038^a$ . Afkortingen: ITT: intention-to-treat; PP: per protocol; BI: betrouwbaarheidsinterval

Tabel 3: Ongunstige effecten van dequalinium vergeleken met metronidazol bij patiënten met bacteriële vaginose

	Dequalinium <sup>11,12</sup>	Metronidazol <sup>12,13</sup>
meest frequent	Vaginale afscheiding, vulvovaginale pruritis, brandend gevoel vulvovaginaal; vaginale candidiasis.	Niet bekend.
ernstig		
verder gemeld*	Ulceratie en maceratie van het vaginale epitheel, uterine bloedverlies, roodheid, vaginale droogte. Cystitis. Koorts, allergische reacties.	Beslagen tong, tongverkleuring (mogelijk als gevolg van een <i>Candida</i> -infectie), stomatitis, smaakstoornis, onaangename metaalsmaak, anorexie, misselijkheid, braken, epigastrische pijn, diarree. Leverfalen (wanneer gebruikt in combinatie met een ander antibioticum). (Reversibele) pancreatitis. hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, coördinatiestoornissen, (bij intensieve of langdurige behandeling) perifere neuropathie of voorbijgaande epileptiforme aanvallen, aseptische meningitis. Voorbijgaande visusstoornissen (diplopie, myopie, wazig zien, veranderingen in kleurenzien), opticus neuropathie/neuritis. Hallucinaties, verwardheid, somberheid. Jeuk, urticaria, overmatig blozen, huiduitslag. Angio-oedeem. Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse. Myalgie, artralgie. Koorts.

\* Incidentie onbekend



Naast de beperkte interne validiteit zijn er ook onzekerheden over de externe validiteit. De studie is uitgevoerd in gespecialiseerde centra en ziekenhuizen, terwijl het een aandoening is die in Nederland vrijwel uitsluitend in de huisartsenpraktijk wordt behandeld. Het is niet duidelijk hoe de in de studie behandelde patiënten zich verhouden tot de patiënten die zich in de huisartsenpraktijk met deze klachten laten behandelen, temeer omdat het grootste deel van de patiënten in de studie (70%) al één of meerdere vaginale infecties heeft gehad.

Er zijn nog twee kanttekeningen te maken. Ten eerste is in eerder onderzoek gebleken dat bij 58% van de patiënten na behandeling met metronidazol binnen 12 maanden terugkeer van bacteriële vaginose plaatsvond.<sup>5</sup> Omdat er geen relevante studies zijn geïncludeerd met een dermate lange follow-up, is het niet bekend wat de kans op langetermijn relapse is na gebruik van dequalinium.

Ten tweede is gebruik van de Amsel-criteria wellicht een goede methode om de werkzaamheid van de verschillende interventies bij bacteriële vaginose te onderzoeken, en wordt deze ook als belangrijkste uitkomstmaat bij klinische studies en voor registratiedoeleinden gebruikt, maar is de klinische relevantie van deze uitkomstmaat onduidelijk. Zo is het niet bekend of en in welke mate verbetering op een of meerdere Amsel-criteria bijdraagt aan het verhelpen van de klachten van de patiënt. Er is weliswaar een 'total symptom score' (TSC) bepaald (voor afscheiding, pruritis en brandend gevoel, 0-3 punten elk met de som van de punten als TSC), maar het is onduidelijk hoe dit is gemeten en waar de verschillende scores voor staan. De resultaten worden genoemd maar niet verder uitgelegd of bediscussieerd. Bij de 'global assessment of efficacy' werd na de behandeling de tevredenheid van de behandeling naar het oordeel van de patiënt en behandelaar. 'Tevredenheid' is een zeer los te interpreteren begrip waardoor het niet duidelijk is wat hier precies is gemeten.

Kortom, bij onderzoek naar bacteriële vaginose lijkt de klinische relevantie van gebruik van de Amsel-criteria beperkt te zijn, temeer bij de korte follow-up van ongeveer een maand, laat staan een week. Daar staat tegenover dat andere geneesmiddelen bij bacteriële vaginose wel een expliciete plek in de richtlijn hebben gekregen op basis van vergelijkbare uitkomstmaten. Een substantieel deel van deze studies is echter meer dan 20 jaar geleden uitgevoerd volgens de maatstaven van die tijd. De bewijslast voor alle interventies bij bacteriële vaginose kan derhalve op deze gronden ter discussie kan worden gesteld.

