

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Misoprostol Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Geburtseinleitung

Berlin, den 20. Dezember 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Misoprostol (Geburtseinleitung) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1243,

Auftrag: A21-114, Version 1.0, Stand: 29.11.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5059/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Misoprostol_D-730.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-09-01-D-730:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/727/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	4
Bewertung der AkdÄ	5
Studie Young 2020 – Bioäquivalenz	5
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Bewertung der AkdÄ	6
Fazit	7
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Der Wirkstoff Misoprostol war bisher zugelassen für die Vorbeugung medikamentenbedingter Magenschleimhautschädigungen und die Behandlung von Magen-Darm-Ulzera (1). Es ist ein synthetisch hergestellter Abkömmling des natürlich vorkommenden Gewehormons Prostaglandin E1. In Deutschland war Misoprostol bis 2006 als Fertigarzneimittel Cytotec® im Handel, mit 200 µg pro Tablette. Nach der VertriebsEinstellung durch den Hersteller stand Cytotec® als Importarzneimittel zur Verfügung.

Misoprostol wird weltweit auch in der Geburtshilfe zur präpartalen Reifung des Gebärmutterhalses bzw. zur Geburtseinleitung eingesetzt. Hierfür wird eine deutlich geringere Dosis von 25–50 µg oral oder vaginal verabreicht. Misoprostol bietet Vorteile gegenüber anderen zur Geburtseinleitung zugelassenen Prostaglandin-E2-Präparaten (v. a. Dinoproston) sowie Oxytocin. Im Gegensatz zu Dinoproston hat Misoprostol keine bronchokonstriktorische Wirkung und kann daher bei Patientinnen mit Asthma eingesetzt werden. Bei der Weheneinleitung zeichnet sich Misoprostol auch durch den Vorteil der oralen Anwendbarkeit aus, was das Infektionsrisiko (insbesondere bei Blasensprung) gegenüber vaginalen Prostaglandin-Präparaten senkt und die Akzeptanz bei Schwangeren erhöht. Für diese Indikation stand in Deutschland ein oral anwendbares Misoprostol in der entsprechenden Dosis (25–50 µg) bisher nicht zur Verfügung. Unter der Anwendung des alternativ eingesetzten Fertigarzneimittels Cytotec® außerhalb der Zulassung (Off-label-Use) wurden zum Teil auch schwere Nebenwirkungen (u. a. exzessive uterine Tachysystolie, Uterusrupturen, reduzierter fetaler Herzrhythmus) berichtet. Die entsprechenden Nebenwirkungsberichte zeigten, dass Cytotec® auch über andere Anwendungsarten (sublingual, rektal etc.) verabreicht wurde. Bei diesen Anwendungsarten, die den First-Pass-Metabolismus von oral verabreichtem Misoprostol umgehen, ist weder das Ausmaß der Resorption noch die Bioverfügbarkeit untersucht. Aus den Fallberichten ging des Weiteren hervor, dass den Patientinnen häufig Teildosen der sechseckigen Cytotec®-200-µg-Tablette verabreicht wurden, obwohl diese nicht für eine Teildosis konzipiert ist, sodass das Risiko der Fehldosierung hoch ist (2;3).

Mit dem Fertigarzneimittel Augusta® steht nun erstmals in Deutschland ein in der Indikation Geburtseinleitung zugelassenes orales Misoprostol-Präparat in geeigneter Dosierung zur Verfügung. Für dieses Präparat liegt eine Dossierbewertung des IQWiG zum Zusatznutzen vor.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8]

Tabelle 1: 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 (4) 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

Bewertung der AkdÄ

Zu den Therapiestandards (bei unreifem Zervixbefund) ab der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) zählen neben Misoprostol gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie Geburtseinleitung der AWMF (5), dem Cochrane-Review „Low-dose oral misoprostol for induction of labour“ (6) und den Empfehlungen des NICE zur Geburtseinleitung (7) vaginal anzuwendendes Dinoproston in seinen verschiedenen Zubereitungen, Foley-Ballonkatheter und Dilatoren (beide nur bei intakter Fruchtblase). Zu den in Deutschland zugelassenen vaginalen Dinoproston-Darreichungen gehören Minprostin® Gel 1 bzw. 2 mg, Minprostin® Vaginaltabletten 3 mg und Propess® Freisetzungssystem 10 mg.

In der für die Zulassung eingereichten Studie zur Effektivität und Sicherheit von oralem Misoprostol (8) wurden bei präpartalen Frauen verglichen: Misoprostol 50 µg oral alle vier Stunden, Misoprostol vaginal 25–50 µg alle sechs Stunden sowie als Kontrolle Dinoprostol 1 bis 2 mg vaginal alle sechs Stunden.

Allerdings wurde Misoprostol nicht in Form des in Deutschland zugelassenen und hier zu bewertenden Fertigarzneimittels Angusta® eingesetzt, sondern in Form halbierter Tabletten von Cytotec® 100 µg.

Studie Young 2020 – Bioäquivalenz

Die Anwendung einer oralen Dosis von 50 µg alle vier Stunden in der Studie Young 2020 entspricht zwar einem der zwei Dosierungsschemata, die in der Fachinformation des neu zugelassenen Fertigarzneimittels Angusta® (4) beschrieben sind, allerdings liegt kein Nachweis einer Bioäquivalenz der beiden Misoprostol-Präparate Cytotec® und Angusta® vor. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) verweist auf eine vergleichende Bioäquivalenzstudie, die aus seiner Sicht eine Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der beiden Präparate zeigt (9). [IQWiG Dossierbewertung, S. 11–12]

In dieser Studie zur Bioäquivalenz zwischen zwei Tabletten Angusta® (mit einer Gesamtdosis von 50 µg Misoprostol) und einer halbierten Tablette Cytotec® 100 µg (Einzeldosis 50 µg Misoprostol) wurde bei sublingualer Applikation eine relative Bioverfügbarkeit von 87,0 % (90 % Konfidenzintervall [CI] 64,3–117,7) gemessen an der AUC (area under the curve) ermittelt. Damit wurde der Nachweis der Bioäquivalenz verfehlt. Weitere Vergleiche zwischen einer Tablette Angusta® (25 µg) und Cytotec® in Lösung (25 µg) sowie zwei Tabletten Angusta® (50 µg) und Cytotec® in Lösung (50 µg), gegeben auf oralem Weg, ergaben mit einer relativen Bioverfügbarkeit von 78,4 % (90 % CI 56,7–108,5) für

eine Tablette Angusta® und 104,5 % (90 % CI 74,0–147,5) für zwei Tabletten Angusta® ebenfalls keine Bioäquivalenz zwischen Tabletten und Lösung, gemessen an der AUC. Entsprechend der „Guideline on the investigation of bioequivalence“ (10) ist eine Abweichung von dem konventionellen Entscheidungskriterium für die AUC auch für Arzneimittel mit hoher Variabilität nicht akzeptabel („The possibility to widen the acceptance criteria based on high intra-subject variability does not apply to AUC where the acceptance range should remain at 80,00–125,00 % regardless of variability“.)

Bei Betrachtung des Endpunkts C_{max} ergibt sich ein ähnliches Bild: Der Vergleich zwischen zwei Tabletten Angusta® (mit einer Gesamtdosis von 50 µg Misoprostol) und einer halbierten Tablette Cytotec® (Dosis 50 µg Misoprostol) bei sublingualer Applikation ergab eine relative Bioverfügbarkeit 89,8 % (90 % CI 58,1–138,8), der Vergleich einer Tablette Angusta® (25 µg) mit Cytotec® in Lösung (25 µg) sowie zwei Tabletten Angusta® (50 µg) und Cytotec® in Lösung (50 µg), oral gegeben ergaben eine relative Bioverfügbarkeit von 66,3 % (90 % CI 43,8–100,3) bzw. 104,0 % (90 % CI 70,9–152,5). Auch unter Berücksichtigung der vorliegenden hohen Variabilität werden die für diesen Endpunkt erweiterten Akzeptanzkriterien, von 77,29–129,48 % bzw. 74,62–134,02 % nicht eingehalten, da das geometrische Mittel und das 90 % CI nicht innerhalb dieses Akzeptanzintervalls liegen.

Die Abweichung von den vorgegebenen Kriterien für die Bioäquivalenz ist aus Sicht der AkdÄ therapeutisch relevant.

Zusammenfassend lässt sich in Übereinstimmung mit dem IQWiG konstatieren, dass in der vom pU vorgelegten Studie (8) die eingesetzte Intervention – geteilte Tabletten des Misoprostol-Präparats Cytotec® – geeignet ist, die für die vorliegende Fragestellung relevante Intervention adäquat abzubilden. Aufgrund des fehlenden Nachweises der Bioäquivalenz lassen sich die aus der Studie resultierenden Daten bzw. Empfehlungen zum Einsatz von Misoprostol 25 µg bzw. 50 µg nicht auf das Fertigarzneimittel Angusta® übertragen.

