

Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang	18
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung.....	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2	Nutzenbewertung	21
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1	Stellungnahme der Norgine GmbH.....	29
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	47
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Geburtshilfe und Perinatalmedizin (DGPGM), Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	57
5.4	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.	63
5.5	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	68
D.	Anlagen.....	72
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	72
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	85

A. Tragende Gründe und Beschluss

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:

- Dinoproston

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

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

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

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 Augusta 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.

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 Angusta 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 Angusta mit dem Wirkstoff Misoprostol. Angusta 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 Angusta 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	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/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	Behandlungs-tage/ 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

5. Beschluss

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

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Januar 2022 (BAnz AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Misoprostol wie folgt ergänzt:**

Misoprostol

Beschluss vom: 17. Februar 2022
In Kraft getreten am: 17. Februar 2022
BAnz AT 18.03.2022 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. September 2020):

Angusta wird zur Geburtseinleitung angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Dinoproston

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber Dinoproston:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

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

ca. 76 500 – 90 000

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-114) und dem Addendum (G22-04) sofern nicht anders indiziert.

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 Krankeneinrichtung erfolgen, wo Möglichkeiten zur kontinuierlichen Überwachung von Fötus und Uterus bestehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Misoprostol	14,62 € - 116,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dinoproston - Vaginalgel	41,07 € - 123,21 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Misoprostol
(Geburtseinleitung)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANZ. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Januar 2022 (BANZ AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Misoprostol wie folgt ergänzt:

Misoprostol

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. September 2020):

Angusta wird zur Geburtseinleitung angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Dinoproston

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber Dinoproston:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

0: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 76 500 – 90 000

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-114) und dem Addendum (G22-04), sofern nicht anders indiziert.



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) erfahrene 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Misoprostol	14,62 € – 116,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dinoproston – Vaginalgel	41,07 € – 123,21 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. August 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Misoprostol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Misoprostol (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Geburtseinleitung)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Misoprostol (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Geburtseinleitung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Misoprostol
- **Handelsname:** Angusta
- **Therapeutisches Gebiet:** Geburtseinleitung (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Norgine GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 SGB V



Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-730)

Modul 1

(pdf 382,55 kB)

Modul 2

(pdf 309,81 kB)

Modul 3

(pdf 1,02 MB)

Modul 4

(pdf 2,10 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Misoprostol (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Geburtseinleitung)
Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 1,85 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Misoprostol (Angusta)

Angusta wird zur Geburtseinleitung angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dinoproston

Stand der Information: März 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 556,86 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
 - Mündliche Anhörung: 10.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.12.2021 elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Misoprostol - 2021-09-01-D-730*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Misoprostol (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Geburtseinleitung)
Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Januar 2022 um 16:15 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Misoprostol

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Norgine GmbH	21.12.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	20.12.2021
Deutsche Gesellschaft für Geburtshilfe und Perinatalmedizin (DGPGM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	21.12.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	15.12.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.12.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Norgine GmbH						
Frau Dr. Ritter	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Plessl	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Weidensdorfer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Jungcurt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Emons	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Geburtshilfe und Perinatalmedizin (DGPGM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)						
Herr Prof. Dr. Kehl	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Zens	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Norgine GmbH

Datum	21.12.2021
Stellungnahme zu	Misoprostol/Angusta®
Stellungnahme von	Norgine GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Angusta® ist zur <i>Geburtseinleitung</i> zugelassen [1]. Die Anwendung wird gemäß Fachinformation ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist. Der in Angusta® enthaltene Wirkstoff Misoprostol wird seit Jahrzehnten zur Geburtseinleitung eingesetzt. Die Sicherheit und Wirksamkeit und somit der medizinische Nutzen von Misoprostol wurden im Rahmen zahlreicher klinischer und präklinischer Studien untersucht und mit der Zulassung von Angusta® bestätigt [2-4]. Obgleich es sich bei Misoprostol um einen bekannten Wirkstoff handelt, der darüber hinaus nicht der Krankenbehandlung im Sinne von 3. Kap 5. Abschnitt des SGB V (Leistungen bei Krankheit) dient und mit Angusta® kein neues Anwendungsgebiet erschlossen wurde, forderte der G-BA die Norgine GmbH (im Folgenden: Norgine) mit dem Markteintritt von Angusta® zur Einreichung eines Nutzendossiers auf. Aus Sicht von Norgine entspricht Misoprostol aus den oben genannten Gründen nicht den Kriterien der frühen Nutzenbewertung, weshalb die Einreichung des Dossiers zum 01.09.2021 <u>unter Vorbehalt</u> erfolgte. Im Dossier wurde auf Basis 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 für Misoprostol abgeleitet.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In seiner Nutzenbewertung A21-114 vom 01.12.2021 bewertet das IQWiG die Darstellung der Indikationen zur Geburtseinleitung als nachvollziehbar und plausibel. Ebenso werden alle Angaben zu Verbrauch und Kosten vom IQWiG als plausibel und nachvollziehbar eingeordnet. Hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Dinoproston wurden laut dem Institut jedoch keine bewertbaren Daten vorgelegt. Des Weiteren wurde die von Norgine gewählte Vorgehensweise, den Zusatznutzen von Misoprostol aus der klinischen Praxis abzuleiten, als nicht sachgerecht eingestuft und blieb dementsprechend unberücksichtigt. <u>Position von Norgine:</u> Norgine begrüßt die Tatsache, dass das IQWiG die Darstellung des Verbrauchs und der Kosten positiv bewertet. Der abweichenden Einschätzung des IQWiG zum Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston kann Norgine jedoch nicht folgen. Norgine nimmt zu den folgenden allgemeinen Aspekten Stellung und bittet den G-BA, dieses bei seiner Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. 1. Evidenz für Misoprostol und Ableitung des Zusatznutzens 2. Schwangere Frauen in der GKV-Zielpopulation	
1. Evidenz für die frühe Nutzenbewertung und Ableitung des Zusatznutzens	Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer ausgewählte Ergebnisse aus zwei Cochrane-Reviews zur Anwendung von Misoprostol in der Geburtseinleitung heran, die aber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG gibt an, durch die Überprüfung des Studienpools keine relevante Studie identifiziert zu haben. Die von Norgine dargestellte RCT Young et al. 2020 [5] sei für die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston nicht geeignet. Darüber hinaus erkennt das Institut die Ableitung des Zusatznutzens aus der klinischen Praxis nicht an und zwar insbesondere, da die Ergebnisse der herangezogenen Cochrane-Reviews nicht die formalen Anforderungen an einen Vergleich im Sinne der frühen Nutzenbewertung erfüllten. Alle weiteren im Dossier dargestellten Nachweise für einen Zusatznutzen von Misoprostol zur Geburtseinleitung bleiben durch das Institut unberücksichtigt. <u>Position von Norgine:</u> <i>Der Zusatznutzen von Misoprostol zur Geburtseinleitung lässt sich anhand umfassender klinischer Evidenz ableiten</i> Misoprostol ist ein bekannter und in der Geburtseinleitung etablierter Wirkstoff. Die Zulassung von Augusta®, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Misoprostol zur Geburtseinleitung bestätigt, beruht aus diesem Grund primär auf bibliographischen Quellen [2, 6]. Der Einsatz von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix hat sich basierend auf den positiven Erfahrungen jahrzehntelanger Anwendung als Goldstandard im Versorgungsalltag der modernen Geburtsmedizin etabliert. Ersichtlich wird dies durch die klare Empfehlung relevanter internationaler und nationaler Leitlinien, darunter der deutschen S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung [7], Misoprostol für die Geburtseinleitung bei unreifer Zervix einzusetzen [7-9].	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 8 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.

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse der im Dossier herangezogenen Cochrane-Reviews unterstützen diese Aussagen und zeigen auf einer metaanalytischen Ebene die Überlegenheit von niedrigdosiertem oralem Misoprostol gegenüber der Geburtseinleitung mit vaginalem Dinoproston in wichtigen patientenrelevanten Endpunkten. Die Überlegenheit von Misoprostol zeigt sich insbesondere in einer höheren Rate an vaginalen Geburten durch reduzierte Kaiserschnittraten sowie in einem verminderten Risiko einer uterinen Hyperstimulationen mit pathologischen Änderungen der fetalen Herzfrequenz [2-4]. Wenngleich diese Daten nicht den formalen Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen, sind sie patientenrelevant und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Aus Sicht von Norgine lassen sich aus der überzeugenden Evidenzlage eindeutige Vorteile für Misoprostol gegenüber anderen Methoden zur Geburtseinleitung ableiten und zwar sowohl für die schwangeren Frauen als auch für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie Geburtshelfer/innen. Diese Vorteile liegen insbesondere auch gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Dinoproston vor. Ein Zusatznutzen für Misoprostol ist damit bereits belegt. Die erhebliche Diskrepanz zwischen der Breite an verfügbarer vorliegender Evidenz für den Nutzen und Zusatznutzen von Misoprostol einerseits und dem Ergebnis des IQWiG andererseits, demzufolge keine relevante Studie für die frühe Nutzenbewertung identifiziert werden konnte, unterstreicht, dass es sich bei Misoprostol nicht um einen neuen Wirkstoff im Sinne der frühen Nutzenbewertung handelt. <i>Die Zulassung von Angusta® deckt den hohen therapeutischen Bedarf an einem zugelassenen oralen Misoprostol-Präparat</i>	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.

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Misoprostol ist ein essentieller Wirkstoff in der Geburtshilfe und wird von relevanten Leitlinien sowie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Geburtseinleitung empfohlen [7-9]. Bislang erfolgte der Einsatz von Misoprostol zur Geburtseinleitung <i>off-label</i> in Form des Präparats Cytotec®, welches zuletzt aufgrund von publizierten Fallberichten über unerwünschte Nebenwirkungen in die Kritik geraten ist [10]. Gleichzeitig bieten die zugelassenen Dinoproston-Präparate keine adäquate Alternative, da ihre Anwendung vermehrt mit uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur sowie fetalem/neonatalem Tod einhergeht [11]. Demnach besteht offensichtlich ein hoher therapeutischer Bedarf an einem zugelassenen, oralen Misoprostol-Präparat, welches die Lücke zwischen zugelassenen und in der klinischen Praxis angewendeten Therapieoptionen schließt und so Versorgungs- und Rechtssicherheit für schwangere Frauen und anwendende Ärztinnen und Ärzte schafft. Die Zulassung von Augusta® ermöglicht den Einsatz von Misoprostol zur Geburtseinleitung unter klinisch und rechtlich sicheren Bedingungen. Die Fachinformation von Augusta® enthält klare Dosierungsvorgaben [1] und löst damit die Unsicherheit der bislang stark heterogenen <i>off-label</i> Versorgung mit Cytotec®, die in der Vergangenheit vermehrt zu Sicherheitsbedenken führte [10]. Die Dosierungsangaben sind konform mit den Empfehlungen der relevanten Leitlinien, einschließlich der S2k-Leitlinie und den Empfehlungen der WHO [7, 9]. Mit Augusta® können Ärztinnen und Ärzte sowie Geburtshelfer/innen somit niedrigdosiertes orales Misoprostol zur Geburtseinleitung <i>in-label</i> und damit auf Basis einer stabilen Rechts- und Therapiesicherheit anwenden. Den von ihnen betreuten schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung können sie somit alle Vorteile von Misoprostol ermöglichen und zwar	

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ohne das Risiko der unter Einleitung mit Dinoproston beobachteten Nebenwirkungen. Schwangere Frauen und behandelnde Ärztinnen und Ärzte sowie Geburtshelfer/innen profitieren somit gleichermaßen von einem zugelassenen niedrigdosierten Misoprostol-Präparat. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs an einem zugelassenen, oralen Misoprostol-Präparat, der durch die Zulassung und Verfügbarkeit von Augusta® gedeckt wird, ergibt sich aus Sicht von Norgine ein eindeutiger Zusatznutzen für Misoprostol. <i>Misoprostol bietet eindeutige Vorteile für schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung</i> Wie bereits im Dossier dargestellt, ist es essentiell, schwangeren Frauen ein positives Geburtserlebnis mit möglichst wenigen körperlichen Interventionen zu ermöglichen, um die Intimität während der Geburt zu wahren. Misoprostol ist das einzige Präparat zur Geburtseinleitung, das oral appliziert werden kann/darf. Die orale Gabe schränkt die Mobilität der schwangeren Frau während der Geburt deutlich weniger ein als andere geburtseinleitende Therapieoptionen. Den Ergebnissen einer RCT mit 102 Schwangeren zufolge, wirkt sich körperliche Bewegung in der Spätschwangerschaft positiv auf die Geburt aus [12]. Misoprostol erhöht die Akzeptanz und Zufriedenheit der Schwangeren, was insgesamt ein positiveres Geburtserlebnis zur Folge hat [7, 13]. Zudem erfordert die Geburtseinleitung weniger vaginale Untersuchungen, wodurch das Infektionsrisiko niedrig gehalten wird. Hiervon profitieren insbesondere schwangere Frauen mit vorzeitigem	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Blasensprung, die nachweislich einem erhöhten Infektionsrisiko mit steigender Anzahl an Vaginaluntersuchungen ausgesetzt sind [14]. Misoprostol hat somit einen Zusatznutzen für jede einzelne Frau mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix. In Anbetracht der aufgelisteten Punkte bedauert Norgine sehr die Entscheidung des IQWiG, die Ableitung des Zusatznutzens aus der klinischen Praxis unberücksichtigt zu lassen. Norgine bittet deshalb den G-BA die unter Punkt 1 aufgeführten Aspekte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol zur Geburtseinleitung einzubeziehen.	
2. Schwangere Frauen in der GKV-Zielpopulation Das IQWiG kommt zu dem Schluss: „Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten ist die Obergrenze der Anzahl an Frauen in der GKV-Zielpopulation unsicher, die Untergrenze ist in der Größenordnung plausibel.“ <u>Position von Norgine:</u> Norgine begrüßt die Tatsache, dass das IQWiG die Herleitung der Anzahl an schwangeren Frauen in der GKV-Population für geeignet erachtet, um die Größenordnung der GKV-Population abzuschätzen. Die Ermittlung der Größe der GKV-Zielpopulation, einschließlich der Obergrenze, basiert auf den Daten der Bundesauswertung der Qualitätsindikatoren und Kennzahlen zur Geburtshilfe des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) aus dem Erfassungsjahr 2019 [15].	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.

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht von Norgine entsprechen diese Daten der bestmöglichen Näherung an die tatsächliche Anzahl schwangerer Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix. Wie bereits im Dossier dargelegt, ergeben sich anhand der limitierten Datengrundlage hinsichtlich des genauen Anteils an schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix für die Spanne der GKV-Zielpopulation sowohl für die Untergrenze als auch die Obergrenze Unsicherheiten. Angesichts der relativ kleinen Differenz der beiden ermittelten Endwerte, d. h. der kleinen Spanne, erscheint es jedoch plausibel, davon auszugehen, dass eine gute Näherung an die Zielpopulation von Augusta® vorliegt.	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11-12	1. Intervention in der Studie Young et al. 2020 nicht umgesetzt <u>Zitate aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> <i>„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.“</i> <i>„[...] allerdings liegt kein Nachweis einer Bioäquivalenz der beiden Misoprostol-Präparate Cytotec und Augusta vor. [...] Cytotec ist daher nicht geeignet, die für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Intervention adäquat abzubilden.“</i> <u>Position von Norgine:</u> Das Misoprostol-Präparat Cytotec® wird seit Jahrzehnten <i>off-label</i> zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit einer entsprechenden Indikation und unreifer Zervix angewendet [2-4] und war lange Zeit fester Bestandteil des Therapiealltags in der Geburtshilfe [7]. So gaben in einer im Februar/März 2020 und damit vor Markteinführung von Augusta® in Deutschland durchgeführten Querschnittsstudie 221 der 262 (85 %) teilnehmenden Abteilungen für Geburtshilfe und Gynäkologie an, Misoprostol zur Geburtseinleitung einzusetzen [16]. In den meisten Abteilungen	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 Schädelhülle 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 Augusta 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

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde Misoprostol in der eigenen Apotheke hergestellt (54 %) oder aus dem Ausland importiert (46 %) und oral als Tablette (95 %) verabreicht. Aufgrund der guten Wirksamkeit und Sicherheit empfehlen relevante Leitlinien, einschließlich der S2k-Leitlinie sowie die Weltgesundheitsorganisation übereinstimmend die Anwendung von niedrigdosiertem, oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung auch außerhalb der Zulassung [7-9]. Die Zulassung von Angusta® in Deutschland erfolgte als <i>Full-mixed Application</i> in einem <i>repeat-use procedure</i> (RUP) im Rahmen eines Verfahrens gegenseitiger Anerkennung (MRP - <i>mutual recognition procedure</i>) mit Dänemark als Referenzstaat und bestätigte die ursprüngliche Zulassung aus dem Jahr 2017 [6, 17]. Mit der Zulassung wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Misoprostol zur Geburtseinleitung offiziell bestätigt. Die Zulassung beruht auf bibliographischen Quellen, insbesondere dem Cochrane-Review „<i>Oral misoprostol for induction of labour</i>“ und wird ergänzt durch eine klinische PK-Studie, welche die Vergleichbarkeit der Bioverfügbarkeit von Cytotec® und Angusta® belegt. Die Einschätzung des IQWiG, dass kein Nachweis der Bioäquivalenz der Misoprostol-Präparate Cytotec® und Angusta® vorläge, ist vor dem Hintergrund der erteilten und bestätigten Zulassung für	Angusta 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.

