

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

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

*Misoprostol (Angusta<sup>®</sup>)*

Norgine GmbH

**Modul 4 A**

*Geburtseinleitung*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik .....	19
4.2.1 Fragestellung .....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.2.1 Charakteristika der schwangeren Frauen .....	30
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	30
4.2.5.2.3 Relevanz für Mutter und Kind und Validität der Endpunkte .....	32
4.2.5.2.4 Erläuterungen zu verwendeten statistischen Methoden .....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen.....	46
4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	55
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	56
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	57
4.3.1.2.1.1	Beschreibung der Studie .....	62
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	67
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	68
4.3.1.3.1	Endpunkte– RCT .....	69
4.3.1.3.1.1	Mortalität .....	71
4.3.1.3.1.2	Morbidität .....	74
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zufriedenheit der schwangeren Frau .....	88
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen .....	91
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	95
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Einleitung-Geburt- Intervall .....	99
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen .....	101
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	104
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	104
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	104
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	104
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	105
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	105
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	105
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	108
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	108
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	108
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	108
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	109
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	110
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	110
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	111
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	111
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	112
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	112
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	112
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	113
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	113
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	113
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	114
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	114
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	114
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	115

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	125
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	125
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	125
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	126
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	126
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	126
4.6	Referenzliste.....	127
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>131</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>137</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>139</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>140</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>150</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>159</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung von Misoprostol (Angusta®) .....	12
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston.....	13
Tabelle 4-3: Prädefinierte Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung von Misoprostol (Angusta®) .....	21
Tabelle 4-4: Übersicht der zur Nutzenbewertung von Misoprostol herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte aus der RCT Young et al. (2020).....	31
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen RCT Young et al. (2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen aus der RCT Young et al. (2020).....	61
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen aus der RCT Young et al. 2020....	61
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus der RCT Young et al. (2020).....	67
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte aus der RCT-Studie Young et al. (2020).....	68
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität aus der RCT Young et al. (2020) .....	72
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität aus der RCT Young et al. (2020).....	72
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der RCT Young et al. (2020) .....	73
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Morbidität aus der RCT Young et al. (2020).....	74
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Kategorie Morbidität aus der RCT Young et al (2020) .....	77
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall aus der RCT Young et al. (2020).....	79
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die vaginale Geburt in definierten Zeitintervallen aus der RCT Young et al (2020).....	81

Tabelle 4-22: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall unter Ausschluss der Geburtseinleitungen die länger als 3 Tage dauerten aus der RCT Young et al. (2020).....	82
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Geburtsmethode aus der RCT Young et al. (2020) .....	83
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln aus der RCT Young et al. (2020).....	84
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt perineales Trauma aus der RCT Young et al. (2020) .....	85
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt fetaler Distress aus der RCT Young et al. (2020) .....	86
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt neonataler Outcome aus der RCT Young et al. (2020) .....	87
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	88
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zufriedenheit der schwangeren Frau aus der RCT Young et al. (2020).....	89
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zufriedenheit der schwangeren Frau aus der RCT Young et al. (2020) .....	90
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen aus der RCT Young et al. (2020) .....	91
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen aus der RCT Young et al. (2020) .....	92
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse aus der RCT Young et al. (2020).....	94
Tabelle 4-34: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der RCT Young et al. (2020) .....	97
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen aus der RCT Young et al. (2020).....	98
Tabelle 4-36: Ergebnisse der <i>a priori</i> definierten Subgruppenanalyse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall aus der RCT Young et al. (2020) (parametrische Analyse) .....	99
Tabelle 4-37: Ergebnisse der <i>a priori</i> definierten Subgruppenanalyse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall aus der RCT Young et al. (2020) (nicht-parametrische Analyse) .....	100
Tabelle 4-38: Ergebnisse der <i>a priori</i> definierten Subgruppenanalysen für Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen aus der RCT Young et al. (2020)...	101
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	105
Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	106
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	106

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	107
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	107
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	109
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	110
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	110
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	111
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	113
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston.....	116
Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	125
Tabelle 4-52 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.....	132
Tabelle 4-53 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE.....	133
Tabelle 4-54 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Cochrane Library.....	135
Tabelle 4-55 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken.....	137
Tabelle 4-56 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche) – Suche nach RCT .....	139
Tabelle 4-57 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – Suche nach RCT .....	140
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie Young <i>et al.</i> (2020) .....	151
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der RCT Young et al (2020).....	160

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. a: Für die Recherche wurden lediglich Treffer der Kategorie „Trials“ verwendet. ....	54
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Einleitung-Geburt-Intervall (parametrische Analyse) aus der RCT Young et al. (2020) [5]. ....	80
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Einleitung-Geburt-Intervall (nicht-parametrische Analyse) aus der RCT Young et al. (2020) [5]. ....	80
Abbildung 4-4 (Anhang): Flussdiagramm der Studienteilnehmerinnen der Studie Young et al. (2020). ....	158

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CS	<i>Caesarean section</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTG	<i>Cardiotocography</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FHR	<i>Fetal Heart Rate</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LAS	<i>Labour Agency Scale</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
mU	Milli-Unit
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	Nicht berechnet
OM	Orales Misoprostol
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDA	Periduralanästhesie

PT	<i>Preferred Terms nach MedDRA</i>
Q	Quartile
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	<i>Standard Deviation</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SMQs	<i>Standardized MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class nach MedDRA</i>
SSW	Schwangerschaftswoche
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VD	Vaginales Dinoproston
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von oralem Misoprostol (Angusta®) im Anwendungsgebiet Geburtseinleitung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Dinoproston zu bewerten.

Angusta® ist ein Misoprostol-haltiges Arzneimittel, das zur Geburtseinleitung zugelassen ist. Der primäre Wirkmechanismus von Misoprostol zielt auf die Zervixreifung ab, weshalb Misoprostol seit Jahrzehnten zulassungsüberschreitend (*off-label*) zur Einleitung der Geburt bei schwangeren Frauen mit entsprechender Indikation und einem unreifen Zervixbefund eingesetzt wird [1-3].

Die Zielpopulation für die vorliegende Bewertung bilden schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score <7).

Die Bewertung erfolgt gegenüber Dinoproston, der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) [4], anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Als Basis für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie Young et al. (2020) [5-8] herangezogen, die gemäß § 5 Absatz 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) der Evidenzstufe 1b entspricht.

### Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine systematische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT – *randomized controlled trial*) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Misoprostol (Angusta®) in den in der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Es wurde eine relevante Studie identifiziert, deren Ergebnisse in der Publikation Young et al. (2020) veröffentlicht wurden [5]. Diese Ergebnisse sowie ebenfalls publizierte Zusatzinformationen zur Studie [6] wurden zur formalen Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Studie Young et al. (2020) entspricht den Kriterien nach § 5 Absatz 6 AM-NutzenV für die Einordnung in Evidenzstufe 1b und stellt somit die bestmögliche Evidenz zur formalen Ableitung des Zusatznutzens von Misoprostol (Angusta®) nach den Kriterien des G-BA dar.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Studien wurden im Vorfeld definiert und sind in Tabelle 4-1 als Übersicht dargestellt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung von Misoprostol (Angusta®)

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterium</b>
<b>Zielpopulation</b>	E1	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score <7) ab der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) und ohne Uterusoperationen in der Anamnese.	A1	Die Studienpopulation entspricht nicht E1.
<b>Intervention</b>	E2	Oral appliziertes Misoprostol; 25 µg alle 2 Stunden oder 50 µg alle 4 Stunden, bis zu einer Maximaldosis von 200 µg über einen Zeitraum von 24 Stunden.	A2	Die Intervention entspricht nicht der Definition in E2.
<b>Vergleichstherapie</b>	E3	Dinoproston in den jeweils in Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß der jeweiligen Fachinformation.	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht E3.
<b>Endpunkte</b>	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) wird berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus E4 wird berichtet.
<b>Studiendesign</b>	E5	Die Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT).	A5	Die Studie ist keine RCT.
<b>Publikationstyp</b>	E6	Eine Vollpublikation, der Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern ist in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.	A6	Keine Volltextpublikation, kein Studienbericht, keine primären Studiendaten verfügbar, Studienregistereinträge ohne Ergebnisbericht, Kongressbeiträge (Poster, Abstract), Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikationen ohne zusätzliche Informationen. Nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Design und Methodik der RCT Young et al. (2020) wurden gemäß den Vorgaben des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) sowie dem CONSORT-Flussdiagramm dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch endpunktspezifisch anhand der Vorgaben in Anhang 4-F beschrieben und bewertet sowie in den entsprechenden Bewertungsbögen der Dossievorlage dokumentiert.

Die vorliegende formale Nutzenbewertung von Misoprostol (Angusta®) gegenüber der zVT Dinoproston beruht auf den publizierten Ergebnissen der Studie Young et al. (2020).

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit entsprechender Indikation und unreifer Zervix (Bishop-Score <7) gegenüber der zVT Dinoproston in den betrachteten patientenrelevanten Endpunkten ist in Tabelle 4-2 dargestellt.

Es wurden die publizierten Ergebnisse der RCT Young et al. (2020) herangezogen, um den Zusatznutzen abzuleiten. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde insgesamt als „niedrig“ eingestuft, wodurch eine hohe Aussagekraft und Ergebnissicherheit gewährleistet wird.

Tabelle 4-2: 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

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoproston Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
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
<b>Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln</b>	
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
<b>Perineales Trauma</b>	
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>
<b>Fetaler Distress</b>	
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

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoprostol Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
	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
<b>Neonataler Outcome</b>	
<b>Apgar-Score</b>	
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
<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>c</sup>	21,7 % vs. 23,4 % OR: 0,907 [0,544; 1,512] 0,7077 RR: 0,927 [0,623; 1,378] 0,7078

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoprostol Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
	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
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 Einleitungs-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	

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Misoprostol ist ein Wirkstoff, welcher der medizinischen Wissenschaft seit Jahrzehnten bekannt ist und dessen Sicherheit und Wirksamkeit zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix (Bishop-Score < 7) in zahlreichen klinischen und präklinischen Studien untersucht und bestätigt wurde.

In Anbetracht dieser breiten Erfahrung und Evidenzlage ist es aus Sicht von Norgine gerechtfertigt, neben der nach den Kriterien des G-BA relevanten Evidenz weitere Vorteile von Misoprostol in der Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

Im Rahmen des für die Zulassung von Angusta<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 Dinoprostol zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Kaiserschnittrate führte (RR [95 % KI]: 0,88 [0,78; 0,99]; 11 eingeschlossene Studien; 3.592 schwangere Frauen) [9]. Die überarbeitete, aktuell verfügbare Version des Reviews aus dem Jahr 2018 konnte einen numerischen Vorteil von oralem Misoprostol gegenüber Dinoprostol feststellen (RR [95 % KI]: 0,92 [0,81; 1,04]; 10 Studien; 3.240 schwangere Frauen) [1].

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 [3]. 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 50 µg (alle 4 Stunden), die in Form von Angusta® 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) [5] 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) [3]. Dieser Vorteil von oralem Misoprostol gegenüber Dinoproston geht mit einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil 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) [3]. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des kürzlich durch das Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichten Rote-Hand-Briefs zu den in Deutschland verfügbaren Dinoproston-haltigen Arzneimitteln Minprostin®, Prepidil® und Propess® 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 [10]. Mit Misoprostol (Angusta®) steht dagegen eine Therapieoption zur Geburtseinleitung ohne die mit Dinoproston beobachteten Nebenwirkungen zur Verfügung.

Misoprostol hat zudem im Gegensatz zu Dinoproston geringere Effekte auf Bronchien und Blutgefäße und findet dementsprechend auch eine sichere Anwendung bei schwangeren Frauen mit Asthma.

Ein weiterer Vorteil ist die orale Applikation, die eine schnelle, effektive Absorption des Wirkstoffs innerhalb weniger Minuten ermöglicht [11] und von schwangeren Frauen, verglichen mit vaginalen Anwendungen wie Dinoproston oder dem Ballonkatheter, deutlich bevorzugt wird. Insbesondere da sie die Mobilität der Schwangeren weniger eingeschränkt und vaginale Untersuchungen seltener nötig sind, wodurch die Intimität der schwangeren Frau häufiger gewahrt bleibt, was wiederum zu einem positiven Geburtserlebnis beiträgt [2, 12]. Darüber hinaus wird das Infektionsrisiko gesenkt, was in erster Linie für schwangere Frauen mit vorzeitigem Blasensprung von Bedeutung ist [1, 13].

Zusammenfassend legen diese Daten eine bessere Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Misoprostol im Vergleich zur zVT Dinoproston nahe.

Ein besonders versorgungsrelevanter Nutzen für anwendende Ärztinnen und Ärzte sowie schwangere Frauen liegt darin, dass durch die Zulassung von Angusta<sup>®</sup> die unsichere aber häufig praktizierte *off-label*-Anwendung von Cytotec<sup>®</sup> ersetzt wird. Durch die Wirkstoffkonzentration von 25 µg Misoprostol pro Tablette ermöglicht Angusta<sup>®</sup> eine sichere Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung. Das löst das Problem der Aufbereitung von Cytotec<sup>®</sup>-Tabletten und des damit verbundenen Risikos der uterinen Überstimulation durch fehlerhafte Dosierung aufgrund von Ungenauigkeiten der Stabilität und Wirkstoffkonzentration, wenn Cytotec<sup>®</sup>-Tabletten geteilt oder in Lösung gebracht werden.

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 Misoprostolhaltiges 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 [2, 14, 15].

### **Fazit zum Zusatznutzen**

Unter Berücksichtigung der langjährigen Erfahrungen zur Wirksamkeit von Misoprostol in der Geburtseinleitung und des hohen, bisher ungedeckten 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.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Angusta<sup>®</sup> ist ein Misoprostol-haltiges Arzneimittel, das zur Geburtseinleitung zugelassen ist. Der primäre Wirkmechanismus von Misoprostol zielt auf die Zervixreifung ab, weshalb Misoprostol seit Jahrzehnten routinemäßig zulassungsüberschreitend (*off-label*) zur Einleitung der Geburt bei schwangeren Frauen mit entsprechender Indikation und einem unreifen Zervixbefund eingesetzt wird [1, 2].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von oralem Misoprostol (Angusta<sup>®</sup>) im Anwendungsgebiet der Geburtseinleitung zu bewerten. Die Zielpopulation für die Bewertung bilden schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score <7). Die Bewertung erfolgt gegenüber Dinoproston, der vom G-BA festgelegten zVT [4], anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Als Basis für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien herangezogen, die gemäß § 5 Absatz 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe 1b entsprechen. Auf die Darstellung von Ergebnissen aus Studien mit niedrigerer Evidenzstufe wird verzichtet.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Um die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung zu beantworten, wurde nach klinischen Studien gesucht. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte und des Studiendesigns (siehe Tabelle 4-3).

Es wurden sämtliche Studien berücksichtigt, die alle der in Tabelle 4-3 genannten Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Studien, die ein Einschlusskriterium nur teilweise erfüllten, wurden dann eingeschlossen, wenn bei mindestens 80% der eingeschlossenen Studienteilnehmer/innen dieses Kriterium erfüllt war [16]. Auf eine Selektion anhand der Studiendauer wurde verzichtet, da es sich bei der Geburtseinleitung nicht um die Behandlung einer Krankheit, sondern um eine einmalige, auf einen kurzen Zeitraum begrenzte präventive Maßnahme im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung handelt, um möglichen negativen Folgen einer fortbestehenden Schwangerschaft vorzubeugen [2]. Folglich bedarf die Geburtseinleitung keiner langfristigen Therapie.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung von Misoprostol (Angusta®)

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterium</b>
<b>Zielpopulation</b>	E1	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score <7) ab der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) und ohne Uterusoperationen in der Anamnese.	A1	Die Studienpopulation entspricht nicht E1.
<b>Intervention</b>	E2	Oral appliziertes Misoprostol; 25 µg alle 2 Stunden oder 50 µg alle 4 Stunden, bis zu einer Maximaldosis von 200 µg über einen Zeitraum von 24 Stunden.	A2	Die Intervention entspricht nicht der Definition in E2.
<b>Vergleichstherapie</b>	E3	Dinoproston in den jeweils in Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß der jeweiligen Fachinformation.	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht E3.
<b>Endpunkte</b>	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) wird berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus E4 wird berichtet.
<b>Studiendesign</b>	E5	Die Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT).	A5	Die Studie ist kein RCT.
<b>Publikationstyp</b>	E6	Eine Vollpublikation, der Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern ist in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.	A6	Keine Volltextpublikation, kein Studienbericht, keine primären Studiendaten verfügbar, Studienregistereinträge ohne Ergebnisbericht, Kongressbeiträge (Poster, Abstract), Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikationen ohne zusätzliche Informationen. Nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.

### Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Selektionskriterien zur Patientenpopulation und zur Intervention ergeben sich aus den entsprechenden Angaben in der Fachinformation von Angusta® [17].

Die zVT für Misoprostol wurde vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 25. März 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-007) benannt [4].

