



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2022038626

Datum 8 maart 2023  
Betreft GVS advies mifepriston (Mifegyne®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)6 215 833 54

**Onze referentie**

2022038626

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 12 september 2022 (kenmerk 401645-1032952 GMT) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om de eerstelijnstoepassing van mifepriston tablet 200 mg (Mifegyne®) bij miskraam te beoordelen en te onderzoeken of mifepriston opgenomen kan worden in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor de behandeling van miskraam, zoals in de herziene Richtlijn Miskraam van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) wordt omschreven. Het verzoek van de minister betreft dus niet de toepassing van mifepriston bij het afbreken van een intacte zwangerschap in de thuissituatie.

Het Zorginstituut heeft de beoordeling inmiddels afgerond.

### **Achtergrond**

In 2020 heeft de NVOG de Richtlijn Miskraam herzien. Bij deze herziening is op basis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs een aanbeveling toegevoegd om indien wordt gekozen voor medicamenteuze behandeling van miskraam (niet-vitale zwangerschap) een combinatietherapie van mifepriston en misoprostol te geven, in plaats van alleen misoprostol.

De afgelopen periode hebben het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en het Zorginstituut diverse signalen ontvangen vanuit de beroepsgroep over het ontbreken van vergoeding van mifepriston bij de behandeling van miskraam in de eerste lijn. Mifepriston is niet opgenomen in het GVS, terwijl het andere middel, misoprostol (Cytotec®, tablet 200 mcg) wel is opgenomen in het GVS.

### **Beoordeling**

De herziene richtlijn miskraam van de NVOG richt zich op de behandeling van patiënten met symptomen die kunnen duiden op een miskraam of niet-vitale zwangerschap zoals buikpijn en/of bloedverlies tot en met 16 weken amenorroeduur. Bij een niet-vitale (=niet-intacte) zwangerschap is het duidelijk dat de foetus niet levensvatbaar is (er is bv geen hartactie meer), maar zijn er nog geen tekenen van een miskraam die in gang is.

Hoewel chirurgische behandeling ((zuig)curettag) de meest effectieve behandeling is voor een miskraam, is uit observationeel onderzoek gebleken dat dit een verhoogde kans geeft op verklevingen in de baarmoeder en meer risico op vroeggeboorte bij een volgende zwangerschap. Minder ingrijpende opties zoals afwachtend en indien gewenst medicamenteus beleid dienen om die redenen altijd eerst te worden overwogen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
8 maart 20233

**Onze referentie**  
2022038626

Indien wordt gekozen voor een medicamenteuze behandeling van een miskraam of niet-vitale zwangerschap heeft de combinatie van mifepriston plus misoprostol inmiddels de voorkeur boven een behandeling met misoprostol alleen.

### **Inhoudelijke beoordeling**

#### *Therapeutische waarde*

Mifepriston tablet 200 mg is een steroïd met antiprogestagene werking door competitieve blokkade van de progesteronreceptoren. Hierdoor remt het de effecten van progesteron die bijdragen aan het in standhouden van de zwangerschap. Verder maakt het tijdens de zwangerschap de baarmoederwand gevoelig voor de werking van prostaglandines, waardoor weeën worden opgewekt. Tijdens het eerste trimester zorgt voorbehandeling met mifepriston voor een verwijding en opening van de baarmoederhals. Het heeft ook enige antigluocorticoïde activiteit. Mifepriston is geregistreerd voor

- Medicamenteuze afbreking van een zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap, in combinatie met een prostaglandineanaloog, tot 63 dagen amenorroe.
- Verweking en dilatatie van de baarmoederhals voorafgaand aan een operatieve zwangerschapsafbreking tijdens het eerste trimester.
- Voorbereiding van de werking van prostaglandineanalogen bij een afbreking van de zwangerschap na het eerste trimester om medische redenen.
- Inductie van weeën in geval van een intra-uteriene vruchtdood, indien gebruik van prostaglandine of oxytocine niet mogelijk is.

Misoprostol tablet 200 mcg is een synthetisch analoog van prostaglandine E1 en is geregistreerd voor preventie van door NSAIDs veroorzaakte maag- en darmulcera en dus als maagbeschermer. Misoprostol heeft als belangrijke bijwerkingen rijping van de cervix en uteruscontracties. Dit geneesmiddel wordt om die reden (off-label) gebruikt voor medicamenteuze behandeling van een miskraam.

Op basis van drie klinische studies kan worden geconcludeerd dat behandeling met 200 mg mifepriston oraal 24-48 uur voorafgaand aan behandeling met misoprostol (800 mcg (=4 tabletten tegelijk) zo hoog mogelijk in de vagina) waarschijnlijk resulteert in een hoger percentage succesvolle behandelingen dan behandeling met alleen misoprostol bij patiënten met een miskraam of niet-vitale zwangerschap tot 16 weken amenorroe (zie bijlage).