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angusta® weder nachvollziehbar noch vor dem Hintergrund einer <i>full mixed application</i> relevant. Im Rahmen der Zulassung wurde die vergleichbare Bioverfügbarkeit der beiden Misoprostol-Präparate anhand der von Norgine eingereichten Unterlagen bewertet. Im <i>Public Assessment Report</i> (PAR) [6] zu Misoprostol (Angusta®) findet sich diesbezüglich folgende Einschätzung: <i>“The PK-PD study should not be viewed as a strict bioequivalence study as it has not been performed under conditions usually required to demonstrate bioequivalence. Although it does seem that exposure (AUC) and the efficacy of Angusta 50 µg/4 hours and Cytotec 50 µg/4 hours are similar. However, the exposure of Angusta 25 µg/2 hours is approximately 30% less than 25 µg/2 hours Cytotec although the efficacy appears to be slightly better with Angusta 25 µg/2 hours. The PK/PD study has several deficiencies that makes firm conclusion difficult with regards to PK. The PD outcomes offer some reassurance that Cytotec and Angusta have similar PD properties. To further bridge the Angusta formulation to the Cytotec formulation, the Applicant has shown that from a quality point of view using dissolution data the bioavailability of Angusta 25 µg tablet after oral administration is expected to be comparable to Cytotec tablets 0.1 mg and 0.2 mg.”</i>	

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Demzufolge liegt gemäß dem zulassungsbegründenden PAR eine ausreichende Vergleichbarkeit der beiden Misoprostol-Präparate Cytotec® und Augusta® vor. Diese Einschätzung wurde mit der Zulassung in Deutschland und 12 weiteren europäischen Ländern im Rahmen des RUP aus dem Jahr 2020 bestätigt [17]. Darüber hinaus war die vom IQWiG zitierte Publikation Amini 2020 [18] nicht Teil der Zulassungsunterlagen und wurde dementsprechend auch nicht im Dossier benannt. Norgine möchte an dieser Stelle wiederholt hervorheben, dass mit der Zulassung von Augusta® die vom IQWiG bemängelten Unsicherheiten in der Anwendung von Cytotec® zur Geburtseinleitung behoben werden. Die Kritik des IQWiG an der Intervention der Studie Young et al. 2020 ist somit aus Sicht von Norgine nicht berechtigt. Misoprostol in Form von Cytotec® gehörte in Ermangelung zugelassener Alternativen lange zum klinischen Alltag und bildet den Versorgungsstandard im Anwendungsgebiet Geburtseinleitung ab. Zudem wurde eine ausreichende Vergleichbarkeit der Bioverfügbarkeit der Präparate Augusta® und Cytotec® im Rahmen der Zulassung bestätigt.	
S. 12-13	2. Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie Young et al. 2020 nicht umgesetzt	Im Vergleichsarm der Studie Young 2020 wurde der Wirkstoff Dinoprost in Form eines Vaginalgels des Präparats Prostin

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Zitate aus der Nutzenbewertung des IQWiG:</u> <i>„[...] ist das vergleichbare Produkt auf dem deutschen Markt, auf das er verweist (Minprostin Vaginalgel [21]) 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.“</i> <i>„Zudem unterscheiden sich die Dosierungsvorgaben der Präparate Prostin und Minprostin insbesondere hinsichtlich des Dosierungsschemas und der zugelassenen Maximaldosis [...].“</i> <i>„Die in der Studie Young 2020 eingesetzte Vergleichsintervention in Form des Dinoproston-Präparats Prostin wird insgesamt nicht als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschätzt.“</i> <u>Position von Norgine:</u> Norgine stimmt mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass ein Vergleich der Präparate Prostin® und Minprostin® Vaginalgel nicht uneingeschränkt möglich ist. Dies gilt insbesondere, da Minprostin® Vaginalgel gemäß Fachinformation zur Geburtseinleitung bei „ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri“ zugelassen ist [19] und somit das Anwendungsgebiet von Augusta® nicht abdeckt.	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.

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abgesehen davon, teilt Norgine nicht die Ansicht des IQWiG, dass keine adäquate Umsetzung der zVT in der Studie Young et al. 2020 erfolgte: Die zVT wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs vom 25.03.2021 festgelegt und lautet bei schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix: „Dinoproston“. Entsprechend den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5, § 6 Absatz 3, muss ein Arzneimittel, das als zVT eingesetzt wird, eine Zulassung im Anwendungsgebiet besitzen und dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Die folgenden Punkte sprechen für eine adäquate Umsetzung der zVT in der Studie Young et al. 2020: • Gemäß Fachinformation ist Prostin® zur Geburtseinleitung bei der unreifen Zervix zugelassen [20]. • Dinoproston wird zur Geburtseinleitung bei der unreifen Zervix angewendet und entspricht damit dem aktuellen Versorgungsstandard [7]. • Die Anwendung von Prostin® in der Studie Young et al. 2020 erfolgte konform zur Fachinformation [20].	

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus den genannten Gründen wird die vom G-BA festgelegte zVT Dinoproston bei Schwangeren mit unreifer Zervix in der Studie Young et al. 2020 aus Sicht von Norgine adäquat und gemäß den formalen Vorgaben des G-BA umgesetzt.	
S. 8	3. Dinoproston-Präparate mit Zulassung bei unreifer Zervix als zVT-Optionen <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG:</u> <i>„Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Modul 3 A des Dossiers, Abschnitt 3.1 führt der pU aus, dass aus seiner Sicht von den in Deutschland zugelassenen Dinoproston-haltigen Präparaten die beiden Arzneimittel Prepidil [4] und Propess [5] als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen, da für diese eine Zulassung zur Geburtseinleitung bzw. zur Zervixreifung bei unreifem Zervixbefund vorliegt. Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.“</i> <u>Position von Norgine:</u> Norgine begrüßt die Feststellung des IQWiG, dass eine Einschränkung der verfügbaren und zugelassenen Dinoproston-Präparate auf solche mit Zulassung bei der unreifen Zervix (Prepidil® [21] und Propess® [22]) nachvollziehbar ist.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Norgine B. V. (2020): Angusta 25 Mikrogramm Tabletten; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A (2014): Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev; (6):CD001338.
3. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. (2021): Low-dose oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev; 6(6):CD014484.
4. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A (2014): Oral misoprostol for induction of labour. Edited in 2018. Cochrane Database Syst Rev; (6):CD001338.
5. Young DC, Delaney T, Armson BA, Fanning C (2020): Oral misoprostol, low dose vaginal misoprostol, and vaginal dinoprostone for labor induction: Randomized controlled trial. PLoS One; 15(1):e0227245.
6. Heads of Medicines Agencies (HMA) (2017): Public Assessment Report, Scientific discussion, Angusta (Misoprostol), DK/H/2584/001/DC. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2584_001_PAR_1of2.pdf.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Induction of labour. S2k-Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-088.html>.
8. Multidisciplinary Clinical Guidelines Panel (MCGP) (2019): Induction of labour in Aotearoa New Zealand: a clinical practice guideline [online]. Auckland (NZL): University of Auckland. [Zugriff: 31.05.2021]. URL: <https://mhsfaculty.auckland.ac.nz/inductionNZ/inductionNZ.pdf>.
9. World Health Organization (WHO) (2017): WHO recommendations on maternal health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization. [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MCA-17.10>.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2020): Cytotec® (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-use“). Rote-Hand-Brief vom 16. März 2020. [Zugriff: 25.04.2021]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-cytotec.html>.
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2021): Rote-Hand-Brief zu MINPROSTIN®, PREPIDIL®, PROPESS® (dinoprostonhaltige Arzneimittel): Aktualisierungen der Produktinformationen zur Risikoreduktion von uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur sowie fetalem/ neonatalem Tod. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-dinoproston.html>.
12. Shojaei B, Loripoor M, Sheikhfathollahi M, Aminzadeh F (2021): The effect of walking during late pregnancy on the outcomes of labor and delivery: A randomized clinical trial. J Educ Health Promot; 10:277-.

13. Shetty A, Danielian P, Templeton A (2001): A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets in induction of labour at term. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology; 108(3):238-43.
14. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. (1998): International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. Premature Rupture of the Membranes. Am J Obstet Gynecol; 179(3 Pt 1):635-9.
15. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2020): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf.
16. Kehl S, Weiss C, Rath W, Schneider M, Stumpfe F, Faschingbauer F, et al. (2021): Labour Induction with Misoprostol in German Obstetric Clinics: What Are the Facts on Such Use? Geburtshilfe und Frauenheilkunde; 81(8):955-65.
17. Heads of Medicines Agencies (HMA) (2020): Public Assessment Report, Update, Augusta (Misoprostol), DK/H/2584/001/E/002. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2584_001_PAR_2of2.pdf.
18. Amini M, Reis M, Wide-Svensson D (2020): A Relative Bioavailability Study of Two Misoprostol Formulations Following a Single Oral or Sublingual Administration. Front Pharmacol; 11:50.
19. Pfizer Pharma GmbH (1996): MINPROSTIN® E2 Vaginalgel; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 06.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Pfizer (1986): Prostin E2 Vaginal Gel 2mg; Fachinformation. Stand: 01/2018 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Pfizer Pharma GmbH (1990): PREPIDIL® Gel; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Ferring Arzneimittel GmbH (2001): PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)

Datum	20. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Misoprostol (Geburtseinleitung), Nr. 1243, A21-114, Version 1.0, Stand: 29.11.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 Gewebehormons 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	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 Teilung konzipiert ist, sodass das Risiko der Fehldosierung hoch ist (2;3). Mit dem Fertigarzneimittel Angusta® 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.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossierbewertung S. 8	<u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Misoprostol <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>Geburtseinleitung bei unreifer Zervix^b</td><td>Dinoproston^c</td></tr></table> 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	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ^b	Dinoproston ^c	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ^b	Dinoproston ^c					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	labour“ (6) und den Empfehlungen des NICE zur Geburtseinleitung (7) vaginal anzuwendendes Dinoproston in seinen verschiedenen Zubereitungen, Foley-Ballonkatheter und Dilatatoren (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.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12	<u>Studie Young 2020 – Bioäquivalenz</u> 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).	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 7 Stunden oder 50 µg alle vier Stunden), allerdings liegt kein Nachweis einer Bioäquivalenz der beiden Misoprostol-Präparate Cytotec und Angusta vor. Die in der Studie Young 2020 eingesetzte Intervention in Form des Misoprostol-Präparats

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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	Cytotec ist daher nicht geeignet, die für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Intervention adäquat abzubilden.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(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.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 15	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> 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.	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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Augusta® (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	Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score < 7) ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ sieht für das Fertigarzneimittel Angusta® (Misoprostol) in dem Anwendungsgebiet Geburtseinleitung einen Zusatznutzen gegenüber der ZVT als nicht belegt an.	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.

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/Weitere/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.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Geburtshilfe und Perinatalmedizin (DGPGM), Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Datum	<< 20.12.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Misoprostol/Angusta®>>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Sven Kehl für die Deutsche Gesellschaft für Geburtshilfe und Perinatalmedizin>> <<Prof. Dr. Michael Abou-Dakn für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

In der Tabelle 1 sind die zugelassenen Präparate zur Geburtseinleitung dargestellt.

Tabelle 1.

Wirkstoff	Präparat	Applikationsart	Indikation (Zervixreife)
Oxytocin	Syntocinon®	intravenös	Reife Zervix
Dinoproston	Prepidil®	intrazervikal	Bishop-Score ≤ 5
Dinoproston	Minprostin®	Vaginaltablette	Ausreichende Geburtsreife der Zervix
Dinoproston	Minprostin®	Vaginalgel	Bishop-Score ≥ 4
Dinoproston	Propess®	Vaginalinsert	ab der 38. Schwangerschaftswoche

Stellungnehmer: Kehl, Abou-Dakn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der IQWiG-Bericht, Nr. 1243 „Misoprostol (Geburtseinleitung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“, a) stellte fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Geburtseinleitung vorgelegt hat.	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.

Stellungnehmer: Kehl, Abou-Dakn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
b) schlussfolgerte, dass sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, weil ein Zusatznutzen nicht belegt ist. <u>Anmerkung:</u> ➤ Die vorgelegten Daten sind nicht geeignet, den tatsächlichen Zusatznutzen des oralen Misoprostol-Präparates zur Geburtseinleitung darzulegen.	
In der Tabelle 1 sind die bis zur Zulassung von Misoprostol (Angusta®) zur Verfügung stehenden zugelassenen Präparate/Wirkstoffe dargestellt. Hieraus wird ersichtlich, dass alle Dinoproston-Präparate vaginal (als Tablette, als Gel oder als Insert) oder intravenös (Oxytocin) angewendet werden müssen. <u>Zusatznutzen eines oralen Präparates:</u> ➤ die höhere Zufriedenheit der Schwangeren mit einem oralen Präparat anstelle eines vaginal zu applizierenden Präparates [1] ➤ die sichere Anwendbarkeit nach einem (frühen) vorzeitigen Blasensprung. Repetitive vaginale Applikationen führen zu einem höheren Risiko für kindliche und mütterliche Infektionen, da mit jeder vaginalen Gabe „Keime hochgeschoben“ werden können [2].	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Aus der Tabelle 1 wird ebenso ersichtlich, dass bei einem unreifen Zervixbefund (per definitionem Bishop score < 6) lediglich Prepidil® (Zervikalgel) und ab 37+0 SSW („ab der 38. Schwangerschaftswoche“) zugelassen sind. Angusta® (Misoprostol) kann bei einem Bishop score <	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.

Stellungnehmer: Kehl, Abou-Dakn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7 eingesetzt werden, weshalb hier ein relevanter Nutzen vorhanden ist. Die intrazervikale Applikation von Dinoproston ist schlechter als die vaginale Applikation und weniger effektiv (vor allem im Vergleich zu Misoprostol) [3]. Im klinischen Alltag wird das Intrazervikalgel kaum noch verwendet, da es zudem unpraktisch ist. Die Applikation ist umständlich (Lagerung in Steinschnitt, keine Positionsänderung, damit das Gel nicht aus dem Zervikalkanal läuft), wird von den Schwangeren schlecht toleriert (schmerzhaft, Lagerung) und ist weniger effektiv als andere Dinoproston-Präparate. <u>Zusatznutzen des oralen Misoprostol-Präparates:</u> ➤ Anwendung eines effektiven Präparates bei unreifen Zervixbefunden.	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.
Oxytocin kann lediglich bei einem unreifen Zervixbefund verwendet werden. Dinoproston ist weniger effektiv als Misoprostol, weshalb Misoprostol als Methode der ersten Wahl empfohlen wird [4, 5]. <u>Zusatznutzen des oralen Misoprostol-Präparates:</u> ➤ Effektivster Wirkstoff zur Geburtseinleitung, welcher zu weniger Kaiserschnitten und kürzeren Einleitung-Geburt-Intervallen führt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Kehl, Abou-Dakn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Alfirevic, Z., et al., *Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis*. Health Technol Assess, 2016. **20**(65): p. 1-584.
2. Nagpal, M.B., C. Raghunandan, and A. Saili, *Oral misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel for active management of premature rupture of membranes at term*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. **106**(1): p. 23-6.
3. Alfirevic, Z., N. Aflaifel, and A. Weeks, *Oral misoprostol for induction of labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **6**: p. CD001338.
4. *Induction of labour. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF Registry No. 015-088, December 2020)*.
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-088.html>.
5. Chatsis, V. and N. Frey, in *Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labour: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines*. 2018: Ottawa (ON).

5.4 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	14.12.2021
Stellungnahme zu	Misoprostol / Angusta
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u> Misoprostol ist zur Geburtseinleitung zugelassen und wird seit vielen Jahren in dieser Indikation eingesetzt. Misoprostol ist ein bekannter Wirkstoff, der in einem bekannten Anwendungsgebiet eingesetzt wird. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat unter Verweis auf die langjährigen Erfahrungen zur Wirksamkeit von Misoprostol in der Geburtseinleitung und aufgrund eines hohen, bisher ungedeckten therapeutischen Bedarfs nach einem zugelassenen, oral verfügbaren Misoprostol-Präparat einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Die vom pU gewählte Vorgehensweise, einen Zusatznutzen von Misoprostol vorwiegend aus der klinischen Praxis abzuleiten, wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als nicht sachgerecht eingestuft. Misoprostol ist ein essentieller Wirkstoff in der Geburtshilfe und wird von relevanten Leitlinien sowie der WHO zur Geburtseinleitung empfohlen. Bislang erfolgte der Einsatz von Misoprostol zur Geburtseinleitung off-label, mit Angusta steht erstmalig ein zugelassenes Fertigarzneimittel zur Verfügung. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs an einem zugelassenen oralen Misoprostol-Präparat sollte vorliegend ein Zusatznutzen anerkannt werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Evidenz für die frühe Nutzenbewertung anerkennen</u> Gemäß der Beurteilung des IQWiG konnten für die Zusatznutzenbewertung keine relevante Studien identifiziert werden. Eine vom pU vorgelegte Studie sei für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Zur Ableitung des Zusatznutzens aus der klinischen Praxis herangezogene Cochrane-Reviews genügten den formalen Anforderungen nicht. Weitere Nachweise bleiben unberücksichtigt. Misoprostol ist in der Geburtseinleitung seit Jahren etabliert. Die Zulassung von Augusta beruht aus diesem Grund primär auf bibliographischen Daten. Es besteht eine eineutige Empfehlung relevanter internationaler und nationaler Leitlinien, darunter der deutschen S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung, Misoprostol für die Geburtseinleitung bei unreifer Zervix einzusetzen. Die im Dossier dargestellten Cochrane-Reviews unterstützen die Aussagen der Leitlinien bzgl. der Bedeutung des Wirkstoffs im Indikationsgebiet. Die Diskrepanz zwischen der Breite an vorhandener Evidenz für den Nutzen und Zusatznutzen von Misoprostol und dem Ergebnis der IQWiG-Bewertung ist frappierend. Die vorliegende Evidenz sollte als best-verfügbare Evidenz im Kontext der vorliegenden Zusatznutzenbewertung anerkannt werden.	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 8 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

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Misoprostol (Angusta)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung zu Misoprostol (Angusta) von Norgine GmbH veröffentlicht. Misoprostol ist zugelassen zur Geburtseinleitung. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Dinoproston fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte Studie wird als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen unter Berücksichtigung der langjährigen Erfahrungen zu Misoprostol in der Geburtseinleitung sowie des hohen therapeutischen Bedarfs nach einem zugelassenen, oral verfügbaren Misoprostol.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Misoprostol (D-730)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Januar 2022

von 16:15 Uhr bis 17:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Norgine GmbH**:

Herr Jungcurt

Herr Dr. Plessl

Frau Dr. Ritter

Herr Weidensdorfer

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Emons

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**:

Herr Prof. Dr. Abou-Dakn

Herr Prof. Dr. Kehl

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. v. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Frau Zens

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Für diejenigen, die jetzt neu hier sind – einige bekannte Gesichter sehen wir ja, weil sie uns seit heute Morgen begleiten -: Es ist der erste Anhörungstag im neuen Jahr; deshalb noch alles Gute für das Jahr 2022, in dem wir hoffentlich zu etwas mehr Normalität kommen. Wir beschäftigen uns in dieser Anhörung mit Misoprostol, einem bekannten Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz, weil es eben hier eine Zulassung gegeben hat, die sich von der bisherigen unterscheidet.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November des vergangenen Jahres, zu der Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, der Firma Norgine GmbH, eingegangen sind, zum anderen von der AkdÄ, von der DGGG, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für die Firma Norgine sind Frau Dr. Ritter, Herr Dr. Plessl, Herr Weidensdorfer und Herr Jungcurt zugeschaltet. Für die AkdÄ sind Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Professor Dr. Emons zugeschaltet. Herr Professor Abou-Dakn von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ist noch nicht zugeschaltet, aber Herr Dr. Kehl von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Außerdem sind Herr Dr. Rasch vom vfa sowie Herr Dr. Wilken und Frau Zens vom BPI zugeschaltet. Ist noch jemand da, den ich nicht aufgerufen habe? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten, die sich sicherlich mit der Problematik der vorhandenen Evidenz und der Problematik der bereits in der Vergangenheit erfolgten Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des jetzt zugelassenen Anwendungsgebietes beschäftigen wird. Hier haben wir ja mehr praktische Erfahrungen als zu Papier gebrachte Evidenz. Das wird sicherlich das Spannungsverhältnis sein, über das wir in der nächsten Zeit hier diskutieren müssen. – Für den pharmazeutischen Unternehmer bekommt Herr Jungcurt das Wort.

