

Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Misoprostol (Geburtseinleitung)

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Misoprostol (Angusta) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Angusta mit dem Wirkstoff Misoprostol wurde am 1. September 2021 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Misoprostol ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Nach § 35a Absatz 6 SGB V kann der G-BA ebenfalls eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V veranlassen für erstattungsfähige Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V ist, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird. Das Anwendungsgebiet des Arzneimittels Angusta mit dem Wirkstoff Misoprostol „zur Geburtseinleitung“ weicht im Hinblick auf den Patientenkreis von den Anwendungsgebieten der bereits zugelassenen Fertigarzneimittel mit

dem Wirkstoff Misoprostol ab und bezieht sich insofern auf einen anderen Patientenkreis. Für das Arzneimittel Angusta mit dem Wirkstoff Misoprostol wurde ein neuer Unterlagenschutz erteilt.

Daher hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Sitzung am 3. September 2020 beschlossen, gemäß § 35a Abs. 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Abs. 1 VerfO eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V für den Wirkstoff Misoprostol in der Indikation Geburtseinleitung zu veranlassen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Am 1. September 2021 startete das Bewertungsverfahren.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Misoprostol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Misoprostol (Angusta) gemäß Fachinformation

Angusta wird zur Geburtseinleitung angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.02.2022):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop Score < 7)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Dinoproston

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Geburtseinleitung kommen im Anwendungsgebiet folgende zugelassene Arzneimittel infrage: Dinoproston (Prostaglandin E2), Oxytocin.
- zu 2. Zur Geburtseinleitung kommen folgende nichtmedikamentöse Verfahren grundsätzlich in Frage: Eipollösung, Amniotomie, Ballonkatheter, Hygroskopische Dilatatoren
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die im Anwendungsgebiet vorliegende Evidenz ist beschränkt und bezieht sich sowohl auf mechanische Interventionen als auch auf pharmakologische Optionen zur Geburtseinleitung.

Eine Analyse der verfügbaren Evidenz identifizierte eine Cochrane Übersichtsarbeit zur Sicherheit und Wirksamkeit der Eipollösung, einer nicht-medikamentösen Methode zur Geburtseinleitung. Verglichen wurde gegen vaginale bzw. intrazervikale Prostaglandin-

applikation (4 Studien), gegen die intravenöse Gabe von Oxytocin mit und ohne Amniotomie (1 Studie), sowie gegen vaginale bzw. orale Gabe von Misoprostol² (2 Studien).

Des Weiteren wurde eine Cochrane Übersichtsarbeit eingeschlossen, zur Wirksamkeit und Sicherheit mechanischer Methoden zur Geburtseinleitung im Vergleich zu Dinoproston (Prostaglandin E₂, vaginal und intrazervikal), niedrig dosiertem Misoprostol (oral und vaginal), Amniotomie oder Oxytocin. Außerdem wurde eine Cochrane Übersichtsarbeit zur Bewertung des Nutzens und Schadens verschiedener Methoden zur Geburtseinleitung bei Frauen, die zuvor einen Kaiserschnitt hatten, eingeschlossen.

Eingeschlossen wurde außerdem ein systematisches Review zur Beurteilung der Wirksamkeit von oral verabreichtem Misoprostol zur Geburtseinleitung gegenüber Prostaglandin-E₂-Vaginalgel, sowie gegenüber Oxytocin-infusion und gegenüber Ballonkathetern. Eine weitere eingeschlossene systematische Übersichtsarbeit vergleicht das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil des Ballonkatheters zur Zervixreifung zu verschiedenen Dosierungs- und Verabreichungsschemata von Misoprostol.

Neben einer neuseeländischen Leitlinie wurde auch die deutsche S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung eingeschlossen, die zwar nicht ausreichend die methodischen Anforderungen erfüllt, aber Aufgrund ihrer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext ergänzend dargestellt wurde.

Für schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix kommt als zugelassene medikamentöse Option lediglich Dinoproston (Prostaglandin E₂) infrage. Oxytocin ist für diese Patientenpopulation mit unreifem Zervix kontraindiziert.

In der Gesamtbetrachtung der verfügbaren Evidenz erachtet der G-BA die zugelassene medikamentöse Option Dinoproston als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Vergleich gegenüber Misoprostol.