#### *Vergelijking dequalinium en oraal metronidazol*

Zoals gezegd zijn er geen direct vergelijkende studies tussen dequalinium en oraal metronidazol bij bacteriële vaginose. Een indirecte vergelijking zou methodologisch gezien mogelijk zijn geweest door de uitkomsten van de studie van Weissenbacher *et al.* te vergelijken met studies waarin oraal metronidazol is vergeleken met clindamycine. Clindamycine zou dan als *common comparator* kunnen worden gebruikt. Op basis van de grote kans op bias door ernstige tekortkomingen in de studie van Weissenbacher *et al.* is het doen van een indirecte vergelijking niet meer valide. De studies die op basis van de literatuursearch in dit kader zijn geselecteerd, zullen derhalve ook niet verder worden betrokken in de beoordeling van de gunstige effecten.

### 3.2.3

#### *Conclusie*

De gerandomiseerde studie waarin dequalinium is vergeleken met clindamycine kent zwaarwegende tekortkomingen in de opzet waardoor er ernstige risico's op bias bestaan. Ook zijn er onzekerheden over de externe validiteit van de studie. Er is op basis van de beschikbare evidentie geen directe of indirecte vergelijking mogelijk

tussen dequalinium en oraal metronidazol.

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

De voornaamste ongunstige effecten van dequalinium die zijn gevonden in het klinisch onderzoek waren vaginale afscheiding, vulvovaginale pruritis en vaginale candidiasis. Deze bijwerkingen zijn mild en voorbijgaand van aard. Voor metronidazol zijn alleen ongunstige effecten gemeld met een zeer lage incidentie, of met onbekende incidentie (tabel 3). In onderzoeken met metronidazol zijn ongunstige effecten vaak niet systematisch onderzocht. Veelvoorkomend lijkt vaginale candidiasis, misselijkheid en een onaangename metaalsmaak te zijn. De richtlijn spreekt zich niet uit over eventuele bezwaren voor gebruik van metronidazol die samenhangen met ongunstige effecten, maar waarschuwt wel voor alcoholintolerantie.

#### 3.3.2 Discussie

Er bestaat veel ervaring met gebruik van metronidazol en er is veel klinisch onderzoek naar gedaan, maar in de (relatief oude) studies zijn ongunstige effecten vaak niet systematisch onderzocht. Weliswaar zijn de ongunstige effecten uitgebreid in kaart gebracht voor metronidazol, maar is de incidentie van de ongunstige effecten niet bekend. Hierdoor is er geen goede vergelijking te maken tussen de veelvoorkomende ongunstige effecten van dequalinium en oraal metronidazol. Er zijn geen aanwijzingen dat oraal metronidazol is geassocieerd met noemenswaardige uitval in studies, noch dat er sprake was van belangrijke ernstige ongunstige effecten. Wel lijkt het erop dat de ongunstige effecten van metronidazol mild en voorbijgaand van aard zijn. In zijn algemeenheid lijkt het daarom gerechtvaardigd om te stellen dat er geen doorslaggevend verschil is in ongunstige effecten tussen dequalinium en oraal metronidazol.

#### 3.3.3 Conclusie

Er zijn geen aanwijzingen dat er doorslaggevende verschillen in ongunstige effecten zijn tussen dequalinium en oraal metronidazol. Wel zijn er veel onzekerheden in de vergelijking van ongunstige effecten tussen beide middelen. De ongunstige effecten van beide middelen zijn mild en van voorbijgaande aard.

### 3.4 Ervaring

Metronidazol is sinds 1976 op de markt. Dequalinium is in 2014 in Nederland geregistreerd (tabel 4).

Tabel 4: Ervaring met dequalinium vergeleken met metronidazol

	<i>Dequalinium</i>	<i>Metronidazol</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X

- 3.4.1 *Conclusie*  
De ervaring met dequalinium is beperkt en die met metronidazol is ruim.

### 3.5 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties*

Dequalinium: Ulceratie van het vaginale epitheel en het vaginale deel van de cervix.  
Metronidazol: (Anamnese van) bloeddyscrasieën. Neurologische aandoeningen.  
Overgevoeligheid voor (nitro-)imidazoolderivaten.

#### *Specifieke groepen*

Dequalinium: Niet gebruiken binnen 12 uur voor de partus.  
Metronidazol: Kan, mits noodzakelijk, worden gebruikt tijdens zwangerschap.<sup>1</sup> Kan bij borstvoeding als een eenmalige dosis worden gebruikt. Bij meerdaagse kuren eventueel de borstvoeding onderbreken en 12 uur na het staken van de behandeling hervatten.