Herr Jungcurt (Norgine): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, dass wir heute unsere Position zu Misoprostol nochmals darlegen können. – Sehr geehrte Damen und Herren! Ehe wir in die inhaltliche Auseinandersetzung einsteigen, möchten sich die Vertreter der Norgine GmbH ganz kurz bei Ihnen persönlich bekannt machen. Ihr Einverständnis, Herr Vorsitzender, vorausgesetzt, würden wir eine ganz kleine Einleitungs- und Vorstellungsrunde einläuten. – Mein Name ist André Jungcurt; ich leite bei Norgine den Bereich Market Access und bin verantwortlich für die Nutzenbewertung von Misoprostol.

Herr Weidensdorfer (Norgine): Marko Weidensdorfer ist mein Name; ich bin in der Firma Norgine in der medizinischen Abteilung tätig, bin hier hauptverantwortlich und habe den Prozess auch verantwortlich von der medizinisch-wissenschaftlichen Seite her begleitet.

Herr Dr. Plessl (Norgine): Ich verantworte bei der Firma Norgine die Arzneimittelzulassung.

Frau Dr. Ritter (Norgine): Mein Name ist Dr. Olesja Ritter; ich war bei Norgine primär für die Dossiererstellung zuständig.

Herr Jungcurt (Norgine): Vielen Dank. – In der heutigen Anhörung – Herr Professor Hecken, Sie haben ja bereits eingangs auf den Status des bekannten Wirkstoffs hingewiesen – beschäftigen wir uns mit Misoprostol im Anwendungsgebiet Geburtseinleitung. Die Geburt ist für werdende Eltern, aber insbesondere für die schwangere Frau ein sehr emotionales

Ereignis. Sollte es dann passieren, dass eine Geburt eingeleitet werden muss, so tut sich bei der Frau auch hier die Empfindung auf, dass etwas nicht wie geplant verläuft. Sie haben teils Versagensängste, sie haben Angst vor einem möglichen Kaiserschnitt und haben auch Angst um die Gesundheit ihres ungeborenen Kindes. Aus diesem Grund ist es bei der Geburtseinleitung besonders wichtig, der Frau so viele Ängste wie möglich zu nehmen und auf der anderen Seite ihre Zufriedenheit in den Vordergrund zu stellen.

Wir sprechen heute über Misoprostol, einen bekannten Wirkstoff, der seit Jahrzehnten erfolgreich in der Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix eingesetzt wird. Durch die langjährige Erfahrung wurden viele Erfahrungswerte gewonnen sowie Erkenntnisse und Daten generiert, wodurch sich ein relevanter Vorteil von Misoprostol gegenüber anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen darstellt, was einen Zusatznutzen für Misoprostol begründet.

Diese Vorteile liegen insbesondere in der sicheren und wirksamen Anwendung bei niedrigen Dosierungen, die sich zum Beispiel in einem geringeren Risiko für uterine Überstimulation mit pathologischer Änderung der fetalen Herzfrequenz ausdrückt. Der Vorteil liegt aber auch in einer höheren Wirksamkeit von Misoprostol gegenüber Dinoproston, was sich zum Beispiel durch eine gesenkte Kaiserschnitttrate und damit auch mehr vaginale Geburten ausdrückt. Dieser Vorteil zeigt sich insbesondere in der oralen Applikation, die von schwangeren Frauen als wesentlich angenehmer empfunden wird. Sie gibt ihnen in dieser Geburtsphase auch ein Gefühl der Selbstbestimmtheit, und – ganz besonders wichtig – ihre Intimität wird gewahrt; denn durch zunehmende vaginale Manipulationen bei den Vaginaleingriffen ist das Empfinden der schwangeren Frauen deutlich unangenehmer. Ein weiterer Vorteil der oralen Applikation liegt in der besseren Mobilität, da Liegezeiten vermieden werden, und nicht zuletzt in einem geringeren Infektionsrisiko durch ein Weniger an vaginalen Manipulationen, und dies ist insbesondere bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung besonders relevant.

All diese Punkte sind enorm wichtig, um der schwangeren Frau ein möglichst positives Geburtserlebnis und in der längeren Frist ein positives Gefühl zwischen Mutter und dem dann neugeborenen Kind zu ermöglichen.

Wir haben es eingangs gesagt: Misoprostol ist kein neuer Wirkstoff, sondern eine bekannte Substanz, die sich in der klinischen Praxis als wirksam erwiesen hat und die schon seit Jahrzehnten zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit einer unreifen Zervix eingesetzt wird. Infolgedessen gilt Misoprostol heute als Goldstandard und hat Einzug in die aktuelle Fassung der deutschen S2k-Leitlinie sowie in zahlreiche andere internationale Leitlinien gefunden.

Nichtsdestotrotz hatten wir bis vor Kurzem eine wesentliche Versorgungslücke in Deutschland; denn in Ermangelung eines zugelassenen Misoprostol-haltigen Arzneimittels gab es keine In-Label-Anwendung von Misoprostol. In der Konsequenz wurde von Ärztinnen und Ärzten im klinischen Alltag Cytotec im Off-Label-Use angewendet, das allerdings teils erhebliche Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken mit sich brachte, was dann wiederum in der Konsequenz zunehmend dazu geführt hat, dass Misoprostol in der Öffentlichkeit negativ betrachtet wurde. Es sei an dieser Stelle aber darauf verwiesen, dass dies ursächlich kein Wirkstoff-, sondern vielmehr ein Dosierungsproblem war.

Mit der Zulassung von Augusta wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Misoprostol zur Geburtseinleitung nochmals bestätigt und die bislang bestehende Versorgungslücke in Deutschland durch die Verfügbarkeit in Form eines niedrig dosierten Misoprostol-haltigen Arzneimittels geschlossen. Durch Augusta wird nun vielmehr ein Dosierungsschema mit Konzentrationen vorgegeben, die für die werdende Mutter und das zu gebärende Kind nachweislich sicher sind. Das unterstreichen auch die von uns im Dossier angeführten Cochrane-Reviews, die auf einer metaanalytischen Ebene eine Überlegenheit von Misoprostol gegenüber Dinoproston zeigen. Dies sind insbesondere die gesenkte Kaiserschnitttrate und die

Vermeidung von uteriner Hyperstimulation mit pathologischer Änderung der Fötalherzfrequenz.

Uns ist bewusst, dass die vorhandenen Daten nur begrenzt den formalen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung entsprechen. Dies ist aber vor allen Dingen der Tatsache geschuldet, dass Misoprostol eben ein bekannter, ein klinisch etablierter Wirkstoff mit einer Fülle von Datenlücken ist und es daher nicht ohne Weiteres in das Schema der frühen Nutzenbewertung passt. Dementsprechend beruht auch die Zulassung von Augusta primär auf bibliografischen Quellen.

Sehr geehrte Damen und Herren, Augusta erlaubt durch die Vorgabe eines einheitlichen Dosierungsschemas eine sichere und kontrollierte Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung. Augusta verschafft anwendenden Ärztinnen und Ärzten Rechtssicherheit durch den zulassungskonformen Gebrauch von Misoprostol zur Geburtseinleitung und bietet schwangeren Frauen relevante und deutliche Vorteile gegenüber anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen. Aus diesen Gründen sieht Norgine in der Gesamtschau einen Zusatznutzen für Misoprostol zur Einleitung der Geburt. – Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Jungcurt. Sie haben das Dilemma gerade beschrieben: Wir haben hier einen seit geraumer Zeit im Bereich der Geburtseinleitung bei der unreifen Zervix eingesetzten Wirkstoff. Wir haben aber eben aufgrund des Umstandes, dass es in der Vergangenheit keine Zulassung gab und diese jetzt eher aufgrund bibliografischer Daten erfolgte, ein kleines Problem im hiesigen AMNOG-Prozess. Deshalb diskutieren Sie den Zusatznutzen ja im Wesentlichen im Kontext der klinischen Praxis und begründen das damit, dass der Einsatz im geburtshilflichen Alltag seit geraumer Zeit etabliert sei und die Anwendung auch Eingang in die gängigen Leitlinien gefunden habe. Sie verweisen dann auf die beiden Cochrane-Reviews. Natürlich genügt das klassischerweise den Anforderungen des AMNOG nicht. Aber ich stelle mir folgende Frage: Wie kann man es jetzt in irgendeiner Form noch hinkriegen?

Deshalb meine Frage zunächst einmal an die klinischen Experten: Wie sehen Sie die therapeutischen Vorteile gegenüber anderen Behandlungsoptionen zur Geburtseinleitung? Gibt es da spezifische Punkte? Wir haben das gerade schon gehört; aber das will ich auch gerne von Ihnen hören: Wo sehen Sie Vorteile, wie sind die Erfahrungen aus der Vergangenheit? Dann müssten wir uns mit der Frage beschäftigen: Wie kann hier in diesem Fall in geeigneter Weise Evidenz generell beigebracht werden, oder wie kommt man da in der Nutzenbewertung weiter? Wir haben ja hier wirklich einen aus meiner Sicht relativ problematischen Fall. – Als Erstes hat sich Herr Professor Emons gemeldet.

Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ): Ich darf vielleicht als Ältester in der Runde auf 40 Jahre Geburtshilfe zurückblicken; ich spreche aber gleichzeitig für die AkdÄ. Als ich anfang, hatten wir nur das Oxytozin, und es gab bei der Einleitung immer massivste Schmerzen bei den Frauen und oft oder in der Regel danach einen Kaiserschnitt. Wir haben uns selber aus Ampullen mit Gel dann Prostaglandin-Gel angemischt – später hat es der Apotheker für uns gemacht –, was wir dann intrazervikal mit Knopfkanülen appliziert haben, also aus heutiger Sicht eher barbarisch, und waren froh und dankbar, als es später die ersten kommerziell hergestellten Gele und Vaginaltabletten gab. Das Misoprostol in der oralen Darreichungsform ist eigentlich das, was heute eine sichere und auch frauenfreundliche Geburtshilfe ausmacht.

Ich fände es in höchstem Maße bedauerlich, wenn man die Mängel nicht, wie Sie das schon so schön gesagt haben, heilen könnte. Es ist völlig klar: Die formalen Voraussetzungen für den AMNOG-Prozess sind nicht gegeben, aber vom Inhaltlichen her ist es ein sehr wertvolles Medikament. Wenn man es hinsichtlich der Kosten mit den anderen Präparaten, die meines Erachtens klinisch nicht so gut sind, vergleicht, sprengt es ja auch nicht die Bank, sondern liegt in der gleichen Größenordnung. Wenn es der Gemeinsame Bundesausschuss irgendwie

hinbekommen könnte, den Frauen dieses Medikament weiter zugänglich zu machen, wäre ich sehr froh.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Emons, für diesen Beitrag. Allerdings geht es nicht darum, ob wir es weiter zugänglich machen: Es ist zugelassen. Sie sagen ja, es liegt auch in der Range, sodass, selbst wenn man formal zu dem Ergebnis käme, dass es keinen Zusatznutzen hätte, dies auf die Erstattungsfähigkeit überhaupt keinen Einfluss hätte. Das ist meine Einschätzung; ich bin jetzt nicht der 130-b-Verhandler, der am Ende durch die Gegend geht. Aber wir sprechen ja hier über eine Preisliga, bei der mein Blutdruck noch im relativen Normbereich liegt.

Für mich ist nur das Blöde, wenn Sie sagen, das ist der Goldstandard – ich habe mich auch ein bisschen vorbereitet –, und wir kommen dann und sagen: Na ja, wir haben aber jetzt nur bibliographische, anekdotische Evidenz. Sie haben von Ihren Experimenten „Jugend forscht“ des Professors in jungen Jahren im Bereich der experimentellen Geburtshilfe und der Freude berichtet, die dann eingetreten ist. Käme dabei so ein Urteil heraus, dann mag das den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin Genüge tun, kann aber bei dem einen oder anderen, der so einen Beschluss nicht so genau liest, zu Kopfschütteln führen; daran haben wir uns mittlerweile auch gewöhnt. Aber es geht hier meines Erachtens gar nicht um die Frage, ob das den Frauen zur Verfügung steht oder nicht. Wir liegen ja doch in der Range. Also, das ist nicht der Punkt. – Jetzt hören wir Herrn Professor Kehl, der sich in seiner Stellungnahme wohl in ähnlicher Weise geäußert hat.

Herr Prof. Dr. Kehl (DGGG): Ich spreche für die DGGG und auch für die DGPM. Ich bin auch der federführende Autor dieser Leitlinie und beschäftige mich schon relativ lange mit der Thematik. Das Erste ist der Wirkstoff Misoprostol, den wir sonst gar nicht mehr zur Verfügung haben. Bisher wurde es eher im Off-Label-Use in Apotheken selbst hergestellt oder, was ja eine Kritik war, durch die Cytotec-Tabletten „hergestellt“. Da wissen wir, dass der Wirkstoff Misoprostol an sich einfach schon der effektivste ist.

Was wir gar nicht akzeptieren könnten, wäre der Umstand, dass wir kein orales Medikament zur Geburtseinleitung haben. Das ist natürlich durchaus ein großes Problem, weil wir ansonsten nur vaginale Applikation haben, was auf der einen Seite für die Frauen natürlich nicht so angenehm ist. Auf der anderen Seite weiß man, dass in bestimmten Situationen wie bei einem vorzeitigen Blasensprung die wiederholte vaginale Applikation das Risiko für Infektionen erhöht. Gerade da ist natürlich ein erheblicher Zusatznutzen vorhanden. Von daher ist es für uns äußerst wichtig, dass wir ein oral applizierbares Medikament haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Herr Emons hat schon vorweggenommen, dass die AkdÄ da letztendlich sozusagen ein Split Vote abgegeben hat. Wir kommen formal zu der Bewertung, dass wir keinen Zusatznutzen anerkennen können bzw. dass das Verfahren keinen Zusatznutzen anerkennen kann.

Das liegt natürlich einfach an der Datenqualität: Einerseits ist es so, wie Herr Jungcurt beschrieben hat. Er hat relativ sportlich gesagt, die Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuen Präparates seien erwiesen. – Das muss man als Pharmakologe schon mit einem Fragezeichen versehen, aber nicht, weil man es anzweifelt, sondern weil es die Daten dazu schlichtweg nicht gibt. Das heißt, die Daten zur Wirksamkeit zu dem ausgezeigten Misoprostol, Cytotec oder wie immer es weltweit geheißen haben mag, was in Deutschland inzwischen gar nicht mehr zur Verfügung steht, kommen aus einer völlig anderen Indikation, und es gibt überhaupt gar keinen Zweifel, dass ein niedrig dosiertes – ich rede von einer Größenordnung von 25 bzw. 50 µg –, oral appliziertes Misoprostol tatsächlich der Standard ist. Dies zeigen mindestens ein, wenn nicht sogar zwei Cochrane-Reviews. Daran gibt es überhaupt keinen Zweifel. Aber die Studie, die man sich gewünscht hätte, gibt es halt nicht. Ich weiß auch nicht, ob es sie jemals geben wird, weil das natürlich auch Geld kosten würde.

Andererseits hatte ich eigentlich darauf gehofft – daraus spricht ein bisschen meine pharmakologische Enttäuschung –, dass wenigstens die Bioäquivalenzstudie klappen und man sagen würde: Die Daten, die man aus jahre-, wenn nicht jahrzehntelangem Einsatz von Misoprostol mit 25 bzw. 50 µg kennt, kann man jetzt auf die neue Tablette mit einer eben neuen individuellen Galenik übertragen. – Aber wie eben ganz klar herauskam, haben diese Bioäquivalenzstudien auch noch die Limits verpasst, wenn auch nicht dramatisch, und tatsächlich wundert man sich durchaus über die Zulassung. Das heißt, da müssen auch die für die Zulassung zuständigen Officers in den Behörden über lange Schatten gesprungen sein, was vielleicht ein bisschen erkennbar macht, dass da ein Medical Need besteht.

Also, die Situation für die AkdÄ ist ganz klar: Mit diesen Daten kann man definitiv den Zusatznutzen nicht belegen. Da heißt – verzeihen Sie bitte diesen flapsigen Spruch – keine Maus einen Faden ab; da geht es nicht.

Die Notwendigkeit, die wir aber durchaus sehen, geht auch daraus hervor, dass nach unserem Fazit, wonach wir keinen Zusatznutzen erkennen können, noch eine lange Ausführung dessen kommt, warum wir es für eine medizinische Notwendigkeit halten, dass dieses Präparat zur Verfügung steht. Ob man das noch mal mit einer vielleicht etwas saubereren Galenik oder einer besseren Studie heilen kann, die dann tatsächlich zumindest die Limits der Bioäquivalenz erfüllt, kann ich nicht beurteilen. Ich weiß auch nicht, woran es gelegen hat, ob die Galenik tatsächlich zweifelhaft ist oder ob die Streubreite größer als erwartet war. Wir wissen, das hat eine sehr kurze Halbwertszeit; das ist natürlich für den Pharmakokinetiker immer ein bisschen schwierig.

Letztendlich haben wir aus der ärztlichen Sicht folgende Situation, die Herr Professor Emons schon komplett vertreten hat: Wir sehen aus der ärztlichen Sicht die Notwendigkeit, insbesondere in der Situation, dass das Präparat Cytotec, das man auseinander und in der Dosis verkleinern konnte, wenn ich es richtig verfolgt habe, zurzeit in Deutschland überhaupt nicht mehr zur Verfügung steht. Außerdem sehen wir das formale Problem, dass die Gleichwertigkeit, die Wirksamkeit und die Sicherheit mit diesen Daten für dieses Präparat leider nicht erwiesen sind. – Das ist das vorläufige Ende meines Kommentars.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. Das beleuchtet zum einen das Split Vote der AkdÄ und zum anderen das Dilemma, in dem wir uns befinden. – Jetzt erhält Frau Kunz vom GKV-SV das Wort.