Für die Zielpopulation „schwängere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix“ lautet die zVT Dinoproston. Darüber hinaus erläutert der G-BA in der finalen

Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch, dass schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für die Behandlung mit Misoprostol (Angusta®) in Frage kommen und deshalb keine gesonderte Bestimmung einer zVT für diese Teilpopulation erfolgt.

Ferner sollten bei der simultanen oder sequenziellen Anwendung mechanischer Therapieoptionen (z. B. Ballonkatheter), diese in beiden Behandlungsarmen einsetzbar sein [4].

Die in den Einschlusskriterien festgelegten patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA [4] sowie aktuellen Leitlinien im Anwendungsgebiet [2, 14, 15].

Es wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, deren Studiendesign dem eines *randomized controlled trial* (RCT) entspricht und zu denen ausreichende Informationen verfügbar waren, um eine adäquate Bewertung und Einordnung der Ergebnisse sicherzustellen. Insbesondere sollten die Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements erfüllt sein.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Für den zu bewertenden Wirkstoff Misoprostol im Anwendungsgebiet Geburtseinleitung wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT am 21.08.2021, entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien, durchgeführt. Dabei wurden die Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie die Cochrane-Datenbank (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchsucht.

Für jede Datenbank wurde eine individuelle Suchstrategie entwickelt und in Anhang 4-A dokumentiert. Für die Suche in MEDLINE und EMBASE wurde ein Suchblock nach der Intervention mit einem Suchblock nach der Indikation verknüpft. Um die Vielzahl der Treffer einzugrenzen, wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 verwendet [18]. Die Suche in der Cochrane-Datenbank wurde auf die Kategorie „*Trials*“ eingeschränkt.

Eine zeitliche und sprachliche Einschränkung der Suche wurde nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene

Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Misoprostol wurde am 21.08.2021 in den Studienregistern *Clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) durchgeführt. Die Suche erfolgte entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Für jedes Register wurde eine individuelle Suchstrategie entwickelt und in Anhang 4-B dokumentiert. Generelle Einschränkungen der Suchstrategie nach Zeit, Sprache oder Studienstatus wurden nicht vorgenommen.

Darüber hinaus wurde in den Studienergebnisdatenbanken der *European Medicines Agency* (EMA) (*EMA Clinical Data*) und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) gezielt nach den im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifizierten, relevanten Treffern gesucht, um die Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung zu überprüfen.

Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf den Internetseiten des G-BA wurde am 21.08.2021 nach der Intervention (Misoprostol) und der Indikation (Geburtseinleitung, Zervixreifung) sowie der Studiennummer (NCT03489928), der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten RCT Young et al. (2020) [5] gesucht.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Selektion relevanter Studien aus dem resultierenden Trefferpool der bibliografischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Sofern sich abweichende Beurteilungen hinsichtlich des Ein- und Ausschlusses einzelner Treffer ergaben, wurden diese abschließend im Konsens diskutiert und aufgelöst.

Die Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche erfolgte in einem sukzessiven Prozess. In einem ersten Schritt wurden sämtliche Duplikate entfernt und anschließend alle Treffer aussortiert, die keine ausreichende Information zur Beurteilung der Methodik und Ergebnisse liefern. Anschließend erfolgte ein Titel- und Abstract-Screening anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Alle Treffer, die anhand dieses Screenings nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. In einem letzten Schritt erfolgte der Ausschluss nicht relevanter Studien nach Volltext-Screening.

Die Selektion relevanter Studien aus der Recherche in Studienregistern erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Dabei wurden alle in den Studienregistern hinterlegten Informationen zur Beurteilung herangezogen.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Aussagekraft der Ergebnisse der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde anhand der Volltextpublikation sowie verfügbarer Zusatzinformationen zur Studie bewertet. Als Grundlage der Bewertung dienten die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt erfolgte anhand der systematischen Analyse der Verzerrungsaspekte der dargestellten Ergebnisse. Dabei wurde sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch anhand der folgenden Komponenten bewertet:

#### ***A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:***

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

#### ***B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:***

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Dossievorlage des G-BA wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein Ausschluss von Ergebnissen aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials fand nicht statt.

Die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine relevante RCT identifiziert [5].

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß dem CONSORT-Statement. Die aus den verfügbaren Zusatzinformationen zur Studie [6] extrahierten Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14, sowie ein CONSORT-Flow-Chart sind im Anhang 4-E dargestellt.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur*

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### **4.2.5.2.1 Charakteristika der schwangeren Frauen**

Um die Studienpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT zu beschreiben, wurden die folgenden demographischen und schwangerschaftsbezogenen Charakteristika herangezogen.

##### **Demographische Charakteristika**

- Alter
- Gewicht
- Größe

##### **Schwangerschaftsbezogene Charakteristika**

- Gestationsalter
- Gewicht der Neugeborenen
- Parität
- Bishop-Score
- Membranstatus

#### **4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte**

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. In der Regel soll in diesem Zusammenhang unter patientenrelevant verstanden werden, „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [16]. Da es sich bei der Geburtseinleitung als Teil der Schwangerschaftsbetreuung nicht um die Behandlung einer Krankheit handelt, wird der Begriff „patientenrelevant“ synonym zu „für die schwangere Frau oder den Fötus bzw. das neugeborene Kind relevant“ verwendet.

In der vorliegenden Indikation der Geburtseinleitung besteht das primäre Ziel darin, möglichen Risiken einer fortbestehenden Schwangerschaft vorzubeugen und ein besseres perinatales Ergebnis zu erzielen, als dies durch ein exspektatives Management möglich wäre [2]. Dementsprechend erscheint es sinnvoll, für die Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen, die sowohl die Schwangere als auch den Fötus bzw. das neugeborene Kind betreffen. Diese Einschätzung wird vom G-BA geteilt und wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 25. März 2021 bestätigt [4].

Die zur Nutzenbewertung von Misoprostol in der Geburtseinleitung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst und werden anschließend hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und jeweiligen Operationalisierung im Einzelnen beschrieben. Alle hier genannten patientenrelevanten Endpunkte werden von der Cochrane Library für die Bewertung der Effektivität und Sicherheit geburtseinleitender Methoden empfohlen [19].

Tabelle 4-4: Übersicht der zur Nutzenbewertung von Misoprostol herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte aus der RCT Young et al. (2020)

Endpunkt	Endpunktkategorie			
	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
<b>Die werdende Mutter betreffend</b>				
Gesamtüberleben	•			
Einleitung-Geburt-Intervall		•		
Geburtsmethode		•		
Einsatz von Oxytocin		•		
Einsatz von Schmerzmitteln		•		
Perineales Trauma		•		
Zufriedenheit der Schwangeren			•	
Unerwünschte Ereignisse (UE)				•
<b>Den Fötus bzw. das neugeborene Kind betreffend</b>				
Perinataler Kindstod	•			
Fetaler Distress		•		
Neonataler Outcome		•		
Unerwünschte Ereignisse (UE)				•

a: Der Endpunkt Mortalität wird im vorliegenden Dossier im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst.

#### 4.2.5.2.3 Relevanz für Mutter und Kind und Validität der Endpunkte

##### Mortalität

###### *Gesamtüberleben und perinataler Kindstod*

###### *Relevanz und Validität:*

Das Gesamtüberleben bzw. die Verlängerung des Überlebens stellt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA grundsätzlich einen validen, patientenrelevanten Endpunkt dar. Da es sich bei der Geburtseinleitung nicht um die Behandlung einer Krankheit, sondern um eine einmalige medizinische Intervention im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung handelt, sind Studien im Indikationsgebiet nicht darauf ausgelegt, Mortalität zu untersuchen.

###### *Operationalisierung:*

In der im vorliegenden Dossier dargestellten RCT Young et al. (2020) wurden Todesfälle im Rahmen der UE erfasst. Dabei wurden alle mütterlichen und perinatalen UE mit Todesfolge zu Beginn der Geburtseinleitung, d.h. ab der ersten Gabe der Studienmedikation, bis zur postpartalen Entlassung dokumentiert.

###### *Darstellung im Dossier:*

- Anteil der UE mit Todesfolge für die schwangere Frau oder den Fötus bzw. das neugeborene Kind

##### Morbidität

Die Geburt ist ein wesentliches Lebensereignis und kann kurz- und langfristig die Gesundheit und das Wohlbefinden der schwangeren Frau und des neugeborenen Kindes beeinflussen [20].

Das Geburtserlebnis der schwangeren Frau wirkt sich direkt auf ihr psychisches Wohlbefinden aus und wird durch Faktoren wie Zufriedenheit und Selbstbestimmtheit positiv beeinflusst [21]. Ein negatives Geburtserlebnis hingegen ist assoziiert mit emotionalem Unbehagen im Wochenbett, Problemen beim Stillen, negativen Gefühlen dem Säugling gegenüber und postpartaler Depression [22]. Parameter, die das Geburtserlebnis beeinflussen, sind demnach direkt patientenrelevant.

Wie eine schwangere Frau mit Indikation zur Geburtseinleitung die Geburt ihres Kindes empfindet, hängt von einer Reihe unterschiedlicher Parameter ab. Die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität, welche diese Parameter abbilden, werden im Folgenden näher erläutert.

###### *Einleitung-Geburt-Intervall*

###### *Relevanz und Validität:*

Die durchschnittliche Zeit, die eine schwangere Frau im Kreißsaal verbringt, kann sich sowohl positiv als auch negativ auf das Geburtserlebnis auswirken.

Die Geburt lässt sich in 3 grob definierte Geburtsphasen unterteilen, die als „1. Phase“ bzw. „Eröffnungsphase“, „2. Phase“ bzw. „Austreibungsphase“ und „3. Phase“ bzw. „Plazenta-/Nachgeburtsphase“ bezeichnet werden [23]. Beginn und Umfang der einzelnen Phasen orientieren sich an den Merkmalen Zervixlänge, Muttermundsweite und Wehentätigkeit, wobei es keine einheitliche Definition des Zeitrahmens der einzelnen Phasen gibt.

Eine zügige Geburt wird von schwangeren Frauen häufig favorisiert und entspricht ihren Erwartungen an die Geburtseinleitung, während eine sehr lange Geburt das Gefühl von Kontrollverlust, Versagensangst und Frustration hervorrufen kann, was die schwangere Frau in ihrem Wohlbefinden negativ beeinflussen und schmerzvoll sowie kräftezehrend sein kann [21, 22].

Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung sehen sich zudem einem medizinisch forcierten Einsatz des Geburtsvorgangs gegenüber. Dieser wird meist durch das Auslösen regelmäßiger, starker Wehen induziert und ist im Falle eines unreifen Zervixbefundes mit vorangehender Induktion der Zervixreifung verbunden [2]. Viele werdende Mütter empfinden diese induzierte Reaktion ihres Körpers als zusätzlichen Kontrollverlust, der sich negativ auf das Geburtserlebnis auswirken kann. Zudem erfordert die Geburtseinleitung eine regelmäßige Überwachung der fetalen Herzfrequenz und der Uteruskontraktion mittels Kardiotokographie (CTG - *Cardiotocography*), um auf mögliche Komplikationen frühzeitig reagieren zu können. Dadurch wird die schwangere Frau in ihrer Mobilität eingeschränkt und muss sich darüber hinaus regelmäßigen medizinischen Untersuchungen unterziehen, welche die Intimität des Geburtsergebnisses stören können.

Die Dauer von Einleitung-Geburt-Intervall sowie der einzelnen Geburtsphasen beeinflusst somit maßgeblich die Zufriedenheit und Gesundheit der schwangeren Frau und des Kindes und damit auch das Gesamterlebnis der Geburt sowie den postpartalen Outcome [24]. Darüber hinaus ist eine zügige Geburt bei bestimmten Indikationen, die zur Geburtseinleitung führen, wie einem vorzeitigen Blasensprung am Termin, von Vorteil, da ansonsten das Risiko für Komplikationen wie Amnioninfektionssyndrom und Endometritis steigt [25].

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT Young et al. (2020) wird ein mittlerer Unterschied von 240 Minuten im Einleitung-Geburt-Intervall als klinisch relevant erachtet. Dieser Schwellenwert wurde durch die Befragung von betroffenen schwangeren Frauen und Geburtshelfer/innen im Rahmen vorangegangener klinischer Studien der Autorinnen und Autoren im Anwendungsgebiet ermittelt [5, 26, 27].

#### *Operationalisierung:*

##### Hauptanalyse:

Die Zeitspanne vom Zeitpunkt der Randomisierung, der dem Beginn der Einleitung durch Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation entspricht, bis zur vaginalen Entbindung wurde im jeweiligen Studienarm erfasst.

Die statistische Analyse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall wurde anhand zweier präspezifizierter Ansätze ausgewertet. Im ersten Ansatz wurde eine parametrische Analyse durchgeführt, bei der Kaiserschnitte als zensierte Ereignisse gehandhabt wurden. Im zweiten Ansatz wurde eine nicht-parametrische Auswertung vorgenommen, die es erlaubt Kaiserschnitte in die Auswertung vaginaler Geburten einzubeziehen, indem der Kaiserschnitt im Rang hinter dem längsten gemessenen Einleitung-Geburt-Intervall steht.

#### Zusatzanalysen:

Zusätzlich zur Hauptanalyse wurden erfasst:

- Zeit von der Einleitung bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes (10 cm), sowie die Dauer der 1. und 2. Geburtsphase (parametrische Analyse)
- Anteil der vaginalen Geburten in einem präspezifizierten Zeitabschnitt (nicht-parametrische Analyse)

#### *Darstellung im Dossier:*

#### Hauptanalyse:

- Ereigniszeitanalysen nach Kaplan-Meier der parametrischen und nicht-parametrischen Auswertung der Einleitung-Geburt-Intervalle
- Mittlere Zeit von der Einleitung bis zur vaginalen Entbindung (parametrische Analyse)
- Mediane Zeit von der Einleitung bis zur vaginalen Geburt (nicht-parametrische Analyse)

#### Zusatzanalyse:

- Mittlere Zeit bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes (10 cm)
- Mittlere Dauer der 1. und 2. Geburtsphase
- Anteil der vaginalen Geburten innerhalb von 12, 24, 48 und 72 Stunden im jeweiligen Studienarm

### ***Geburtsmethode***

#### *Relevanz und Validität:*

Eine sichere vaginale Entbindung ist das primäre Ziel der Geburtseinleitung [2, 28]. Dennoch wird im Verlauf einer eingeleiteten Geburt mitunter eine vaginal-operative Entbindung mit Zange bzw. Saugglocke oder die Entbindung mittels Kaiserschnitts erforderlich.

Der Einsatz von Zangen und Saugglocken ist schmerzhaft für die schwangere Frau und kann Gefühle der Angst und des Kontrollverlustes sowie Stress auslösen, was sich negativ auf das Geburtserlebnis auswirkt [21, 22]. Der Kaiserschnitt ist eine invasive operative Maßnahme, die den mit Risiken einhergehenden Einsatz von Narkosemitteln erfordert und außerdem zu

schweren Komplikationen wie Blutungen, Wundinfektionen und venösen Thromboembolien führen kann [29]. Ein Kaiserschnitt stellt somit immer ein potenzielles Risiko für die Gesundheit von Mutter und Kind dar. Zudem schließt sich ein längerer Krankenhausaufenthalt für Mutter und Kind an. Ferner bestehen Hinweise darauf, dass ein Kaiserschnitt mit Langzeitfolgeschäden wie Asthma [30], Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) [31] und Adipositas [32] beim neugeborenen Kind assoziiert sein kann. Die Geburtsmethode nach erfolgreicher Einleitung stellt somit einen direkt patientenrelevanten Endpunkt dar.

#### *Operationalisierung:*

Die Entscheidung zum Einsatz instrumenteller Hilfsmittel oder der Entbindung mittels Kaiserschnittes wurden in der Studie Young et al. (2020) für jede schwangere Frau individuell und nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes getroffen. Die Anzahl der vaginalen (d.h. spontan, instrumentell mit Zange oder Saugglocke) und nicht-vaginalen Geburten (d.h. per Kaiserschnitt) wurde erfasst.

#### *Darstellung im Dossier:*

- Anteil der Frauen mit vaginaler Geburt
  - Spontan
  - Saugglocke
  - Zange
- Anteil der Frauen mit Kaiserschnitt

#### ***Einsatz von Oxytocin***

##### *Relevanz und Validität:*

Der Wirkmechanismus von Misoprostol zielt primär auf die Zervixreifung und induziert sekundär die Kontraktion des Uterus. Orales Misoprostol kommt daher bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix (Bishop-Score <7) zum Einsatz. Sobald die Zervixreifung erfolgt ist, kann eine weitere Stimulation des Uterus erforderlich sein, wenn in Folge der Zervixreifung keine regelmäßigen muttermundwirksamen Kontraktionen eintraten. Dies erfolgt in der Regel durch die intravenöse Gabe von Oxytocin. Die Notwendigkeit für den Einsatz von Oxytocin gibt somit indirekt Aufschluss über die Wirksamkeit einer geburtseinleitenden Methode.

Für die schwangere Frau bedeutet der Einsatz von Oxytocin eine zusätzliche medizinische Intervention, die sie weiter in ihrer Mobilität einschränkt, da die Anwendung von Oxytocin die permanente Überwachung von Mutter und Kind mittels Dauer-CTG erforderlich macht [2, 33], wodurch das Geburtserlebnis negativ beeinflusst werden kann. Ferner kann es durch den Einsatz von Oxytocin zu einer Hyperstimulation der Uteruskontraktion kommen, die eine akute Gefahr für eine unzureichende Sauerstoffversorgung des Fötus birgt, die sich in einer pathologischen fetalen Herzfrequenz (FHR – *fetal heart rate*), Azidose und möglichen neurologischen Folgeschäden äußern kann [34].

*Operationalisierung:*

Die Entscheidung zum Einsatz von Oxytocin wurde für jede schwangere Frau individuell nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes getroffen. Die Anzahl der schwangeren Frauen, bei denen zusätzlich zur Studienmedikation Oxytocin zum Einsatz kam, wurde erfasst.

*Darstellung im Dossier:*

- Anteil der schwangeren Frauen, die nach Gabe der Studienmedikation zusätzlich Oxytocin erhielten

***Einsatz von Schmerzmitteln****Relevanz und Validität:*

Die Geburt wird häufig von Schmerzen begleitet, die von jeder schwangeren Frau individuell wahrgenommen werden [35]. Schmerzen wirken sich direkt auf das Wohlbefinden und das Geburtserlebnis der schwangeren Frau aus. Die Verwendung von Analgetika gibt Aufschluss darüber, ob eine Frau während der Geburt Schmerzen hatte, die den Einsatz von Schmerzmitteln erforderten.

*Operationalisierung:*

Es wurden alle schwangeren Frauen erfasst, die eine Periduralanästhesie (PDA) bekamen. Zudem wurden alle schwangeren Frauen gezählt, die keinerlei Analgetika bekamen.

*Darstellung im Dossier:*

- Anteil der schwangeren Frauen mit PDA
- Anteil der schwangeren Frauen, die kein Analgetikum erhielten

***Perineales Trauma****Relevanz und Validität:*

Während der vaginalen Geburt kann es zu Verletzungen des Damms kommen. Es wird dabei unterschieden zwischen Rissen 1. bis 4. Grades [20]. Die Klassifikation richtet sich nach Art und Ausmaß der Verletzung:

- Dammriss 1. Grades: oberflächliche Verletzung der Damm- und Scheidenhaut
- Dammriss 2. Grades: Verletzungen der oberflächlichen Beckenbodenmuskulatur (*M. bulbospongiosus* und *M. transversus perinei*) ohne Beteiligung der Sphinktermuskulatur
- Dammriss 3. Grades: Verletzung der oberflächlichen Beckenbodenmuskulatur und des *M. sphincter ani* bei intakter Rektumwand
- Dammriss 4. Grades: Verletzung der oberflächlichen Beckenbodenmuskulatur, des *M. sphincter ani externus* und *internus* und des Rektums

Insbesondere Risse, die den Afterschließmuskel allein oder zusammen mit der After-schleimhaut betreffen (Dammrisse 3. und 4. Grades), verursachen starke Schmerzen bei der schwangeren Frau und können langfristig schwerwiegende gesundheitliche Probleme verursachen [36].

Dammrisse können während des Geburtsvorgangs spontan auftreten oder das Ergebnis eines chirurgischen Eingriffs sein, der als Dammschnitt oder Episiotomie bezeichnet wird. Perineale Traumata erfordern eine medizinische Versorgung der Wunde und bedeuten damit eine weitere Belastung für die schwangere Frau.

Ein perineales Trauma beeinflusst das Wohlbefinden und die Gesundheit der schwangeren Frau sowohl während der Geburt als auch langfristig und stellt damit einen direkt patienten-relevanten Endpunkt dar.

#### *Operationalisierung:*

Der Anteil an Dammschnitten und Dammrissen 3. und 4. Grades wurde erfasst. Die Einschätzung der Verletzung als Riss 3. oder 4. Grades wurde anhand der Untersuchung der verletzten Muskel- und Gewebestrukturen durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt vorgenommen.

#### *Darstellung im Dossier:*

- Anteil der schwangeren Frauen mit Episiotomie
- Anteil der Frauen mit einem Dammriss 3. oder 4. Grades
- Anteil der Frauen mit intaktem Perineum

#### ***Fetaler Distress***

##### *Relevanz und Validität:*

Unter fetalem Distress wird eine akute fetale Gefährdungssituation für das ungeborene Kind verstanden, die durch eine unzureichende Versorgung des Fötus mit Sauerstoff oder Nährstoffen bedingt ist [37]. Fetaler Distress während der Geburt äußert sich in einer pathologischen fetalen Herzfrequenz und kann zu neurologischen Folgeschäden und Totgeburten führen. Ein weiterer Indikator für fetalen Distress ist Mekonium (Kindspech) im Fruchtwasser [37]. Bei Vorliegen von Mekonium-haltigem Fruchtwasser kann die optimale Versorgung des Fötus mit Sauerstoff und Nährstoffen unter Umständen nicht gewährleistet sein und es besteht zudem das Risiko der Aspiration durch den Fötus, wodurch es zu Reizungen des Lungengewebes, Entzündungen und Blockaden der Atemwege kommen kann (Mekonium-aspirationssyndrom) [20]. Da fetaler Distress sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand und die Lebensfähigkeit des Fötus bzw. des neugeborenen Kindes auswirkt, handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt.

*Operationalisierung:*

Um fetalen Distress zu messen, wurde das Fruchtwasser auf Mekonium untersucht oder eine Fetalblutanalyse durchgeführt. Die Blutprobe für die Fetalblutanalyse wurde am Kopf des ungeborenen Kindes entnommen und auf ihren pH-Wert untersucht. In der Publikation der Studie Young et al. (2020) wurden keine detaillierten Ergebnisse zu den Befunden der pH-Wert Analyse berichtet, sodass sich die Darstellung im vorliegenden Dossier auf den Anteil der Schwangerschaften beschränkt, bei denen eine Untersuchung auf fetalen Distress mittels Fetalblutanalyse stattfand. Es wird angenommen, dass eine Untersuchung nur dann stattfand, wenn ein akuter Verdacht auf fetalen Distress, beispielsweise in Folge eines pathologischen CTG-Befundes.

*Darstellung im Dossier:*

- Anteil der Schwangerschaften mit Mekonium im Fruchtwasser
- Anteil der Schwangerschaften mit Mekonium im Fruchtwasser und diagnostiziertem Mekoniumaspirationssyndrom
- Anteil der Schwangerschaften bei denen eine Fetalblutanalyse durchgeführt wurde

*Neonataler Outcome**Relevanz und Validität:*

Der körperliche Zustand des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt wird evaluiert, um dessen Gesundheit zu bewerten und um mögliche Geburtsschäden, Fehlbildungen und perinatale Asphyxie (Minderversorgung lebenswichtiger Organe mit Sauerstoff) zu erkennen und adäquat auf diese reagieren zu können [20]. Für die standardisierte Beschreibung des Zustandes des Neugeborenen wird der Apgar-Score in der ersten Lebensminute, sowie nach 5 und 10 Minuten postnatal erhoben. Dabei werden Atemaktivität, Herzfrequenz, Aussehen der Hautfarbe, Bewegung/Muskeltonus und Reaktion auf Reize mit jeweils 0 bis 2 Punkten bewertet, die sich auf maximal 10 Punkte summieren [20]. Die meta-analytische Untersuchung der Korrelation des Apgar-Scores mit neonataler Mortalität und langfristiger Morbidität ergab, dass niedrige Apgar-Scores zu Minute 1 und 5 mit einer stark erhöhten Wahrscheinlichkeit für neonatalen Tod verbunden sind [20]. Neben dem Apgar-Score werden pH-Wert und Basenexzess aus dem Nabelschnurblut analysiert, welche ebenfalls mit perinatalen Schäden assoziiert sind [20]. Der neonatale Outcome wirkt sich unmittelbar auf die Gesundheit und Lebensfähigkeit des neugeborenen Kindes aus und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet dar.

*Operationalisierung:*

In der dargestellten Studie wurden der Basenexzess und der pH-Wert aus dem Nabelschnurblut sowie der Apgar-Score erhoben. Die folgenden Kriterien mussten für die Diagnose „perinatale Asphyxie“ erfüllt sein:

- Apgar-Score<sup>5min</sup> < 4

- pH-Wert des Nabelschnurblutes  $< 7$
- Basendefizit N  $> 16$  mmol/L

#### *Darstellung im Dossier:*

- Medianer Apgar-Score<sup>1min</sup>
- Medianer Apgar-Score<sup>5min</sup>
- Anteil an Neugeborenen mit einem Apgar-Score<sup>1min</sup>  $< 7$
- Anteil an Neugeborenen mit einem Apgar-Score<sup>5min</sup>  $< 7$

Die Diagnose „perinatale Asphyxie“ wurde ausschließlich in dem für die Nutzenbewertung nicht relevanten Studienarm „vaginales Misoprostol“ gestellt. Von der Darstellung der Ergebnisse wird daher im vorliegenden Dossier abgesehen. Ebenso werden die Ergebnisse der Nabelschnurblutanalyse nicht dargestellt, da es sich hierbei um einen Surrogat-Endpunkt handelt, dessen Relevanz für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das neugeborene Kind mit den verfügbaren Daten nicht belegt werden kann.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Zufriedenheit der Schwangeren***

##### *Relevanz und Validität:*

Wie eingangs beschrieben, trägt das Gefühl der Kontrolle während des Geburtsvorgangs maßgeblich zu einem positive Geburtserlebnis bei und beeinflusst die postpartale Phase von Mutter und Kind. Die Zufriedenheit der schwangeren Frau während der Geburt ist somit ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt.

Um die maternalen Erwartungen und Gefühle zu erfassen, wurde ein Fragebogen mit 18 Items verwendet, der auf der *Labour Agency Scale* (LAS) beruht.

Die LAS ist ein validiertes Instrument, um die Erwartungen und das Gefühl der Kontrolle der schwangeren Frau während der Geburt zu erfassen [38]. Der Fragebogen zur Selbsteinschätzung ist in 4 Varianten (A bis D) verfügbar, die sich in der Anzahl der inkludierten Items unterscheiden. Jedes Item ist ein kurzes Statement, das von der Schwangeren auf einer Skala von 1 (=traf selten zu) bis 7 (=traf die meiste Zeit zu) bewertet wird. Der LAS-Score wird ermittelt, indem die positiv gewichteten Items in ihrer Bewertung umgekehrt (7=1, 6=2, usw.) und die einzelnen Werte anschließend addiert werden.

Die Items der LAS weisen eine hohe interne Konsistenz auf, wie das Cronbachs Alpha von 0,98 zeigt. Darüber hinaus zeichnet sich die LAS durch eine robuste Reliabilität aus und weist Korrelationskoeffizienten von 0,58 bis 0,78 für die Korrelation der Items mit der Summe der übrigen Items auf [38].

*Operationalisierung:*

Die LAS Variante B besteht aus 28 Items. In der vorliegenden Studie wurden 18 Items daraus abgefragt und um die spezifische Frage ergänzt, ob eine schwangere Frau bei ihrer nächsten Geburt die gleiche Einleitungsmethode wählen würde. Der Fragebogen wurde von den Frauen selbstständig postpartal ausgefüllt. Der LAS-Score für jede Frau wurde ermittelt, indem die positiv gewichteten Items in ihrer Bewertung umgekehrt (7=1, 6=2, usw.) und anschließend die einzelnen Werte addiert wurden.

*Darstellung im Dossier:*

- Anteil der Frauen, die bei ihrer nächsten Geburt dieselbe Einleitungsmethode wählen würden
- Mittlerer LAS-Score

**Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse**Relevanz und Validität:*

Unter dem Endpunkt Nebenwirkungen werden unerwünschten Ereignisse (UE), die bei der schwangeren Frau oder dem Fötus bzw. dem Neugeborenen im Zusammenhang mit der Geburtseinleitung auftreten, erfasst. Die Betrachtung der Nebenwirkungen erlaubt es, die Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffs im Behandlungskontext zu bewerten und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die artifizielle Stimulation der Uteruskontraktion während der Geburtseinleitung kann zu einer Überstimulation des Uterus führen. Die exzessive Aktivität des Uterus äußert sich in krampfartigen Wehen, die schmerzhaft für die schwangere Frau sein können, ein Gefühl des Kontrollverlustes auslösen und zur Entbindung durch Kaiserschnitt oder Uterusrupturen führen können. Zudem besteht das Risiko einer unzureichenden Sauerstoffversorgung für den Fötus, die sich in einer pathologischen FHR, Azidose und möglichen neurologischen Folgeschäden äußert [34]. Die exzessive Aktivität des Uterus ist ein UE für Mutter und Kind, anhand dessen die Sicherheit einer Einleitungsmethode bewertet werden kann.

*Operationalisierung:*

Folgende UE-Kategorien wurden in der Publikation der Studie Young et al. (2020) unter der Kategorie Nebenwirkungen quantitativ ausgewertet und berichtet:

- UE von besonderem Interesse
  - Gastrointestinale Effekte
    - Übelkeit
    - Erbrechen

- Diarrhö
- Exzessive Uterusstimulation
  - Uterine Tachysystolie
  - Uterine Hyperstimulation

Die Frequenz exzessiver Uterusaktivität wurde anhand des elektronischen Monitorings der Uteruskontraktion sowie der FHR mittels CTG-Überwachung ermittelt. Die CTG-Befunde wurden von zwei Prüfer/innen, die gegenüber der Studiengruppe und dem Geburts-Outcome verblindet waren, unabhängig voneinander bewertet. Mehr als 5 Kontraktionen > 50 mm Hg innerhalb von 10 Minuten in zwei aufeinanderfolgenden 10-minütigen Intervallen wurden als uterine Tachysystolie definiert, entsprechend gängiger Definitionen im Anwendungsgebiet [34, 39]. Lag eine uterine Tachysystolie mit gleichzeitig pathologischer Veränderung der fetalen Herzfrequenz (z.B. spätes Absinken/Dezeleration der FHR, fetale Tachykardie mit > 160 Schlägen/min) vor, wurde eine Hyperstimulation des Uterus diagnostiziert.

Die Erfassung gastrointestinaler Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö erfolgte anhand der Berichterstattung durch die zuständigen Geburtshelfer/innen und einer postpartalen Befragung der schwangeren Frau. Die Frauen wurden direkt nach der Entbindung gebeten auf einer Skala von 0 (=nie) bis 7 (=durchgehend) das Ausmaß der genannten Nebenwirkungen zu bewerten.

Ergebnisse für die Gesamtrate der UE, schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE sowie eine Einteilung der UE von besonderem Interesse in schwere bzw. schwerwiegende UE werden in der Publikation der Studie Young et al. (2020) nicht berichtet und entsprechend nicht im Dossier dargestellt.

*Darstellung im Dossier:*

- In der Studie Young et al. (2020) berichtete UE von besonderem Interesse

#### **4.2.5.2.4 Erläuterungen zu verwendeten statistischen Methoden**

##### **Auswertungspopulationen**

Die Analysen der einzelnen Endpunkte in der Studie Young et al. (2020) basieren auf den Daten aller in der Studie randomisierten schwangeren Frauen im jeweiligen Studienarm (*Intention-to-treat*-Population).

Für alle statistischen Analysen wurde nach Angabe der Autoren Statistix Version 10.0 (Analytic Software, Tallahassee, Florida, USA) verwendet.

Im vorliegenden Dossier werden die in der Studie publizierten Ergebnisse dargestellt. Um die Anforderungen der Dossievorlage bestmöglich zu erfüllen, wurden, sofern auf Basis der publizierten Daten möglich, zusätzlich eigene Auswertungen vorgenommen. Hierfür wurde RStudio Version 1.4.1103 verwendet.

## Auswertungsmethoden

### *Ereigniszeitanalysen*

Die Zeitspanne von Beginn der Geburtseinleitung bis zur vaginalen Geburt (Einleitung-Geburt-Intervall) im jeweiligen Studienarm wurde mittels zweier präspezifizierter Methoden ausgewertet und als Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier dargestellt. Für die Ereigniszeit-Analysen wird die Anzahl der Studienteilnehmerinnen (N), die Anzahl der zensierten Studienteilnehmerinnen (Kaiserschnitte), als auch die Anzahl der Studienteilnehmerinnen mit Ereignis (vaginale Geburt) angegeben. Weiterhin wird hierfür die durchschnittliche Zeit (in Minuten) bis zum Ereignis und die Standardabweichung (SD) betrachtet. Die Unterschiede in den drei Studiengruppen „orales Misoprostol“, „vaginales Misoprostol“ und „vaginales Dinoproston“ wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) berechnet und galten als signifikant, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war.

Für die Nutzenbewertung von oralem Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston ist der Studienarm „vaginales Misoprostol“ nicht relevant. Auf die Darstellung wird daher verzichtet.

Da die Rohdaten, auf denen die statistischen Analysen der Studie Young et al. (2020) beruhen, nicht verfügbar sind, können Effektschätzer für den Unterschied zwischen den beiden relevanten Studienarmen („orales Misoprostol“ vs. „Dinoproston“) nicht *post-hoc* berechnet werden. Die Darstellung im Dossier beschränkt sich daher auf numerische Unterschiede.