#### *Interacties*

Dequalinium: Anione stoffen zoals zeep, reinigingsmiddelen en surfactanten kunnen de antimicrobiële werking van dequalinium verminderen; gelijktijdig intravaginaal gebruik van zeep, zaaddodende pasta of vaginale spoelingen wordt afgeraden.  
Metronidazol: De antimicrobiële werkzaamheid kan verminderen door comediatie met fenobarbital of fenytoïne. Proteaseremmers en cimetidine kunnen de plasmaspiegel van metronidazol verhogen. De werking van vitamine K-antagonisten kan worden versterkt. Metronidazol kan de plasmaspiegels verhogen van lithium (nefrotoxische reacties), busulfan en 5-fluorouracil (toxiciteit met ernstige gevolgen). Ook de serumspiegel van ciclosporine kan toenemen; de serumspiegel zorgvuldig volgen evenals de creatininespiegel. Bij gelijktijdig gebruik van metronidazol en disulfiram zijn psychotische reacties gemeld.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Dequalinium: Niet gebruiken bij niet geslachtsrijpe meisjes. Gebruik van een hogere dan aanbevolen dosering of gebruik > 6 dagen kan meer kans geven op vaginale ulcera. Over herbehandeling bij geen reactie of bij terugval na een eerste behandeling zijn geen gegevens beschikbaar. Over de werkzaamheid en veiligheid van dequalinium bij bacteriële vaginose bij vrouwen jonger dan 18 jaar of ouder dan 55 jaar zijn geen gegevens bekend.  
Metronidazol: Geen alcoholische dranken gebruiken tijdens en gedurende ten minste 48 uur na beëindiging van de behandeling vanwege de mogelijkheid van een disulfiram-achtige reactie.

- 3.5.1 *Discussie*  
Metronidazol kent meer interacties dan dequalinium, maar de interacties zijn waarschijnlijk bij zeer weinig patiënten van toepassing.

- 3.5.2 *Conclusie*  
De toepasbaarheid van dequalinium en metronidazol is overeenkomstig.

### 3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van dequalinium en metronidazol is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van dequalinium vergeleken met metronidazol

	<i>Dequalinium</i>	<i>Metronidazol</i>
Toedieningswijze	Vaginaal	Oraal
Toedieningsfrequentie	6 dagen 1dd	Eenmalig

### 3.6.1

#### *Conclusie*

Het gebruiksgemak van metronidazol is groter dan dat van dequalinium, omdat metronidazol eenmalig kan worden toegediend in tegenstelling tot de zesdaagse behandeling met dequalinium.

### 3.7

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Er zijn geen direct vergelijkende studies met dequalinium en oraal metronidazol bij de behandeling van bacteriële vaginose. In de enige beschikbare gerandomiseerde studie met dequalinium wordt vergeleken met clindamycine. Deze studie kent zwaarwegende tekortkomingen in de opzet, zoals tekortkomingen in de blinding en de grote aantallen protocol violations en lost to follow-up, waardoor er ernstige risico's op bias bestaan. Ook zijn er onzekerheden over de externe validiteit van de studie: de studie is uitgevoerd in gespecialiseerde centra of ziekenhuizen in plaats van in de huisartsenpraktijk. Daarom is het niet mogelijk om middels deze studie een indirecte vergelijking uit te voeren tussen dequalinium en oraal metronidazol. Daarbij is de klinische relevantie van de gebruikte uitkomstmaten middels Amsel-criteria bij de behandeling van bacteriële vaginose onduidelijk. Ook ontbreken lange termijn follow-upgegevens. Er zijn geen aanwijzingen dat er doorslaggevende verschillen in ongunstige effecten zijn tussen dequalinium en oraal metronidazol. Wel zijn er veel onzekerheden in de vergelijking van ongunstige effecten tussen beide middelen. De ongunstige effecten van beide middelen mild en van voorbijgaande aard. Zowel de ervaring als het gebruiksgemak van dequalinium is kleiner dan dat van oraal metronidazol.

Bij de behandeling van patiënten met bacteriële vaginose heeft dequalinium een therapeutische minderwaarde als oraal metronidazol vanwege onvoldoende bewijs.



#### 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

Dequalinium heeft geen plaats in de behandeling van bacteriële vaginose vanwege onvoldoende bewijs.