Frau Kunz: Ich habe zunächst zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Zum einen geht es um die Zulassung. Die ursprüngliche Zulassung wurde im Jahr 2017 auf Grundlage des Artikels 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83 als full-mixed Application erteilt. Soweit ich das verstanden habe, gilt diese Zulassung für fünf Jahre. Ausweislich der Fachinformation sind die fünf Jahre im Februar 2022 abgelaufen. Das heißt, zu dem Zeitpunkt müsste eine Erneuerung der Zulassung erfolgen. Wissen Sie etwas über Daten, die dafür vorgelegt werden, können Sie dazu etwas sagen? Das ist die erste Frage.

Gleich anschließend stelle ich noch die zweite Frage ebenfalls an den pharmazeutischen Unternehmer, wobei es darum geht, dass Misoprostol bei Frauen mit Kaiserschnitt in der Vorgeschichte nicht angewendet werden soll, wie es auch in der Fachinformation steht. Soweit ich das gesehen habe, wurde dies bei der Ermittlung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt. Können Sie das noch mal überprüfen oder können Sie etwas dazu sagen, ob das berücksichtigt wurde und welchen Einfluss das auf die Patientenzahlen ausüben würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir fangen mit der Fünfjahresbefristung an. Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Dr. Plessl (Norgine): Das kann man relativ kurz und knapp beantworten. Die Zulassung wurde mit Datum des Bescheids 7. Dezember erfolgreich verlängert. Die Verlängerung ist erteilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wie lange?

Herr Dr. Plessl (Norgine): Unbefristet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Unbefristet, okay. Da kommt also nichts mehr. – Also, die Officers haben nach den fünf Jahren gesagt: Wir haben keine neue Evidenz, ist aber okay, Bibliographie reicht? – Gut. – Zweiter Teil, schwangere Frauen nach Kaiserschnitt.

Herr Weidensdorfer (Norgine): Bezüglich der Patientenzahlen und Zustand nach Kaiserschnitt sind, wenn ich das richtig betrachte, alle Studien in die Bewertung von oralem Misoprostol, hier Augusta, eingeschlossen worden. Das ist so zu verstehen, dass Frauen bei Zustand nach Kaiserschnitt explizit nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Deswegen sind an der Stelle keine Frauen mit Zustand nach Kaiserschnitt involviert, soweit ich die Frage richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Frau Kunz hat ja nach den Patientenzahlen gefragt, und sie indizierte mit der Frage – so habe ich sie jedenfalls verstanden –, dass Sie Frauen mit unreifer Zervix genommen, aber gesagt haben, das sei halt alles und Sie hätten die 20 Prozent oder 25 Prozent Frauen mit Kaiserschnitt einfach nicht herausgerechnet. Das ist aber eine Frage, die man klären kann. Es geht also nicht um die Frage, ob indiziert oder nicht, sondern darum, dass man da einfach ein sauberes Rechenmodell hat. – So hatte ich Sie verstanden, Frau Kunz. Ist das korrekt?

Frau Kunz: Das ist korrekt. Ich wollte nur fragen, ob das berücksichtigt wurde. Es war im Dossier nicht zu erkennen, dass es berücksichtigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, wenn ich den pU jetzt richtig verstanden habe, wohl eher nicht, oder? – Frau Ritter.

Frau Dr. Ritter (Norgine): Ja, die Patientenzahlen beziehen sich auf die eingeleiteten Geburten und auf die Daten der IQTIG-Erhebung, die jedes Jahr stattfindet. Da werden die Kaiserschnitte einzeln gezählt. Wir beziehen uns aber auf die eingeleiteten Geburten. Deswegen sind die Kaiserschnitte nicht dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also müssten sie herausfallen?

Frau Dr. Ritter (Norgine): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber es ist nicht indiziert für Frauen, die vorher mal einen Kaiserschnitt hatten. Das ist ja der Punkt, nach dem Frau Kunz hier fragt: Eine Frau bekommt ihr erstes Kind und braucht da einen Kaiserschnitt, und beim zweiten Mal ist alles wieder gut, sodass Ihr Wirkstoff nach der Zulassung für sie nicht indiziert wäre. Und da ist die Frage: Habt ihr diejenigen, die beim ersten Mal einen Kaiserschnitt hatten, herausgerechnet oder nicht? Das IQTIG zählt zum einen eingeleitete Geburten, die dann als natürliche Geburten vollzogen werden, und zum anderen diejenigen, die in einem maximal invasiven Eingriff, nämlich durch den Kaiserschnitt, enden. Das war nicht die Fragestellung, über die Frau Kunz jetzt mit uns diskutiert. Also, dem müssen wir noch einmal nachgehen. – Frau Kunz, habe ich Sie richtig interpretiert?

Frau Kunz: Ja, Sie haben mich richtig interpretiert, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und was war der erste Teil der Frage?

Frau Kunz: Den ersten Teil der Frage haben Sie, Herr Hecken, jetzt noch einmal beantwortet, indem Sie wiederholt haben, es gebe keine neuen Daten, die vorgelegt worden seien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gab keine neuen Daten; auf der Basis der alten Daten, also im Prinzip auf der Basis der bibliographischen Evidenz, hat eine Verlängerung stattgefunden; okay. – Ich sehe keinen Widerspruch. Dann ist das so richtig. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielleicht können Sie sich vorstellen, dass wir natürlich sehr viele Anfragen von betroffenen Frauen und Organisationen bekommen haben. Erst einmal sind sie froh, dass es jetzt eine sichere Dosierung gibt. Wir haben dazu noch zwei Anmerkungen und Fragen.

Die erste Frage richtet sich an die Fachexperten: Kann man davon ausgehen, dass Angusta in der Versorgung angekommen ist?

Zweitens gibt es wesentliche Kontraindikationen; als eine wurde schon Kaiserschnitt in der Vergangenheit genannt. Es gibt aber auch die Konstellation, dass die Geburt schon begonnen hat, das heißt, wenn Wehen eingesetzt haben. Kann man das immer so klar abgrenzen, sind diese Kontraindikationen für Sie in der Praxis klar und eindeutig? Es wurde die Frage gestellt, ob man zum Beispiel ein CTG machen muss. Oder ist das Standard?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kehl.

Herr Prof. Dr. Kehl (DGGG): Ja, Angusta ist in der Versorgung mittlerweile angekommen. Das hängt auch damit zusammen, dass Cytotec nicht mehr so verfügbar ist; daraus haben die Apotheker meistens Misoprostol hergestellt. Mittlerweile funktioniert die Herstellung aus dem Rohstoff zwar auch anders, aber allein aufgrund der bestehenden forensischen Bedenken haben eigentlich fast alle mir bekannten Kliniken umgestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, die Schwarzbestände sind aufgebraucht.

Herr Prof. Dr. Kehl (DGGG): Ja, man hat einfach so ein bisschen Bedenken vor –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist doch logisch. In dem Moment, da man einen zugelassenen Wirkstoff hat, steht man ja mit beiden Beinen im Jail.

Herr Prof. Dr. Kehl (DGGG): Man hat einfach auch durch die Dosierung eine gewisse Sicherheit. Von daher: Auch diejenigen, die zuvor ein bisschen gezweifelt haben, greifen jetzt eher darauf zurück.

Die andere Frage, ob Wehen vorliegen oder nicht, ist de facto natürlich immer problematisch und schwierig und häufig nur durch ein CTG zu beurteilen. Die Frage, ob sich am Gebärmutterhalsbefund durch Zuwarten etwas geändert hat, kann nur durch eine vaginale Untersuchung geklärt werden. Dadurch, dass die Dosierung mit 25 µg eher niedriger ist, hat man da jetzt aber auch nicht das Riesenproblem, wie wenn man mit 100 µg hineingeht, was ja teilweise gemacht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Afraz.

Frau Afraz: Ich will an einer Stelle nachhaken und noch eine Frage an die Kliniker stellen. Wir haben jetzt schon gehört, Misoprostol sei der Goldstandard, etabliert in den Leitlinien und auch in der Klinik verwendet. Ich frage trotzdem zum Stellenwert von Dinoproston im Vergleich nach: Wird es jetzt, da Misoprostol wieder regelhaft eingesetzt wird, überhaupt noch verwendet, oder wo hat es eventuell noch seinen Stellenwert? Meine Nachfrage bezieht sich also auf das Verhältnis der beiden und auf den Stellenwert von Dinoproston.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt meldet sich Herr Professor Kehl wieder durch Handaufheben.

Herr Prof. Dr. Kehl (DGGG): Als ein Beispiel ist gerade schon der Zustand nach vorherigem Kaiserschnitt genannt worden. Da besteht für die Ruptur der Gebärmutter bei Misoprostol ein doch deutlich höheres Risiko, weshalb es da als absolut obsolet gilt. In den Fällen, wenn ein Prostaglandin verwendet wird, ist es zum Beispiel das Dinoproston. Das ist zwar auch Off-Label-Use und kontraindiziert, aber darüber wird aufgeklärt. Ansonsten hat man keine Möglichkeiten. Wenn man über mehrere Tage einleiten muss, dann switcht man auch oft von Misoprostol auf Dinoproston. Deshalb sind beide Medikamente im Alltag eigentlich gut in Verwendung und wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen dazu sehe ich nicht. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich komme noch einmal auf den Kritikpunkt hinsichtlich der Pharmakokinetik respektive der Bioäquivalenz zurück. Meine Frage direkt an den

pharmazeutischen Unternehmer lautet: Gibt es eine Erklärung, warum die Bioäquivalenzstudien das Ziel des Bioäquivalenznachweises verfehlt haben? Wird denn daran gearbeitet, vielleicht eine bessere Galenik herzustellen oder diese Situation grundsätzlich zu ändern?

Das wäre natürlich ganz hübsch, denn ich höre immer: Wirksamkeit und Sicherheit sind erwiesen. – Ich persönlich sage als Pharmakologe: Definitiv ist das nicht so, denn zur Sicherheit gehört im pharmakologischen Sinn eine Dosissicherheit. Sie sehen wir hier eben leider nicht. Ich erinnere noch einmal an Split Vote: Ich bin nicht grundsätzlich dagegen, aber ich halte das für eine Situation, die nicht nur verbesserungswürdig, sondern bedürftig ist. Was sind die Pläne des Unternehmers dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weidensdorfer.

Herr Dr. Plessl (Norgine): Zunächst halte ich kurz fest, dass es sich hier um einen Vollantrag und nicht um eine generische Zulassung handelt. Sie ist eng mit Bioäquivalenzkriterien verbunden, die auch im Rahmen einer generischen Zulassung gelten. Dies ist bei einem Antrag nach Artikel 8 Absatz 3 des Gemeinschaftskodex, wie er hier vorliegt, nicht der Fall.

Wenn Sie sagen, Ihrer Meinung nach ist das entsprechend positive Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht belegt, dann halte ich entgegen: Unserer Auffassung nach wird über die Erteilung der Zulassung und die Bestätigung der Behörden auch im Rahmen des Public Assessment Reports eindeutig gesagt, dass nach Ansicht der Behörden ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegt und dass aufgrund der vorliegenden Daten eine Vergleichbarkeit der Bioverfügbarkeit gegeben ist, mit der man dann einen Brückenschlag oder ein sogenanntes Bridging zu der Fülle von Literaturdaten vornehmen kann, die für das Produkt vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben absolut recht, und das will ich auch ausdrücklich sagen: Wir diskutieren hier nicht über die mit der regulatorischen Zulassung erteilte und mit der Zulassung bestätigte Wirksamkeit und das positive Nutzen-Schaden-Verhältnis – hier gibt es eine Bindungswirkung –, sondern wir diskutieren hier über einen Mehrwert gegenüber einer zVT, was sie denn auch immer wäre, weil wir hier das Problem haben, eine echte, vernünftig zugelassene zVT eben nur in Maßen und überschaubar zu haben.

Insofern ist das, was Herr Mühlbauer hier adressiert, kein Infragestellen der Wirksamkeit und Sicherheit dieses Wirkstoffes. Es geht nur um die Frage, ob er gegenüber der von uns adressierten oder sonst wie zu definierenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wirksamer oder sicherer ist; denn spätestens, nachdem Ihre Zulassung unbefristet erteilt worden ist, sind wir, der Bindungswirkung der Zulassung unterliegend, gehalten, von einer Wirksamkeit, einer Sicherheit und einem positiven Nutzen-Schaden-Verhältnis auszugehen. Wir könnten zu einem geringeren Nutzen kommen, der aber die Wirksamkeit nicht infrage stellt, nur in dem Fall, dass wir eine zVT und dann höhere Raten unerwünschter Ereignisse oder so etwas hätten. Das haben wir in seltenen Fällen hier auch schon ausgesprochen. Aber wir können die Wirksamkeit dem Grunde nach nicht infrage stellen.

Das sage ich nur, damit Sie einfach die Systematik hier sehen. Das stellt Herr Mühlbauer auch nicht infrage. Er fragt nur, wo die Evidenz gegenüber der zVT ist, über die wir ja gerade diskutiert und gesagt haben: Ja, wer weiß, woher da die Daten kommen?

Wir haben ja selber – das ist so eine Situation, an die ich mich im Moment ein bisschen erinnere – am Anfang jahrelang hier in diesem Hause anfangs die Schläge bekommen, als wir nach AMNOG bewertet haben, indem wir genau mit derselben Argumentation, wonach wir jetzt hier den jahrelangen Gebrauch in der Versorgung als nicht hinreichend evident ansehen, gesagt haben: Wir haben bei irgendwelchen Antidiabetika oder Gott weiß was, Sulfonylharnstoffe und Metformin, als zVT genommen und konstatiert: Das ist nun mal so. Die Frage, woher die Evidenz für diese Wirkstoffe kommt – jetzt im klassischen Studiensinne, die Herr Mühlbauer adressiert –, ist uns häufig von Herrn Müller-Wieland und anderen gestellt worden. Die Antwort darauf haben wir offen gelassen und gesagt, das haben wir halt immer

so gemacht, wobei es da natürlich eine Zulassung gab; das ist der entscheidende Unterschied. Deshalb ist es eine ganz spannende Diskussion, die wir jetzt hier führen.

Aber es sei nur noch einmal klar gesagt: Die Wirksamkeit und Sicherheit werden dem Grunde nach überhaupt nicht infrage gestellt. Die Frage ist: Wie verhält es sich gegenüber der zVT, gibt es einen Beleg dafür, dass das besser ist oder nicht? – So, jetzt wieder zurück. Herr Mühlbauer hat sich noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Es geht um eine nochmalige ganz kurze Rückfrage: Das bedeutet also, es sind keine weiteren Studien geplant, die uns sozusagen diese drängende Frage wirklich richtig beantworten würden? Das habe ich so richtig verstanden. Wir werden keine weiteren Daten zusätzlich zu denen sehen, die wir im Moment haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): An den pU: Sie beantworten das mit Ja?

Herr Jungcurt (Norgine): Wir haben ja schon gehört, dass Misoprostol der Goldstandard in der Therapie ist. Aber ich gebe die Frage noch einmal an Herrn Weidensdorfer weiter.

Herr Weidensdorfer (Norgine): Um Ihre Frage zu beantworten, ob weitere Studien geplant sind: Ich denke, wenn man über das Thema randomisierter kontrollierter Studien spricht, ist die Frage sicherlich mit Nein zu beantworten. Orales Misoprostol – ich denke, das ist auch im Vorfeld ersichtlich geworden –: Es ist der Goldstandard in der Geburtshilfe.

Ich möchte aber anmerken, weil für uns als Unternehmen natürlich das Anliegen besteht, weitere Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit, aber auch allem voran zur Lebensqualität der Schwangeren nach der Geburtseinleitung zu sammeln, dass die Firma Norgine derzeit in enger Abstimmung mit Experten ist – nicht nur in Deutschland, auch in anderen Ländern in der EU, in denen Augusta zugelassen ist –, um ein Register zur Geburtseinleitung aufzusetzen, um damit gerade zu diesem Punkt der fehlenden Daten vielleicht die Lücke zu füllen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, bitte.

Frau Kunz: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker zum Stellenwert der nichtmedikamentösen Verfahren, zum Beispiel Ballonkatheter. Gibt es eindeutige Kriterien für medikamentöse oder nichtmedikamentöse Verfahren? Der pharmazeutische Unternehmer hatte auch darauf hingewiesen, dass es im Rahmen der Geburt für die Frau von Bedeutung ist, dass es eine orale Applikationsform gibt. In diesem Zusammenhang stellt sich aber auch die Frage, ob nicht vor dem Hintergrund, dass gerade bei schwangeren Frauen die Angst besteht, dass ein Wirkstoff auf den Fötus übergeht, dieser Aspekt ebenfalls therapieentscheidend ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kehl.

Herr Prof. Dr. Kehl (DGGG): Es ist nicht die Frage, ob das eine *oder* das andere gemacht wird. Oft geht es auch um die simultane oder sequentielle Einleitung mit Mechanik und Medikamenten. Man muss wissen, dass bei der mechanischen Geburtseinleitung, sei es mittels Dilapan-Stäbchen oder Ballonkatheter, der Haupteffekt eigentlich die Zervixreifung ist. Vor allen Dingen bei dem Ballonkatheter erreicht man nur in 20 bis 30 Prozent der Fälle wirklich einen Geburtsbeginn, weshalb da eigentlich kein Weg an der medikamentösen Geburtseinleitung vorbeiführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu Ergänzungen von anderen? – Herr Emons, wir machen das seit 40 Jahren.

Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ): Ich kann dem Kollegen da nur zustimmen. Es ist für die Frau wesentlich einfacher, eine Tablette mit einem Glas Wasser zu nehmen, als mit dem schwangeren Bauch auf dem Untersuchungsstuhl da so ein Katheter in die Zervix gefriemelt zu bekommen. Das ist eine ganz klare Geschichte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, dass Sie es wiederholen. Ich habe das gestern Abend mit meiner Frau besprochen, die auch mehrere Kinder zur Welt gebracht hat, wobei es auch gewisse Probleme gab; das ist jetzt aber nicht evidenzbasiert. Sie hat auch von diesem

Friemeln mit dem Katheter abgeraten. Aber ich sage ausdrücklich: Das ist keine Evidenz, das ist nur Bauchevidenz, die im Hause Hecken abends am Tisch unter Wahrung der Vertraulichkeit im Beratungsverfahren im G-BA erörtert wurde. – Frau Afraz.