Aufgrund der vorhanden Evidenz zur Wirksamkeit von mechanischen Methoden zur Geburtseinleitung ist darauf hinzuweisen, dass sofern mechanische Therapieoptionen (z.B. Ballonkatheter) angezeigt sind, diese den Frauen zur Verfügung stehen sollten. In der klinischen Praxis werden mechanischen Methoden – sofern angezeigt - simultan sowie sequenziell eingesetzt. Im Rahmen einer Studie ist zu dokumentieren welche zusätzlichen Maßnahmen zur Geburtseinleitung (simultan sowie sequenziell) zur Anwendung gebracht werden.

Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 „Aufgrund fehlender klinischer Daten wird die Anwendung von Angusta ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7)“ kommt der G-BA zu dem Schluss, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol in Frage kommen. Dementsprechend erfolgt keine gesonderte Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

² Die Anwendung erfolgte nicht mit einem in der Indikation in Deutschland zugelassenen Arzneimittel und Dosierschema.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Misoprostol wie folgt bewertet:

Schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop Score < 7)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer ausgewählte Ergebnisse aus zwei Cochrane-Reviews zur Anwendung von Misoprostol in der Geburtseinleitung heran. 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. Damit erfüllen die Ergebnisse aus den Cochrane-Reviews die Anforderungen an einen Vergleich von oralem Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dinoproston nicht.

Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der Nutzenbewertung keine von ihm durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) im Anwendungsgebiet vor. Stattdessen identifiziert er zur Ableitung des Zusatznutzens die Studie von Young et al. 2020 (im Folgenden 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. Der Studienarm zur vaginalen Anwendung von Misoprostol wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da hierfür in Deutschland keine Zulassung zur Geburtseinleitung vorliegt.

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.

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

Im Interventionsarm der Studie Young 2020 wurde der Wirkstoff Misoprostol in Form von geteilten Tabletten des Präparats Cytotec eingesetzt, das in Deutschland für die Anwendung in der Geburtseinleitung nicht zugelassen ist. Die Anwendung einer oralen Dosis von 50 µg alle vier Stunden entspricht dabei zwar einem der zwei Dosierungsschemata, die in der Fachinformation des neu zugelassenen Präparats Angusta beschrieben sind (25 µg alle zwei

Stunden oder 50 µg alle vier Stunden), allerdings liegt kein Nachweis einer Bioäquivalenz der beiden Misoprostol-Präparate Cytotec und Augusta vor.

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, welches in Deutschland für die Anwendung zur Geburtseinleitung ebenfalls nicht zugelassen ist. Das vergleichbare Produkt auf dem deutschen Markt, Minprostin Vaginalgel, zur Geburtseinleitung bei „ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri“ deckt das für die Nutzenbewertung von Misoprostol relevante Anwendungsgebiet der Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score < 7) jedoch nicht ab. Zudem unterscheiden sich die Dosierungsvorgaben der Präparate Prostin und Minprostin insbesondere hinsichtlich des Dosierungsschemas und der zugelassenen Maximaldosis.

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

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorgelegte Studie Young 2020 weder die eingesetzte Intervention noch die Vergleichstherapie geeignet sind, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat abzubilden.

Es liegen daher keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittel Augusta mit dem Wirkstoff Misoprostol. Augusta wird zur Geburtseinleitung angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Dinoproston vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer ausgewählte Ergebnisse aus zwei Cochrane-Reviews zur Anwendung von Misoprostol in der Geburtseinleitung heran, die aber aufgrund unterschiedlicher Darreichungsformen, Dosierungen und Dosierungsschemata sowohl für die eingesetzte Intervention als auch für die eingesetzte Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Zudem wurden neben Dinoproston-haltigen Präparaten in einem großen Teil der eingeschlossenen Studien auch andere Vergleichstherapien eingesetzt

Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer die offene 3-armige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Young et al. 2020 (im Folgenden Young 2020) vor, die oral eingenommenes Misoprostol mit vaginal angewendetem Misoprostol bzw. mit Dinoproston vergleicht.

Im Interventionsarm der Studie Young 2020 wurde der Wirkstoff Misoprostol in Form von geteilten Tabletten des Präparats Cytotec eingesetzt, das in Deutschland für die Anwendung

in der Geburtseinleitung nicht zugelassen ist. Der Nachweis einer Bioäquivalenz der beiden Misoprostol-Präparate Cytotec und Augusta liegt nicht vor.