### *Parametrische Analyse*

Die betrachteten kontinuierlichen Variablen wurden mittels Wilk-Shapiro-Test auf ihre Normalverteilung getestet, bevor parametrische statistische Methoden angewendet wurden. Geburten, die nicht vaginal erfolgten (d. h. Kaiserschnitte), wurden zensiert.

### *Nicht-parametrische Analyse*

Zusätzlich zur parametrischen Analyse wurde eine nicht-parametrische Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Diese Methode erlaubte den Einschluss von Kaiserschnitten in der Auswertung der vaginalen Geburten, indem Kaiserschnitte im Rang hinter dem längsten Einleitung-Geburt-Intervall eingeordnet wurden.

Die Auswertung sekundärer Zielkriterien erfolgte mittels Berechnung der paarweisen Unterschiede in den Mittelwerten und Medianen, welche mit dem Tukey-HSD-Test (HSD - *honest significant difference*) und dem Dunn-Test evaluiert wurden. Um die Unabhängigkeit zwischen den Variablen zu validieren, wurde ein Chi-Quadrat-Test oder ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.

## Analyse binärer Endpunkte

Für die Auswertung binärer Endpunkte wurde jeweils die Gesamtzahl der schwangeren Frauen (N), sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der schwangeren Frauen mit Ereignis (n [%]) dargestellt. Unterschiede zwischen den Studiengruppen wurden anhand der *post-hoc* berechneten Effektschätzer *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD)

angegeben. Alle Effektschätzer werden inklusive 95 %-Konfidenzintervall (95 % KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt.

### Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Für die Auswertung kontinuierlicher Endpunkte werden jeweils die Anzahl an schwangeren Frauen (N), sowie der Mittelwert inklusive Standardabweichung (SD) angegeben. Zusätzlich werden die Mittelwertdifferenz inklusive 95 %-KI und p-Wert und die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g), inklusive 95 %-KI und p-Wert angegeben, welche *post-hoc* für das Dossier berechnet wurden.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurde eine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert, sodass keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

In der Studie Young et al. (2020) wurden als primäre Zielgrößen die Einleitung-Geburt-Intervalle von Geburtseinleitungen mit oralem Misoprostol und Dinoproston miteinander verglichen. Die Auswertung der Ergebnisse folgte dem ITT-Prinzip; alle Studienteilnehmerinnen gingen entsprechend der Gruppenzuteilung in die Analyse ein.

Es wurde im Vorfeld keine Zeitspanne definiert, nach deren Überschreitung die Geburtseinleitung als gescheitert galt. Bei zwei schwangeren Frauen, die orales Misoprostol zur Geburtseinleitung erhielten, kam es erst 4 Tage nach der Randomisierung zur vaginalen

---

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Geburt. Diese statistischen Ausreißer führten zu einer unerwarteten Erhöhung der Standardabweichung gegenüber der für die Fallzahlplanung angenommenen Effektgrößen und zu einer erheblichen Reduktion der *Power*. Im Dinoproston-Arm gab es keine Ausreißer.

Aus diesem Grund wurden sowohl für die parametrische als auch für die nicht-parametrische Analyse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall Sensitivitätsanalysen, durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse besser einschätzen zu können. Zu diesem Zweck wurden die beiden vaginalen Geburten mit einem Einleitung-Geburt-Intervall von über 5.760 Minuten (4 Tage) aus der Analyse ausgeschlossen.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die*

*Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Durchführung von Subgruppenanalysen hat zum Ziel mögliche Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in einzelnen Subpopulationen führen könnten, zu identifizieren. Dabei ist insbesondere die Frage nach einem anders zu bewertenden Ausmaß des Zusatznutzens für eine bestimmte Subgruppe von Interesse [16].

#### **4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen**

In der publizierten Studie Young et al. (2020) sind Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall sowie für den Endpunkt Kaiserschnitt dargestellt [5].

Um die Konsistenz der Gesamtergebnisse für den Morbiditäts-Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall und den Anteil an Geburten in bestimmten Zeitabschnitten zu prüfen, wurden folgende Subgruppen analysiert:

- Parität (Nullipara/Multipara)
- Membranstatus (intakt/gerissen)

Für den Morbiditätsendpunkt Kaiserschnitt wurden folgende Subgruppen analysiert:

- Membranstatus (intakt/gerissen)

Da es sich bei der Studienpopulation ausschließlich um schwangere Frauen handelt, wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht verzichtet. Subgruppenanalysen, die den Vorgaben der Dossievorlage entsprechen (Alter, Region, Krankheitsschwere) sind in der Studie nicht durchgeführt worden. Da die Rohdaten der Studie nicht vorliegen, können keine *post-hoc* Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt werden.

#### **4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen**

Die Subgruppenanalysen basieren auf den Daten der ITT-Population.

Die in der Studie Young et al. (2020) dargestellten Subgruppen umfassen regelhaft mindestens 10 schwangere Frauen oder umfassen mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen, wenn es sich um binäre Endpunkte handelt, und entsprechen somit den „Allgemeinen Methoden“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [16].

Die Rohdaten, die den Subgruppenanalysen in der Studie Young et al. (2020) zugrunde liegen, stehen nicht zur Verfügung, weshalb die Berechnung von Interaktions-p-Werten für die Ereigniszeitanalysen *post-hoc* nicht möglich war. Aus diesem Grund werden lediglich die Mittelwerte inklusive Standardabweichung im Dossier dargestellt.

Für binäre Endpunkte erfolgte die Quantifizierung der Unterschiede zwischen den Behandlungen in den Subgruppen analog zur Gesamtpopulation über die Effektschätzer *Odds*

*Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive 95 % KI und p-Wert, die *post-hoc* berechnet wurden.

Der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen den Subgruppen wurde anhand von Interaktions-p-Werten erbracht, die *post-hoc* berechnet und auf ihre Signifikanz hin getestet wurden. Ein signifikantes Ergebnis zum Niveau  $\alpha=0,05$  (p-Wert  $<0,05$ ) wurde zunächst als statistisch belegter Unterschied zwischen den Subgruppen interpretiert. Bei der Interpretation der Ergebnisse wurde das Problem der Multiplizität berücksichtigt, wonach gemäß der Definition des p-Wertes in 5 % der Fälle mit einem falsch-positiven Ergebnis des Interaktionstests zu rechnen ist. Aus diesem Grund wurde für signifikante Ergebnisse im Detail geprüft, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation handelte. Im Gegensatz dazu wurde von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen, wenn der p-Wert des Interaktionstests  $\geq 0,05$  war. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtpopulation relevant. Es werden alle Ergebnisse der in der Studie Young et al. (2020) präspezifizierten Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine direkt vergleichende RCT identifiziert wurde, die orales Misoprostol mit der zVT Dinoproston vergleicht, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es liegt keine von Norgine durchgeführte RCT im Anwendungsgebiet vor.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-5 bilden den Stand vom 30.08.2021 ab.

Misoprostol ist ein der medizinischen Wissenschaft seit vielen Jahren bekannter Wirkstoff. Wenngleich ursprünglich als Ulkustherapeutikum (Cytotec®) zugelassen [40], wurde Misoprostol aufgrund seiner pharmakodynamischen Effekte auf die Zervixreifung und Uteruskontraktion seit Jahrzehnten zulassungsüberschreitend (*off-label*) auch in der Geburtshilfe eingesetzt. Der Einsatz von Misoprostol für die Geburtseinleitung wurde im Rahmen zahlreicher klinischer und präklinischer Studien intensiv untersucht und liefert umfassende wissenschaftliche Evidenz, auf die Ärztinnen und Ärzte sowie Geburtshelfer/innen sich berufen können.

Allerdings führte die *off-label*-Anwendung auch zu einem sehr heterogenen Spektrum des Anwendungs- und Dosisregimes. Aktuelle Leitlinien einschließlich der deutschen S2k-Leitlinie sowie die WHO empfehlen geringe Konzentrationen von 25 µg bis 50 µg Misoprostol für eine sichere Anwendung zur Geburtseinleitung [2, 14]. Das hatte vielfach zur Folge, dass die nur in einer Wirkstoffkonzentration von 200 µg erhältliche Cytotec®-Tablette häufig geteilt und neu aufbereitet wurde. Die Teilung und Aufbereitung erfolgten zumeist in qualifizierten Apotheken, mitunter jedoch auch durch krude Teilung oder das Auflösen in Wasser. Problematisch ist dabei, dass Misoprostol feuchtigkeitsempfindlich ist und die Konzentration des Wirkstoffes beim Zerkleinern der Cytotec®-Tablette an der Luft abnimmt [41], während gleichzeitig keine echte Lösung oder Suspension hergestellt werden kann, da Misoprostol in Wasser praktisch unlöslich ist und sich in Suspension nicht gleichmäßig verteilt [42]. Dadurch kommt es zu

Ungenauigkeiten in der Wirkstoffkonzentration, sodass eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden kann.

Die Zulassung von Angusta<sup>®</sup> mit einer Wirkstärke von 25 µg Misoprostol pro Tablette ermöglicht eine wirksame und sichere Geburtseinleitung für schwangere Frauen und schafft Rechtssicherheit für anwendende Ärztinnen und Ärzte.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung von Angusta<sup>®</sup> in Deutschland wurde auf Grundlage des Art. 8 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83/EG als *full mixed application* erteilt und basiert primär auf bibliographischen Quellen, insbesondere einem systematischen Cochrane Review zur Beurteilung der Anwendung von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung [9]. Der Review schließt 76 Studien ein, an denen insgesamt 14.412 schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung teilnahmen. In diesen Studien wurde überwiegend das Misoprostol-haltige Arzneimittel Cytotec<sup>®</sup> verwendet.

Um die Vergleichbarkeit von Angusta<sup>®</sup> mit dem *off-label* verwendeten Cytotec<sup>®</sup> zu gewährleisten, wurde deshalb ergänzend eine vergleichende Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Diese duozentrische, offene, randomisierte Studie im Paralleldesign wurde bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung durchgeführt. Das Ergebnis der Studie zeigt eine Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der beiden Arzneimittel. Die Studie war nicht darauf ausgelegt die Wirksamkeit und Sicherheit von Angusta<sup>®</sup> vs. Cytotec<sup>®</sup> bei schwangeren Frauen im Anwendungsgebiet von Angusta<sup>®</sup> zu untersuchen und ist daher für die Beantwortung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Misoprostol (Angusta<sup>®</sup>) nicht relevant.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Es liegt keine von Norgine durchgeführte RCT im Anwendungsgebiet vor.	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.*

*Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

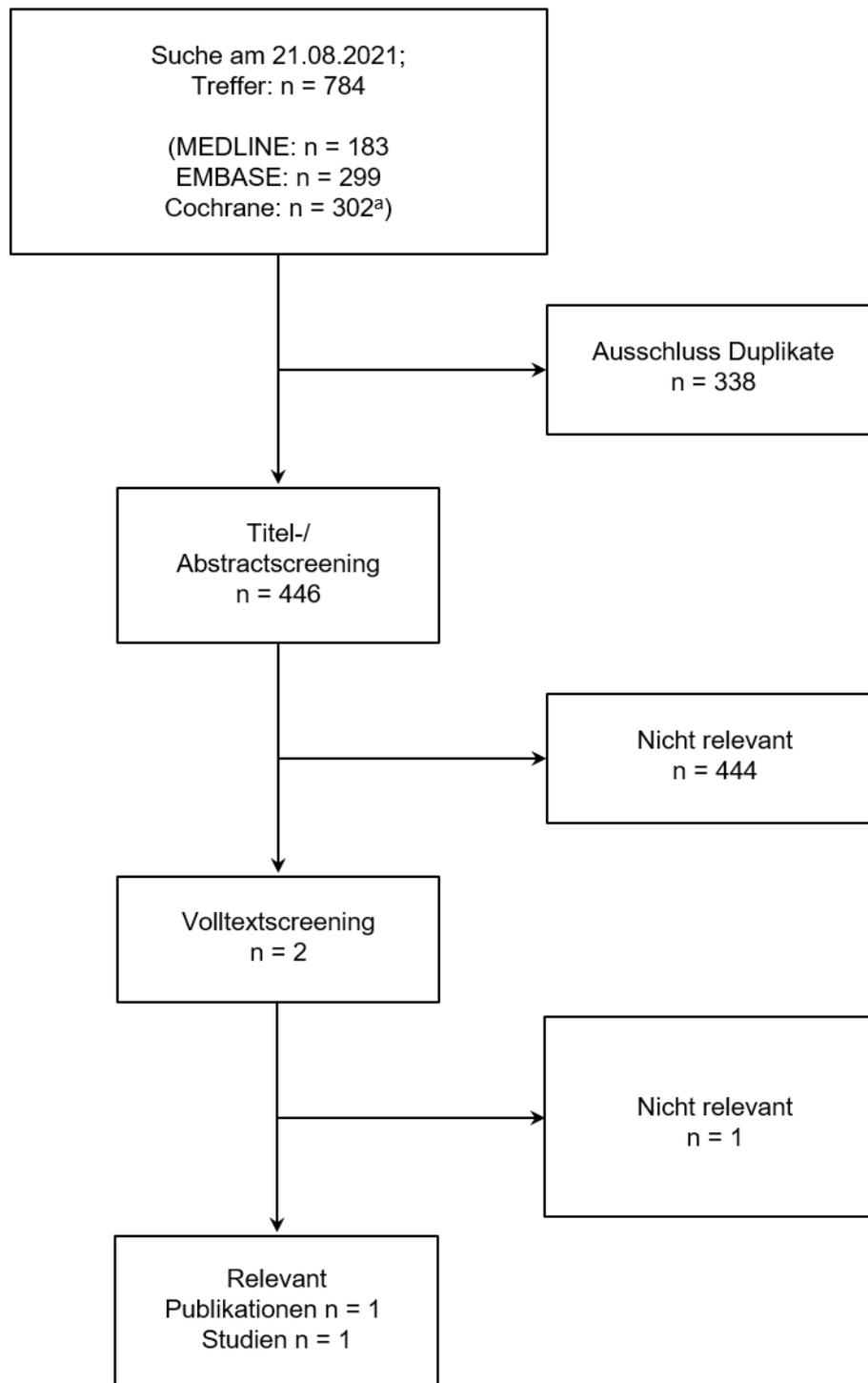


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.  
a: Für die Recherche wurden lediglich Treffer der Kategorie „Trials“ verwendet.

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit Misoprostol in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie der Cochrane Library vom 21.08.2021 ergab insgesamt

784 Treffer. Hiervon wurden 338 Treffer als Duplikate identifiziert und entsprechend ausgeschlossen. Mittels Titel- und Abstract-Screening wurden 444 Treffer anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant ausgeschlossen.

Die verbleibenden 2 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Eine Publikation wurde daraufhin ausgeschlossen, da die Vergleichstherapie nicht der in Deutschland zugelassenen Dosierung gemäß der Fachinformation von Dinoproston für 0,5 mg Gel entspricht. Die andere Studie wurde hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien für relevant befunden. Eine Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente ist in Anhang 4-C gegeben.

Damit wurde die relevante Publikation Young et al. (2020) für die Nutzenbewertung von Misoprostol (Angusta®) identifiziert. Der Publikation Young et al. (2020) ist der Registereintrag NCT03489928 zuzuordnen, welcher im Rahmen der Suche in Studienregistern in Abschnitt 4.3.1.1.3 identifiziert wurde.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
Young et al. (2020) NCT03489928	clinicaltrials.gov [8] WHO ICTRP [7]	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die letzte Aktualisierung der Suche in Studienregistern nach relevanten RCT im Anwendungsgebiet von Misoprostol (Angusta®) erfolgte am 21.08.2021. Der Stand der Information in Tabelle 4-7 entspricht dem Datum der Suche.