Frau Afraz: Ich habe noch eine Nachfrage zu den vorhandenen mechanischen Optionen. Wir haben es in dem Moment gewürdigt, in dem wir einen Hinweis zur zVT formuliert haben: Sofern eben mechanische Therapieoptionen zur Geburtseinleitung, zum Beispiel der Ballonkatheter, angezeigt sind, sollten diese in beiden Studienarmen eingesetzt werden oder einsetzbar sein. – Da frage ich auch noch einmal bei den Klinikern nach, ob Sie sagen, dass das so richtig formuliert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kehl.

Herr Prof. Dr. Kehl (DGGG): Wir setzen auch bei fast allen Frauen die Ballonkatheter ein, weil man, wie gesagt, in 20 bis 30 Prozent dann gar keine Medikamente mehr braucht und dadurch auch das geringste Risiko für Überstimulation hat. Nur, in 70 bis 80 Prozent reicht das eben nicht. Deswegen brauchen wir sowohl das eine als auch das andere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also ist es doch in der zVT richtig formuliert. – Frau Kunz.

Frau Kunz: Ich habe noch mal eine Rückfrage. Die Frage war jetzt noch nicht so richtig beantwortet. Gibt es Kriterien, wenn eine schwangere Frau bei Ihnen im Kreißsaal ist? Sie sagen, Sie setzen *auch* den Ballonkatheter ein. Welches Kriterium ist dann das ausschlaggebende, dass Sie zuerst den Ballonkatheter einsetzen und nicht Dinoproston oder Misoprostol?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kehl.

Herr Prof. Dr. Kehl (DGGG): Die unreife Zervix. Je unreifer sie ist, desto besser ist der Ballonkatheter geeignet, vor allen Dingen bei den Frauen nach vorherigem Kaiserschnitt, weil da ja die Prostaglandine zu einem erhöhten Risiko einer Uterusruptur führen, was man beim Ballonkatheter nicht gesehen hat. Die Rupturen, die da auftreten, passieren erst im Verlauf, wenn mit Oxytozin oder mit Prostaglandin weiter eingeleitet wird. Das heißt, die Indikation für die mechanische Geburtseinleitung ist die unreife Zervix.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu Ergänzungen? – Frau Kunz.

Frau Kunz: Dann frage ich jetzt noch mal nach. Das Anwendungsgebiet ist ja die unreife Zervix. Im vorliegenden Fall wären das doch alle Patientinnen, wenn ich das richtig verstehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kehl.

Herr Prof. Dr. Kehl (DGGG): Ja. Außerdem ist es auch nicht so, dass es nach *einer* Misoprostol-Tablette zur Geburt kommt. Wir haben zum Beispiel die adipösen Schwangeren, bei denen es zu frustrierten Geburtseinleitungen kommen kann und auch mal Einleitungen über mehrere Tage erforderlich sind. Da ist es immer gut, wenn man sich nicht nur auf ein Verfahren verlässt, sondern auf mehrere.

Es gibt mittlerweile einige Studien – wir haben selbst einige durchgeführt –, bei denen man gezeigt hat, dass mit der sequentiellen Einleitung, also sowohl per Ballonkatheter als danach auch mit Misoprostol, die Kaiserschnitttrate signifikant gesenkt werden konnte. Das waren wirklich RCTs. Mittlerweile gibt es ganz viele Studien, in denen das auch simultan eingesetzt wird, das heißt gleichzeitig Ballonkatheter plus Dinoproston oder Misoprostol oder Oxytozin. Das heißt, beides hat da seine Berechtigung; das ist ganz wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, Frage beantwortet?

Frau Kunz: Ja, ich habe jetzt mitgenommen, dass das oft in erster Instanz erst einmal gleichwertig ist und man dann weitersieht, wie sich die Geburt weiterentwickelt, auch in Abhängigkeit von anderen Faktoren wie Adiposität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kehl nickt. – Die anderen gucken geradeaus. – Herr Emons.

Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ): Herr Kehl hat das völlig korrekt dargestellt. Die Geburtseinleitung mit dem Ballonkatheter – das ist ja noch nicht über Jahrzehnte etabliert – ist primär die Methode der Wahl bei denjenigen Frauen, bei denen Prostaglandine kontraindiziert sind. Bei einem Zustand nach Sectio und unreifer Zervix würde man also immer mit einem Ballonkatheter anfangen. Bei den anderen muss man das halt entscheiden. Wenn die Zervix noch ganz stark unreif ist, nimmt man eher einen Ballonkatheter. Wenn sie schon ein bisschen reifer ist – es ist ja ein großer Bereich bis Bishop-Score 7; das ist ja nicht ein Faktum, sondern da gibt es auch viele Zwischenstufen oder Übergänge –, dann setzt man das eine oder das andere ein. Aber primär wird man heutzutage schon mit dem Ballonkatheter anfangen; das ist klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Gelegenheit geben, sofern er möchte, die wesentlichen Erkenntnisse, die neuen Erkenntnisse oder die Redundanzen der Diskussion aus der letzten Dreiviertelstunde zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Jungcurt, Sie haben das Wort.

Herr Jungcurt (Norgine): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die gemeinsame Diskussion und die Möglichkeit zur Zusammenfassung.

Die Diskussionen heute haben den bedeutenden Stellenwert von Misoprostol in der Geburtseinleitung nochmals deutlich gezeigt. Das ist mehr als nachvollziehbar, denn Misoprostol ist seit Jahrzehnten der Goldstandard der Geburtshilfe. Mit der Zulassung von Angusta und der Einführung in den deutschen Markt steht schwangeren Frauen und den behandelnden Ärztinnen und Ärzten nun ein niedrig dosiertes Misoprostol-haltiges Medikament zur Verfügung.

Wir haben von dem Vorteil der oralen Anwendung gehört; diese ermöglicht den schwangeren Frauen in dieser doch sehr emotionalen Situation der Geburt ein möglichst angenehmes Geburtserlebnis. Die Vorteile der geringen Dosierung und das vorgegebene Dosierungsschema ermöglichen den Ärztinnen und Ärzten die rechtssichere Anwendung von Misoprostol. Dementsprechend wird Angusta zur Geburtseinleitung bei Frauen mit dem Befund einer unreifen Zervix gebraucht und, wie wir heute insbesondere anhand der Expertenbeiträge gehört haben, übereinstimmend empfohlen. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Jungcurt. – Herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben. Wir werden das, was hier gesagt und diskutiert worden ist, sicherlich noch einmal zu besprechen und zu werten haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. – Ich wünsche Ihnen allen einen schönen Abend. Bleiben Sie gesund.

Schluss der Anhörung: 17:09 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-007 (Misoprostol)

Stand: März 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Misoprostol [zur Geburtseinleitung]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Eipollösung
Amniotomie
Ballonkatheter
Hygroskopische Dilatatoren

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Misoprostol	Angusta® wird zur Geburtseinleitung angewendet
Hypophysenhinterlappenhormone	
Oxytocin H01BB02 z.B. Oxytocin PANPHARMA 3 I. E./1 ml Injek-tionslösung	Vor der Geburt: – Geburtseinleitung aus medizinischen Gründen am Termin – primäre und sekundäre Wehenschwäche – Wehenstimulierung (Oxytocin-Belastungstest)
Prostaglandin E2	
Dinoproston G02AD02 MINPROSTIN®	Medizinisch indizierte Geburtseinleitung bei Schwangeren am Termin oder nahe am Termin mit ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri (Bishop-Score 4 und größer) und Einlingsschwangerschaft

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-007 (Misoprostol)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	17
3.4 Leitlinien.....	23
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen	36

Abkürzungsverzeichnis

ARM	Artificial rupture of membranes
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Confidence interval
CS	Caesarean section
EASI	Extra-amniotic saline infusion
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FHR	Fetal heart rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMN	Isosorbide mononitrate
IOL	Induction of labour
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MS	Membrane sweeping
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NZ	New Zealand
OR	Odds Ratio
PG	Prostaglandine
PGE2	Prostaglandin E2
PROM	Pre-labour rupture of membranes
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
TPROM	Term pre-labour rupture of membranes
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: zur Geburtseinleitung.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Geburtseinleitung* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 337 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte zur Fragestellung vor.

3.2 Cochrane Reviews

Finucane EM et al., 2020 [3].

Membrane sweeping for induction of labour.

Fragestellung

To assess the effects and safety of membrane sweeping for induction of labour in women at or near term (≥ 36 weeks gestation).

Methodik

Population:

- Pregnant women carrying a live fetus at or near term (≥ 36 weeks gestation)

Intervention:

- Amniotic membrane sweeping

Komparator:

- No treatment/sham treatment or other methods listed on predefined list of labour induction methods (vaginal/intracervical prostaglandins; intravenous oxytocin +/- amniotomy; amniotomy only; vaginal/oral misoprostol; mechanical methods including extraamniotic Foley catheter; differing frequencies of amniotic membrane sweeping)

Endpunkte:

- primary outcomes:
 - maternal: spontaneous onset of labour; induction of labour (defined as the process of artificially stimulating the uterus to start labour); caesarean section; spontaneous vaginal birth; uterine hyperstimulation with/without fetal heart rate (FHR) changes; maternal death or serious maternal morbidity (i.e. uterine rupture, admission to intensive care unit, septicaemia)
 - neonatal: neonatal death or serious neonatal perinatal morbidity (i.e. neonatal sepsis, seizures, birth asphyxia defined by trialists, neonatal encephalopathy, disability in childhood)
- secondary outcomes:
 - maternal: instrumental vaginal birth; epidural analgesia; postpartum haemorrhage (as defined by the trial authors); uterine rupture (all clinically significant ruptures of unscarred or scarred uteri); augmentation of labour (defined as “the process of stimulating the uterus to increase the frequency, duration and intensity of contractions after the onset of spontaneous labour”)
 - neonatal: Apgar score less than seven at five minutes; neonatal encephalopathy; perinatal death

- o measures of satisfaction: woman's satisfaction; cost

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register (25 February 2019), ClinicalTrials.gov, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (25 February 2019), and reference lists of retrieved studies.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

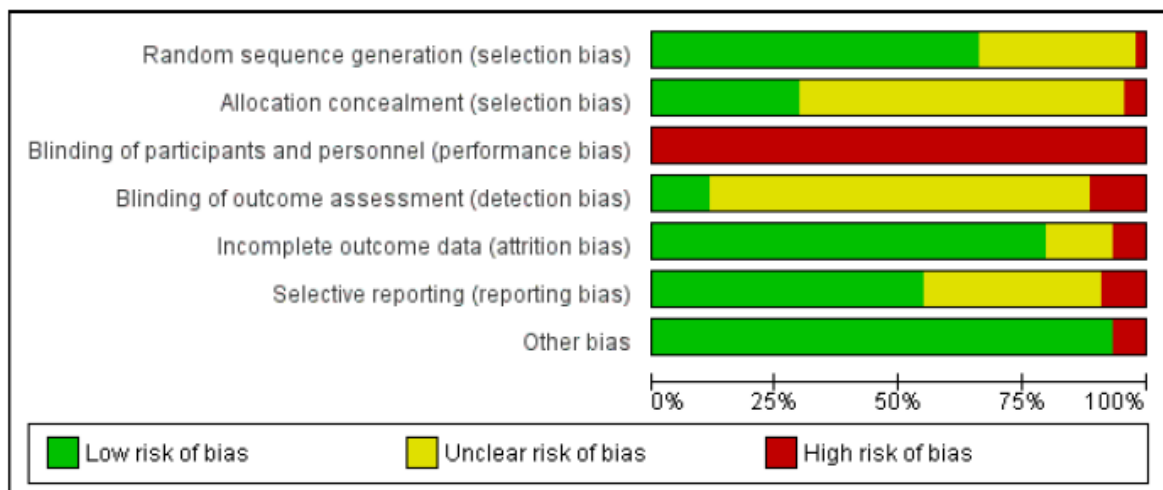
- We included 44 studies (20 new to this update), reporting data for 6940 women and their infants.
- Six studies (n = 1284) compared membrane sweeping with more than one intervention and were thus included in more than one comparison.

Charakteristika der Population:

- Three studies (n = 482) only included nulliparous women; five studies (n = 817) included multiparous women only; thirty-five studies (n = 5567) included mixed parity
- Three studies (n = 473) included only women with a history of a caesarean section; twelve studies (n = 1600) excluded women with a history of caesarean section or a uterine scare; nine studies (n = 1740) included only women with an unfavourable cervix; four studies (n = 574) excluded women with a closed cervix
- Inclusion criteria for gestational age varied among studies

Qualität der Studien:

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse (main results):

- **Membrane sweeping versus vaginal/intracervical prostaglandins (4 studies, 480 women):**

There may be little to no difference between groups for the outcomes:

- o spontaneous onset of labour (aRR, 1.24, 95% CI 0.98 to 1.57, 3 studies, 339 participants, low-certainty evidence);
- o induction (aRR 0.90, 95% CI 0.56 to 1.45, 2 studies, 157 participants, low-certainty evidence);
- o caesarean (aRR 0.69, 95% CI 0.44 to 1.09, 3 studies, 339 participants, low-certainty evidence);
- o spontaneous vaginal birth (aRR 1.12, 95% CI 0.95 to 1.32, 2 studies, 252 participants, low-certainty evidence);
- o maternal death or serious morbidity (aRR 0.93, 95% CI 0.27 to 3.21, 1 study, 87 participants, low-certainty evidence);
- o neonatal perinatal death or serious morbidity (aRR 0.40, 95% CI 0.12 to 1.33, 2 studies, 269 participants, low-certainty evidence).

- **Membrane sweeping versus intravenous oxytocin +/- amniotomy (1 study, 104 women):**

There may be little to no difference between groups for:

- o spontaneous onset of labour (aRR 1.32, 95% CI 0.88 to 1.96, 1 study, 69 participants, low-certainty evidence);
- o induction (aRR 0.51, 95% CI 0.05 to 5.42, 1 study, 69 participants, low-certainty evidence);
- o caesarean (aRR 0.69, 95% CI 0.12 to 3.85, 1 study, 69 participants, low-certainty evidence);
- o maternal death or serious morbidity was reported on, but there were no events.

- **Membrane sweeping versus vaginal/oral misoprostol (2 studies, 160 women):**

There may be little to no difference between groups for:

- o caesareans (RR 0.82, 95% CI 0.31 to 2.17, 1 study, 96 participants, low-certainty evidence).

- We found no studies that compared membrane sweeping with amniotomy only or mechanical methods.
- Three studies, providing data for 675 women, reported that women indicated favourably on their experience of membrane sweeping with one study reporting that 88% (n = 312) of women questioned in the postnatal period would choose membrane sweeping in the next pregnancy.
- Two studies reporting data for 290 women reported that membrane sweeping is more cost-effective than using prostaglandins, although more research should be undertaken in this area.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Membrane sweeping may be effective in achieving a spontaneous onset of labour, but the evidence for this was of low certainty. When compared to expectant management, it

potentially reduces the incidence of formal induction of labour. Questions remain as to whether there is an optimal number of membrane sweeps and timings and gestation of these to facilitate induction of labour.

De Vaan MDT et al., 2019 [1].

Mechanical methods for induction of labour.

Fragestellung

To determine the effectiveness and safety of mechanical methods for third trimester (> 24 weeks' gestation) induction of labour in comparison with prostaglandin E2 (PGE2) (vaginal and intracervical), low-dose misoprostol (oral and vaginal), amniotomy or oxytocin.

MethodikPopulation:

- Pregnant women due for third trimester induction of labour, carrying a viable fetus

Intervention/Komparator:

- specific mechanical methods (balloon catheter, laminaria tents or extra-amniotic saline infusion EASI) compared with prostaglandins (different types, different routes) or with oxytocin
- single balloon compared to a double balloon
- addition of prostaglandins or oxytocin to mechanical methods compared with prostaglandins or oxytocin alone
- for this update, we chose only to include low-dose misoprostol (defined as $\leq 50 \mu\text{g}$ every ≥ 4 hours) as evidence suggests low-dose misoprostol is superior to high-dose misoprostol regarding safety outcomes and being equally effective (Alfirevic 2014; Hofmeyr 2010)

Endpunkte:

- primary outcomes: vaginal delivery not achieved within 24 hours (from start cervical ripening); uterine hyperstimulation with fetal heart rate (FHR) changes; caesarean section; serious neonatal morbidity or perinatal death (e.g. seizures, birth asphyxia defined by trialists, neonatal encephalopathy, disability in childhood); serious maternal morbidity or death (e.g. uterine rupture, admission to intensive care unit, septicaemia)
- secondary outcomes: cervix unfavourable/unchanged after 12 to 24 hours; oxytocin augmentation; complications (e.g. uterine hyperstimulation without FHR changes, uterine rupture, epidural analgesia, instrumental vaginal delivery, meconium-stained liquor, Apgar score less than 7 at 5 minutes, neonatal intensive care unit (NICU) admission, neonatal encephalopathy, perinatal death, disability in childhood etc.), measures of satisfaction (woman/caregiver not satisfied)

Recherche/Suchzeitraum:

- For this update, we searched Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register, ClinicalTrials.gov, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), and reference lists of retrieved studies (9 January 2018). We updated the search in March 2019 and added the search results to the awaiting classification section of the review.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

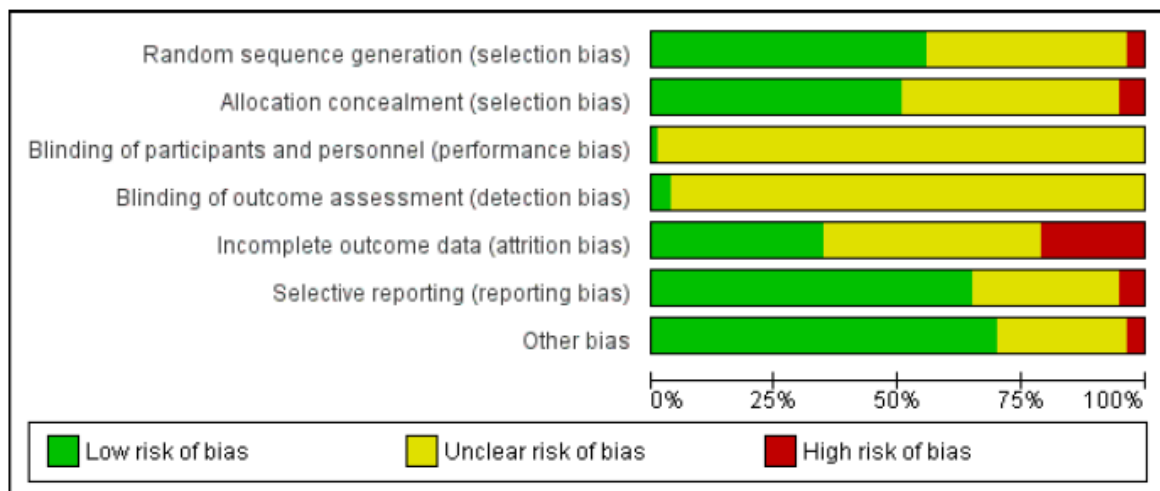
- This review update includes a total of 113 trials (22,373 women) contributing data to 21 comparisons.