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. Das vergleichbare Produkt auf dem deutschen Markt, Minprostin Vaginalgel, zur Geburtseinleitung bei „ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri“ deckt das für die Nutzenbewertung von Misoprostol relevante Anwendungsgebiet der Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score < 7) jedoch nicht ab.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in der vorgelegten Studie Young 2020 weder die eingesetzte Intervention noch die Vergleichstherapie geeignet sind die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat abzubilden.

In der Gesamtschau wird festgestellt, dass für Misoprostol bei schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score < 7) ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer bezieht den Anteil der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus der Bundesauswertung der Qualitätsindikatoren und Kennzahlen zur Geburtshilfe des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) aus dem Erfassungsjahr 2019 auf die Angaben zur Weite des Muttermunds zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei allen Schwangeren mit späterer vaginaler Entbindung und nicht ausschließlich auf Frauen, bei denen die Geburt eingeleitet wurde. Es ist davon auszugehen, dass diese Frauen nicht alle die Indikationen für eine Geburtseinleitung erfüllten. Daher ist die Übertragbarkeit dieses Anteils mit Unsicherheit verbunden. Zum anderen ist darauf hinzuweisen, dass der pharmazeutische Unternehmer für die Berechnung des Anteils der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation auch Frauen in die Grundgesamtheit einschließt, für die keine Angaben zur Weite des Muttermunds verfügbar sind. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteilswertes, da somit die Frauen mit fehlenden Angaben zur Weite des Muttermunds komplett der Gruppe mit einer Muttermundweite > 5 cm zugeordnet werden. Darüber hinaus bleibt bei der Herleitung die Einschränkung auf Schwangere ab der 37. Schwangerschaftswoche unberücksichtigt.

Eine zusätzliche Bestimmung der Anteilswerte von Patientinnen mit der relevanten Kontraindikation „Kaiserschnitt bei vorangegangener Geburt“ in der GKV-Zielpopulation ergibt einen Anteil von 15 % von Mehrgebärenden mit einem Kaiserschnitt bei einer vorangegangenen Geburt aus einer Population von Erst- und Mehrgebärenden. Damit reduziert sich die Anzahl der berechneten Patientinnen in der GKV-Zielpopulation um 15 %.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten sind Ober- sowie Untergrenze der Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten verbunden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Misoprostol darf nur durch in der Therapie von schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score < 7) erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen. Die Verabreichung darf nur durch ausgebildetes medizinisches Fachpersonal in einer Krankenhauseinrichtung erfolgen, wo Möglichkeiten zur kontinuierlichen Überwachung von Fötus und Uterus bestehen

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2022).

Für die Kostenberechnung wird von einer Behandlungsdauer von maximal 24 Stunden ausgegangen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Misoprostol - Tabletten	25 µg oral alle 2 Stunden oder 50 µg oral alle 4 Stunden	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop Score < 7)				
Dinoproston - Vaginalgel	0,5 mg (initial) oder 0,5 mg (initial) und 0,5 mg (nach 8 – 12 Stunden) oder 0,5 mg (initial) und 0,5 mg (nach 8 – 12 Stunden) und 0,5 mg (nach 8 – 12 Stunden)	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Misoprostol	25 – 50 µg	25 – 200 µg	1 – 8x25 µg oder 1 – 4x50 µg	1	1-8 x 25 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop Score < 7)					
Dinoproston - Vaginalgel	0,5 mg	0,5mg - 1,5mg	0,5 mg – 1,5 mg (1–3 Gele)	1	0,5 mg – 1,5 mg (1–3 Gele)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Misoprostol und Dinoproston sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Die Wirkstoffe unterliegen demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an.

Der Berechnung wird abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Taxe Klinik-EK)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Misoprostol - Tabletten	8 TAB	98,30 €	18,68 €	116,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dinoproston - Vaginalgel	1 x 2,5 ml GEL	34,51 €	6,56 €	41,07 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten; VST = Vaginales Freisetzungssystem				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Misoprostol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. August 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Misoprostol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 12. Januar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Januar 2022 1. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken