

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Misoprostol (Angusta<sup>®</sup>)*

Norgine GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CS	<i>Caesarean section</i>
FHR	<i>Fetal Heart Rate</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HELLP-Syndrom	<i>Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets-Syndrom</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten <i>German Modification</i>
KI	Konfidenzintervall
LAS	<i>Labour Agency Scale</i>
mBS	<i>Modified Bishop-Score</i>
MW	Mittelwert
NB	Nicht berechnet
OR	<i>Odds Ratio</i>
(E)PAR	<i>(European) Public Assessment Report</i>
PDA	Periduralanästhesie
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartile
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	<i>Standard Deviation</i>
SGA-Fötus	<i>Small for Gestational Age-Fötus</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SSW	Schwangerschaftswoche
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Norgine GmbH
<b>Anschrift:</b>	Im Westpark 14 35435 Wettenberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Norgine B. V.
<b>Anschrift:</b>	Antonio Vivaldistraat 150 1083 HP Amsterdam Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Misoprostol
<b>Handelsname:</b>	Angusta®
<b>ATC-Code:</b>	G02AD06
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	23415
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	16795817
<b>ICD-10-GM-Code</b>	O12.1, O12.2, O13, O14, O14.1, O14.2, O14.9, O15.0, O15.9, O16, O24.0, O24.1, O24.2, O24.3, O24.4, O24.9, O26.60, O33.5, O36.5, O36.6, O40, O41.0, O41.1, O42.11, O42.12, O48, O62.0, O62.2, O75.5, O75.6, O75.9
<b>Alpha-ID</b>	I28865, I96661, I87221, I7778, I7779, I7780, I108408, I7782, I65416, I92484, I99178, I99179, I101167, I7860, I7864, I7854, I115959, I7973, I20168, I8077, I20263, I19727, I8086, I30917, I30918, I8127, I69253, I24179, I8294, I8297, I23394
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten <i>German Modification</i>	



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Angusta <sup>®</sup> wird zur Geburtseinleitung angewendet.	14. September 2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Orales Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	Dinoproston
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 25. März 2021 fand unter der Vorgangsnummer 2021-B-007 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Dabei wurde für schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix **Dinoproston** als zVT bestimmt.

In der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch erläutert der G-BA weiterhin, dass schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Geburtseinleitung mit Misoprostol in Frage kommen. Dementsprechend erfolgt keine gesonderte Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Population.

In Deutschland sind insgesamt vier zugelassene Dinoproston-haltige Präparate verfügbar: Prepidil<sup>®</sup> Gel, Propess<sup>®</sup>, Minprostin<sup>®</sup> E2 Vaginalgel und Minprostin<sup>®</sup> E2 Vaginaltabletten. Davon kommen aus Sicht von Norgine Prepidil<sup>®</sup> und Propess<sup>®</sup> als zVT in Frage, da diese gemäß

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abschnitt 4.1 ihrer Fachinformation regelhaft bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix angewendet werden, während Minprostin® E2 Vaginalgel und Vaginaltabletten zur Geburtseinleitung bei „ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri“ zugelassen sind und somit das für Misoprostol (Angusta®) relevante Anwendungsgebiet der indizierten Geburtseinleitung bei unreifer Zervix nicht abdecken.

Im Beratungsgespräch wies der G-BA weiterhin darauf hin, dass aufgrund der vorhandenen Evidenz zur Wirksamkeit mechanischer Methoden, diese als zusätzliche Maßnahmen während der Geburtseinleitung simultan oder sequentiell in beiden Studienarmen angewendet werden können.

Die vom G-BA festgelegte zVT Dinoproston wird im vorliegenden Dossier umgesetzt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Für die formale Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score <7) ab der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) wurde die publizierte Studie Young et al. (2020) herangezogen.

Bei der Studie Young et al. (2020) handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Studie im Paralleldesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung im Vergleich zu vaginalem Misoprostol und Dinoproston. Im vorliegenden Dossier wurde der für die Beantwortung der Fragestellung relevante Vergleich von oralem Misoprostol vs. Dinoproston dargestellt und diskutiert.

Die Studie Young et al. (2020) weist endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft auf. Es wurden die in der Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Somit liegen insgesamt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen.