Charakteristika der Population:

- Most studies included both nulliparous and multiparous women
- Most studies excluded women with a past history of caesarean section
- The majority of studies included women with a gestational age beyond 37 weeks

Qualität der Studien:

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse (main results):

- **Balloon versus vaginal PGE2:** There may be little or no difference in vaginal deliveries not achieved within 24 hours (average risk ratio (RR) 1.01, 95% confidence interval (CI) 0.82 to 1.26; 7 studies; 1685 women; IQ = 79%; low-quality evidence) and there probably is little or no difference in caesarean sections (RR 1.00, 95% CI 0.92 to 1.09; 28 studies; 6619 women; moderate-quality evidence) between induction of labour with a balloon catheter and vaginal PGE2. A balloon catheter probably reduces the risk of uterine hyperstimulation with fetal heart rate (FHR) changes (RR 0.35, 95% CI 0.18 to 0.67; 6 studies; 1966 women; moderate-quality evidence), serious neonatal morbidity or perinatal death (RR 0.48, 95% CI 0.25 to 0.93; 8 studies; 2757 women; moderate-quality evidence) and may slightly reduce the risk of a NICU admission (RR 0.82, 95% CI 0.65 to 1.04; 3647 women; 12 studies; low-quality evidence). It is uncertain whether there is a difference in serious maternal morbidity or death (RR 0.20, 95% CI 0.01 to 4.12; 4 studies; 1481 women) or five-minute Apgar score < 7 (RR 0.74, 95% CI 0.49 to 1.14; 4271 women; 14 studies) because the quality of the evidence was found to be very low and low, respectively.

- **Balloon versus low-dose vaginal misoprostol:** It is uncertain whether there is a difference in vaginal deliveries not achieved within 24 hours between induction of labour with a balloon catheter and vaginal misoprostol (RR 1.09, 95% CI 0.85 to 1.39; 340 women; 2 studies; low-quality evidence). A balloon catheter probably reduces the risk of uterine hyperstimulation with FHR changes (RR 0.39, 95% CI 0.18 to 0.85; 1322 women; 8 studies; moderate-quality evidence) but may increase the risk of a caesarean section (average RR 1.28, 95% CI 1.02 to 1.60; 1756 women; 12 studies; IQ = 45%; low-quality evidence). It is uncertain whether there is a difference in serious neonatal morbidity or perinatal death (RR 0.58, 95% CI 0.12 to 2.66; 381 women; 3 studies), serious maternal morbidity or death (no events; 4 studies, 464 women), both very low-quality evidence, and five-minute Apgar score < 7 (RR 1.00, 95% CI 0.50 to 1.97; 941 women; 7 studies) and NICU admissions (RR 1.00, 95% CI 0.61 to 1.63; 1302 women; 9 studies), both low-quality evidence.
- **Balloon versus low-dose oral misoprostol:** A balloon catheter probably increases the risk of a vaginal delivery not achieved within 24 hours (RR 1.28, 95% CI 1.13 to 1.46; 782 women, 2 studies, and probably slightly increases the risk of a caesarean section (RR 1.17, 95% CI 1.04 to 1.32; 3178 women; 7 studies; both moderate-quality evidence) when compared to oral misoprostol. It is uncertain whether there is a difference in uterine hyperstimulation with FHR changes (RR 0.81, 95% CI 0.48 to 1.38; 2033 women; 2 studies), serious neonatal morbidity or perinatal death (RR 1.11, 95% CI 0.60 to 2.06; 2627 women; 3 studies), both low-quality evidence, serious maternal morbidity or death (RR 0.50, 95% CI 0.05 to 5.52; 2627 women; 3 studies), very low-quality evidence, five-minute Apgar scores < 7 (RR 0.71, 95% CI 0.38 to 1.32; 2693 women; 4 studies) and NICU admissions (RR 0.82, 95% CI 0.58 to 1.17; 2873 women; 5 studies), both low-quality evidence.
- **Combination balloon and low dose misoprostol versus misoprostol alone** (seven trials involving 1422 women): No differences found for primary outcomes. Secondary outcomes: A balloon catheter combined with misoprostol probably reduces the risk of an unfavourable cervix after 24 hours when compared to misoprostol alone (RR 0.27, 95% CI 0.08 to 0.94; 140 women; 1 study) and the risk of uterine hyperstimulation without FHR changes when compared to misoprostol alone (RR 0.53, 95% CI 0.32 to 0.90; 982 women; 4 studies). A balloon catheter combined with misoprostol may reduce the risk of NICU admission when compared to misoprostol alone (RR 0.57, 95% CI 0.36 to 0.91; 1246 women; 6 studies). No differences were found for other secondary outcomes.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Low- to moderate-quality evidence shows mechanical induction with a balloon is probably as effective as induction of labour with vaginal PGE₂. However, a balloon seems to have a more favourable safety profile. More research on this comparison does not seem warranted.

Moderate-quality evidence shows a balloon catheter may be slightly less effective as oral misoprostol, but it remains unclear if there is a difference in safety outcomes for the neonate. When compared to low-dose vaginal misoprostol, low-quality evidence shows a balloon may be less effective, but probably has a better safety profile. Future research could be focused more on safety aspects for the neonate and maternal satisfaction.

Most of the studies included in the review examined a balloon and compared it with either vaginal PGE₂ or with vaginal or oral misoprostol. A smaller number of studies examined a balloon versus either intracervical PGE₂ or oxytocin. Since the last update, no more studies

have been published about induction of labour with a Laminaria tent or with EASI. None of the included studies examined the combination of a mechanical method with amniotomy. In the updated search of 19 March 2019, an additional 38 trial reports were added to the list of studies awaiting classification for consideration in the next update. The references have been assessed but not incorporated into the review. Only seven of these trials are likely to contribute data for this review and are mainly small trials. The authors imputed the data for these trials and this resulted in no changes in terms of the direction or strength of the evidence. These studies will be fully incorporated at the next update.

Kommentare zum Review

- Zur Fragestellung Ballonkatheter versus orales Misoprostol siehe auch Kemper et al. [4]. Zur Fragestellung Ballonkatheter und Misoprostol versus Misoprostol allein siehe auch Ornat et al. [7].
- Zur Fragestellung Ballonkatheter versus vaginales PGE₂ (Dinoproston) siehe auch Liu et al. [5].

Smith CA et al., 2017 [9].

Acupuncture or acupressure for induction of labour.

Fragestellung

To determine the effectiveness and safety of acupuncture and acupressure for third trimester cervical ripening or induction of labour.

Methodik

Population:

- Pregnant women carrying a viable fetus due for third trimester induction of labour

Intervention/Komparator:

- Manual, laser, or electro-acupuncture or acupressure compared with placebo, no treatment, sham acupuncture/acupressure, or any other method on a predefined list of methods of labour induction (vaginal prostaglandins; intracervical prostaglandins; intravenous oxytocin; amniotomy; intravenous oxytocin with amniotomy; vaginal misoprostol; oral misoprostol; mechanical methods including extraamniotic Foley catheter; membrane sweeping; extraamniotic prostaglandins; intravenous prostaglandins; oral prostaglandins; mifepristone; oestrogens with or without amniotomy; corticosteroids; relaxin; hyaluronidase; castor oil, bath, and/or enema)

Endpunkte:

- primary outcomes: vaginal delivery not achieved within 24 hours; uterine hyperstimulation with fetal heart rate (FHR) changes; caesarean section; serious neonatal morbidity or perinatal death (e.g. seizures, birth asphyxia defined by trialists, neonatal encephalopathy, disability in childhood); serious maternal morbidity or death (e.g. uterine rupture, admission to intensive care unit, septicaemia)
- secondary outcomes: cervix unfavourable/unchanged after 12 to 24 hours; oxytocin augmentation; complications (e.g. uterine hyperstimulation without FHR changes, uterine rupture, epidural analgesia, instrumental vaginal delivery, meconium-stained liquor etc.); measures of satisfaction (woman/caregiver not satisfied); acupuncture-

specific outcomes (i.e. use of other induction methods, time from trial intervention to the birth of the baby, length of labour, spontaneous vaginal delivery)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (30 November 2016), PubMed (1966 to 25 November 2016), ProQuest Dissertations & Theses (25 November 2016), CINAHL (25 November 2016), EMBASE (25 November 2016), the WHO International Clinical Trials Registry Portal (ICTRP) (3 October 2016), and bibliographies of relevant papers.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

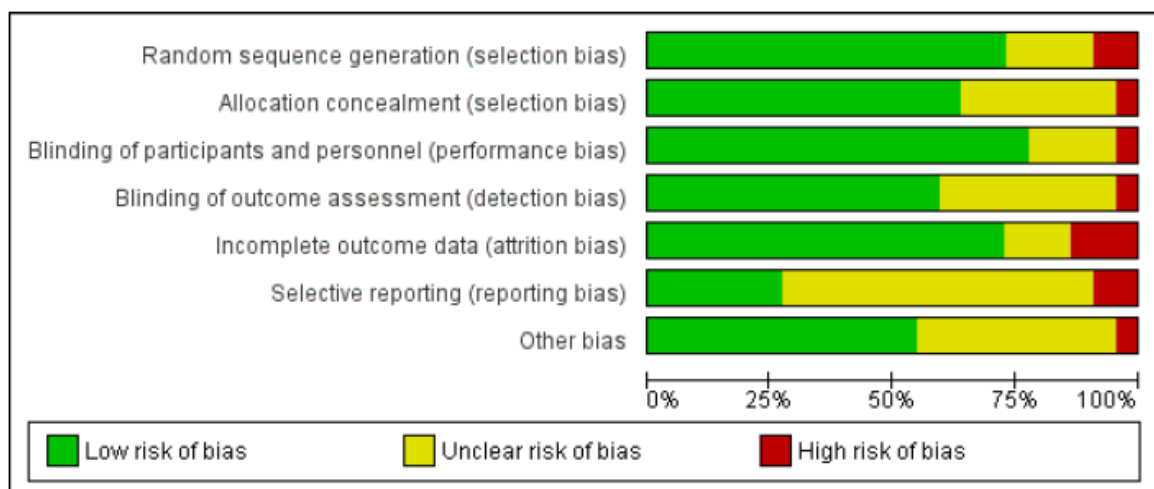
- This review update includes 22 trials (3456 women)
- Trials using manual or electro-acupuncture were compared with usual care (eight trials, 760 women), sweeping of membranes (one trial, 207 women), or sham controls (seven trials, 729 women)
- Trials using acupressure were compared with usual care (two trials, 151 women) or sham controls (two trials, 239 women).

Charakteristika der Population:

- 10 trials recruited nulliparous women only; 10 trials recruited both nulliparous and primiparous women; parity was unclear in 2 trials
- 6 trials included only women who were post-date (> 40 weeks gestational age); 7 studies included women both under and over 40 weeks gestational age; 3 studies included only women less than 40 weeks gestational age

Qualität der Studien:

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse (main results):

- **Acupuncture versus usual care:** There was no clear difference in caesarean sections between groups (average RR 0.77, 95% CI 0.51 to 1.17, eight trials, 760 women; low-quality evidence). There was an increase in cervical maturation for the acupuncture (electro) group compared with control (MD 1.30, 95% CI 0.11 to 2.49, one trial, 67 women) and a shorter length of labour (minutes) in the usual care group compared to electro-acupuncture (MD 124.00, 95% CI 37.39 to 210.61, one trial, 67 women).
- **Acupuncture versus sweeping of fetal membranes:** One trial of acupuncture versus sweeping of fetal membranes showed no clear differences between groups in caesarean sections (RR 0.64, 95% CI 0.34 to 1.22, one trial, 207 women, moderate-quality evidence), need for augmentation, epidural analgesia, instrumental vaginal birth, Apgar score < 7 at 5 minutes, neonatal intensive care admission, and postpartum bleeding greater than 500 mL.
- **Acupressure versus usual care:** There was no evidence of benefit from acupressure in reducing caesarean sections compared to usual care (RR 1.02, 95% CI 0.68 to 1.53, two trials, 151 women, moderate-quality evidence). There was no evidence of a clear benefit in reduced epidural analgesia, Apgar score < 7 at 5 minutes, admission to neonatal intensive care, time from trial intervention to birth of the baby, use of other induction methods, and spontaneous vaginal birth.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, there was no clear benefit from acupuncture or acupressure in reducing caesarean section rate. The quality of the evidence varied between low to high. Few trials reported on neonatal morbidity or maternal mortality outcomes. Acupuncture showed some benefit in improving cervical maturity, however, more well-designed trials are needed. Future trials could include clinically relevant safety outcomes.

West HM et al., 2017 [11].

Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section.

Fragestellung

To assess the benefits and harms associated with different methods used to induce labour in women who have had a previous caesarean birth.

Methodik

Population:

- Pregnant women with a live fetus, who have had a previous caesarean section, requiring induction of labour in the third trimester of pregnancy

Intervention/Komparator:

- All methods of cervical ripening or labour induction including: prostaglandin medication (including oral or vaginal PGE2 and misoprostol); mifepristone; mechanical methods (including Foley catheters and double-balloon catheters); oxytocin, or placebo compared with placebo or any other method were included.

Endpunkte:

- primary outcomes: vaginal delivery not achieved within 24 hours (or period specified by trial authors); uterine hyperstimulation with fetal heart rate (FHR) changes;

caesarean section; serious neonatal morbidity or perinatal death (e.g. seizures, birth asphyxia defined by trialists, neonatal encephalopathy, disability in childhood); serious maternal morbidity or death (e.g. uterine rupture, admission to intensive care unit, septicaemia)

- secondary outcomes: cervix unfavourable/unchanged after 12 to 24 hours; oxytocin augmentation; complications (e.g. uterine hyperstimulation without FHR changes, uterine rupture, epidural analgesia, instrumental vaginal delivery, meconium-stained liquor etc.), measures of satisfaction (woman/caregiver not satisfied)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register (31 August 2016) and reference lists of retrieved studies.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

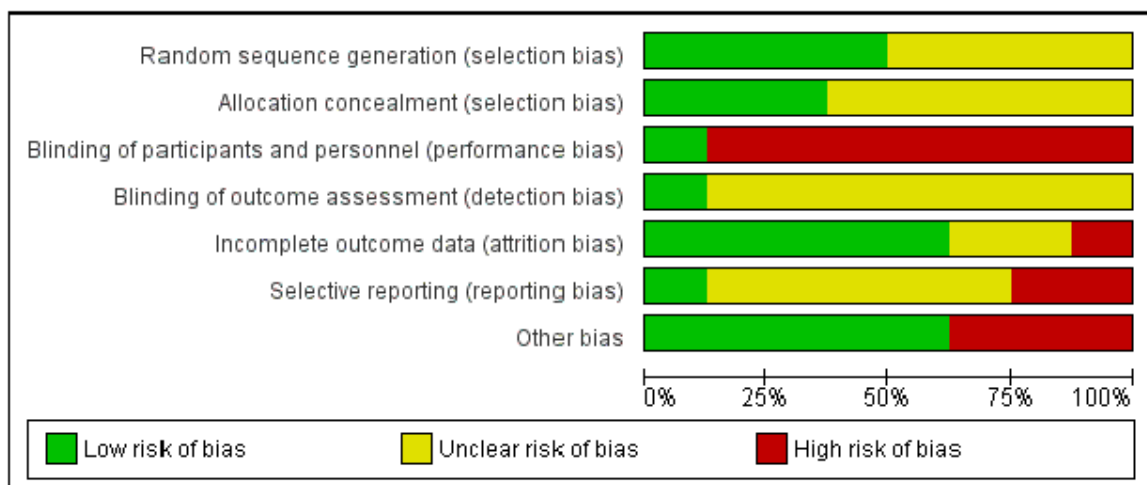
- Eight studies (data from 707 women and babies) are included in this updated review

Charakteristika der Population:

- All participants were women with a prior caesarean section
- All studies looked at induction at term, or approaching term
- The gestational age at which women were eligible and the indications for induction of labour varied between the studies

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies



Studienergebnisse (main results):

- **Vaginal PGE2 versus intravenous oxytocin** (one trial, 42 women): no clear differences for caesarean section (risk ratio (RR) 0.67, 95% confidence interval (CI) 0.22 to 2.03, evidence graded low), serious neonatal morbidity or perinatal death (RR 3.00, 95% CI 0.13 to 69.70, evidence graded low), serious maternal morbidity or death (RR 3.00, 95%

CI 0.13 to 69.70, evidence graded low). Also no clear differences between groups for the reported secondary outcomes. The GRADE outcomes vaginal delivery not achieved within 24 hours, and uterine hyperstimulation with fetal heart rate changes were not reported.

- **Vaginal misoprostol versus intravenous oxytocin** (one trial, 38 women): this trial stopped early because one woman who received misoprostol had a uterine rupture (RR 3.67, 95% CI 0.16 to 84.66) and one had uterine dehiscence. No other outcomes (including GRADE outcomes) were reported.
- **Foley catheter versus intravenous oxytocin** (one trial, subgroup of 53 women): no clear difference between groups for vaginal delivery not achieved within 24 hours (RR 1.47, 95% CI 0.89 to 2.44, evidence graded low), uterine hyperstimulation with fetal heart rate changes (RR 3.11, 95% CI 0.13 to 73.09, evidence graded low), and caesarean section (RR 0.93, 95% CI 0.45 to 1.92, evidence graded low). There were also no clear differences between groups for the reported secondary outcomes. The following GRADE outcomes were not reported: serious neonatal morbidity or perinatal death, and serious maternal morbidity or death.
- **Double-balloon catheter versus vaginal PGE2** (one trial, subgroup of 26 women): no clear difference in caesarean section (RR 0.97, 95% CI 0.41 to 2.32, evidence graded very low). Vaginal delivery not achieved within 24 hours, uterine hyperstimulation with fetal heart rate changes, serious neonatal morbidity or perinatal death, and serious maternal morbidity or death were not reported.
- **Oral mifepristone versus Foley catheter** (one trial, 107 women): no primary/GRADE outcomes were reported. Fewer women induced with mifepristone required oxytocin augmentation (RR 0.54, 95% CI 0.38 to 0.76). There were slightly fewer cases of uterine rupture among women who received mifepristone, however this was not a clear difference between groups (RR 0.29, 95% CI 0.08 to 1.02). No other secondary outcomes were reported.
- **Vaginal isosorbide mononitrate (IMN) versus Foley catheter** (one trial, 80 women): fewer women induced with IMN achieved a vaginal delivery within 24 hours (RR 2.62, 95% CI 1.32 to 5.21, evidence graded low). There was no difference between groups in the number of women who had a caesarean section (RR 1.00, 95% CI 0.39 to 2.59, evidence graded very low). More women induced with IMN required oxytocin augmentation (RR 1.65, 95% CI 1.17 to 2.32). There were no clear differences in the other reported secondary outcomes. The following GRADE outcomes were not reported: uterine hyperstimulation with fetal heart rate changes, serious neonatal morbidity or perinatal death, and serious maternal morbidity or death.

