

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Misoprostol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol im Vergleich mit Dinoproston als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Geburtseinleitung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Misoprostol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ^b	Dinoproston ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7). Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen. c. Sofern mechanische Therapieoptionen zur Geburtseinleitung (z. B. Ballonkatheter) angezeigt sind, sollten diese in beiden Studienarmen einsetzbar sein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Vorgehen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert dagegen die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Young et al. 2020 (im Folgenden Young 2020). Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht geeignet (zur Erläuterung siehe Abschnitt Vom pU vorgelegte Evidenz unten).

Der pU beschreibt in seinem Dossier, dass Misoprostol ursprünglich als Ulkustherapeutikum unter dem Handelsnamen Cytotec zugelassen wurde und lange Zeit Off-Label in der Geburtseinleitung eingesetzt wurde. Nach Angabe des pU konnte bei der Anwendung dieses

Präparats allerdings keine genaue Dosierung gewährleistet werden, was zum Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen geführt habe. Das Präparat wurde 2006 bereits in Deutschland vom Markt genommen, und durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde letztlich ein Importstopp angeregt. Der pU gibt an, daraufhin das Misoprostol-Präparat Angusta in Deutschland auf den Markt gebracht zu haben, dessen Zulassung primär auf bibliografischen Quellen basiert, insbesondere einem Cochrane-Review zur Anwendung von oralem Misoprostol in der Geburtseinleitung.

Der pU gibt an, dass für die vorliegende Nutzenbewertung keine von ihm durchgeführte RCT im Anwendungsgebiet vorliegt. Über seine Informationsbeschaffung identifiziert er die RCT Young 2020 und gibt an, diese Studie im 1. Schritt für seine Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Auf Basis der Ergebnisse der Studie ergibt sich aus Sicht des pU allerdings weder ein größerer noch ein geringerer Zusatznutzen für Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dinoproston. In Modul 4 A des Dossiers beschreibt der pU, den Zusatznutzen von Misoprostol in einem 2. Schritt im Kontext der klinischen Praxis zu diskutieren und einzuordnen. Für seine Ableitung des Zusatznutzens aus der klinischen Praxis zieht der pU schließlich ausgewählte Ergebnisse aus 2 Cochrane-Reviews zur Anwendung von Misoprostol in der Geburtseinleitung heran. Abschließend argumentiert der pU, dass sich unter der Berücksichtigung der langjährigen Erfahrungen zur Wirksamkeit von Misoprostol in der Geburtseinleitung und des hohen, bisher ungedeckten therapeutischen Bedarfs nach einem zugelassenen, oral verfügbaren Misoprostol-Präparat ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergebe.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der pU beschreibt selbst, dass die Ergebnisse aus den Cochrane-Reviews die Anforderungen an einen Vergleich von oralem Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dinoproston nicht erfüllen. In die Übersichtsarbeiten wurden Studien eingeschlossen, die unterschiedlichste Darreichungsformen, Dosierungen und Dosierungsschemata sowohl für die eingesetzte Intervention als auch für die eingesetzte Vergleichstherapie untersuchen. Zudem wurden neben Dinoproston-haltigen Präparaten in einem großen Teil der eingeschlossenen Studien auch andere Vergleichstherapien eingesetzt. Die Studie Young 2020, für die der pU angibt, dass er sie für seine Nutzenbewertung heranzieht, ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Design der Studie Young 2020

Bei der Studie Young 2020 handelt es sich um eine offene 3-armige RCT, die von 1999 bis 2000 durchgeführt wurde. Die Studie untersucht den Vergleich von oral eingenommenem Misoprostol mit vaginal angewendetem Misoprostol bzw. mit Dinoproston. In die Studie eingeschlossen wurden mit einem Einling in Schädellage schwangere Patientinnen (≥ 37 Schwangerschaftswochen), die eine Indikation zur Geburtseinleitung hatten. Die Schwangeren

sollten eine unreife Zervix und keine vorangegangenen Uterusoperationen aufweisen. Die Behandlung mit Misoprostol bzw. Dinoproston erfolgte, bis eines der folgenden Ereignisse eintrat: Geburtsfortschritt, Wehenfrequenz bei ≥ 3 in 10 Minuten, pathologische fetale Herzfrequenz oder Geburt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Einleitung-Geburt-Intervall. Sekundäre Endpunkte waren Morbiditätsendpunkte, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der Studienarm zur vaginalen Anwendung von Misoprostol wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da hierfür in Deutschland keine Zulassung zur Geburtseinleitung vorliegt.

Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie Young 2020 nicht umgesetzt

Misoprostol wurde in der Studie in einer Dosis von 50 µg oral eingenommen. Bei Bedarf wurde dies alle 4 Stunden wiederholt, wobei gemäß Studienplanung keine Maximaldosis festgelegt war. Eingesetzt wurden durch Apotheken-Personal geteilte 100 µg-Tabletten des Präparats Cytotec. Im Vergleichsarm wurde ein Dinoproston-Vaginalgel in einer Dosierung von 1 bis 2 mg intravaginal appliziert. Bei Bedarf wurde dies alle 6 Stunden wiederholt, ebenfalls ohne Festlegung einer Maximaldosis. Dabei wurde das Präparat Prostin angewendet. Sowohl die in der Studie eingesetzte Intervention als auch die Vergleichstherapie sind aus folgenden Gründen nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten:

- Im Interventionsarm der Studie Young 2020 wurde der Wirkstoff Misoprostol in Form von geteilten Tabletten des Präparats Cytotec eingesetzt, das in Deutschland, wie der pU selbst beschreibt, nicht für die Anwendung in der Geburtseinleitung zugelassen ist. Die Anwendung einer oralen Dosis von 50 µg alle 4 Stunden entspricht dabei zwar einem der 2 Dosierungsschemata, die in der Fachinformation des neu zugelassenen Präparats Angusta beschrieben sind (25 µg alle 2 Stunden oder 50 µg alle 4 Stunden), allerdings liegt kein Nachweis einer Bioäquivalenz der beiden Misoprostol-Präparate Cytotec und Angusta vor. Der pU verweist zwar auf eine vergleichende Bioäquivalenzstudie, die aus seiner Sicht eine Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der beiden Präparate zeigt (Amini et al. 2020), allerdings ist diese Schlussfolgerung auf Basis der Publikation zur Studie nicht nachvollziehbar. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie konnte, wie Amini et al. selbst beschreiben, eine Bioäquivalenz der beiden Präparate nicht gezeigt werden.

Die in der Studie Young 2020 eingesetzte Intervention in Form des Misoprostol-Präparats Cytotec ist daher nicht geeignet, die für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Intervention adäquat abzubilden.

- Im Vergleichsarm der Studie Young 2020 wurde der Wirkstoff Dinoproston in Form eines Vaginalgels, des Präparats Prostin eingesetzt, das in Deutschland für die Anwendung in der Geburtseinleitung ebenfalls nicht zugelassen ist.

Der pU führt aus, dass das Präparat Prostin u. a. gemäß den Angaben der Fachinformation eines vergleichbaren Produktes auf dem deutschen Markt angewendet worden sei. Wie der pU in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 des Dossiers jedoch selbst beschreibt, ist das vergleichbare Produkt auf dem deutschen Markt, auf das er verweist (Minprostin Vaginalgel), zur Geburtseinleitung bei „ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri“ zugelassen. Nach Angabe des pU deckt das Präparat daher das für die Nutzenbewertung von Misoprostol relevante Anwendungsgebiet der Geburtseinleitung bei unreifer Zervix gar nicht ab. Alle weiteren in Deutschland zum Teil auch bei unreifer Zervix zugelassenen Dinoproston-haltigen Präparate liegen nicht als Vaginalgel, sondern in abweichender Darreichungsform vor (Minprostin Vaginaltabletten; Prepidil [intrazervikales] Gel; Propess vaginales Freisetzungssystem).

Zudem unterscheiden sich die Dosierungsvorgaben der Präparate Prostin und Minprostin insbesondere hinsichtlich des Dosierungsschemas und der zugelassenen Maximaldosis. Das in der Studie Young 2020 eingesetzte Dinoproston-Präparat Prostin wird gemäß Produktinformation demnach höher dosiert als das vom pU als vergleichbar beschriebene Präparat Minprostin Vaginalgel. Der pU weist selbst darauf hin, dass ein Rote-Hand-Brief des BfArM zu Dinoproston-haltigen Präparaten vorliegt, der auf verstärkte Warnhinweise bezüglich der Höchstdosis und des Dosierungsintervalls dieser Präparate hinweist. In diesem wird auch für das Präparat Minprostin darauf hingewiesen, dass die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden und das Dosierungsintervall nicht verkürzt werden darf, da dies beispielsweise das Risiko für uterine Überstimulation erhöht.

Die in der Studie Young 2020 eingesetzte Vergleichsintervention in Form des Dinoproston-Präparats Prostin wird insgesamt nicht als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschätzt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der vom pU vorgelegten Studie Young 2020 weder die eingesetzte Intervention – geteilte Tabletten des Misoprostol-Präparats Cytotec – noch die Vergleichstherapie – das Dinoproston-Präparat Prostin – geeignet sind, die für die vorliegende Fragestellung relevante Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat abzubilden. Es liegen daher keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Geburtseinleitung vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Misoprostol.

Tabelle 3: Misoprostol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ^b	Dinoproston ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß Fachinformation wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7). Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen.
c. Sofern mechanische Therapieoptionen zur Geburtseinleitung (z. B. Ballonkatheter) angezeigt sind, sollten diese in beiden Studienarmen einsetzbar sein.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.