Insgesamt handelt es sich bei der Studie Young et al. (2020) um eine Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit, weshalb bei Vorliegen statistischer Signifikanz jeweils ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von oralem Misoprostol sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoproston Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
<b>Mortalität<sup>b</sup></b>	
Todesfälle Mutter und Kind	NB
<b>Morbidität</b>	
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (parametrische Auswertung<sup>c</sup>)</b>	
Einleitung-Geburt-Intervall	MW [min] (SD): 1.356 (1.033) vs. 1.208 (613) HR: NB
Zeit bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes	MW [min] (SD): 1.261 (1.014) vs. 1.123 (598) HR: NB
Dauer der 1. Geburtsphase	MW [min] (SD): 402 (331) vs. 372 (272) HR: NB
Dauer der 2. Geburtsphase	MW [min] (SD): 94 (94) vs. 85 (83) HR: NB
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (nicht-parametrische Auswertung<sup>d</sup>)</b>	
Einleitung-Geburt-Intervall	Median [min] (Q1-3): 1571 (883-CS) vs. 1451,5 (915-CS) HR: NB
Anteil der vaginalen Geburten <72 Stunden	65,3 % vs. 72,7 % OR: 0,707 [0,445; 1,123] 0,1412 RR: 0,898 [0,778; 1,037] 0,1426 RD: -0,0740 [-0,172; 0,024] 0,1396
Anteil der vaginalen Geburten <48 Stunden	64,1 % vs. 70,9 % OR: 0,731 [0,463; 1,154] 0,1781 RR: 0,903 [0,779; 1,048] 0,1795 RD: -0,069 [-0,168; 0,031] 0,1767
Anteil der vaginalen Geburten <24 Stunden	44,9 % vs. 47,7 % OR: 0,895 [0,584; 1,372] 0,6099 RR: 0,942 [0,749; 1,185] 0,6102 RD: -0,028 [-0,134; 0,079] 0,6097
Anteil der vaginalen Geburten <12 Stunden	13,8 % vs. 15,1 % OR: 0,897 [0,489; 1,645] 0,7251 RR: 0,911 [0,542; 1,531] 0,7252 RD: -0,013 [-0,088; 0,061] 0,7248
<b>Geburtsmethode</b>	
Vaginale Geburt	67,1 % vs. 72,7 % OR: 0,766 [0,481; 1,220] 0,2608 RR: 0,923 [0,802; 1,062] 0,2620 RD: -0,056 [-0,154; 0,042] 0,2598
Kaiserschnitt	32,9 % vs. 27,3 % OR: 1,306 [0,820; 2,080] 0,2608 RR: 1,205 [0,870; 1,670] 0,2616 RD: 0,056 [-0,042; 0,154] 0,2598

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoprostol Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
<i>Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln</i>	
Einsatz von Oxytocin	70,0% vs. 65,7% OR: 1,221 [0,774; 1,924] 0,3906 RR: 1,066 [0,921; 1,235] 0,3901 RD: 0,044 [-0,056; 0,143] 0,3892
Einsatz einer PDA	53,9% vs. 58,7% OR: 0,822 [0,535; 1,263] 0,3703 RR: 0,918 [0,760; 1,108] 0,3712 RD: -0,048 [-0,154; 0,057] 0,3697
Kein Einsatz von Schmerzmitteln	7,2% vs. 7,6% OR: 0,947 [0,419; 2,140] 0,8956 RR: 0,951 [0,447; 2,023] 0,8956 RD: -0,004 [-0,059; 0,052] 0,8956
<i>Perineales Trauma</i>	
Episiotomie	18,0% vs. 15,7% OR: 1,176 [0,665; 2,079] 0,5772 RR: 1,144 [0,712; 1,839] 0,5774 RD: 0,023 [-0,057; 0,102] 0,5771
Dammriss (3. oder 4. Grad)	3,0% vs. 1,7% OR: 1,739 [0,409; 7,394] 0,4539 RR: 1,717 [0,417; 7,069] 0,4543 RD: 0,013 [-0,020; 0,045] 0,4498
Intaktes Perineum	47,3% vs. 36,1% OR: 1,593 [1,031; 2,461] <b>0,0359</b> RR: 1,312 [1,017; 1,694] <b>0,0370</b> RD: 0,113 [0,008; 0,217] <b>0,0344</b>
<i>Fetaler Distress</i>	
Fetalblutanalyse	7,2% vs. 8,1% OR: 0,874 [0,392; 1,949] 0,7416 RR: 0,883 [0,421; 1,852] 0,7416 RD: -0,010 [-0,066; 0,047] 0,7412
Mekonium im Fruchtwasser	22,2% vs. 26,2% OR: 0,803 [0,488; 1,323] 0,3895 RR: 0,847 [0,580; 1,237] 0,3903 RD: -0,040 [-0,131; 0,051] 0,3881
Mekoniumaspirationssyndrom	0,02% vs. 0,02% OR: 0,768 [0,169; 3,486] 0,7326 RR: 0,773 [0,176; 3,399] 0,7327 RD: -0,005 [-0,036; 0,025] 0,7314
<i>Neonataler Outcome</i>	
<i>Apgar-Score</i>	
Apgar-Score <sup>1min</sup>	Median (Q1-3): 9 (8-9) vs. 9 (8-9) p-Wert: NB
Apgar-Score <sup>5min</sup>	Median (Q1-3): 9 (9-10) vs. 9 (9-10) p-Wert: NB