Anmerkung/Fazit der Autoren

RCT evidence on methods of induction of labour for women with a prior caesarean section is inadequate, and studies are underpowered to detect clinically relevant differences for many outcomes. Several studies reported few of our prespecified outcomes and reporting of infant outcomes was especially scarce. The GRADE level for quality of evidence was moderate to very low, due to imprecision and study design limitations.

Meta-analysis was not possible because studies compared different methods of labour induction. All included studies had at least one design limitation (i.e. lack of blinding, sample attrition, other bias, or reporting bias).

High-quality, adequately-powered RCTs would be the best approach to determine the optimal method for induction of labour in women with a prior caesarean birth. However,

such trials are unlikely to be undertaken due to the very large numbers needed to investigate the risk of infrequent but serious adverse outcomes (e.g. uterine rupture). Observational studies (cohort studies), including different methods of cervical ripening, may be the best alternative. Studies could compare methods believed to provide effective induction of labour with low risk of serious harm, and report the outcomes listed in this review.

3.3 Systematische Reviews

Padayachee L et al., 2020 [8].

Oral misoprostol for induction of labour in term PROM: a systematic review.

Fragestellung

To assess the efficacy of oral misoprostol for induction of labour (IOL) in the context of term pre-labour rupture of membranes (TPROM), and to assess pregnancy outcomes following the administration of oral misoprostol.

Methodik

Population:

- Singleton cephalic term pregnancies (> 36 weeks gestation) with confirmed rupture of membranes and no spontaneous labour at the time of membranes rupture, in mothers with no contraindications to vaginal delivery

Intervention:

- oral misoprostol for labour induction

Komparator:

- placebo / no treatment
- other methods of labour induction

Endpunkte:

- „efficacy“, „pregnancy outcomes“ (keine genaueren Angaben bzgl. vordefinierter Endpunkte)

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic search of multiple electronic databases (Ovid Medline, EMBASE, PubMed, and Cochrane) from database inception to February 6, 2019; reference lists of included articles were hand-searched

Qualitätsbewertung der Studien:

- modifizierte Jadad-Skala

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCT (1489 singleton pregnancies)

Charakteristika der Population:

- 924 participants (63,9 %) were primiparous

Qualität der Studien:

- Study quality ranged from moderate to high quality

Table 2. Quality assessment of included articles using the Jadad scoring system

Study	Randomized	Appropriately randomized	Blinded	Appropriately blinded	Present withdrawals/dropouts	Inclusion and exclusion criteria	Adverse effects	Described statistical analysis	Total
Ayaz et al. (2008) ¹³	1	0	0	0	0	1	1	1	4
Crane et al. (2003) ¹⁴	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Kruit et al. (2016) ¹⁵	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Lo et al. (2003) ¹⁶	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Mbaluka et al. (2014) ¹⁷	1	1	0	0	0	1	1	1	5
Mozurkewich et al. (2003) ¹⁸	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Nagpal et al. (2009) ¹⁹	1	1	0	0	0	1	1	1	5
Ngai et al. (2000) ²⁰	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Ngai et al. (1996) ²¹	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Pourali et al. (2018) ²²	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Shetty et al. (2002) ²³	1	1	0	0	0	1	1	1	5
Thangathai and Kasthuri (2016) ²⁴	1	0	0	0	0	1	1	1	4

Studienergebnisse:

- **Oral misoprostol versus PGE2 vaginal gel:**
 - Two trials involving a total of 144 women compared oral misoprostol given every 4 hours with 24-hour observation followed by PGE2 gel and showed a higher incidence of vaginal birth in the misoprostol group (pooled relative risk ratio [RR] 1.33, 95% confidence interval [CI] 1.10–1.61).
 - A separate trial comparing misoprostol to PGE2 gel with no observation period found no difference in the incidence of vaginal birth (average RR 1.00, 95% CI 0.85–1.19).
- **Oral misoprostol versus oxytocin infusion:**
 - Two trials involving a total of 405 women compared oral misoprostol every 6 hours with intravenous oxytocin infusions. One study found a slightly higher rate of cesarean delivery in the misoprostol group (20.1% misoprostol vs. 19.9% oxytocin), and the other found no difference in mode of delivery between the two groups.
 - Four additional trials compared misoprostol to oxytocin at different doses and time periods. None of these trials reported a statistically significant difference in mode of delivery.
 - A pooled meta-analysis combined the data from Mozurkewich et al. and Thangathai and Kasthuri assessing the relative risk of vaginal delivery using 100 µg of misoprostol every 6 hours compared to low-dose intravenous oxytocin. There was no statistically significant difference in the relative risk of vaginal delivery when comparing both interventions (pooled RR 1.18, 95% CI 0.81–1.73).
- **Oral Misoprostol versus Foley balloon catheter:**
 - One trial compared oral misoprostol every 4 hours with a single-balloon catheter and found no significant difference in the cesarean delivery rate between the study groups (RR 0.77, 95% CI 0.44–1.35).
- **Hyperstimulation:**
 - The incidence of hyperstimulation with misoprostol was investigated in 8 of the 12 trials and did not differ based on type of labour induction agent used.

Anmerkung/Fazit der Autoren

One main limitation of this study was the inability to conduct a more robust pooled analysis owing to the heterogeneity of misoprostol doses found in the literature.

Oral misoprostol appears to be a safe alternative for induction of labour in TPROM pregnancies. However, standardized dose and frequency protocols need to be established to achieve labour but avoid side effects such as hyperstimulation.

Kommentare zum Review

Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Keine der Studien mit einer höheren Qualität berichtete statistisch signifikante Ergebnisse.

Ten Eikelder MLG et al., 2016 [10].

Induction of labor using a foley catheter or misoprostol: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To assess the safety and effectiveness profile of the Foley catheter for cervical ripening compared with different dosage and administration regimes of misoprostol.

Methodik

Population:

- Pregnant women who were scheduled for third trimester induction of labor, with an unfavorable cervix, a viable fetus in cephalic presentation and no prior cesarean delivery

Intervention:

- Foley catheter

Komparator:

- misoprostol (any dose, any administration route)

Endpunkte:

- main outcomes for safety: hyperstimulation, meconium stained liquor, cesarean delivery for nonreassuring FHR, vaginal instrumental delivery for nonreassuring FHR, postpartum haemorrhage, arterial umbilical cord pH of less than 7,05, Apgar score of less than 7, neonatal intensive care admission, neonatal mortality
- main outcomes for effectiveness of induction of labor: total cesarean delivery rate, cesarean delivery for failure to progress first stage, total vaginal instrumental deliveries.

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Library, Pubmed, EMBASE and Web of Science (from January 1, 1980 to February 12, 2016)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 RCT (reporting on 5015 women)

- Comparison 1 (Foley catheter versus misoprostol, all dosages and administration routes): 17 studies (including a total of 4234 women)
 - 13 studies compared Foley catheter to 25 µg vaginal misoprostol; three studies compared Foley catheter to 50 µg vaginal misoprostol; one study compared Foley catheter to 50 µg oral misoprostol.
- Comparison 2 (Foley catheter and misoprostol versus misoprostol alone): 7 studies (total of 1073 women)
 - Five studies compared 25 µg vaginal misoprostol with the concurrent use of a Foley catheter to 25 µg vaginal misoprostol alone; one study compared Foley catheter with concurrent use of 100 µg oral misoprostol to 100 µg oral misoprostol alone; one study compared Foley catheter with concurrent use of 100 µg oral misoprostol to 100 µg oral misoprostol alone.

Charakteristika der Population:

- Comparison 1: Two studies included patients with intact and ruptured membranes, whereas 15 studies included only patients with intact membranes.
- Comparison 2: Six studies included only women with intact membranes, whereas this feature was unknown in one study.

Qualität der Studien:

Study	A	B	C	D	E	F	G
Barrilleaux 2002	■	■	■	■	■	■	■
Carbone 2013	■	■	■	■	■	■	■
Chavakula 2015	■	■	■	■	■	■	■
Chung 2003	■	■	■	■	■	■	■
Eikelder 2015	■	■	■	■	■	■	■
Filho 2010	■	■	■	■	■	■	■
Gelisen 2004	■	■	■	■	■	■	■
Greybush 2001	■	■	■	■	■	■	■
Hill 2009	■	■	■	■	■	■	■
Jozwiak 2013	■	■	■	■	■	■	■
Kandil 2012	■	■	■	■	■	■	■
Kashanian 2005	■	■	■	■	■	■	■
Lanka 2014	■	■	■	■	■	■	■
Noor 2015	■	■	■	■	■	■	■
Oliveira e Oliveira 2010	■	■	■	■	■	■	■
Owolabi 2005	■	■	■	■	■	■	■
Prager 2008	■	■	■	■	■	■	■
Roudsari 2011	■	■	■	■	■	■	■
Rust 2001	■	■	■	■	■	■	■
Sciscione 2001	■	■	■	■	■	■	■
Sheikher 2009	■	■	■	■	■	■	■
Sujata 2012	■	■	■	■	■	■	■

Table S1. Risk of bias. A = random sequence generation (selection bias). B = Allocation concealment (selection bias). C = Blinding of women and personnel (performance bias). D = Blinding of outcome assessment (detection bias). E = Incomplete outcome data (attrition bias). F = Selective reporting (reporting bias). G = Other bias.

Studienergebnisse:

- **Comparison 1: Foley catheter versus misoprostol, all dosages and administration routes:**
 - Hyperstimulation (i.e., more than 3 contractions per 10 minutes with FHR changes) was documented in 12 studies (3591 women) and occurred in 2.1% in the Foley catheter group compared to 3.9% in the misoprostol group (RR, 0.54; 95% CI, 0.37-0.97)
 - Presence of meconium stained liquor was reported in ten studies (3387 women) and did not differ significantly between Foley induction and misoprostol (11.3% vs. 13.0%; RR, 0.86; 95% CI, 0.72-1.03)

- Nonreassuring FHR as a reason for cesarean delivery was reported in nine studies (3269 women) and was less often in the Foley catheter group (5%) than in the misoprostol group (7%) (RR, 0.72; 95% CI, 0.55-0.95)
- Vaginal instrumental delivery for nonreassuring FHR was reported in three studies with 2362 women (5% vs. 6%; RR, 0.77; 95% CI, 0.55-1.06).
- Neonatal intensive care unit admission was reported in 11 studies (3370 women) and did not differ between the two groups (3.7% vs. 3.9%; RR, 0.99; 95% CI, 0.71-1.38).
- Other neonatal outcomes such as arterial pH and neonatal mortality were reported infrequently.
- Total cesarean delivery rates were 25.6% (539 of 2106 women) in the Foley catheter group and 22.0% (469 of 2128 women) in the misoprostol group (RR, 1.16; 95% CI, 1.00-1.34; random-effects I^2 , 35%). Funnel plot of the included studies showed asymmetry indicating possible risk of bias. Sensitivity analysis for studies with a low risk of bias (nine studies, 3181 women) showed a comparable result in the Foley catheter group vs. the oral misoprostol group (RR, 1.15; 95% CI, 1.01-1.31; fixed-effects I^2 , 0%).
- Failure to progress as a reason for cesarean delivery was reported in eight studies (3090 women) and did not differ significantly (11% vs. 8%; RR, 1.29; 95% CI, 0.88-1.90).
- There were fewer vaginal instrumental deliveries in the Foley catheter group (10.0% vs. 13.6%; RR, 0.74; 95% CI, 0.60-0.91; seven studies, 2789 women).
- **Comparison 2: Foley catheter and misoprostol versus misoprostol alone:**
 - In the combination group, there was less uterine hyperstimulation (16.6% vs. 23.3%; four studies, 666 women; RR, 0.71; 95% CI, 0.52-0.97).
 - Nonreassuring FHR as a reason for cesarean delivery was reported in three studies (439 women) and did not differ significantly between groups (14% vs. 18% of all cesarean deliveries performed; RR, 0.79; 95% CI, 0.56-1.11).
 - Neonatal outcomes such as Apgar score, arterial pH and neonatal mortality were not reported.
 - Total cesarean delivery rates were 34% vs. 34% (seven studies, 1073 women; RR, 1.01; 95% CI, 0.86-1.19)
 - Failure to progress as a reason for cesarean delivery was reported in four studies (508 women) (17% vs. 13%; RR, 1.27; 95% CI, 0.88-1.81)
 - Vaginal instrumental deliveries did not differ between groups (17% vs. 12.5%; two studies, 218 women; RR, 1.33; 95% CI, 0.70-2.51).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the present findings, Foley catheter seems to have a better safety profile than misoprostol, but numbers are too low to draw definite conclusions. All studies were underpowered to answer questions about the safety profiles of the induction methods.

Our meta-analysis demonstrates that Foley catheter gives less hyperstimulation compared to misoprostol (any dose, any administration route), and there were fewer vaginal instrumental deliveries with a Foley catheter. Furthermore, the Foley catheter resulted in fewer cesarean deliveries for nonreassuring FHR than misoprostol, with a comparable total cesarean deliveries rate. Foley catheter with misoprostol compared to misoprostol alone resulted in less hyperstimulation than misoprostol alone, whereas there was no difference in cesarean delivery rate.

3.4 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2020 [2].

Weitere federführende Fachgesellschaften: Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Geburtseinleitung (S2k-Leitlinie, AWMF-Registernummer 015-088)

Zielsetzung/Fragestellung

Darstellung der verschiedenen Methoden zur Geburtseinleitung mit ihren Vor- und Nachteilen sowie Risiken

Methodik

Disclaimer: Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund ihrer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, jedoch scheinbar keine Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Literatursuche in PubMed durch Leitlinienautoren, jedoch keine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; kein externes Begutachtungsverfahren, nur Prüfung durch Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die zugrundeliegende Evidenz ist im Hintergrundtext beschrieben;
- Gültigkeit und Verfahren zur Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angaben zu Suchzeitraum und -methodik
- Keine Ergebnisdarstellung der Literatursuche

LoE

- Keine Evidenzgraduierung dargelegt (von den Autoren wurde keine Bewertung der Studien und Beurteilung des Evidenzgrads durchgeführt)

GoR

Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 51% der Teilnehmer

Sonstige methodische Hinweise

- Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil der Leitlinie sein, werden diese als „Statements“ bezeichnet

Mechanische Geburtseinleitung

4.1.1 Eipollösung

Konsensbasierte Empfehlung 4.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Eipollösung am Termin kann den Schwangeren angeboten werden.	

Evidenzbasis:

- 1 Cochrane Review (Finucane 2020, vgl. [3]); 1 systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse (Avdiyovski 2019)

4.1.2 Amniotomie

Konsensbasierte Empfehlung 4.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Amniotomie soll nicht als alleiniges Verfahren zur Geburtseinleitung erfolgen.	

Evidenzbasis:

- alleinige Anwendung: „nur wenig solide Evidenz aus überwiegend älteren Publikationen (Bricker 2000, Cochrane Review). Alleinige Anwendung wird in verschiedenen Leitlinien nicht empfohlen (WHO 2011, Leduc 2013)“
- Kombination der Amniotomie mit Oxytocin: „Datenlage nicht zufriedenstellend (Howarth 2001, Cochrane Review)“

4.1.3 Ballonkatheter

Konsensbasiertes Statement 4.S2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ballonkatheter (Einzel- und Doppelballonkatheter) sind ein wirksames Verfahren zur Zervixreifung und Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund.	

Konsensbasiertes Statement 4.S3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Rate an uterinen Überstimulationen ist im Vergleich zu den Prostaglandinen bei der Verwendung mit Ballonkathetern geringer.	

Konsensbasiertes Statement 4.S4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die sequentielle Geburtseinleitung von Ballonkathetern und Prostaglandinen ist vor allem bei Erstgebärenden mit unreifem Zervixbefund wirksam.	

Konsensbasiertes Statement 4.S5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die simultane Geburtseinleitung von Ballonkathetern und Oxytocin oder Prostaglandinen ist wirksam und führt zu einem kürzeren Einleitung-Geburt-Intervall als die alleinige Verwendung eines Verfahrens.	

Evidenzbasis:

- Effektivität Ballonkatheter zur Geburtseinleitung: 1 systematische Übersichtsarbeit (Alfirevic 2016)
- Vergleich Ballonkatheter vs. Prostaglandine: 1 Cochrane Review (de Vaan 2019, vgl. [1]); 3 systematische Übersichtsarbeiten (Ten Eikelder 2016, vgl. [10]; Liu 2019, vgl. [5]; Zhu 2018)
- Sequentielle Anwendung Ballonkatheter und Misoprostol: 2 Kohortenstudien (Kehl 2016; Kehl 2019); 1 prospektive Fall-Kontroll-Studie (Ande 2012)
- Simultane Anwendung Ballonkatheter und Oxytocin oder Prostaglandine: 2 systematische Übersichtsarbeiten (Gallagher 2019; Ornat 2020, vgl. [7]); 1 RCT (Chowdhary 2019)
- Zufriedenheit der Gebärenden mit Ballonkatheter: 1 RCT (Kehl 2013)

4.1.4 Hygroskopische Dilatatoren

Konsensbasierte Empfehlung 4.E29	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zervixdilatatoren können zur Geburtseinleitung bei einem unreifen Zervixbefund verwendet werden.	

Evidenzbasis:

- „Erfahrungen liegen v.a. bei Abortinduktion in frühen Schwangerschaftswochen vor (Diedrich 2020, klinische Empfehlungen)“
- Sicherheit von Zervixdilatatoren: 2 Beobachtungsstudien (Saad 2020, Gupta 2018); 1 RCT (Saad 2019)

Medikamentöse Geburtseinleitung

4.2.1 Oxytocin

Konsensbasierte Empfehlung 4.E30	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Oxytocin soll bei einem unreifen Zervixbefund nicht zur Geburtseinleitung verwendet werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E31	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Oxytocin kann bei einem reifen Zervixbefund zur Geburtseinleitung verwendet werden. Die Kombination mit einer Amniotomie erhöht die Wahrscheinlichkeit einer vaginalen Entbindung.	