### **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat mifepriston niet onderling vervangbaar is met enig ander middel in het GVS. Er is namelijk geen sprake van een geneesmiddel met een overeenkomstig indicatiegebied in het GVS waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden onderzocht, uitgaande van de indicatie miskraam en niet-vitale zwangerschap tot en met 16 weken amenorroe, in combinatie met misoprostol. Mifepriston komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op lijst 1B.

### **Budgetimpactanalyse**

Een tablet mifepriston van 200 mg kost 26,05 euro. Uitgaande van 20.000 vrouwen die een miskraam krijgen zullen de maximale meerkosten door

toevoeging van mifepriston aan de behandeling met misoprostol 521.000 euro bedragen. Echter, dit is een overschatting omdat lang niet alle vrouwen met een miskraam een medicamenteuze behandeling zullen krijgen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

Daarbij dient te worden gerealiseerd dat het hogere succespercentage door toevoeging van mifepriston tot kostenbesparing kan leiden door minder chirurgische behandelingen en/of ziekenhuisopnames.

**Datum**  
8 maart 20233

**Onze referentie**  
2022038626


### **Advies**

Op basis van bovenstaande overwegingen komt mifepriston in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Wij adviseren u op basis van onze beoordeling, die uitsluitend de toepassing bij miskraam of niet-vitale zwangerschap betreft, voorwaarden te stellen aan de vergoeding:

#### Voorwaarde

(off-label) In combinatie met misoprostol voor de medicamenteuze behandeling van miskraam of niet-vitale zwangerschap tot en met 16 weken amenorroe.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

## **Bijlage**

De NVOG richtlijn miskraam (2020) beschrijft het beleid voor patiënten met symptomen welke kunnen duiden op een miskraam of niet-vitale zwangerschap zoals buikpijn en/of bloedverlies tot en met 16 weken amenorroeduur (1). De richtlijn is geschreven voor alle beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten die (mogelijk) een miskraam doormaken zoals o.a. gynaecologen, huisartsen en verloskundigen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
8 maart 20233

**Onze referentie**  
2022038626

### *Definitie miskraam*

Uitdrijving van een niet-vitale zwangerschap bij een zwangerschapsduur <20 weken.

### *Definitie niet-vitale zwangerschap*

Afwezige hartactie bij een foetus met een kruin-stuitlengte  $\geq 7$  mm of een lege vruchtzak zonder foetus en/of dooierzak bij een zwangerschapsduur  $\geq 6$  weken (met bloedverlies of zonder bloedverlies).

### *Epidemiologie*

Met het begrip 'miskraam' wordt vaak zowel de echoscopische diagnose 'niet-vitale zwangerschap' als de uitdrijving daarvan bedoeld. Het merendeel van de miskramen of niet-vitale zwangerschappen treedt op/wordt vastgesteld in het eerste trimester (<12 weken zwangerschapsduur), zelden bij een zwangerschapsduur >16 weken. Ongeveer 15-20% van alle vastgestelde zwangerschappen eindigt in een miskraam. Naar schatting maken jaarlijks ongeveer 20.000 vrouwen in Nederland een miskraam door.

## **Behandeling miskraam**

Na het vaststellen van een niet-vitale zwangerschap zijn er verschillende behandelopties: afwachten, medicamenteus opwekken van een miskraam of een meer invasieve behandeling door operatieve verwijdering van het zwangerschapsweefsel.

Bij de keuze voor een bepaalde behandeling kunnen de volgende argumenten een rol spelen: 'meer natuurlijk', of dat behandeling in eigen omgeving mogelijk is (zoals bij medicamenteuze behandeling) versus 'er zo snel mogelijk vanaf willen zijn' of geen toegang tot 24/7 medische spoedzorg (instrumentele behandeling).

In de NVOG richtlijn wordt de voorkeur gegeven aan het aanbieden van een expectatief beleid en indien gewenst medicamenteuze behandeling. Een chirurgische behandeling zou alleen in bepaalde situaties moeten worden overwogen of geadviseerd.

## **Effectiviteit**

Voor de beoordeling van de effectiviteit wordt vaak de noodzaak tot (re)interventie als uitkomstmaat gekozen. De aanleiding tot interventie is wisselend: ruim bloedverlies, vraag van de patiënt voor alsnog een chirurgische ingreep (vaak tgv aanhoudend bloedverlies door medicamenteuze behandeling), of verdenking op een incomplete miskraam. Het echoscopisch beoordelen van een uterus om de compleetheid van een miskraam vast te stellen is moeilijk. Dit leidt ertoe dat een vergelijking tussen chirurgische behandeling versus medicamenteus dan wel expectatief beleid lastig is.

Op basis van het klinische onderzoek is chirurgische/instrumentele behandeling het meest effectief, maar leidt in observationeel onderzoek tot meer complicaties zoals intra-uteriene adhesies en vroeggeboorte (*Lemmers, 2016*) (2). Afwachtend beleid en medicamenteuze behandeling hebben ook een groot succespercentage, vooral indien er een langer interval (minimaal 2 weken) vanaf resp. diagnose en inname medicatie tot aan beoordeling op compleetheid wordt aangehouden.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
8 maart 20233

**Onze referentie**  
2022038626

### **Medicamenteuze behandeling**

Indien wordt gekozen voor een medicamenteuze behandeling gaat de voorkeur uit naar de combinatie van oraal mifepriston gevolgd door vaginaal misoprostol, waarbij er een tijdsinterval van 24-48 uur tussen mifepriston en misoprostol dient te zitten met een doseringsschema volgens lokaal protocol (3). Deze (off-label) behandeling kan poliklinisch worden gegeven.

De voorkeur gaat uit naar de combinatie omdat er op basis van een analyse van de literatuur (*Fang, 2009; Sinha, 2018; Schreiber, 2018*) middels GRADE aanwijzingen zijn voor een klinisch relevant groter percentage succesvolle behandeling van een miskraam (gedefinieerd als volledige expulsie of geen chirurgische evacuatie nodig) dan met misoprostol alleen (85% (190/223) versus 58% (131/224), RR 1,79 [95%BI 1,10-2,93, p=0,12, random effect model) (4,5,6).

Er lijkt daarnaast dat er geen verschil bestaat in mate van complicaties zoals serieuze bijwerkingen waaronder braken of misselijkheid tussen combinatie behandeling of behandeling met misoprostol alleen (lage kwaliteit van bewijs). In de studie van Schreiber (2018) was de incidentie van bloedtransfusie laag en vergelijkbaar in beide groepen (300 patiënten, RR 3,04, 95% CI 0,32 – 28,90). Ook de incidentie van pelviene infectie was laag en gelijk in beide groepen (300 patiënten, RR 1,01, 95% CI 0,14 – 7,10).

Daarnaast was de patiënttevredenheid vergelijkbaar, uitgezonderd de studie van Sinha waarin de patiënttevredenheid groter was voor de combinatiebehandeling.

Er dient rekening mee te worden gehouden dat de tijdsduur tussen de start van een medicamenteuze behandeling van een miskraam en het optreden van een miskraam bij combinatiebehandeling 1-2 dagen langer is, omdat mifepriston 24-48 uur voorafgaande aan misoprostol gegeven wordt. Bij voorkeur wordt de patiënt hierover goed ingelicht na vaststellen miskraam en voorafgaande aan de verwijzing naar een huisarts, abortuskliniek of ziekenhuis.

### **Budgetimpact voor het farmaciebudget**

De combinatiebehandeling mifepriston met misoprostol brengt hogere kosten met zich mee dan behandeling met alleen misoprostol. Een tablet mifepriston van 200 mg kost 26,05 euro; 4 tabletten misoprostol (=800 mcg) kost 6,96 euro.

Uitgaande van 20.000 vrouwen die een miskraam krijgen zullen de maximale meerkosten 521.000 euro bedragen. Echter, dit is een overschatting omdat lang niet alle vrouwen met een miskraam kiezen voor een medicamenteuze behandeling.

Daarbij dient te worden gerealiseerd dat het hogere succespercentage door toevoeging van mifepriston ten opzichte van misoprostol alleen tot kostenbesparing kan leiden door minder chirurgische behandelingen en/of ziekenhuisopnames.

## Literatuur

- (1) [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/miskraam/startpagina\\_-\\_miskraam.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/miskraam/startpagina_-_miskraam.html)
- (2) Lemmers M, Verschoor MA, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JA, Ankum WM, Mol BW. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2016 Jan;31(1):34-45.
- (3) [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/miskraam/mifepriston\\_misoprostol\\_vs\\_misoprostol\\_bij\\_miskraam.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/miskraam/mifepriston_misoprostol_vs_misoprostol_bij_miskraam.html)
- (4) Fang AH, Chen, QF, Zhen W, Li YH, Chen RY. Termination of Missed Abortion in A Combined Procedure: A Randomized Controlled Trial. J of Reprod & Contracep. 2009 Mar.;20(1):45-49
- (5) Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. N Engl J Med. 2018 Jun 7;378(23):2161-2170
- (6) Sinha P, Suneja A, Guleria K, Aggarwal R, Vaid NB. Comparison of Mifepristone Followed by Misoprostol with Misoprostol Alone for Treatment of Early Pregnancy Failure: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. J Obstet Gynaecol India. 2018 Feb;68(1):39-44.