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoprostol Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
<b>Apgar-Score &lt; 7</b>	
Apgar-Score <sup>1min</sup>	16,2% vs. 14,0% OR: 1,189 [0,655; 2,159] 0,5689 RR: 1,159 [0,698; 1,924] 0,5691 RD: 0,022 [-0,054; 0,098] 0,5688
Apgar-Score <sup>5min</sup>	2,4% vs. 1,2% OR: 2,086 [0,377; 11,544] 0,3997 RR: 2,060 [0,382; 11,096] 0,4003 RD: 0,012 [-0,016; 0,041] 0,3915
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
LAS-Score	MW (SD): 99,7 (18,2) vs. 103,5 (15,8) SMD (Hedges' g) [95 % KI] p-Wert: -0,223 [-0,457; 0,0110]; 0,0617
Wahl derselben Einleitungsmethode bei nächster Geburt	77,2% vs. 73,4% OR: 1,231 [0,717; 2,114] 0,4509 RR: 1,053 [0,921; 1,203] 0,4518 RD: 0,039 [-0,062; 0,139] 0,4506
<b>Nebenwirkungen</b>	
<b>UE von besonderem Interesse</b>	
Übelkeit	9,6% vs. 11,6% OR: 0,805 [0,402; 1,613] 0,5414 RR: 0,824 [0,442; 1,535] 0,5417 RD: -0,021 [-0,086; 0,045] 0,5401
Erbrechen	17,4% vs. 21,5% OR: 0,767 [0,446; 1,317] 0,3358 RR: 0,807 [0,522; 1,250] 0,3369 RD: -0,042 [-0,126; 0,043] 0,3339
Diarrhö	0,0% vs. 2,3% OR: 0,112 [0,006; 2,092] 0,1426 RR: 0,114 [0,006; 2,109] 0,1448 RD: -0,023 [-0,048; 0,002] 0,0695
Tachysystolie <sup>e</sup>	21,7% vs. 23,4% OR: 0,907 [0,544; 1,512] 0,7077 RR: 0,927 [0,623; 1,378] 0,7078 RD: -0,017 [-0,106; 0,072] 0,7075
Hyperstimulation des Uterus <sup>f</sup>	4,8% vs. 7,0% OR: 0,671 [0,267; 1,685] 0,3957 RR: 0,687 [0,288; 1,637] 0,3964 RD: -0,022 [-0,072; 0,028] 0,3913

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoprostol Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede ( $p < 0,05$ ) sind <b>fett</b> hervorgehoben. a: Effektschätzer wurden <i>post-hoc</i> berechnet. b: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. c: Die parametrische Analyse schließt lediglich Vaginalgeburten ein, Geburten per Kaiserschnitte sind zensierte Ereignisse. d: Die nicht-parametrische Analyse schließt Kaiserschnitte in die Auswertung aller Vaginalgeburten ein, indem der Kaiserschnitt im Rang hinter dem längsten Einleitung-Geburt-Intervall steht. e: Uterine Tachysystolie ist definiert als mehr als 5 Kontraktionen $> 50$ mmHg innerhalb von 10 Minuten in zwei aufeinanderfolgenden 10-minütigen Intervallen. f: Uterine Hyperstimulation ist definiert als uterine Tachysystolie mit pathologisch auffälliger FHR-Messung. CS: <i>caesarean section</i> (Kaiserschnitt); FHR: <i>fetal heart rate</i> (Fetale Herzfrequenz); HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; LAS: <i>Labour Agency Scale</i> ; min: Minute; MW: Mittelwert; NB: Nicht berechnet; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PDA: Periduralanästhesie; Q: Quartile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SMD: <i>standardized mean difference</i> (standardisierte Mittelwertdifferenz); UE: unerwünschtes Ereignis	

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Orales Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zur formalen Ableitung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zVT entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wurden im ersten Schritt die publizierten Ergebnisse der Studie Young et al. (2020) herangezogen (siehe Tabelle 1-7).



Die Ergebnisse der direkt vergleichenden RCT Young et al. (2020) zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung gegenüber der zVT Dinoproston. Entsprechend dem Vorgehen des G-BA ergibt sich formal weder ein größerer noch ein geringerer Zusatznutzen für Misoprostol gegenüber der zVT.

Bei Misoprostol handelt es sich um einen Wirkstoff, dessen Wirkung und Nutzen der medizinischen Wissenschaft seit Jahrzehnten bekannt sind und dessen Einsatz im geburtshilflichen Alltag etabliert ist. Entsprechend hat die Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung Eingang in die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie sowie weitere internationale Leitlinien gefunden. Im zweiten Schritt wird daher der Zusatznutzen von Misoprostol im Kontext der klinischen Praxis diskutiert und eingeordnet.

Für die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung liegt umfassende klinische Evidenz vor, auf die Ärztinnen und Ärzte sowie Geburtshelfer/innen zurückgreifen können und auf deren Grundlage die Zulassung von Augusta<sup>®</sup> erfolgte. Obwohl diese Daten die formalen Anforderungen des G-BA an einen Vergleich von oralem Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston nicht erfüllen, zeigen sie einen Zusatznutzen von Misoprostol.

### ***Sichere Geburtseinleitung mit oralem Misoprostol***

Im Rahmen des für die Zulassung von Augusta<sup>®</sup> relevanten Cochrane-Reviews „*Oral Misoprostol for induction of labour*“ aus dem Jahr 2014 wurde gezeigt, dass die Anwendung von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung im Vergleich zu Dinoproston zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Kaiserschnitttrate führte (RR [95 % KI]: 0,88 [0,78; 0,99]; 11 eingeschlossene Studien; 3.592 schwangere Frauen). Die überarbeitete, aktuell verfügbare Version des Reviews aus dem Jahr 2018 konnte einen numerischen Vorteil von oralem Misoprostol gegenüber Dinoproston feststellen (RR [95 % KI]: 0,92 [0,81; 1,04]; 10 Studien; 3.240 schwangere Frauen).

Aufgrund der eindeutigen Empfehlung aktueller Leitlinien und der WHO zum Einsatz von niedrigdosiertem oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung wurde orales Misoprostol in der geburtshilflichen Praxis kontinuierlich in diesem Kontext eingesetzt. Dadurch wurden zusätzliche Daten generiert, die in einer aktuellen Neuauflage des Cochrane-Reviews analysiert wurden. Dieser Review untersucht nun ausschließlich die Wirksamkeit und Sicherheit von niedrigdosiertem oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung und liefert mitunter Evidenz für den in Deutschland zugelassenen Einsatz von Misoprostol in Konzentrationen von 25 µg (alle 2 Stunden) und 50µg (alle 4 Stunden), die in Form von Augusta<sup>®</sup> verfügbar sind. Der Review umfasst 61 Studien mit insgesamt 20.026 schwangeren Frauen und schließt auch die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant identifizierte RCT Young et al. (2020) ein.

Im Vergleich zur Geburtseinleitung mit Dinoproston resultiert die Geburtseinleitung mit niedrigdosiertem oralem Misoprostol in einer höheren Rate an vaginalen Geburten, da die Kaiserschnitttrate unter der Verwendung von oralem Misoprostol signifikant gesenkt wird (RR [95 % KI]: 0,84 [0,78; 0,90]; 13 Studien, 9.676 schwangere Frauen). Dieser Vorteil von oralem Misoprostol gegenüber Dinoproston geht mit einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

einher und bestätigt somit erneut die Sicherheit von niedrigdosiertem oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung.

Zudem wurden bei Geburten nach Einleitung mit niedrigdosiertem oralem Misoprostol seltener uterine Hyperstimulationen mit pathologischen Änderungen der fetalen Herzfrequenz beobachtet als unter Dinoproston (RR [95 % KI]: 0,49 [0,40; 0,59]; 11 Studien, 9.084 schwangere Frauen). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des kürzlich durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichten Rote-Hand-Briefs zu den in Deutschland verfügbaren Dinoproston-haltigen Arzneimitteln Minprostin<sup>®</sup>, Prepidil<sup>®</sup> und Propess<sup>®</sup> hervorzuheben. Grund für den Rote-Hand-Brief sind vermehrte Fallberichte von uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur sowie fetalem/neonatalem Tod, die zu Sicherheitsbedenken bezüglich der Anwendung Dinoproston-haltiger Arzneimittel zur Geburtseinleitung führten. Mit Misoprostol (Angusta<sup>®</sup>) steht dagegen eine Therapieoption zur Geburtseinleitung ohne die mit Dinoproston beobachteten Nebenwirkungen zur Verfügung.

Ferner wirkt Misoprostol nicht bronchokonstriktorisch und vasodilatativ und ermöglicht somit im Gegensatz zu Dinoproston auch eine wirksame und sichere Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit Asthma.

***Gesenktes Infektionsrisiko und höhere Zufriedenheit durch orale Applikation***

Die orale Applikation von Misoprostol geht im Vergleich zu vaginalem Dinoproston mit erheblichen Vorteilen für die Geburtseinleitung einher. Orales Misoprostol wird schnell und nahezu vollständig gastrointestinal absorbiert, wodurch eine korrekte und sichere Dosierung ermöglicht wird, die bei Vaginaltabletten nicht gegeben ist, da diese variabel und zum Teil unvollständig resorbiert werden. Zudem wird die orale Applikation von schwangeren Frauen deutlich bevorzugt, da die Mobilität der Schwangeren weniger eingeschränkt wird und weniger vaginale Untersuchungen nötig sind, wodurch die Intimität der schwangeren Frau gewahrt bleibt, was wiederum zu einem positiven Geburtserlebnis beiträgt.

Gleichzeitig wird dadurch das Infektionsrisiko gesenkt, das bei jeder vaginalen Untersuchung besteht. Insbesondere schwangere Frauen, deren Indikation zur Geburtseinleitung ein vorzeitiger Blasensprung war, profitieren von der Anwendung von oralem Misoprostol im Vergleich zu Dinoproston, da hier das Infektionsrisiko mit zunehmender Anzahl an vaginalen Untersuchungen steigt.