Somit wurden vom pU keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. Anhand der vom pU vorgelegten Daten ist für Angusta® ein Zusatznutzen in der Indikation Geburtseinleitung nicht belegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 15]

Die Überlegung, dass eine orale Therapie zur Geburtseinleitung gegenüber einer vaginalen Therapie von werdenden Müttern bevorzugt würde, ist nachvollziehbar und plausibel. Die Studie von Young et al. 2020 (8), aus der sich ein Hinweis für einen Zusatznutzen ergeben könnte, ist jedoch nicht verwertbar wegen der fehlenden Bioäquivalenz zwischen der halbierten Tablette Cytotec® und zwei Tabletten Angusta® (s. o.).

Die Analyse der Studien von oralem Misoprostol vs. vaginalem Dinoprostol in dem vorgelegten Cochrane-Review (6) ergab Hinweise auf mögliche Vorteile des oral angewendeten Misoprostols: Danach konnte mit moderater Evidenz orales Misoprostol das Risiko

eines Kaiserschnitts senken (relatives Risiko [RR] 0,84; 95 % CI 0,78–1,00); mit niedriger Evidenz das Risiko einer Hyperstimulation des Uterus mit Änderung der fetalen Herzfrequenz senken (RR 0,49; 95 % CI 0,4–0,59) sowie mit moderater Evidenz das Risiko einer Hyperstimulation des Uterus ohne Änderung der fetalen Herzfrequenz senken (RR 0,83; 95 % CI 0,72–0,97). Der Apgar-Score sowie die Notwendigkeit der Aufnahme auf Neugeborenen-Intensivstation zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Eine Einschränkung dieser Hinweise auf einen möglichen Vorteil einer oralen Gabe von Misoprostol versus vaginaler Anwendung von Dinoprostol ergibt sich aus der Tatsache, dass die in das Cochrane Review einbezogenen Studien in sehr unterschiedlichen Ländern (Schweiz, Australien, USA, Deutschland, Großbritannien, Süd-Afrika, Zimbabwe, Saudi-Arabien, Kanada (2), China (2), Ägypten) durchgeführt wurden und dass weder für Misoprostol noch für Dinoprostol eine Aussage getroffen wurde zu den verwendeten Fertigarzneimitteln bzw. Arzneimittelzubereitungen. Insofern ist nicht sicher, ob die für orales Misoprostol positiven Ergebnisse auf das Fertigarzneimittel Angusta® übertragen werden können.

Fazit

Die AkdÄ sieht für das Fertigarzneimittel Angusta® (Misoprostol) in dem Anwendungsgebiet Geburtseinleitung einen **Zusatznutzen** gegenüber der ZVT als **nicht belegt** an.

Literaturverzeichnis

1. kohlpharma GmbH: Fachinformation "Cytotec 200 µg Tabletten". Stand: Juli 2018.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Anwendung von Cytotec (R) Misoprostol in der Geburtshilfe: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weiterere/20200407.pdf> (letzter Zugriff: 7. Dezember 2021). Berlin, Stand: 7. April 2020.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Rote-Hand-Brief: Cytotec (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-use“): <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-cytotec.htm> (letzter Zugriff: 7. Dezember 2021). Rote-Hand-Brief vom 16. März 2020.
4. Norgine B. V.: Fachinformation "Angusta 25 Mikrogramm Tabletten". Stand: Juni 2021.
5. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.: Leitlinie: S2k-Geburtseinleitung: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-088ladd_S2k_Geburtseinleitung_2021-04.pdf (letzter Zugriff: 7. Dezember 2021). Stand: Dezember 2020, 1.1 Addendum vom März 2021.
6. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ et al.: Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; Issue 6: CD014484.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Inducing labour: www.nice.org.uk/guidance/ng207 (letzter Zugriff: 7. Dezember 2021). London, 4. November 2021.
8. Young DC, Delaney T, Armson BA, Fanning C: Oral misoprostol, low dose vaginal misoprostol, and vaginal dinoprostone for labor induction: Randomized controlled trial. *PLoS One* 2020; 15: e0227245.
9. Amini M, Reis M, Wide-Swensson D: A relative bioavailability study of two misoprostol formulations following a single oral or sublingual administration. *Front Pharmacol* 2020; 11: 50.
10. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of bioequivalence: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf (letzter Zugriff: 7. Dezember 2021). Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. London, 20. Januar 2010.