## 5 Literatuur

1. NHG. NHG-standaard fluor vaginalis. 2005. via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fluor-vaginalis>.
2. Amsel RA, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *The American Journal of Medicine* 1983;74:14-22.
3. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis - striving for long-term cure. *BMC Infect Dis* 2015;15:292.
4. Lugo-Miro VI, Green M, Mazur L. Comparison of different metronidazole therapeutic regimens for bacterial vaginosis. A meta-analysis. *JAMA* 1992;268:92-5.
5. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006;193:1478-86.
6. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006055.
7. Boeke AJP, Dekker JH, Van Eijk JTM, et al. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomised clinical trial. *Genitourin Med* 1993;69:388-92.
8. Greaves WL, Chungafung J, Morris B, et al. Clindamycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1988;72:799-802.
9. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1124-9.
10. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, et al. A Comparison of Dequalinium Chloride Vaginal Tablets (Fluomizin) and Clindamycin Vaginal Cream in the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73:8-15.
11. CBG. SPC dequaliniumchloride. 2015. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h114371.pdf>.
12. Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, 2013.
13. CBG. SPC metronidazol. 2015. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h08652.pdf>.
14. Schmitt C, Sobel JD, Meriwether C. Bacterial vaginosis: treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole. *Obstet Gynecol* 1992;79:1020-3.
15. Andres FJ, Parker R, Hosein I, et al. Clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis: a prospective double-blind clinical trial. *South Med J* 1992;85:1077-80.

16. Fischbach F, Petersen EE, Weissenbacher ER, et al. Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1993;82:405-10.

17. Paavonen J, Mangioni C, Martin MA, et al. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000;96:256-60.

18. Ferris DG, Litaker MS, Woodward L, et al. Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. *J Fam Pract* 1995;41:443-9.

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Weissenbacher, 2012 <sup>10</sup>	Multicenter, enkelblinde RCT, ITT-analyse Follow-up: 7 en 25 dagen na EOT <b>(B)</b>	321	Premenopauzale vrouwen 18-65 jaar, positief op vier Amsel-criteria (homogene afscheiding, pH>4,3, positive KOH- aminetest, ≥20% cluecellen)	Dequalinium vaginale tablet 6 dagen 1dd vs clindamycine 2% vaginale crème 7 dagen	Klinisch herstel (afwezigheid cluecellen en tenminste 2 andere Amsel-criteria negatief)
Afkortingen: ITT: intention to treat; EOT: end of treatment					

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Schmitt, 1992 <sup>14</sup>	Metronidazol oraal versus clindamycine*
Andres, 1992 <sup>15</sup>	Metronidazol oraal versus clindamycine*
Fischbach, 1993 <sup>16</sup>	Metronidazol oraal versus clindamycine*
Paavonen, 2000 <sup>17</sup>	Metronidazol oraal versus clindamycine*
Beigi, 1995 <sup>9</sup>	Intravaginaal metronidazol in plaats van oraal
Ferris, 1995 <sup>18</sup>	Onvoldoende follow-up
* Geëxcludeerd in het kader van de niet uitgevoerde indirecte vergelijking tussen dequalinium en oraal metronidazol	

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
CBG	2013	Assessment report (mutual recognition procedure) dequalinium (Fluomizin®)
CBG	2015	Samenvatting van de productkenmerken dequalinium (Fluomizin®) <sup>11</sup>
CBG	2015	Samenvatting van de productkenmerken metronidazol <sup>13</sup>
NHG	2005	Standaard fluor vaginalis <sup>1</sup>



## Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 23 november 2015

### 30<sup>e</sup> vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

#### Agendapunt 6

#### Dequalinium (Fluomizin®), 1A

##### FT-rapport

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Fluomizin kan worden toegepast bij bacteriële vaginose. In Nederland is de standaardbehandeling metronidazol, maar Fluomizin is alleen in een gerandomiseerde studie vergeleken met clindamycine. Daarom is een indirecte vergelijking uitgevoerd met studies waarin clindamycine en oraal metronidazol is vergeleken, zodat clindamycine als common comparator kan worden gebruikt. De vergelijkingen kennen beperkingen vanwege tekortkomingen in de studieopzet, maar omdat er structureel vergelijkbare effecten zijn aangetoond is de conceptconclusie die voorligt dat er sprake is van een gelijke therapeutische waarde.

##### FT-rapport

##### Discussie

De eerste referent is het eens met de conceptconclusie gelijke therapeutische waarde, maar geeft aan dat de vergelijking wel moeilijk is. De referent geeft tekstuele suggesties. Ook vraagt de referent nog na te zoeken welke middelen tijdens de zwangerschap kunnen worden gebruikt en deze informatie toe te voegen aan het rapport. Het Zorginstituut geeft aan de opmerkingen te zullen verwerken.