#### **4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Relevante Quellen<sup>a</sup></b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)</b>
Es wurde keine relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche nach relevanten Studien im Anwendungsgebiet von Misoprostol (Angusta®) auf den Internetseiten des G-BA wurde am 21.08.2021 durchgeführt. Es konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden. Der Stand der Tabelle 4-8 entspricht dem Datum der Suche.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Young et al. (2020)	nein	nein	ja	nein	ja [7, 8]	ja [5, 6]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

*Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen RCT Young et al. (2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Young et al. (2020)	RCT, offen, parallel	Mit einem Einling in Schädellage schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ab der 37. SSW und ohne Uterusoperation in der Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orales Misoprostol (N=167)</li> <li>• Vaginales Misoprostol (N=172)</li> <li>• Dinoproston (N=172)</li> </ul>	<p><u>Behandlung:</u> Einmalige Anwendung im Rahmen der Geburtshilfe</p> <p><u>Follow up:</u> bis zur postpartalen Entlassung</p>	<p><u>Monozentrisch:</u> Kanada (Izaak Walton Killiam (IWK) Health Centre, Halifax, Nova Scotia)</p> <p><u>Studienzeitraum:</u> 4/1999 – 12/2000</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung-Geburt-Intervall (Zeitspanne von der Randomisierung zu Beginn der Geburtseinleitung bis zur vaginalen Geburt)</li> </ul> <p><u>Relevante sekundäre Endpunkte sowie weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes und Dauer der 1. und 2. Geburtsphase</li> <li>• Geburtsmethode (spontan, Zange, Saugglocke, Kaiserschnitt)</li> <li>• Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln</li> <li>• Neonataler Outcome</li> <li>• Morbidität der schwangeren Frau</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• UE (Mutter und Kind)</li> <li>• Zufriedenheit der schwangeren Frau anhand Items der LAS</li> </ul>

LAS = *Labour Agency Scale*; N = Anzahl randomisierter schwangerer Frauen; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; SSW = Schwangerschaftswoche; UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen aus der RCT Young et al. (2020)

Studie	Orales Misoprostol	Vaginales Misoprostol <sup>a</sup>	Dinoproston	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Young et al. (2020)	50 µg oral alle 4 Stunden	Initialdosis: 25 µg vaginal in der oberen Vagina appliziert alle 6 Stunden; Dosis kann nach 6 Stunden auf 50 µg erhöht werden	1 bis 2 mg Vaginalgel intravaginal appliziert alle 6 Stunden	Alle Entscheidungen bezüglich einer weiteren Dosis der jeweiligen Studienmedikation, Amniotomie (artifizielle Fruchtblasensprengung), Einsatz von Schmerzmitteln oder Oxytocin und Erholungspausen, wurden für jede schwangere Frau nach einer gründlichen Untersuchung individuell nach Ermessen der verantwortlichen Prüferärztin oder des verantwortlichen Prüferarztes getroffen. <u>Einsatz von Oxytocin:</u> Der Einsatz von Oxytocin war in allen drei Studienarmen erlaubt. Intravenös mit einer initialen Dosis von 2 mU pro Minute; bedarfsgerechte Dosiserhöhung alle 30 bis 60 Minuten um 2 mU. Der Einsatz von Oxytocin erfolgte frühestens 4 bis 6 Stunden nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Dosierung und Art der Anwendung entsprachen der geltenden Fachinformation von Oxytocin [33].
a: Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nach dem Zusatznutzen von oralem Misoprostol (Angusta <sup>®</sup> ) gegenüber der zVT Dinoproston nicht relevant. µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; mU: Milli-Unit				

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen aus der RCT Young et al. 2020

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol (N= 167)	Vaginales Misoprostol (N= 172) <sup>a</sup>	Dinoproston (N= 172)
<b>Demographische Charakteristika</b>			
Alter [Jahre] Mittelwert (SD)	29,1 (6,6)	28,8 (5,6)	29,1 (5,7)
Geschlecht [n (%)] Männlich Weiblich	0 (0) 167 (100)	0 (0) 172 (100)	0 (0) 172 (100)
Gewicht [kg] Mittelwert (SD) Fehlend [n]	89,1 (18,8) 2	89,4 (17,1) 5	88,5 (16,0) 1
Größe [cm] Mittelwert (SD) Fehlend [n]	162,7 (7,6) 71	162,4 (6,6) 79	162,3 (6,9) 78
Region [n (%)] Nordamerika und Europa	167 (100)	172 (100)	172 (100)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol (N = 167)	Vaginales Misoprostol (N = 172) <sup>a</sup>	Dinoproston (N = 172)
<b>Schwangerschaftsbezogene Charakteristika</b>			
Gestationsalter [Wochen]			
Mittelwert (SD)	40,0 (1,5)	39,4 (1,4)	40,0 (1,5)
Parität [Geburten]			
Mittelwert (SD)	0,4 (0,6)	0,5 (0,8)	0,6 (0,9)
Nullipara [n (%)]	108 (64,7)	107 (62,2)	107 (62,2)
Bishop Score			
Mittelwert (SD)	3,8 (1,9)	4,1 (1,9)	4,2 (2,1)
Fehlend [n]	8	5	4
Bishop Score < 7 [n (%)]	145 (91,2)	153 (91,6)	138 (82,1)
Membranstatus			
Intakte Membran [n (%)]	155 (92,8)	155 (90,1)	155 (90,1)
Gewicht des Neugeborenen [g]			
Mittelwert (SD)	3.574 (523)	3.621 (557)	3.598 (530)
a: Der Vollständigkeit halber dargestellt; Studienarm für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. N: Anzahl randomisierter schwangerer Frauen; n: Anzahl randomisierter schwangerer Frauen mit Ereignis; cm: Zentimeter; g: Gramm; kg: Kilogramm; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )			

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

#### 4.3.1.2.1.1 Beschreibung der Studie

Um den Zusatznutzen von Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix gegenüber der zVT Dinoproston zu bewerten, wurde die direkt vergleichende RCT Young et al. (2020) [5] identifiziert. Die publizierte Studie sowie die ebenfalls publizierten Zusatzinformationen zur Studie [6] wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Studie Young et al. (2020) wird im folgenden Abschnitt zusammenfassend beschrieben.

### Studiendesign

Die publizierte Studie Young et al. (2020) [5] ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, dreiarmlige Phase-III-Studie im Paralleldesign. Die Studie wurde am *Izaak Walton Killiam (IWK) Health Centre*, Halifax, Nova Scotia in Kanada durchgeführt. Das Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von niedrigdosiertem oralem Misoprostol, niedrigdosiertem vaginalem Misoprostol und Dinoproston für die Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit entsprechender Indikation und unreifer Zervix zu vergleichen. Folgende Studienarme wurden in der Studie untersucht:

- A) Orales Misoprostol: 50 µg alle 4 Stunden
- B) Vaginales Misoprostol: 25 µg initial, 50 µg als Folgedosis alle 6 Stunden
- C) Vaginales Dinoproston: 1 bis 2 mg Vaginalgel alle 6 Stunden

### Studiendauer

Die Geburtseinleitung ist eine einmalige, auf einen kurzen Zeitraum begrenzte medizinische Intervention im Rahmen der Geburtshilfe. In der Studie Young et al. (2020) wurden schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix bei der stationären Aufnahme über die Möglichkeit zur Studienteilnahme aufgeklärt und nach schriftlicher Einwilligung zu Beginn der Geburtseinleitung in einen der drei Studienarme randomisiert. Die Rekrutierung erfolgte vom 01. April 1999 bis zum 31. Dezember 2000. Die *Follow-up*-Phase der Studie war die postpartale Zeit bis zur stationären Entlassung, während derer Mutter und Kind weiterhin unter Beobachtung standen.

### Studienpopulation

In die Studie wurden ausschließlich schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix eingeschlossen. Als häufigste Indikationen wurden Terminüberschreitung ab der 41. SSW (49,9%), schwangerschaftsbedingte hypertensive Erkrankungen (22,5%) und abnorme Fruchtwassermengen bzw. auffällige Fruchtwasserqualität (12,3%) verzeichnet. Die Häufigkeiten der Indikationen unterschieden sich nicht zwischen den 3 Studienarmen ( $\chi^2=3,55$ ,  $p=0,74$ ). Schwangere Frauen waren dann für die Studienteilnahme geeignet, wenn grundsätzlich eine vaginale Geburt angestrebt wurde. Die Einschlusskriterien sahen weiterhin ein Gestationsalter von  $>37$  SSW vor und es musste zudem eine Einlingsschwangerschaft mit einem Fötus in Schädellage vorliegen. Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden schwangere Frauen, die eine Uterusoperation in ihrer Anamnese aufwiesen, eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation hatten, unter unkontrollierter Epilepsie oder Asthma litten, oder deren CTG-Befund eine pathologisch auffällige fetale Herzfrequenz aufwies.

Insgesamt wurden 511 schwangere Frauen in die Studie eingeschlossen und stratifiziert nach Membranstatus (intakt/gerissen) im Verhältnis 1:1:1 auf die 3 Studienarme randomisiert. Der Studienarm „orales Misoprostol“ umfasste 167 schwangere Frauen und die „vaginales Misoprostol“- und „Dinoproston“-Arme jeweils 172 schwangere Frauen.

Die in die Studie eingeschlossenen schwangeren Frauen waren sowohl im „orales Misoprostol“- als auch im „Dinoproston“-Arm im Mittel 29 Jahre alt und mehrheitlich weißer Abstammung. Im Studienarm „vaginales Misoprostol“ lag das Alter im Mittel bei 28,8 Jahren. Auch die Charakteristika „Größe“ und „Gewicht“ waren zwischen den drei Studienarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-12).

Wichtige schwangerschaftsspezifische Charakteristika, die sicherstellen, dass die dargestellten Ergebnisse sich auf die Zielpopulation von Misoprostol (Angusta®) beziehen, waren insbesondere:

- Gestationsalter der schwangeren Frau in Wochen
- Bishop-Score zu Baseline

Auch diese Merkmale waren zwischen den Studienarmen gut balanciert. In den beiden Studienarmen „orales Misoprostol“ und „Dinoproston“ betrug das Gestationsalter im Mittel 40 SSW und im „vaginales Misoprostol“-Arm 39,4 SSW. Der ermittelte Bishop-Score hatte im Studienarm „orales Misoprostol“ für 91,2 % der in die Studie eingeschlossenen schwangeren Frauen einen Gesamtpunktwert von <7. Im „vaginales Misoprostol“-Arm waren es 91,6 % und im „Dinoproston“-Arm 82,1 %. Insgesamt kann die Studienpopulation in allen drei Studienarmen als ausreichend homogen betrachtet werden.

### **Geburtseinleitung in den verschiedenen Studiengruppen**

Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix wurden kurz vor der ersten Gabe der jeweiligen Studienmedikation in einen der drei Studienarme randomisiert. Es stand der schwangeren Frau frei, sich nach erfolgter Randomisierung selbstständig für eine andere als die ihr zugeloste Methode zur Geburtseinleitung zu entscheiden. Eine schwangere Frau im Studienarm „vaginales Misoprostol“ machte von dieser Möglichkeit Gebrauch und entschied sich gegen die ihr zugeteilte Studienmedikation. Sie erhielt stattdessen Dinoproston. Da die Ergebnisse aus dem Studienarm „vaginales Misoprostol“ nicht relevant für die Nutzenbewertung sind und es sich darüber hinaus um ein Einzelereignis handelte, liegt kein Hinweis auf die Verletzung der Randomisierung vor.

In der Studie wurden geringere Misoprostol-Konzentrationen verwendet, als die zum Zeitpunkt der Durchführung als Fertigarzneimittel verfügbaren. Aus diesem Grund wurden im Vorfeld Cytotec®-Tabletten mit einer Wirkstoffkonzentration von 100 µg durch das krankenhausinterne Apothekenpersonal entsprechend der benötigten Dosis von 25 µg und 50 µg geteilt und aufbereitet.

### ***Orales Misoprostol***

Schwangere Frauen im Studienarm „orales Misoprostol“ erhielten initial 50 µg Misoprostol. Diese Dosis konnte bei Bedarf nach frühestens 4 Stunden erneut gegeben werden.

### ***Vaginales Misoprostol***

Im Studienarm „vaginales Misoprostol“ wurde den schwangeren Frauen initial 25 µg Misoprostol in die obere Vagina appliziert. Eine erneute Gabe von vaginalem Misoprostol konnte nach frühesten 6 Stunden erfolgen. Je nach Bedarf konnte die Konzentration der Folgedosis auf 50 µg erhöht werden.

### ***Dinoproston***

Schwangere Frauen im „Dinoproston“-Arm erhielten 1 bis 2 mg Dinoproston-haltiges Vaginalgel intrazervikal. Die Anwendung konnte nach frühestens 6 Stunden wiederholt werden.

In allen drei Studienarmen wurden die schwangeren Frauen nach erfolgter Medikation für mindestens eine Stunde mittels CTG überwacht, um unerwünschte Komplikationen wie pathologisch auffällige Veränderungen der fetalen Herzfrequenz oder übermäßige Uteruskontraktionen zu erkennen. Vor der erneuten Gabe der jeweiligen Studienmedikation wurde die schwangere Frau einer gründlichen medizinischen Untersuchung durch die verantwortliche Prüferin oder den verantwortlichen Prüfer unterzogen. Weitere Maßnahmen im Rahmen der Geburtseinleitung wurden für jede schwangere Frau individuell abgewogen und erfolgten nach Ermessen der verantwortlichen Prüferin oder des verantwortlichen Prüfers. Folgende Maßnahmen konnten verordnet werden:

- Folgedosis Misoprostol bzw. Dinoproston
- Amniotomie
- Verabreichung von Schmerzmitteln
- Anwendung einer Periduralanästhesie (PDA)
- Einsatz von Oxytocin

Der Einsatz von Oxytocin erfolgte intravenös als Folgetherapie und frühestens 4 bis 6 Stunden nach der letzten Prostaglandingabe. Die Initialdosis lag bei 2 mU/min und wurde alle 30 bis 60 Minuten nach Bedarf sukzessiv um 2 mU erhöht.

Die Studienmedikation wurde in jedem Studienarm fortgesetzt, bis eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- Geburtsfortschritt
- Uteruskontraktionen  $\geq 3$  Kontraktionen innerhalb von 10 Minuten
- Pathologischer FHR-Befund
- Geburt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von oralem Misoprostol (Angusta®) gegenüber der zVT Dinoproston sind lediglich die Studienarme „orales Misoprostol“ (im Folgenden: Misoprostol) und „Dinoproston“ von Relevanz. Die vergleichende Ergebnisdarstellung wird deshalb im Folgenden auf diese beiden Gruppen beschränkt.

### **Endpunkte**

Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit von der Einleitung, gekennzeichnet durch die erste Gabe der Studienmedikation, bis zur vaginalen Geburt (Einleitung-Geburt-Intervall). Präspezifizierte sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes, die Dauer der 1. und der 2. Geburtsphase und der Anteil an vaginalen Geburten innerhalb von präspezifizierten Zeitfenstern. Darüber hinaus wurde der Anteil der schwangeren Frauen erfasst, die zusätzlich zur Studienmedikation Oxytocin oder ein Schmerzmittel erhielten, sowie der Anteil der schwangeren Frauen mit perinealem Trauma und gastro-intestinalen Unverträglichkeiten (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö). Des Weiteren wurden die Geburtsmethode (vaginal/vaginal-operativ/Kaiserschnitt) und exzessive Uterusaktivität erfasst. Fetaler Distress und fetale Morbidität wurden im Rahmen des neonatalen Outcomes erhoben. Der patientenberichtete Fragebogen, basierend auf der *Labour Agency Scale* (LAS), erfasste die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Zufriedenheit der werdenden Mutter.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die orale Anwendung von Misoprostol in der Studie Young et al. (2020) entspricht der geltenden Fachinformation von Angusta® [17] und entspricht damit ebenso dem deutschen Versorgungskontext und den aktuellen Leitlinien. Das verwendete Dinoproston-Präparat (Prostin®) ist in Deutschland nicht verfügbar, wurde jedoch auch entsprechend der zugehörigen Fachinformation [43] und konform zu den Empfehlungen der für den deutschen Versorgungskontext relevanten S2k-Leitlinie (Geburtseinleitung) [2], sowie den Angaben der Fachinformation eines vergleichbaren Produktes auf dem deutschen Markt [44], angewendet.

Die genaue Anzahl verwendeter Dosen der jeweiligen Studienmedikation wurde in der vorliegenden Publikation nicht im Detail berichtet [5]. Es wird berichtet, dass im Median 2 Interventionen in jedem Studienarm verwendet wurden. Die höchste Anzahl an Interventionen im Misoprostol- und Dinoproston-Arm wurde jeweils mit 11 Dosen berichtet. Allerdings gab es in diesen Gruppen auch einzelne Geburtseinleitungen, die mehrere Tage dauerten, sodass eine Einschätzung hinsichtlich der Überschreitung der Tageshöchstdosis nicht möglich ist. Diese sehr langen Einleitung-Geburt-Intervalle wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Die Zielpopulation schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ab der 37. SSW entspricht vollständig der Zielpopulation und dem Anwendungsgebiet von Angusta® mit dem Wirkstoff Misoprostol gemäß der geltenden Fachinformation. Auch sind die berichteten demographischen und schwangerschaftsspezifischen Charakteristika der Studie vergleichbar mit denen, die im Rahmen der jährlichen Bundesauswertung zur Geburtshilfe durch das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) für das Jahr 2019 erhoben wurden [45].

Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus der RCT Young et al. (2020)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient <sup>a</sup>	Behandelnde Personen			
Young <i>et al.</i> (2020) [5]	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: 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.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gruppenzuteilung in der Studie Young et al. (2020) [5] erfolgte randomisiert und stratifiziert nach Membranstatus. Die Randomisierung erfolgte computerbasiert in Blöcken von 6 und 9 durch nicht in die Studie involviertes Klinikpersonal. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch versiegelte Umschläge gewährleistet, die erst zum Beginn der Geburtseinleitung geöffnet wurden.