***Angusta<sup>®</sup> als zugelassene Therapieoption zur Beendigung der off-label Anwendung von Cytotec<sup>®</sup>***

Die Zulassung von Angusta<sup>®</sup> mit einer Wirkstoffkonzentration von 25 µg Misoprostol pro Tablette ermöglicht eine sichere Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung und löst somit das Problem der Aufbereitung von Cytotec<sup>®</sup>-Tabletten und des damit verbundenen Risikos der uterinen Überstimulation durch fehlerhafte Dosierung aufgrund von ungenauer Wirkstoffstabilität und -konzentration, wenn Cytotec<sup>®</sup>-Tabletten eigenzubereitet, d.h. geteilt oder in Lösung gebracht, werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Mit der Zulassung von Angusta<sup>®</sup> und der Einführung in den deutschen Markt wurde eine Versorgungslücke geschlossen. Mit Angusta<sup>®</sup> steht Ärztinnen und Ärzten sowie Geburtshelfer/innen ein zugelassenes, oral anzuwendendes, niedrigdosiertes Misoprostol-haltiges Medikament zur Verfügung, das die sichere Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung ermöglicht und entsprechend in den aktuellen Leitlinien, einschließlich der deutschen S2k-Leitlinie, sowie von Fachexpertinnen und Fachexperten übereinstimmend empfohlen wird.

**Fazit zum Zusatznutzen**

Unter Berücksichtigung sowohl der langjährigen Erfahrungen zur Wirksamkeit von Misoprostol in der Geburtseinleitung als auch des hohen therapeutischen Bedarfs nach einem zugelassenen, oral verfügbaren Misoprostol-Präparat, der durch die Einführung von Angusta<sup>®</sup> gedeckt wird, ergibt sich aus Sicht von Norgine ein Zusatznutzen für Misoprostol (Angusta<sup>®</sup>), dessen Ausmaß nach den Kriterien der Nutzenbewertung **nicht quantifizierbar** ist.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Geburtseinleitung gehört zu den häufigsten Interventionen in der Geburtshilfe und beschreibt das artifizielle Herbeiführen geburtswirksamer Kontraktionen des Myometriums. Das primäre Ziel der Geburtseinleitung ist es, eine sichere vaginale Geburt mit einem besseren perinatalen Ergebnis für Mutter und Kind im Vergleich zu einem exspektativen Management zu ermöglichen.

Die Indikationen zur Geburtseinleitung sind in der Regel medizinisch begründet und stellen häufig Situationen dar, in denen das maternale und fetale Risiko einer fortbestehenden Schwangerschaft das der zeitnahen Geburt übersteigt.

Zu den häufigsten Indikationen für eine Geburtseinleitung gehören die Terminüberschreitung und Übertragung, ein (früher) vorzeitiger Blasensprung, insulinpflichtiger Gestationsdiabetes, abnorme Fruchtwassermenge, ein SGA-Fötus (SGA – *small for gestational age*) oder intrauterine Wachstumsrestriktion, intrahepatische Schwangerschaftscholestase, hypertensive Erkrankungen im Rahmen der Schwangerschaft und der Verdacht auf (nicht-diabetogene) Makrosomie.

Die Zielpopulation von Angusta<sup>®</sup> ergibt sich aus der Fachinformation sowie dem biologischen Wirkmechanismus des in Angusta<sup>®</sup> enthaltenen Wirkstoffs Misoprostol. Misoprostol zielt auf die Zervixreifung ab und weist zusätzlich uterotonische Aktivität auf, weshalb Angusta<sup>®</sup> regelhaft bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix zur Geburtseinleitung angewendet wird. Entsprechend empfiehlt die Fachinformation von Angusta<sup>®</sup> eine Anwendung ab der 37. SSW nur in schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung mit unreifer Zervix und einem Bishop-Score < 7.

Eine Schwangerschaftseinleitung ist eine Intervention in der Geburtshilfe und damit weder nach dem allgemeinen noch nach dem medizinisch-fachlichen Verständnis eine Krankheit. Das Arzneimittel Angusta<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Misoprostol unterstützt lediglich den natürlichen Geburtsvorgang.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem handelt es sich bei Misoprostol um einen bekannten Wirkstoff, dessen Wirkung und Nutzen der medizinischen Wissenschaft seit Jahrzehnten bekannt sind und dessen Einsatz im geburtshilflichen Alltag etabliert ist.

Aus Sicht von Norgine kann deshalb eine Nutzenbewertung für Misoprostol (Angusta®) nicht veranlasst werden, da Leistungsansprüche schwangerer Frauen sich im 3. Kap. 3. Abschnitt, §§ 24c ff. SGB V (Leistungen bei Schwangerschaft und Mutterschutz), und nicht im 3. Kap 5. Abschnitt des SGB V (Leistungen bei Krankheit) finden. Das Verfahren der Nutzenbewertung jedoch ist im 3. Kap. 5. Abschnitt des SGB V geregelt (Leistungen bei Krankheit) und wird gemäß § 35a SGB V für Arzneimittel zur Behandlung einer Krankheit mit neuen (Absatz 1) oder bekannten Wirkstoffen (Absatz 6) durchgeführt.

Die Erstellung und Einreichung des vorliegenden Dossiers erfolgen daher vorbehaltlich.

Da es sich bei der Geburtseinleitung nicht um die Behandlung einer Krankheit handelt, wird im vorliegenden Dossier die Geburtseinleitung als geburtshilfliche Leistung im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung behandelt. Dementsprechend werden überall dort wo die Dossier-vorlage von „Patient/innen“ spricht, schwangere Frauen mit Patient/innen gleichgesetzt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das Ziel der Geburtseinleitung ist es, eine sichere vaginale Geburt zu ermöglichen, die aufgrund bestehender Komplikationen auf natürlichem Wege nicht möglich wäre oder ein zu großes Risiko für Mutter und Kind darstellt. Bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung und unreifer Zervix (Bishop-Score <7) muss bei der Geburtseinleitung zudem initial die Zervixreifung induziert werden.

Die Einleitungsmethode sollte darüber hinaus einfach in ihrer Anwendung und mit möglichst wenigen körperlichen Interventionen verbunden sein, um die Intimität der werdenden Mutter während der Geburt zu wahren und ein positives Geburtserlebnis zu ermöglichen. Die Zufriedenheit einer schwangeren Frau während der Geburt kann direkte und langfristige Folgen für ihre Gesundheit und die Beziehung zu ihrem Kind haben.

Es stehen sowohl medikamentöse als auch mechanische Optionen zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix zur Verfügung. Dinoproston, ein Prostaglandin E2 Präparat, zielt, ähnlich wie Misoprostol, auf die Zervixreifung ab, ist jedoch nicht für die orale Anwendung geeignet und hat sich im Vergleich zu Misoprostol als weniger effektiv und weniger sicher erwiesen. Der Ballonkatheter ist eine mechanische Alternative zur Geburtseinleitung mit Prostaglandinen, erfordert jedoch entsprechende Erfahrung der Geburtshelfer/innen beim Einlegen und ist vergleichsweise ineffektiv, da es seltener zur tatsächlichen Einleitung der Geburt führt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Einsatz von oralem Misoprostol in Form des *off-label* angewendeten Cytotec® zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix hat sich seit Jahrzehnten in der geburtshilflichen Praxis bewährt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Misoprostol wurden in zahlreichen klinischen und präklinischen Studien intensiv untersucht und bestätigt. Aufgrund der fehlenden Zulassung im Anwendungsgebiet und in Ermangelung einer sicheren Formulierung kam es in der Vergangenheit jedoch immer wieder zu Dosierungsungenauigkeiten und in Folge dessen zu (teils schweren) unerwünschten Nebenwirkungen und Unsicherheiten.

Es besteht daher ein erheblicher therapeutischer Bedarf für ein zugelassenes, orales Misoprostol-Präparat mit definierter Wirkstoffkonzentration.

Mit der Zulassung von Angusta® zur Geburtseinleitung wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Misoprostol in der Geburtshilfe bestätigt. Darüber hinaus wird die sichere Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung gewährleistet, da die Misoprostol-Konzentration einer Angusta®-Tablette 25 µg entspricht und somit eine genaue Dosierung ermöglicht wird.

Zusammenfassend ersetzt Angusta® die *off-label* Anwendung von Cytotec®, sodass Ärztinnen und Ärzte sowie Geburtshelfer/innen auf ein zugelassenes, niedrigdosiertes Misoprostolhaltiges Medikament zurückgreifen können, das alle Vorteile der oralen Applikation mit sich bringt und darüber hinaus eine sichere Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung ermöglicht und schließlich eine besonders wichtige Ergänzung im klinischen Alltag in der Versorgung der werdenden Mütter darstellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten <sup>b</sup> in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Orales Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	90.497 bis 106.286 schwangere Frauen

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Schwangere Frauen werden hier, um die Dossievorlage des G-BA beizubehalten, mit Patientinnen und Patienten gleichgesetzt, da es sich bei der Geburtseinleitung nicht um die Behandlung einer Krankheit handelt.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe <sup>b</sup> mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten <sup>b</sup> in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Orales Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	Schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	<b>Nicht quantifizierbar</b>	90.497 bis 106.286 schwangere Frauen

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Schwangere Frauen werden hier, um die Dossievorlage des G-BA beizubehalten, mit Patientinnen und Patienten gleichgesetzt, da es sich bei der Geburtseinleitung nicht um die Behandlung einer Krankheit handelt.

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient <sup>b</sup> in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Orales Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	14,62€ - 116,98€

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Schwangere Frauen werden hier, um die Dossievorlage des G-BA beizubehalten, mit Patientinnen und Patienten gleichgesetzt, da es sich bei der Geburtseinleitung nicht um die Behandlung einer Krankheit handelt.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient <sup>b</sup> in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Orales Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit Indikation zur	Dinoproston (Prepidil <sup>®</sup> ) Gel	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	41,07€ - 123,21€
		Dinoproston (Propess <sup>®</sup> )		94,24€



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	Vaginales Freisetzungssystem		
--	---	---------------------------------	--	--

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Schwangere Frauen werden hier, um die Dossievorlage des G-BA beizubehalten, mit Patientinnen und Patienten gleichgesetzt, da es sich bei der Geburtseinleitung nicht um die Behandlung einer Krankheit handelt.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Angusta<sup>®</sup> mit Stand Juni 2021 und dem *Public Assessment Report* (PAR) entnommen.

### Dosierung und Art der Anwendung

#### *Dosierung*

Das empfohlene Dosierungsschema für Angusta<sup>®</sup> ist 25 Mikrogramm oral verabreicht alle zwei Stunden oder 50 Mikrogramm oral verabreicht alle vier Stunden, entsprechend der Krankenhauspraxis. Die Maximaldosis beträgt 200 Mikrogramm über einen Zeitraum von 24 Stunden.

Es kann eine synergetische/additive Wirkung von Misoprostol und Oxytocin auftreten. Die Plasmakonzentrationen der Misoprostolsäure sind nach 5 Halbwertszeiten (3,75 Stunden) vernachlässigbar, siehe Abschnitt 5.2. Es wird empfohlen, nach der letzten Dosis von Angusta<sup>®</sup> 4 Stunden zu warten, bevor Oxytocin verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Aufgrund fehlender klinischer Daten wird die Anwendung von Angusta<sup>®</sup> ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score <7).

#### *Spezielle Patientengruppen*

Eine geringere Dosis und/oder verlängerte Dosierungsintervalle sollten bei schwangeren Frauen mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Angusta<sup>®</sup> bei schwangeren Frauen im Alter von unter 18 Jahren wurde in klinischen Studien nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****Art der Anwendung**

Angusta® darf nur durch ausgebildetes medizinisches Personal in einer Krankenhauseseinrichtung verabreicht werden, wo Möglichkeiten zur kontinuierlichen Überwachung von Fötus und Uterus bestehen. Vor der Anwendung des Arzneimittels ist die Zervix sorgfältig zu beurteilen.

Angusta® muss oral mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

**Gegenanzeigen**

Angusta® ist kontraindiziert:

- Wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile besteht
- Wenn die Geburt begonnen hat
- Bei Verdacht oder Nachweis von fötalen Beeinträchtigungen vor der Geburtseinleitung (z.B. nicht bestandener Non-Stress-Test oder Stress-Test, Verfärbung des Fruchtwassers durch Mekonium oder Diagnose oder Anamnese eines beunruhigenden fötalen Zustandes)
- Wenn Wehen auslösende Arzneimittel und/oder andere Wehen induzierende Substanzen gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation)
- Bei Verdacht auf oder Nachweis für eine Uterusnarbe aus früheren Uterus- oder Zervixoperationen, wie z.B. Kaiserschnitt
- Wenn eine Uterusanomalie (z.B. Uterus bicornis) vorliegt, die eine vaginale Entbindung nicht möglich macht
- Wenn nach der 24. Schwangerschaftswoche eine Placenta praevia oder eine ungeklärte Vaginalblutung auftritt
- Wenn eine fötale Lageanomalie auftritt, die eine vaginale Entbindung kontraindiziert
- Bei schwangeren Frauen mit Nierenversagen (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Angusta® sollte nur durch ausgebildetes medizinisches Fachpersonal in einer Krankenhauseseinrichtung verabreicht werden, wo Möglichkeiten zur kontinuierlichen Überwachung von Fötus und Uterus bestehen. Vor der Anwendung des Arzneimittels ist die Zervix sorgfältig zu beurteilen.

Angusta® kann eine übermäßige Stimulation des Uterus verursachen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn die Uteruskontraktionen verlängert oder übermäßig sind, oder wenn ein klinisches Risiko für die Mutter oder das Baby besteht, darf Angusta<sup>®</sup> nicht zusätzlich verabreicht werden. Wenn übermäßige Uteruskontraktionen weiter bestehen, muss eine Behandlung nach den lokalen Richtlinien begonnen werden.

Bei Frauen mit Präeklampsie muss ein Nachweis oder ein Verdacht auf eine fötale Beeinträchtigung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zu Misoprostol bei schwangeren Frauen mit schwerer Präeklampsie vor, gekennzeichnet durch hämolytische Anämie, erhöhte Leberenzymwerte, verringerte Anzahl an Thrombozyten (HELLP Syndrom), andere Endorganerkrankungen oder Zentralnervensystem (ZNS)-Befunde (außer leichten Kopfschmerzen).

Eine Chorioamnionitis kann eine schnelle Entbindung notwendig machen. Entscheidungen über eine Behandlung mit Antibiotika, eine Geburtseinleitung oder einen Kaiserschnitt liegt im Ermessen des zuständigen Arztes.

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten mit Misoprostol bei Frauen vor, deren Blasensprung mehr als 48 Stunden vor Verabreichung von Misoprostol stattfand.

Es können synergistische/additive Wirkungen von Misoprostol und Oxytocin auftreten. Eine gleichzeitige Verabreichung von Oxytocin ist kontraindiziert. Siehe Abschnitt 4.3. Angusta<sup>®</sup> wird nach 4 Stunden ausgeschieden. Siehe Abschnitt 5.2. Es wird empfohlen, nach der letzten Dosisgabe von Angusta<sup>®</sup> 4 Stunden zu warten, bevor Oxytocin verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten mit Misoprostol bei multiplen Schwangerschaften vor. Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten mit Misoprostol bei erheblicher Multiparität vor.

Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten mit Misoprostol vor der 37. Woche der Schwangerschaft vor (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Angusta<sup>®</sup> sollte nur dann angewendet werden, wenn die Einleitung der Geburt klinisch indiziert ist.

Es liegen keine oder nur begrenzte klinische Daten mit Misoprostol bei schwangeren Frauen mit einem Bishop-Score (mBS) > 6 vor.

Ein erhöhtes Risiko von post-partum disseminierter intravasaler Koagulation wurde bei Patientinnen beschrieben, bei denen die Geburt durch jegliche physiologische oder pharmakologische Methode eingeleitet worden war.

Eine geringere Dosis und/oder verlängerte Dosierungsintervalle sollen bei Frauen mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion erwogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,874 mg Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Angusta® durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von wehenanregenden Arzneimitteln oder anderen Wehen einleitenden Substanzen ist aufgrund der Möglichkeit von stärkerer Wirkung auf den Uterus kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Schwangerschaft***

Angusta® wurde bei schwangeren Frauen  $\geq 37$  Wochen der Schwangerschaft untersucht.

Angusta® sollte nur dann vor der 37. Schwangerschaftswoche angewendet werden, wenn dies medizinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Angusta® wird für die Geburtseinleitung mit niedriger Misoprostol-Dosierung über einen kurzen Zeitraum am Ende der Schwangerschaft angewendet. Wenn das Arzneimittel in dieser Phase der Schwangerschaft angewendet wird, besteht kein Risiko für fötale Fehlbildungen. Angusta® darf zu keinem anderen Zeitpunkt während der Schwangerschaft angewendet werden: Bei Schwangerschaften mit einer Misoprostol-Exposition im ersten Trimenon wurde über ein 3-fach erhöhtes Risiko für fötale Fehlbildungen (einschließlich Moebius-Syndrom, Amnionband-Syndrom und Anomalien des Zentralnervensystems) berichtet.

***Stillzeit***

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Menge an Misoprostolsäure im Colostrum oder in der Muttermilch nach der Anwendung von Angusta® zu untersuchen.

Misoprostol wurde in der Muttermilch nach oraler Gabe von Misoprostoltabletten nachgewiesen.

Pharmakokinetische Studien zeigen, dass oral verabreichtes Misoprostol (bei Dosierungen von 600 Mikrogramm und 200 Mikrogramm) in die Muttermilch übergeht, dabei steigt und sinkt der Wirkstoffspiegel sehr schnell. Die Maximalkonzentration von Misoprostolsäure in der exprimierten Muttermilch wurde innerhalb 1 Stunde nach Dosisgabe erreicht und betrug 7,6 pg/ml (% CV 37 %) nach 200 Mikrogramm bzw. 20,9 pg/ml (% CV 62 %) nach 600 Mikrogramm Einzelgabe von Misoprostol. Vernachlässigbare Mengen von Misoprostolsäure bleiben im mütterlichen Plasma nach 5 Halbwertszeiten (3,75 Stunden) und sogar geringere Konzentrationen bleiben in der Muttermilch. Mit dem Stillen kann 4 Stunden nach der letzten Dosisgabe von Angusta® begonnen werden.

***Fertilität***

Studien zur Fertilität und zur Embryoentwicklung bei Ratten haben gezeigt, dass Misoprostol Auswirkungen auf die Einnistung und Versorgung haben können. Für die zugelassene Anwendung von Angusta® in der späten Schwangerschaft wird dies als nicht relevant angesehen.

## **Überdosierung**

Es gibt keine Informationen zur Überdosierung mit Angusta®.

Im Fall eines Symptoms von Überdosierung (z.B. übermäßige Uterus-Stimulation, die länger andauernde oder übermäßige Kontraktionen verursacht), ist die Dosierung mit Angusta® zu beenden und eine Behandlung nach den lokalen Richtlinien zu beginnen. Die möglichen Folgen einer Uterus-Hyperstimulation beinhalten Störungen der fötalen Herzfrequenz und Asphyxie, in welchem Fall ein Kaiserschnitt erwogen werden sollte.

## **Bedingungen für das Inverkehrbringen**

Um die qualitätsgesicherte Anwendung von Angusta® zu gewährleisten, sind regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSUR – *Periodic Safety Update Report*) durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgesehen.

## **Informationen zum Risiko-Management-Plan**

Aus der Zusammenfassung zum Risiko-Management-Plan des *Public Assessment Report* (PAR) zu Misoprostol (Angusta®) ergeben sich folgende identifizierte und potentielle Risiken:

### ***Identifizierte Risiken:***

- Uterine Hyperstimulation
- Störungen der fötalen Herzfrequenz in Folge uteriner Hyperstimulation
- Asphyxie in Folge uteriner Hyperstimulation
- Uterusruptur

### ***Potentielle Risiken:***

- Unbeabsichtigte Überdosierung durch die schwangere Frau

Die hier genannten Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in der Fachinformation adressiert.

## **Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Es sind keine von der Fachinformation oder dem PAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.