Evidenzbasis:

- Keine Anwendung bei unreifem Zervix aufgrund der höheren Rate an Kaiserschnitten und längeren Einleitung-Geburt-Intervallen im Vergleich zu Ballonkatheter und Prostaglandinen: 4 Cochrane Reviews (Jozwiak 2012; Alfirevic 2009; Alfirevic 2014; Hofmeyr 2010)
- Kombination Oxytocin mit Amniotomie: 3 RCT (Selo-Ojeme 2009; Gagnon-Gervais 2009; Tan 2013)

4.2.2 Prostaglandin E2 (Dinoproston)

Konsensbasierte Empfehlung 4.E32	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die vaginale Applikation von Prostaglandin E2 zur Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund ist geeignet und wirksam und sollte der intrazervikalen Gabe vorgezogen werden.	

Evidenzbasis:

- Intrazervikale Gabe von Dinoproston ist technisch aufwendiger und weniger effektiv als vaginale Gabe: 1 Cochrane Review (Boulvain 2008)

4.2.3 Prostaglandin E1-Analoga (Misoprostol)

Konsensbasierte Empfehlung 4.E33	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bis zum Erhalt einer neuen Zulassung zur Geburtseinleitung soll über den Off-Label-Use aufgeklärt werden.	

Konsensbasiertes Statement 4.S6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Misoprostol ist das wirksamste Medikament zur Geburtseinleitung bei einem unreifen Zervixbefund.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E34	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Applikation von Misoprostol sollte oral erfolgen.	

Konsensbasiertes Statement 4.S7	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Misoprostol-Dosierungen von 25 µg gelten auch bei vaginaler Applikation als sicher.	

Konsensbasiertes Statement 4.S8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Misoprostol in einer Dosierung von 50 µg oral entspricht dem Sicherheitsprofil einer vaginalen Applikation von 25 µg.	

Konsensbasiertes Statement 4.S9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Nebenwirkung wie eine uterine Überstimulation führt nicht zwangsläufig zu einem pathologischen CTG, einem Kaiserschnitt und/oder einem schlechten kindlichen Outcome.	

Konsensbasiertes Statement 4.S10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Orales/vaginales Misoprostol in einer Dosierung von $\geq 50 \mu\text{g}$ pro Tablette führte zwar im Vergleich zu Placebo zu mehr Überstimulationen, die Rate an Verlegungen in die Kinderklinik war jedoch nicht verschieden.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E35	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Erstgaben von $> 50 \mu\text{g}$ und Einzelgaben von $> 100 \mu\text{g}$ sollten vermieden werden.	

Konsensbasiertes Statement 4.S11	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eigenhändiges Zerstückeln von Tabletten höherer Dosierung und/oder Auflösen von Tabletten in Flüssigkeit und Gabe von bestimmten Trinkmengen sind aufgrund der Ungenauigkeit der Stabilität und Wirkstoffkonzentration zu vermeiden. Eine korrekte Herstellung durch eine Apotheke ist deshalb unabdingbar.	

Evidenzbasis:

- Vergleich Misoprostol vs. Dinoproston: 1 Cochrane Review (Alfirevic 2014); 1 systematische Übersichtsarbeit (Austin 2010); 1 systematische Übersichtsarbeit mit Netzwerkmetaanalyse (Chen 2016)

Zustand nach Sectio caesarea

6.4.2 Methoden der Geburtseinleitung bei Zustand nach Sectio caesarea

Konsensbasiertes Statement 6.S17	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei reifem Zervixbefund (Bishop-Score ≥ 6) stellt eine Geburtseinleitung nach vorherigem Kaiserschnitt mittels Oxytocin und Amniotomie eine risikoarme Methode dar.	

Konsensbasiertes Statement 6.S18	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei unreifem Zervixbefund (Bishop-Score < 6) stellt die Geburtseinleitung nach vorherigem Kaiserschnitt mittels Prostaglandin E2 (Dinoproston) eine risikoarme Methode dar, auch wenn das Risiko für eine Uterusruptur erhöht ist.	

Konsensbasiertes Statement 6.S19	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Geburtseinleitung mit mechanischen Methoden (transzervikaler Ballonkatheter, Amniotomie) ist mit einem niedrigeren Uterusruptur-Risiko als mit Prostaglandinen assoziiert.	

Konsensbasierte Empfehlung 6.E52	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Misoprostol soll im dritten Trimenon nicht zur Geburtseinleitung bzw. Zervixreifung nach vorherigem Kaiserschnitt oder einer Operation, die mit einer Eröffnung des Cavum uteri einhergegangen ist, eingesetzt werden.	

Evidenzbasis:

- Vergleich Uterusrupturrate bei spontanem Wehenbeginn vs. Geburtseinleitung mit Oxytocin bei vorangegangener Kaiserschnittentbindung: 1 Beobachtungsstudie (Landon 2004)
- Vergleich Uterusrupturrate und perinatale Mortalität bei Geburtseinleitung mit Prostaglandinen vs. nicht-medikamentösen Verfahren bei vorangegangener Kaiserschnittentbindung: 1 Beobachtungsstudie (Landon 2004)
- Risiken von Dinoproston bzw. Ballonkatheter nach vorherigem Kaiserschnitt: 4 Kohortenstudien (Haas 2014; Schmitz 2013; Kehl 2016; Huisman 2019); 1 systematische Übersichtsarbeit (Kehl 2016)
- „vorhandene Evidenz beruht vorrangig auf Kohortenstudien mit zu geringer Fallzahl, weshalb die Beantwortung der Fragen nach dem sichersten Einleitungsverfahren bei Zustand nach Kaiserschnitt nicht eindeutig beantwortet werden kann (West 2017, Cochrane Review, vgl. [11])“
- „Empfehlung gegen den Einsatz von Misoprostol zur Geburtseinleitung bei Zustand nach Kaiserschnitt beruht auf kleinen Studien, die jedoch übereinstimmend ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Uterusruptur zeigten (Aslan 2004; Wing 1998; Plaut 1999; Bennett 1997)“

Multidisciplinary Clinical Guidelines Panel, 2019 [6].

Developed by members of New Zealand College of Midwives, Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology (RANZCOG), Royal Australasian College of Physicians, along with representatives of consumer groups and Midwifery and Obstetrics from around NZ

Induction of Labour in Aotearoa New Zealand

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline provides the most recent research evidence for clinical conditions where induction of labour (IOL) at term would be considered, and for methods of cervical ripening and starting induction of labour. A multidisciplinary Panel assessed quality of evidence and made recommendations, considering the Aotearoa New Zealand (NZ) context.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; von der Autorenschaft wurden keine potentiellen Interesskonflikte gemeldet, die genaue Art der Abfrage ist in der Leitlinie jedoch nicht dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- „The Panel (...) formulated recommendations by consensus“, Konsensusprozesse sind nicht dargelegt; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches for indications and methods for induction of labour were conducted using the Cochrane Database of Systematic Reviews, and databases PubMed, MeSH and Google Scholar. In addition, the registries clinicaltrials.gov and Australian New Zealand Clinical Trials Registry were searched to identify any ongoing clinical trials focused on IOL.
- Search dates were limited from 01/01/2014 - 03/12/2018 to ensure any updated information from the 2014 National Consensus IOL Guideline was identified. If searching new terms, the timeline was open.
- The initial search was for Cochrane reviews. If not found, the search was limited to systematic reviews and meta-analyses, followed by RCTs. If not found, then observational studies were used.
- Selection criteria included papers written in English, where the ideal countries for published material were from populations most similar to New Zealand (Australia, United Kingdom, Canada, United States of America).
- Tabellarische Darstellung der Suchresultate (Anzahl und Art der Publikationen) für die verschiedenen Fragestellungen.

LoE

Table 2. National Institute of Clinical Health and Excellence levels of evidence and categories of papers (NICE 2008)

Level of evidence	Category of paper
1	Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a low risk of bias
2	Systematic reviews of case-control or cohort studies, or well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
3	Non-analytic studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

GoR

Table 3. GRADE quality rating for evidence and strength of recommendations (Guyatt 2008)

GRADE rating of quality of evidence
High Quality - Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate Quality - Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low Quality - Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very Low Quality - Any estimate of effect is very uncertain
<i>Note: RCTs start at High Quality, cohort and case-control studies start at Low Quality, and case series and expert opinion are Very Low Quality. Confidence in the evidence may be decreased for several reasons including study limitations, inconsistency of results, indirectness of evidence, imprecision and reporting bias; and may be increased if the magnitude of the treatment effect is very large, if there is evidence of a dose-response relation, or if all plausible biases would decrease the magnitude of an apparent treatment effect.</i>
GRADE rating of strength of recommendations
Strong
Conditional
Good practice point (GPP)
<i>Note: Recommendations can be in favour of or against a practice</i>

Notes

The GRADE system (Guyatt 2008) classifies the quality of evidence in one of four levels (see Table 2), and offers two grades of recommendations (see Table 3).

- **Level 1 evidence:** Includes meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a low risk of bias.
- **Recommendations:** When the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or clearly do not, guideline panels offer 'strong' recommendations. When the trade-offs are less certain—either because of low quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced—they offer 'conditional' recommendations.
- **Practice Points:** When recommendations are based on low or very low quality evidence, the guideline panel offers practice points, or important things to consider for clinical practice.

Throughout this guideline, the Clinical Guidelines Panel has included practice points aimed at encouraging further understanding and discussion about the diverse beliefs, traditions and aspirations held by many women, their partners, family and whānau.

Membrane sweeping at term for reducing the need for induction of labour

Membrane sweeping

Recommendation	Level of evidence	Strength of recommendation
Consider offering membrane sweeping at term to reduce the frequency of pregnancy continuing beyond 41 weeks' gestation.	Level 1; Moderate quality	Conditional
Practice Point		
<i>If offering membrane sweeping, consider performing from around 39 weeks' gestation.</i>		

Evidenzbasis:

- Einsatz der Eipollösung zur Geburtseinleitung: 1 Cochrane Review (Boulvain 2005)

Methods of cervical ripening

Cervical ripening

Recommendations	Level of evidence	Strength of recommendation
Offer cervical ripening with prostaglandins to women with unfavourable cervix, to improve the chance of vaginal birth within 24 hours, compared to oxytocin alone.	Level 1; moderate quality	Conditional
For PGE2 for cervical ripening, offer either vaginal gel or controlled-release pessary, as both methods are comparable to achieve vaginal birth in 24 hours, and for risk of caesarean section.	Level 1; moderate quality	Conditional
Offer oral misoprostol for cervical ripening, to reduce the risk of caesarean section.	Level 1; moderate quality	Conditional
Offer balloon catheter for cervical ripening, to reduce the risk of uterine hyperstimulation with fetal heart rate changes, compared to prostaglandins.	Level 1; moderate evidence	Conditional
For single-balloon catheter, inflate greater than 30 mL (and not more than manufacturer recommendation), to increase the chance of vaginal birth in 24 hours, compared to 30mL or less.	Level 1; moderate quality	Conditional
Practice Points		
<i>Consider offering membrane sweeping concurrent with cervical ripening.</i>		
<i>For cervical ripening with PGE2 vaginal gel: Decide initial dose based on parity and Bishop score. If nulliparous and BS≤4, consider 2mg; otherwise consider 1mg. Decide subsequent dose based on cervical change – if none, consider 2mg; otherwise consider 1mg. Use as per manufacturer's instructions.</i>		
<i>For cervical ripening with PGE2 controlled-release vaginal pessary: Pessary may have higher risk of uterine tachysystole and hypertonus compared to vaginal gel. Use as per manufacturer's instructions.</i>		
<i>For cervical ripening with PGE1 analogue (misoprostol): Vaginal administration may have higher risk of adverse outcomes compared to oral administration. If using misoprostol, low-dose (25 micrograms) two-hourly in oral solution is recommended. See Appendix E for suggested protocols.</i>		
<i>Consider using balloon catheter for cervical ripening where induction of labour is indicated in setting of previous caesarean section.</i>		

Evidenzbasis

- Vergleich vaginales Misoprostol vs. vaginales PGE2: 1 Cochrane Review (Hofmeyr 2010)
- Vergleich orales Misoprostol vs. vaginales Misoprostol bzw. orales Misoprostol vs. vaginales PGE2: 1 Cochrane Review (Alfirevic 2014)
- Einsatz Prostaglandine zur Geburtseinleitung: 1 systematische Übersichtsarbeit mit Netzwerkmetaanalyse (Alfirevic 2015)
- Vergleich mechanische Methoden (Ballonkatheter) vs. Prostaglandine: 1 Cochrane Review (Jozwiak 2012); 2 RCT (Eikelder 2016, Mundle 2017)
- Methoden zur Geburtseinleitung bei Frauen mit vorherigem Kaiserschnitt: 1 Cochrane Review (West 2017, vgl. [11])

Methods of induction of labour

Induction of labour methods

Practice Points
<i>To start induction of labour once cervix is favourable, consider offering the combination of artificial rupture of membranes and intravenous oxytocin infusion, to increase chance of vaginal birth within 24 hours.</i>
<i>The timing and order of performing artificial rupture of membranes and starting intravenous oxytocin infusion to be individualised and negotiated between the woman, her Lead Maternity Carer, the hospital midwife and the obstetrician.</i>
<i>Offer either low- or high-dose oxytocin protocol, as both methods are comparable to achieve vaginal birth in 24 hours, and risk for caesarean section.</i>
<i>Usual time interval to increase dose of oxytocin is approximately 20 minutes.</i>

Evidenzbasis:

- Vergleich Amniotomie in Kombination mit Oxytocin vs. Plazebo oder andere Methoden:
1 Cochrane Review (Howarth 2001)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)
am 19.01.2021**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Labor, Induced] explode all trees
2	(labo*r* NEAR/3 induc*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.01.2021

#	Suchfrage
1	Labor, Induced[mh]
2	(labor[tiab] OR labors[tiab] OR laboring[tiab] OR labour[tiab] OR labours[tiab] OR labouring[tiab]) AND induc*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR

#	Suchfrage
	Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	((#4) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.01.2021

#	Suchfrage
1	Labor, Induced[mh]
2	(labor[tiab] OR labors[tiab] OR laboring[tiab] OR labour[tiab] OR labours[tiab] OR labouring[tiab]) AND induc*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **De Vaan MDT, ten Eikelder MLG, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KWM, et al.** Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(10):Cd001233. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001233.pub3>.
2. **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).** Geburtseinleitung [online]. AWMF-Registernummer 015-088. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 20.01.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-088l_S2k_Geburtseinleitung_2020-12.pdf.
3. **Finucane EM, Murphy DJ, Biesty LM, Gyte GML, Cotter AM, Ryan EM, et al.** Membrane sweeping for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(2):Cd000451. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000451.pub3>.
4. **Kemper JI, Li W, Goni S, Flanagan M, Weeks A, Alfirevic Z, et al.** Foley catheter vs oral misoprostol for the induction of labor: an individual participant data meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2020 [Epub ahead of print].
5. **Liu YR, Pu CX, Wang XY, Wang XY.** Double-balloon catheter versus dinoprostone insert for labour induction: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2019;299(1):7-12.
6. **Multidisciplinary Clinical Guidelines Panel.** Induction of labour in Aotearoa New Zealand: a clinical practice guideline [online]. Auckland (NZL): University of Auckland; 2019. [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://mhsfaculty.auckland.ac.nz/inductionNZ/inductionNZ.pdf>.
7. **Ornat L, Alonso-Ventura V, Bueno-Notivol J, Chedraui P, Pérez-López FR.** Misoprostol combined with cervical single or double balloon catheters versus misoprostol alone for labor induction of singleton pregnancies: a meta-analysis of randomized trials. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33(20):3453-3468.
8. **Padayachee L, Kale M, Mannerfeldt J, Metcalfe A.** Oral misoprostol for induction of labour in term PROM: a systematic review. J Obstet Gynaecol Can 2020;42(12):1525-1531.
9. **Smith CA, Armour M, Dahlen HG.** Acupuncture or acupressure for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(10):Cd002962. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002962.pub4>.
10. **Ten Eikelder ML, Mast K, van der Velden A, Bloemenkamp KW, Mol BW.** Induction of labor using a foley catheter or misoprostol: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol Surv 2016;71(10):620-630.
11. **West HM, Jozwiak M, Dodd JM.** Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(6):Cd009792. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009792.pub3>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2021-B-007

Kontaktadressen

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Wird zur Geburtseinleitung angewendet.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der „Geburtseinleitung“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Behandlungsstandard wird von der AWMF-Leitlinie Geburtseinleitung (Registernummer 015-088) vorgegeben. In Deutschland werden 20-25 % aller Geburten eingeleitet. Eine Geburtseinleitung wird aufgrund verschiedener medizinischer Indikationen oder auch auf Wunsch durchgeführt. Es stehen dabei verschiedene mechanische (z. B. Amniotomie, Eipollösung, Ballonkatheter) und medikamentöse Verfahren (z. B. Oxytocin, Prostaglandine) zur Verfügung. Naturheilkundliche Verfahren werden zwar von vielen Schwangeren gewünscht, es liegen jedoch keine ausreichenden Evidenzen vor, um spezifische Empfehlungen abzugeben.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Geburtseinleitung“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Es gibt verschiedene Kriterien, die bei der Entscheidung für eine Behandlung respektive einer speziellen Einleitungsmethode berücksichtigt werden müssen. Verschiedene Faktoren beeinflussen den Erfolg einer Geburtseinleitung günstig oder ungünstig. Zu den Faktoren, die eine Geburtseinleitung günstig beeinflussen, gehören ein reifer Zervixbefund, eine Vaginalgeburt in der Anamnese und ein vorzeitiger Blasensprung. Vor allem die Zervixreife, die klinisch beurteilt und anhand des Bishop Score wiedergegeben wird, ist eine der wichtigsten Prädiktoren für eine erfolgreiche Geburtseinleitung und sollte daher erhoben und dokumentiert werden. Zu den ungünstigen Faktoren einer Geburtseinleitung gehören dementsprechend ein niedriger Bishop Score, Nulliparität, ein hoher Body Mass Index, ein vorangegangener Kaiserschnitt und ein niedriges Gestationsalter.

Im Fall einer unreifen Zervix sind mechanische Methoden wie die Ballonkatheter und Prostaglandine zu favorisieren, da diese nicht nur zu einer Weheninduktion, sondern auch zu einer Zervixreifung führen. Bei einer reifen Zervix kann dahingegen auch eine Einleitung mit Oxytocin, einem Wehenmittel, erfolgen. Nach vorherigem Kaiserschnitt soll andererseits unabhängig von der Zervixreife auf die Geburtseinleitung mit dem synthetischen Prostaglandin-E1-Analogon Misoprostol verzichtet werden.

Literatur:

- Induction of labour. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF Registry No. 015-088, December 2020). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-088.html>
- Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(3):573-84.