Eine formale Verblindung der Geburtshelfer/innen und schwangeren Frauen über die verdeckte Zuordnung der Studiengruppen hinaus erfolgte nicht. Die Geburtseinleitung erfordert eine individuelle Überwachung der schwangeren Frau und setzt die Möglichkeit für Notfallmaßnahmen im Falle von Komplikationen voraus. Diese Komplikationen können von der jeweiligen Einleitungsmethode abhängen und machen eine Verblindung der Geburtshelfer/innen gegenüber der Studienmedikation zu einem unnötigen und vermeidbaren Risiko für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das Neugeborene. Da es sich sowohl bei der Geburt als auch dem Einleitung-Geburt-Intervall um objektive Zielkriterien handelt, ist nicht von einer negativen Beeinflussung des Verzerrungspotenzials auszugehen. Ferner erfolgte die standardisierte Bewertung der Neugeborenen durch ein neonatales Team, das gegenüber der Studienmedikation und der Geburtsmethode verblindet war. Ebenso erfolgte die Evaluierung

der Messungen der fetalen Herzfrequenz (FHR) durch zwei unabhängige Prüferinnen oder Prüfer, die ebenfalls gegenüber der Studienmedikation und dem Outcome verblindet waren.

Die Erhebung der präspezifizierten Endpunkte sowie die Darstellung der Ergebnisse erfolgten wie im Vorfeld definiert und es wurden keine außergewöhnlichen, das Verzerrungspotenzial der Studie maßgeblich beeinflussenden Unregelmäßigkeiten berichtet.

Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie abschließend insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte aus der RCT-Studie Young et al. (2020)

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunkts	Young et al. (2020)
<b>Mortalität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Todesfälle (schwängere Frau und Fötus bzw. neugeborenes Kind)</li> </ul>	ja <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>	Einleitung-Geburt-Intervall <ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes</li> <li>Dauer der 1. und 2. Geburtsphase</li> <li>Anteil vaginaler Geburten in 12, 24, 48 und 72 Stunden</li> </ul>	ja
	Geburtsmethode <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Frauen mit vaginaler Geburt <ul style="list-style-type: none"> <li>spontan</li> <li>Zange</li> <li>Saugglocke</li> </ul> </li> <li>Anteil der Frauen mit Kaiserschnitt</li> </ul>	ja
	Einsatz von Oxytocin	ja
	Einsatz von Schmerzmittel	ja
	Perineales Trauma	ja
	Fetaler Distress	ja
	Neonataler Outcome <ul style="list-style-type: none"> <li>Apgar-Score<sup>1min</sup></li> <li>Apgar-Score<sup>5min</sup></li> </ul>	ja
	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Zufriedenheit der Schwangeren anhand Items der LAS <ul style="list-style-type: none"> <li>18 Items der LAS sowie spezifische Frage nach erneuter Wahl der Methode zur Geburtseinleitung bei der nächsten Geburt</li> </ul>
<b>Nebenwirkungen</b>	Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunkts	Young et al. (2020)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gastrointestinale Effekte <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diarrhö</li> <li>▪ Übelkeit</li> <li>▪ Erbrechen</li> </ul> </li> <li>○ Exzessive Uterusaktivität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uterine Tachysystolie</li> <li>▪ Uterine Hyperstimulation</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
<p>a: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.  LAS: <i>Labour Agency Scale</i></p>		

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung

eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### **4.3.1.3.1.1 Mortalität**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität aus der RCT Young et al. (2020)

Studie	Operationalisierung
Young et al. (2020)	<p>Der Endpunkt Mortalität ist definiert als Todesfälle jeglicher Art der schwangeren Frau oder des Fötus bzw. des neugeborenen Kindes, die während der Studie auftraten und wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben.</p> <p>Sämtliche mütterliche und perinatale UE mit Todesfolge wurden ab dem Beginn der Geburtseinleitung, d. h. ab der ersten Gabe der Studienmedikation, bis zur postpartalen Entlassung erfasst und werden als Anteil der UE mit Todesfolge für die schwangere Frau oder den Fötus bzw. das Neugeborene im Dossier dargestellt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der <i>intention-to-treat</i> (ITT)-Population in den Studienarmen Misoprostol und Dinoproston.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Todesfälle innerhalb der relevanten Studiendauer mit Angabe von <i>Odds Ratio</i> (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (siehe Tabelle 4-17).</li> </ul>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität aus der RCT Young et al. (2020)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Young et al. (2020)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der publizierten Studie Young et al. (2020) [5] ist niedrig (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der UE erfasst und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, da die Geburtseinleitung eine individuelle Überwachung der schwangeren Frau erfordert und die Möglichkeit für Notfallmaßnahmen im Falle von Komplikationen voraussetzt. Diese Komplikationen können von der jeweiligen Einleitungsmethode abhängen und machen eine Verblindung der Geburtshelfer/innen gegenüber der Studienmedikation zu einem unnötigen und vermeidbaren Risiko für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das Neugeborene. Es handelt sich bei dem

Endpunkt Mortalität um ein objektives Zielkriterium, weshalb kein Hinweis auf eine Verzerrung vorliegt.

Es liegen darüber hinaus keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Beeinflussung des Verzerrungspotenzials führen könnten, vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird daher abschließend als „niedrig“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol		Dinoproston		Effekt OR [95 % KI] p-Wert RR [95 % KI] p-Wert RD [95 % KI] p-Wert
	N	n	N	n	
Anzahl Todesfälle (Mutter)	167	0	172	0	NB
Anzahl Todesfälle (Fötus/Neugeborenes)	167	0	172	0	NB

N: Anzahl der schwangeren Frauen und Föten bzw. neugeborener Kinder; n: Anzahl der schwangeren Frauen und Föten bzw. neugeborener Kinder mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; NB: Nicht berechnet; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) erfasst. Während der Studie verstarben weder eine schwangere Frau noch ein Fötus oder ein neugeborenes Kind (siehe Tabelle 4-17).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Zusammenfassung der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Für die Nutzenbewertung von Misoprostol zur Geburtseinleitung liegen lediglich Ergebnisse einer relevanten RCT vor, sodass für den Endpunkt Mortalität keine Metaanalysen durchgeführt wurden.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Studie Young et al. (2020) in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 ausführlich beschrieben. Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich keine davon abweichende Bewertung. Es ist insgesamt von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkten der Kategorie Morbidität aus der RCT Young et al. (2020)

Studie	Operationalisierung
Young et al. (2020)	<p>Unter der Endpunktkategorie Morbidität werden die Ergebnisse folgender Endpunkte zusammengefasst und analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung-Geburt-Intervall (primärer Endpunkt der Studie Young et al. (2020))</li> <li>• Geburtsmethode</li> <li>• Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln</li> <li>• Fetaler Distress</li> <li>• Neonataler Outcome</li> </ul> <p><b>Einleitung-Geburt-Intervall</b></p> <p>Das Einleitung-Geburt-Intervall ist definiert als die Zeitspanne vom Beginn der Geburtseinleitung, ab der ersten Gabe der Studienmedikation, bis zur vaginalen Geburt.</p> <p>Die Analyse der Ergebnisse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population unter Verwendung parametrischer und nicht-parametrischer statistischer Methoden.</p> <p>Die Auswertung kategorischer Daten erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher.</p> <p><i>Parametrische Analyse</i></p> <p>Einleitung-Geburt-Intervalle wurden als Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier ausgewertet, wobei schwangere Frauen, die eine Geburt mittels Kaiserschnitts hatten, als zensiert betrachtet wurden. Die Ergebnisse wurden vor der parametrischen Analyse anhand des Wilk-Shapiro-Tests auf ihre Normalverteilung hin geprüft. Unterschiede zwischen den Mittelwerten der einzelnen Studienarme wurden mit dem Tukey-HSD (<i>honestly significant difference</i>)-Test evaluiert<sup>a</sup>.</p> <p>Zusätzlich zum Einleitung-Geburt-Intervall wurden die Zeit vom Beginn der Geburtseinleitung, ab der ersten Gabe der Studienmedikation, bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes (10 cm) und die Dauer der 1. und 2. Geburtsphase erfasst.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Hauptanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalysen nach Kaplan-Meier für die Zeit vom Beginn der Geburtseinleitung, ab der ersten Gabe der Studienmedikation, bis zur vaginalen Geburt (siehe Abbildung 4-2)</li> <li>• Mittlere Zeit von der Einleitung bis zur vaginalen Geburt inklusive Standardabweichung (siehe Tabelle 4-20)</li> </ul>

**Zusatzanalysen:**

- Mittlere Zeit von der Einleitung bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes inklusive Standardabweichung (siehe Tabelle 4-20)
- Mittlere Dauer der 1. und 2. Geburtsphase inklusive Standardabweichung (siehe Tabelle 4-20)

**Sensitivitätsanalysen:**

- Mittlere Zeit von der Einleitung bis zur vaginalen Geburt inklusive Standardabweichung ohne Einleitung-Geburt-Intervalle > 5760 Minuten (4 Tage) (siehe Tabelle 4-22)
- Mittlere Zeit von der Einleitung bis zur vaginalen Geburt inklusive Standardabweichung ohne Einleitung-Geburt-Intervalle > 7.200 Minuten (5 Tage) (siehe Tabelle 4-22)

**Nicht-parametrische Analyse**

Einleitung-Geburt-Intervalle wurden als Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier ausgewertet. Kaiserschnitt-Geburten wurden in die Auswertung vaginaler Geburten miteinbezogen, indem Unterschiede in den Behandlungsgruppen anhand eines Log-Rank-Tests nach Kruskal-Wallis ausgewertet wurden, bei dem Kaiserschnitte im Rang hinter dem längsten Einleitung-Geburt-Intervall eingeordnet wurden.

Unterschiede zwischen den Medianen der einzelnen Studienarme wurden mithilfe des Dunn-Tests evaluiert<sup>b</sup>.

Zusätzlich zum Einleitung-Geburt-Intervall wurde der Anteil an vaginalen Geburten innerhalb von präspezifizierten Zeitabschnitten von 12, 24, 48 und 72 Stunden kategorisch erfasst.

**Darstellung im Dossier:****Hauptanalyse:**

- Ereigniszeitanalysen nach Kaplan-Meier für die Zeit vom Beginn der Geburtseinleitung, ab der ersten Gabe der Studienmedikation, bis zur vaginalen Geburt (siehe Abbildung 4-3)
- Mediane Zeit von der Einleitung bis zur vaginalen Geburt inklusive der Angabe der Quartile 1 bis 3 (siehe Tabelle 4-20)
- Anteil der vaginalen Geburten innerhalb von 12, 24, 48 und 72 Stunden mit Angabe des *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (siehe Tabelle 4-21)

**Sensitivitätsanalysen:**

- Mediane Zeit von der Einleitung bis zur vaginalen Geburt inklusive der Angabe der Quartile 1 bis 3 ohne Einleitung-Geburt-Intervalle > 5760 Minuten (4 Tage) (siehe Tabelle 4-22)
- Mediane Zeit von der Einleitung bis zur vaginalen Geburt inklusive der Angabe der Quartile 1 bis 3 ohne Einleitung-Geburt-Intervalle > 7200 Minuten (5 Tage) (siehe Tabelle 4-22)

**Geburtsmethode**

Es wird zwischen den Geburtsmethoden „vaginale Geburt“ und „Geburt per Kaiserschnitt“ unterschieden. Geburten, die den Einsatz instrumenteller Hilfsmittel (Zange, Saugglocke) erforderten, wurden im Rahmen der vaginalen Geburten erfasst, sofern sie tatsächlich in einer vaginalen Geburt resultierten.

Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen für binäre Variablen wurden mit Hilfe von *post-hoc* berechneten Effektschätzern bewertet.

**Darstellung im Dossier:**

- Anteile der Frauen mit vaginaler Geburt
  - Spontan
  - Zange

- Saugglocke

- Anteil der Frauen mit Kaiserschnitt

Jeweils mit Angabe des *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (siehe Tabelle 4-23)

**Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln**

Die Entscheidung zum Einsatz von Oxytocin zusätzlich zur Studienmedikation und dem Einsatz von Schmerzmitteln wurde für jede schwangere Frau individuell und nach Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes getroffen.

Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen für die binären Variablen „Einsatz von Oxytocin“ und „Einsatz von Schmerzmitteln“ wurden mit Hilfe von *post-hoc* berechneten Effektschätzern bewertet.

Darstellung im Dossier:

- Anteile der schwangeren Frauen, die nach Gabe der Studienmedikation zusätzlich Oxytocin erhielten und Anteil der Frauen mit Periduralanästhesie (PDA), sowie der Anteil der schwangeren Frauen, die kein Schmerzmittel erhielten. Es werden das *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt (siehe Tabelle 4-24).

**Perineales Trauma**

Erfasst wurden alle Dammschnitte (Episiotomie) und alle Dammrisse 3. und 4. Grades.

Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen für binäre Variablen wurden mit Hilfe von *post-hoc* berechneten Effektschätzern bewertet.

Darstellung im Dossier:

- Anteile der schwangeren Frauen mit Episiotomie, Dammriss (3. oder 4. Grades) und intaktem Perineum. Es werden das *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt (siehe Tabelle 4-25).

**Fetaler Distress**

Indikatoren für fetalen Distress sind Mekonium im Fruchtwasser und ein auffälliger pH-Wert in der am Kopf des Fötus entnommenen Blutprobe. In der Studie wird lediglich die Anzahl der befundenen Föten, nicht aber das Ergebnis der Befunde der Fetalblutanalyse berichtet.

Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen für binäre Variablen wurden mit Hilfe von *post-hoc* berechneten Effektschätzern bewertet.

Darstellung im Dossier:

- Anteil der Schwangerschaften, bei denen eine Fetalblutanalyse durchgeführt wurde und Anteil der schwangeren Frauen mit nachgewiesenem Mekonium im Fruchtwasser. Es werden das *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt (siehe Tabelle 4-26).
- Anteil der Schwangerschaften bei denen ein Mekoniumaspirationssyndrom diagnostiziert wurde mit den Effektschätzern *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (siehe Tabelle 4-26)

**Neonataler Outcome**

Alle Neugeborenen wurden durch ein perinatales Team bewertet, das gegenüber der Studienmedikation und Geburtsmethode verblindet war. In der Studie wurden für die Bewertung eine Nabelschnurblutanalyse durchgeführt, sowie der Apgar-Score 1 und 5 Minuten nach der Geburt erhoben.

Darstellung im Dossier:

- Median des Apgar-Scores zu einer und 5 Minuten nach der Geburt mit Angabe der Quartile 1 bis 3 (siehe Tabelle 4-27)
- Anteil der Neugeborenen mit einem Apgar-Score <7, erhoben nach einer und 5 Minuten nach der Geburt mit Angabe des *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR)

und Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (siehe Tabelle 4-27)
a: Die Ergebnisse des Tukey-HSD-Tests werden in der publizierten Studie Young et al. (2020) [5] als nicht signifikant beschrieben. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse ist nicht gegeben.
b: Die Ergebnisse des Dunn-Tests werden in der publizierten Studie Young et al. (2020) [5] nicht dargestellt.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Kategorie Morbidität aus der RCT Young et al (2020)

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Studie</b> <b>Young et al 2020</b>						
Einleitung-Geburt-Intervall	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Geburtsmethode	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Perineales Trauma	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Fetaler Distress	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Neonataler Outcome	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der publizierten Studie Young et al. (2020) [5] ist niedrig (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Für Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und die Ergebnisse entsprechend der Zuteilung in den jeweiligen Studienarm analysiert. Die Endpunkte wurde nicht verblindet erhoben, da die Geburtseinleitung eine individuelle Überwachung der schwangeren Frau erfordert und die Möglichkeit für Notfallmaßnahmen im Falle von Komplikationen voraussetzt. Diese Komplikationen können von der jeweiligen Einleitungsmethode abhängen und machen eine Verblindung der

Geburtshelfer/innen gegenüber der Studienmedikation zu einem unnötigen und vermeidbaren Risiko für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das Neugeborene. Da es sich sowohl beim Einleitung-Geburt-Intervall als auch den anderen erhobenen Zielgrößen um objektive Zielkriterien handelt, liegt kein Hinweis auf eine Verzerrung vor. Zudem erfolgte die standardisierte Bewertung der Neugeborenen durch ein neonatales Team, das gegenüber der Studienmedikation und der Geburtsmethode verblindet war. Ebenso erfolgte die Evaluierung der Messungen der fetalen Herzfrequenz (FHR) durch zwei unabhängige Prüferinnen oder Prüfärzte, die ebenfalls gegenüber der Studienmedikation und der Geburtsmethode verblindet waren.

Die Ergebnisse wurden von Young et al. (2020) publiziert. Es wurden die in der Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Somit liegt kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Beeinflussung des Verzerrungspotenzials führen könnten, vor.

Das Verzerrungspotenzial für Endpunkte der Kategorie Morbidität wird daher abschließend als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### 4.3.1.3.1.2.1 Einleitung-Geburt-Intervall

##### Hauptanalysen: Einleitung-Geburt-Intervall

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol		Dinoproston		Effekt	
Endpunkt Morbidität						
Parametrische Analyse <sup>a</sup>	n/N (%)	MW [min] (SD)	n/N (%)	MW [min] (SD)	HR [95 %KI]	p-Wert
Einleitung-Geburt-Intervall	112/167 (67,1)	1.356 (1.033)	125/172 (72,7)	1.208 (613)	NB	
Zeit bis zur vollen Dilatation des Muttermundes (10cm)		1.261 (1.014)		1.123 (598)		
Dauer der 1. Geburtsphase		402 (331)		372 (272)		
Dauer der 2. Geburtsphase		94 (94)		85 (83)		
Nicht-parametrische Analyse <sup>b</sup>	N	Median [min] (Q1-3)	N	Median [min] (Q1-3)	HR [95 %KI]	p-Wert
Einleitung-Geburt-Intervall	167	1.571 (883-CS)	172	1.451,5 (915-CS)	NB	

a: Die parametrische Analyse schließt lediglich Vaginalgeburten ein, Geburten per Kaiserschnitt sind zensierte Ereignisse.  
b: Die nicht-parametrische Analyse schließt Kaiserschnitte in die Auswertung aller Vaginalgeburten ein, indem der Kaiserschnitt im Rang hinter dem längsten Einleitung-Geburt-Intervall steht.

N: Anzahl der schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; cm: Zentimeter; CS *cesarean* (Kaiserschnitt); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; MW: Mittelwert; NB: Nicht berechnet; Q: Quartile; SD: *standard deviation* (Standardabweichung)

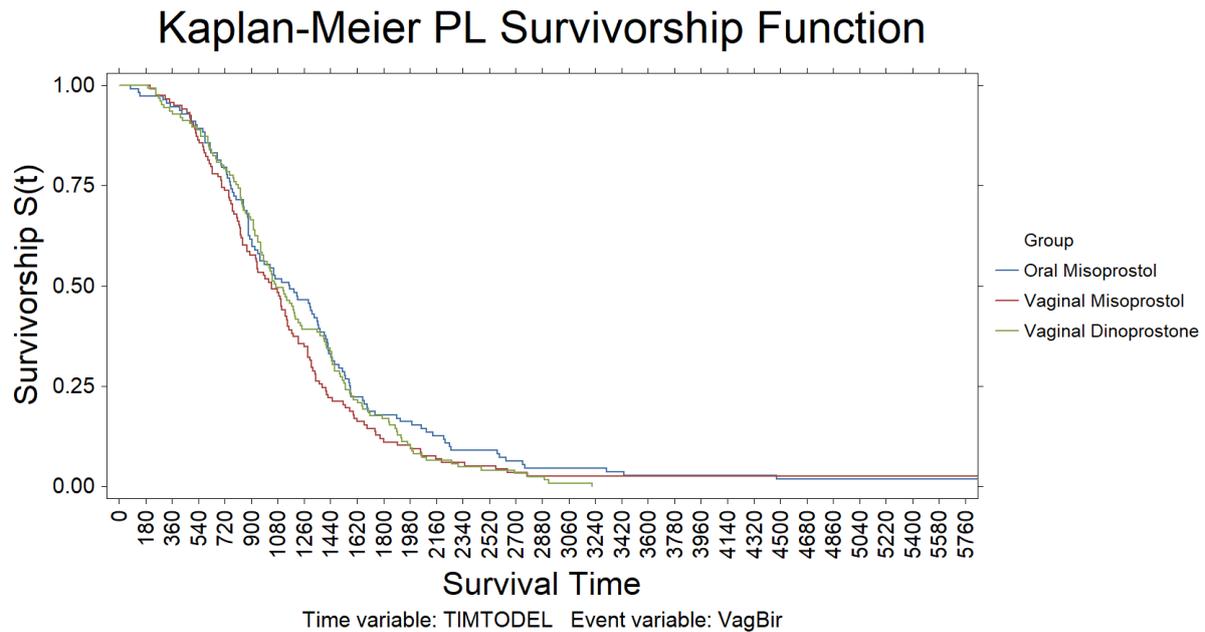


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Einleitung-Geburt-Intervall (parametrische Analyse) aus der RCT Young et al. (2020) [5].

Für die Bewertung des Zusatznutzens von oralem Misoprostol (Angusta®) gegenüber der zVT Dinoproston sind lediglich die Studienarme „orales Misoprostol“ und „Dinoproston“ relevant.

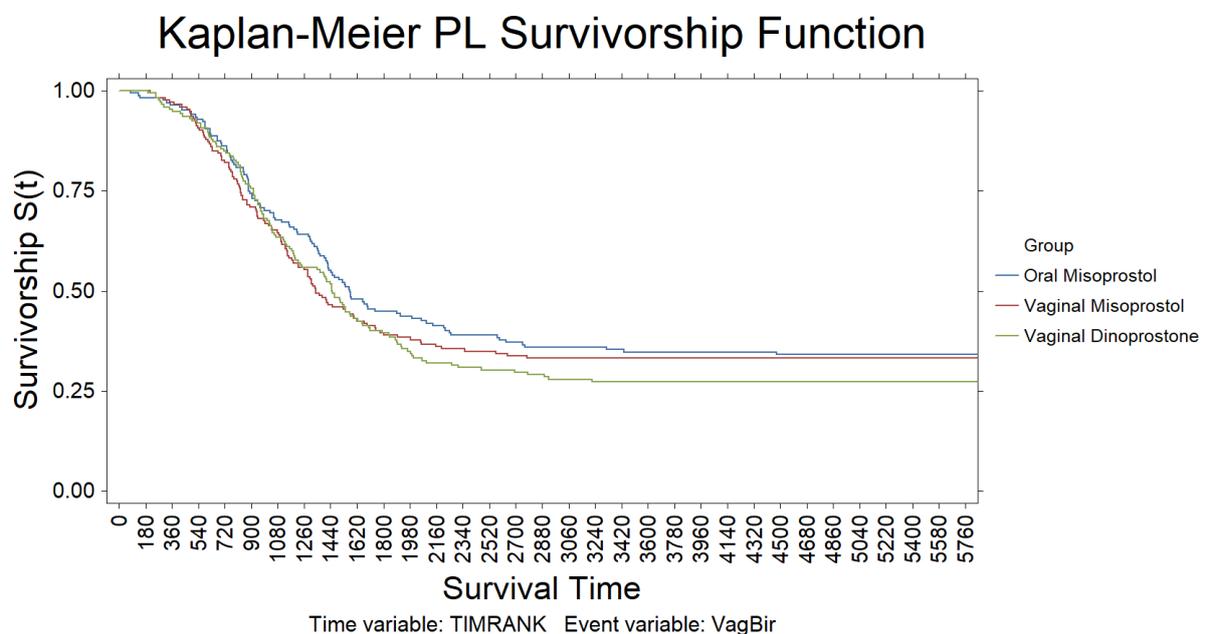


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Einleitung-Geburt-Intervall (nicht-parametrische Analyse) aus der RCT Young et al. (2020) [5].

Für die Bewertung des Zusatznutzens von oralem Misoprostol (Angusta®) gegenüber der zVT Dinoproston sind lediglich die Studienarme „orales Misoprostol“ und „Dinoproston“ relevant.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die vaginale Geburt in definierten Zeitintervallen aus der RCT Young et al (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol	Dinoproston	Effekt <sup>a</sup>		
			OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
<b>Endpunkt Morbidität</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>			
<b>Vaginale Geburt in einem definierten Zeitintervall</b>					
<72 Stunden	109/167 (65,3)	125/172 (72,7)	0,707 [0,445; 1,122] 0,1412	0,898 [0,778; 1,037] 0,1426	-0,074 [-0,172; 0,024] 0,1396
<48 Stunden	107/167 (64,1)	122/172 (70,9)	0,731 [0,463; 1,154] 0,1781	0,903 [0,779; 1,048] 0,1795	-0,069 [-0,168; 0,031] 0,1767
<24 Stunden	75/167 (44,9)	82/172 (47,7)	0,895 [0,584; 1,372] 0,6099	0,942 [0,749; 1,185] 0,6102	-0,028 [-0,134; 0,079] 0,6097
<12 Stunden	23/167 (13,8)	26/172 (15,1)	0,897 [0,489; 1,645] 0,7251	0,911 [0,542; 1,531] 0,7252	-0,013 [-0,088; 0,061] 0,7248
a: Effektschätzer wurden <i>post-hoc</i> für das Dossier berechnet.					
N: Anzahl der randomisierten schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

In der Studie Young et al. (2020) wurde die Zeit von der Einleitung der Geburt, d. h. ab der ersten Gabe der Studienmedikation, bis zur vaginalen Geburt als primärer Endpunkt erfasst und im Rahmen von Ereigniszeitanalysen nach Kaplan-Meier ausgewertet (siehe Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3). Die erhobenen Daten wurden einer parametrischen und einer nicht-parametrischen statistischen Analyse unterzogen. Die parametrische Analyse behandelte Kaiserschnitte als zensierte Ereignisse.

Im Mittel lag das Einleitung-Geburt-Intervall schwangerer Frauen im Misoprostol-Arm bei 1.356 Minuten (=22,6 Stunden) (SD: 1.033 Minuten) und unterschied sich damit nicht wesentlich vom Mittelwert des Einleitung-Geburt-Intervalls schwangerer Frauen im Dinoproston-Arm, welches bei 1.208 Minuten (=20,1 Stunden) lag (siehe Tabelle 4-20). Auch die Zeit von der Einleitung bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes auf 10 cm sowie die Dauer der 1. und 2. Geburtsphase waren zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-20).

Die nicht-parametrische Analyse berücksichtige Kaiserschnitte in der Auswertung aller vaginalen Geburten, indem der Kaiserschnitt im Rang hinter dem längsten gemessenen Einleitung-Geburt-Intervall stand. Die Mediane der Einleitung-Geburt-Intervalle zeigen lediglich geringe Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen (Misoprostol: 1.571 Minuten [=26,2 Stunden], Dinoproston: 1.451,5 Minuten [=24,2 Stunden]) (siehe Tabelle 4-20). Zusätzliche nicht-parametrische Analysen wurden für die Anzahl an vaginalen

Geburten in einem präspezifizierten Zeitintervall durchgeführt. Die Anzahl an vaginalen Geburten pro Zeitintervall war zwischen den Studienarmen Misoprostol und Dinoproston vergleichbar (siehe Tabelle 4-21).

### Sensitivitätsanalyse: Einleitung-Geburt-Intervalle ohne Berücksichtigung von Einleitung-Geburt-Intervallen über 3 Tage

Tabelle 4-22: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall unter Ausschluss der Geburtseinleitungen die länger als 3 Tage dauerten aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol		Dinoproston		Effekt
	Endpunkt Morbidität				
Parametrische Analyse <sup>a</sup>	n/N (%)	MW [min] (SD)	n/N (%)	MW [min] (SD)	HR [95 %KI] p-Wert
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (&gt; 5.760 Minuten (4 Tage) ausgeschlossen)</b>					
Einleitung-Geburt-Intervall	110/167 (65,8)	1.255 (729)	125/172 (72,7)	1.208 (613)	NB
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (&gt; 7.200 Minuten (5 Tage) ausgeschlossen)</b>					
Einleitung-Geburt-Intervall	112/167 (67,1)	1.356 (1.053)	125/172 (72,7)	1.208 (613)	NB
Nicht-parametrische Analyse <sup>b</sup>	N	Median [min] (Q1-3)	N	Median [min] (Q1-3)	HR [95 %KI] p-Wert
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (&gt; 5.760 Minuten (4 Tage) ausgeschlossen)</b>					
Einleitung-Geburt-Intervall	163	1.542 (881-CS)	172	1.451 (915-CS)	NB
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (&gt; 7200 Minuten (5 Tage) ausgeschlossen)</b>					
Einleitung-Geburt-Intervall	165	1.564 (882-CS)	172	1.451 (915-CS)	NB

a: Die parametrische Analyse schließt lediglich Vaginalgeburten ein, Geburten per Kaiserschnitte sind zensierte Ereignisse  
b: Die nicht-parametrische Analyse schließt Kaiserschnitte in die Auswertung aller Vaginalgeburten ein, indem der Kaiserschnitt im Rang hinter dem längsten Einleitung-Geburt-Intervall steht  
N: Anzahl der schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; CS *cesarean* (Kaiserschnitt); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; MW: Mittelwert; NB: Nicht berechnet; Q: Quartile; SD: *standard deviation* (Standardabweichung)

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zeigt, dass Einleitung-Geburt-Intervalle, die länger als 3 Tage dauerten die Standardabweichung der parametrischen Analyse im Misoprostol-Arm beeinflussen. Die Sensitivitätsanalyse zur nicht-parametrischen Analyse hingegen zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Hauptanalyse und bestätigt damit die Robustheit der Ergebnisse.

## 4.3.1.3.1.2.2 Geburtsmethode

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Geburtsmethode aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol	Dinoproston	Effekt <sup>a</sup>		
			OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
<b>Vaginale Geburt<sup>b</sup></b>					
Alle vaginalen Geburten	112/167 (67,1)	125/172 (72,7)	0,766 [0,481; 1,220] 0,2608	0,923 [0,802; 1,062] 0,2620	-0,056 [-0,154; 0,042] 0,2598
<i>Spontan</i>	88/167 (52,7)	110/172 (64,0)	0,628 [0,406; 0,970] 0,0359	0,824 [0,687; 0,989] 0,0374	-0,113 [-0,217; -0,008] 0,0344
<i>Saugglocke</i>	4/167 (2,4)	5/172 (2,9)	0,820 [0,216; 3,106] 0,7698	0,824 [0,225; 3,016] 0,7699	-0,005 [-0,039; 0,029] 0,7692
<i>Zange</i>	20/167 (12,0)	10/172 (5,8)	2,204 [0,999; 4,863] 0,05027	2,060 [0,994; 4,269] 0,05191	0,062 [0,001; 0,122] 0,04554
<b>Geburt per Kaiserschnitt</b>					
Kaiserschnitt	55/167 (32,9)	47/172 (27,3)	1,306 [0,820; 2,080] 0,2608	1,205 [0,870; 1,670] 0,2616	0,056 [-0,042; 0,153] 0,2598
a: Effektschätzer wurden <i>post-hoc</i> für das Dossier berechnet. b: Vaginale Geburten erfolgten spontan oder mit instrumentellen Hilfsmitteln, wie Zange oder Saugglocke. N: Anzahl der schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Für den Endpunkt Geburtsmethode zeigt sich bezogen auf die vaginalen Geburten und entsprechend auch bezogen auf die Geburt per Kaiserschnitt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die weitere Differenzierung der vaginalen Geburten in spontane Geburt und Geburt mit Hilfe einer Saugglocke oder Zange ergibt einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Misoprostol (RR [95 % KI] p-Wert: 0,824 [0,687; 0,989] 0,0374) bezogen auf die spontane Geburt sowie einen numerischen jedoch statistisch nicht signifikanten Unterschied zuungunsten von Misoprostol bezogen auf Geburten, die zwar vaginal erfolgten, jedoch die Zuhilfenahme einer Zange erforderten.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol	Dinoproston	Effekt <sup>a</sup>		
			OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Einsatz von Oxytocin <sup>b</sup>	117/167 (70,0)	113/172 (65,7)	1,222 [0,774; 1,929] 0,3902	1,066 [0,921; 1,235] 0,3901	0,044 [-0,056; 0,143] 0,3892
Einsatz von Schmerzmitteln in Form einer PDA	90/167 (53,9)	101/172 (58,7)	0,822 [0,535; 1,263] 0,3703	0,918 [0,760; 1,108] 0,3712	-0,048 [-0,154; 0,057] 0,3697
Kein Einsatz von Schmerzmitteln	12/167 (7,2)	13/172 (7,6)	0,947 [0,419; 2,140] 0,8956	0,951 [0,447; 2,023] 0,8956	-0,004 [-0,059; 0,052] 0,8956

a: Effektschätzer wurden *post-hoc* für das Dossier berechnet.  
b: Der Einsatz von Oxytocin erfolgte sequentiell mit der jeweiligen Studienmedikation.  
N: Anzahl der schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; PDA: Periduralanästhesie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Einsatz von Oxytocin oder Schmerzmitteln bezogen auf eine PDA und den gänzlichen Verzicht auf Schmerzmittel liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Misoprostol und Dinoproston vor. Für den Einsatz von Oxytocin zeigt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Misoprostol, für den Einsatz einer PDA ein numerischer Unterschied zugunsten von Misoprostol.

**4.3.1.3.1.2.3 Perineales Trauma**

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt perineales Trauma aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol	Dinoproston	Effekt <sup>a</sup>		
			OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Episiotomie <sup>b</sup>	30/167 (18,0)	27/172 (15,7)	1,176 [0,665; 2,079] 0,5772	1,144 [0,712; 1,839] 0,5774	0,023 [-0,057; 0,102] 0,5771
Dammriss (3. oder 4. Grad)	5/167 (3,0)	3/172 (1,7)	1,739 [0,409; 7,394] 0,4539	1,717 [0,417; 7,069] 0,4543	0,013 [-0,020; 0,045] 0,4498
Intaktes Perineum	79/167 (47,3)	62/172 (36,1)	1,593 [1,031; 2,461] 0,0359	1,312 [1,017; 1,694] 0,0370	0,113 [0,008; 0,217] 0,0344

a: Effektschätzer wurden *post-hoc* für das Dossier berechnet.  
b: Chirurgischer Eingriff um einen Dammschnitt zu erzeugen.  
N: Anzahl der schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz RR: Relatives Risiko

Das Risiko für eine Episiotomie und einen Dammriss 3. oder 4. Grades unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Studienarmen. Bei 79/167 (47,3 %) der schwangeren Frauen, deren Geburt mit Misoprostol eingeleitet wurde, blieb das Perineum intakt. Im Vergleich dazu hatten lediglich 62/172 (36,1 %) der schwangeren Frauen im Dinoproston-Studienarm ein intaktes Perineum. Dies entspricht, bezogen auf das RR, einer nach Einleitung mit Misoprostol etwa 1,3-mal höheren Chance, dass das Perineum unter der Geburt intakt blieb, als unter einer mit Dinoproston eingeleiteten Geburt. Dieser Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war statistisch signifikant ( $p=0,0370$ ).