De tweede referent stelt dat er grote problemen zijn met de fase III-studie van Fluomizin. De studie is gesponsord door de industrie, slechts enkel geblindeerd en de allocation concealment is niet beschreven. Ook is de setting van de studie is niet goed beschreven: we weten niet welke patiënten het zijn. De patiënten zijn onderzocht in gespecialiseerde centra/ziekenhuizen maar niet in de huisartsenpraktijk. Ook is er sprake van grote uitval door protocol violations, waarvan een groot gedeelte omdat een deel van de behandelaren ook effectbeoordelaars waren. Dat wijst erop dat de studie niet goed is uitgevoerd. De referent heeft daarom weinig vertrouwen in het effect van Fluomizin vergeleken met clindamycine. De referent geeft aan dat als deze basisstudie niet goed is opgezet er ook geen vergelijking met studies met metronidazol kan plaatsvinden. De referent voegt eraan toe dat de uitval, of die nou in beide armen gelijk is of niet, altijd selectief is en daarom hoe dan ook een probleem is. Ook kan afgevraagd worden waarom voor een non-inferioriteitsdesign is gekozen. De referent geeft aan dat in het geval van een non-inferioriteitsdesign er bij de rapportage meer aandacht voor de per protocol analyse moet zijn. Het Zorginstituut geeft aan dat de grote uitval mogelijk inherent is aan de aandoening, maar de referent weerlegt dit en geeft aan dat dermate grote uitval door protocol violations wijst op een slecht uitgevoerde studie niet kan worden toegeschreven aan de aandoening. De eerste referent vraagt zich nog af of er rekening moet worden gehouden met de evidence van de studies met metronidazol, die ook relatief slecht was. De tweede referent is het daar mee eens, maar vindt dat de beoordeling start met de studie van Fluomizin en dat die de vergelijking met metronidazol niet toelaat. Een ander WAR-lid vindt dat het niet moeilijk hoeft te zijn om een kwalitatief hoogwaardig onderzoek op te zetten voor behandeling van deze aandoening. Het WAR-lid zegt dat hoe slechter het onderzoek wordt uitgevoerd, hoe groter de kans is dat er geen verschil wordt aangetoond. Een trial moet heel goed zijn, om aan te kunnen tonen dat er daadwerkelijk geen verschil is tussen behandelingen. Ook andere WAR-leden delen de kritiekpunten en stellen dat de aanvraag moet worden afgewezen. De commissie discussieert over de keuze voor een non-inferioriteitsstudie en uit bedenkingen hierover. Een commissielid vraagt nog of het gebruiksgemak als aanvullend argument mag worden meegewogen, maar aangegeven wordt dat dit alleen



van toepassing is als dit van invloed is op de benefit-risk verhouding, en dat is in dit geval niet aangetoond. De eerste referent benadrukt nog dat het een tekortkoming is dat clinical benefit niet is gemeten in de studie. Besloten wordt dat Fluomizin een minderwaarde heeft.

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR adviseert dat bij de behandeling van bacteriële vaginose Fluomizin een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van oraal metronidazol vanwege onvoldoende bewijs.



## **Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 21 maart 2016**

33<sup>e</sup> vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

### **Agendapunt 6**

#### **dequaliniumchloride, (Fluomizin®), 1A**

##### FT-rapport

##### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De fabrikant had een klokstop aangevraagd. Bij de eerste bespreking was de conclusie dat er sprake was van therapeutische minderwaarde van dequalinium vergeleken met metronidazol. De fabrikant is het oneens met de conceptconclusie en geeft hiervoor argumenten, aangevuld met extra bewijs.

Het Zorginstituut is van mening dat hiermee de grootste bezwaren niet zijn weerlegd en blijft bij de conceptconclusie; therapeutische minderwaarde.

##### FT-rapport

##### Discussie

De eerste referent onderschrijft de conclusie van het Zorginstituut van therapeutische minderwaarde. Naar aanleiding van de conceptbrief aan de fabrikant heeft de referent de volgende opmerkingen en suggesties. In de brief staat dat de conceptconclusie gelijk is gebleven. Het voorstel is om voor de duidelijkheid deze ook te benoemen.

Het voorstel is om de zin die begint met 'De klinische relevantie van een behandeling' te wijzigen in 'De klinische relevantie van een behandeling wordt bepaald door de meerwaarde en daartoe behoort ook het effect op de langere termijn'.

In de laatste zin van deze alinea vindt de referent de argumentatie niet sterk. Het voorstel is om aan te geven dat bij metronidazol en clindamycine de relapse percentages bekend zijn en dit bij dequalinium niet het geval is.

In de paragraaf over de 'Global assessment of efficacy' betreffende de zin die begint met 'Bovendien is het niet duidelijk' is het voorstel om deze zin weg te laten.

##### FT-rapport

##### Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat bij de behandeling van patiënten met bacteriële vaginose, dequalinium een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van oraal metronidazol vanwege onvoldoende bewijs.