**4.3.1.3.1.2.4 Fetalen Distress**

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt fetalen Distress aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol	Dinoproston	Effekt <sup>a</sup>		
			OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RD [95 % KI] p-Wert
Fetalblutanalyse <sup>b</sup>	12/167 (7,2)	14/172 (8,1)	0,874 [0,392; 1,949] 0,7416	0,883 [0,421; 1,852] 0,7416	-0,010 [-0,066; 0,047] 0,7412
Mekonium im Fruchtwasser	37/167 (22,2)	45/172 (26,2)	0,803 [0,488; 1,323] 0,3895	0,847 [0,580; 1,237] 0,3903	-0,040 [-0,131; 0,051] 0,3881
Mekoniumaspirations-syndrom	3/167 (1,8)	4/172 (2,3)	0,768 [0,169; 3,486] 0,7326	0,773 [0,176; 3,399] 0,7327	-0,005 [-0,036; 0,025] 0,7314

a: Effektschätzer wurden *post-hoc* für das Dossier berechnet.  
b: Dargestellt ist der Anteil an Schwangerschaften, bei denen eine Fetalblutanalyse durchgeführt wurde, um den Verdacht auf fetalen Distress zu prüfen.  
N: Anzahl der Föten/schwangeren Frauen/Neugeborenen; n: Anzahl der Föten/schwangeren Frauen/Neugeborenen mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei schwangeren Frauen, deren Geburt mit Misoprostol eingeleitet wurde, gab es ähnlich viele Verdachtsfälle auf fetalen Distress, wie nach Einleitung mit Dinoproston. Im Misoprostol-Arm wurde bei 12/167 Föten (7,2 %) eine Fetalblutanalyse durchgeführt und im Dinoproston-Arm bei 14/172 Föten (8,1 %). Die Anzahl der schwangeren Frauen, deren Fruchtwasser Mekonium aufwies, war im Dinoproston-Arm höher, unterschied sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Studienarmen (Misoprostol: 37/167 (22,2 %) vs. Dinoproston: 45/172 (26,2 %)). Der Anteil an Neugeborenen, bei denen ein Mekoniumaspirationssyndrom festgestellt wurde, war insgesamt gering und zwischen den Studienarmen vergleichbar.

#### 4.3.1.3.1.2.5 Neonataler Outcome

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt neonataler Outcome aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol		Dinoproston		Effekt <sup>a</sup>
Apgar-Score	N	Median [min] (Q1-3)	N	Median [min] (Q1-3)	p-Wert
Apgar-Score <sup>1min</sup>	167	9 (8-9)	172	9 (8-9)	NB
Apgar-Score <sup>5min</sup>		9 (9-10)		9 (9-10)	
Apgar-Score <7	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI] p-Wert RR [95 % KI] p-Wert RD [95 % KI] p-Wert
Apgar-Score <sup>1min</sup>	167	27 (16,2)	172	24 (14,0)	1,189 [0,655; 2,159] 0,5689 1,159 [0,698; 1,924] 0,5691 0,022 [-0,054; 0,098] 0,5688
Apgar-Score <sup>5min</sup>		4 (2,4)		2 (1,2)	2,086 [0,377; 11,544] 0,3997 2,060 [0,382; 11,096] 0,4003 0,012 [-0,016; 0,041] 0,3915

a: Effektschätzer wurden *post-hoc* für das Dossier berechnet.  
N: Anzahl der Neugeborenen; n: Anzahl der Neugeborenen mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; Q: Quartile; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Der neonatale Outcome in Bezug auf die Beurteilung des Neugeborenen mittels Apgar-Score war zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Bezogen auf das Risiko für einen Apgar-Score <7 zu Minute 1 und 5 zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

#### Zusammenfassung der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Für die Nutzenbewertung von Misoprostol liegen lediglich Ergebnisse einer, als relevant im Anwendungsgebiet identifizierten RCT vor, sodass für den Endpunkt Morbidität keine Metaanalysen durchgeführt wurden.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Studie Young et al. (2020) in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 ausführlich beschrieben. Für den Endpunkt Morbidität ergibt sich keine davon abweichende Bewertung. Es ist insgesamt von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zufriedenheit der schwangeren Frau

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Young et al. (2020)	<p>Die Zufriedenheit der schwangeren Frau und ihre Bewertung des Geburtserlebnisses wurde postpartal anhand eines Fragebogens ermittelt, der auf der <i>Labour Agency Scale</i> (LAS) der Variante B beruht [38]. Die LAS ist ein validiertes Instrument und besteht in der Variante B aus 28 Fragen zu den Erwartungen und dem Gefühl der Kontrolle der schwangeren Frau während der Geburt. Diese Parameter wirken sich direkt auf die Zufriedenheit der schwangeren Frau und die Bewertung des Geburtserlebnisses insgesamt aus.</p> <p>In der Studie Young et al. (2020) wurden die Frauen kurz nach der Geburt gebeten 18 Fragen aus der LAS mit Bezug auf ihr kürzliches Geburtserlebnis zu beantworten. Der Fragebogen wurde zudem um drei Items ergänzt, um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen abzufragen. Des Weiteren wurde die Frage ergänzt, ob eine Frau bei ihrer nächsten Geburt dieselbe Einleitungsmethode wählen würde, die sie auch im Rahmen ihrer kürzlich erfolgten Geburt erhalten hatte.</p> <p>Jede Frage ist ein kurzes Statement, das von der Frau auf einer Skala von 1 (=traf selten zu) bis 7 (=traf die meiste Zeit zu) bewertet wird. Anhand der Antworten wurde ein LAS-Score ermittelt, indem positiv gewichtete Items in ihrer Bewertung umgekehrt (7=1, 6=2, usw.) und anschließend aufaddiert wurden. Ein hoher LAS-Score drückt dementsprechend die Zufriedenheit einer Frau in Bezug auf ihr Geburtserlebnis aus.</p> <p>Der Fragebogen umfasste die folgenden Items (frei übersetzt aus dem Englischen):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ich war mir allem bewusst was geschah.</li> <li>2. Ich habe mich ängstlich gefühlt.</li> <li>3. Ich wusste nicht was ich von einem Moment auf den anderen erwarten sollte.</li> <li>4. Alles kam mir falsch vor.</li> <li>5. Ich habe mich machtlos gefühlt.</li> <li>6. Ich hatte große Angst.</li> <li>7. Ich empfand ein Gefühl der Enge und des Eingesperrtseins.</li> <li>8. Ich hatte das Gefühl die Kontrolle zu haben.</li> <li>9. Ich hatte das Gefühl eines Konfliktes.</li> <li>10. Ich fühlte mich aufgeschlossen und aufnahmefähig.</li> <li>11. Ich hatte das Gefühl in Stücke zu zerbrechen.</li> <li>12. Ich habe mich wichtig gefühlt.</li> <li>13. Ich war entspannt.</li> <li>14. Ich fühlte mich sicher.</li> <li>15. Ich fühlte mich leistungsfähig.</li> <li>16. Ich war angespannt.</li> <li>17. Ich fühlte mich gut mit meinem Verhalten während der Geburt.</li> <li>18. Ich hatte das Gefühl von Erfolg.</li> </ol>

19. Wenn Sie in einer erneuten Schwangerschaft eine Geburtseinleitung benötigen, würden Sie dann die gleiche Einleitungsmethode wählen?

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der *intention-to-treat* (ITT)-Population in den Studienarmen Misoprostol und Dinoproston.

Das Ergebnis der Zusatzfrage wurde als binäre Variable ausgewertet und Unterschiede wurden mit Hilfe von *post-hoc* berechneten Effektschätzern bewertet.

Darstellung im Dossier:

- Mittlerer LAS-Score inklusive Standardabweichung mit Angabe der *post-hoc* berechneten Mittelwertdifferenz und der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (siehe Tabelle 4-30)
- Anzahl der Frauen, die dieselbe Einleitungsmethode wieder wählen würden mit Angabe des *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und der Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (siehe Tabelle 4-30).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zufriedenheit der schwangeren Frau aus der RCT Young et al. (2020)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Young et al. (2020)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der publizierten Studie Young et al. (2020) [5] ist niedrig (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, da die Geburtseinleitung eine individuelle Überwachung der schwangeren Frau erfordert und die Möglichkeit für Notfallmaßnahmen im Falle von Komplikationen voraussetzt. Diese Komplikationen können von der jeweiligen Einleitungsmethode abhängen und machen eine Verblindung der Geburtshelfer/innen gegenüber der Studienmedikation zu einem unnötigen und vermeidbaren Risiko für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das Neugeborene. Dementsprechend war der Mutter zum Zeitpunkt der Beantwortung der Fragen bewusst, welche Studienmedikation sie erhalten hatte. Da es sich um einen von der Mutter selbst berichteten Endpunkt handelt, kann

eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden.

Die Rücklaufquoten für den auf der LAS-basierenden Fragebogen lagen bei 86,8 % im Misoprostol-Arm bzw. 80,8 % im Dinoprostol-Arm, bezogen auf die ITT-Population. Somit kann das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt angesehen werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Beeinflussung des Verzerrungspotenzials führten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird insgesamt als „hoch“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zufriedenheit der schwangeren Frau aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol		Dinoproston		Effekt <sup>a</sup>	
	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
LAS-Score	N	MW [min] (SD)	N	MW [min] (SD)	MWD [95 % KI] p-Wert	SMD (Hedges' g) [95 % KI] p-Wert
LAS-Score	137	99,7 (18,2)	146	103,5 (15,8)	-3,8 [-7,800; 0,200] 0,06251	-0,223 [-0,457; 0,011] 0,06176
Wahl derselben Einleitungsmethode bei erneuter Geburt	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert
Ja	145	112 (77,2)	139	102 (73,4)	1,231 [0,717; 2,114] 0,4509	1,053 [0,921; 1,203] 0,4518
					0,039 [-0,062; 0,139] 0,4506	

a: Effektschätzer wurden *post-hoc* für das Dossier berechnet.  
N: Anzahl der Frauen; n: Anzahl der Frauen mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; LAS: *Labour Agency Scale*; min: Minute; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Für den LAS-Score zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil der Frauen, die bei der nächsten Geburt dieselbe Einleitungsmethode wählen würden, war im Misoprostol-Arm mit 77,2 % numerisch höher als im Dinoprostol-Arm (73,4 %).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Zusammenfassung der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen**

Für die Nutzenbewertung von Misoprostol liegen lediglich Ergebnisse einer, als relevant im Anwendungsgebiet identifizierten RCT vor, sodass für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Metaanalysen durchgeführt wurden.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Studie Young et al. (2020) in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 ausführlich beschrieben. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich keine davon abweichende Bewertung. Es ist insgesamt von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen aus der RCT Young et al. (2020)

Studie	Operationalisierung
Young et al. (2020)	<p>Unter dem Endpunkt Nebenwirkungen wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE), die in der Studie Young et al. (2020) berichtet wurden, zusammengefasst.</p> <p>Folgende UE-Kategorien wurden in der Studie Young et al. (2020) berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE von besonderem Interesse</li> </ul> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis und muss nicht zwingend mit der Studienmedikation in Verbindung stehen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beziehen sich auf die Schwangerschaft sowie den Geburtsprozess und werden in der Studie Young et al. (2020) in folgenden Kategorien erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinale Effekte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Übelkeit</li> <li>○ Erbrechen</li> <li>○ Diarrhö</li> </ul> </li> <li>• Exzessive Uterusaktivität:</li> </ul>

- Uterine Tachysystolie
- Uterine Hyperstimulation

Die Erfassung gastrointestinaler Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö erfolgte anhand der Berichterstattung durch die zuständigen Geburtshelfer/innen und einer zusätzlichen Befragung der werdenden Mutter. Die schwangeren Frauen wurden direkt nach der Schwangerschaft gebeten auf einer Skala von 0 (=nie) bis 7 (=durchgehend) das Ausmaß der genannten Nebenwirkungen zu bewerten.

Die Frequenz exzessiver Uterusaktivität, in Form von uteriner Tachysystolie und uteriner Hyperstimulation, wurde anhand der fetalen Herzfrequenz (FHR) und des elektrischen Monitorings der Uteruskontraktionen mittels CTG-Messung ermittelt. Die Evaluation der Befunde erfolgte durch zwei unabhängige Prüfer/innen, die gegenüber der Einleitungsmethode und der Geburtsmethode verblindet waren.

Eine uterine Tachysystolie lag vor, wenn mehr als 5 Kontraktionen >50 mm Hg innerhalb von 10 Minuten in zwei aufeinanderfolgenden 10-minütigen Intervallen gemessen wurden.

Eine uterine Hyperstimulation wurde diagnostiziert, wenn zusätzlich zur uterinen Tachysystolie pathologisch auffällige FHR-Messungen vorlagen.

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der *intention-to-treat* (ITT)-Population in den Studienarmen Misoprostol und Dinoproston. Effektschätzer wurden *post-hoc* für das Dossier berechnet.

Darstellung im Dossier:

- Anteil der schwangeren Frauen mit UE von besonderem Interesse, so wie in der Studie Young et al. (2020) berichtet mit Angabe von *post-hoc* berechneten Effektschätzern *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (siehe Tabelle 4-33)

Im Rahmen der Publikation der Studie Young et al. 2020 wurden die Gesamtraten der UE, der schwerwiegenden UE (SUE) und der schweren UE sowie der UE, die zu einem Therapieabbruch führten nicht berichtet. Entsprechend erfolgt im Dossier keine Darstellung der Gesamtraten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen aus der RCT Young et al. (2020)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Young et al. (2020)	niedrig	ja/nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch

a: Das Studienpersonal, das die Bewertung der CTGs vornahm, war gegenüber der Studienmedikation sowie der Geburtsmethode verblindet. Geburtshelfer sowie die schwangeren Frauen hatten Kenntnis von der Studienmedikation.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der publizierten Studie Young et al. (2020) [5] ist niedrig (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, da die Geburtseinleitung eine individuelle Überwachung der schwangeren Frau erfordert und die Möglichkeit für Notfallmaßnahmen im Falle von Komplikationen voraussetzt. Diese Komplikationen können von der jeweiligen Einleitungsmethode abhängen und machen eine Verblindung der Geburtshelfer/innen gegenüber der Studienmedikation zu einem unnötigen und vermeidbaren Risiko für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das Neugeborene. Für den Endpunkt Nebenwirkungen kann eine subjektive Berichterstattung aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Es wurden die in der Indikation üblichen Endpunkte berichtet, sodass von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist. Die Befundung der CTG-Berichte erfolgte durch zwei unabhängige Prüfer/innen, die gegenüber der Einleitungsmethode und der Geburtsmethode verblindet waren, sodass die Frequenz uteriner Tachysystolie sowie uteriner Hyperstimulation im Endpunkt Nebenwirkungen verblindet erhoben wurde.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Beeinflussung des Verzerrungspotenzials führten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen wird insgesamt als „hoch“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)	Orales Misoprostol	Dinoproston	Effekt <sup>a</sup>		
			OR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p Wert	RD [95 % KI] p-Wert
<b>Endpunkt Nebenwirkungen</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>			
<b>Gastrointestinale Effekte</b>					
Übelkeit	16/167 (9,6)	20/172 (11,6)	0,805 [0,402; 1,613] 0,5414	0,824 [0,442; 1,535] 0,5417	-0,020 [-0,086; 0,045] 0,5401
Erbrechen	29/167 (17,4)	37/172 (21,5)	0,767 [0,446; 1,317] 0,3358	0,807 [0,522; 1,250] 0,3369	-0,042 [-0,126; 0,043] 0,3339
Diarrhö	0/167 (0,0)	4/172 (2,3)	0,112 [0,006; 2,092] 0,1426	0,114 [0,006; 2,109] 0,1448	-0,023 [-0,048; 0,002] 0,0695
<b>Exzessive Uterusaktivität</b>					
Uterine Tachysystolie <sup>b</sup>	36/167 (21,7)	40/172 (23,4)	0,907 [0,544; 1,512] 0,7077	0,927 [0,623; 1,378] 0,7078	-0,017 [-0,106; 0,072] 0,7075
Uterine Hyperstimulation <sup>c</sup>	8/167 (4,8)	12/172 (7,0)	0,671 [0,267; 1,685] 0,3957	0,687 [0,288; 1,637] 0,3964	-0,022 [-0,072; 0,028] 0,3913
a: Effektschätzer wurden <i>post-hoc</i> für das Dossier berechnet. b: Uterine Tachysystolie ist definiert als mehr als 5 Kontraktionen > 50 mmHg innerhalb von 10 Minuten in zwei aufeinanderfolgenden 10-minütigen Intervallen gemessen wurden. c: Uterine Hyperstimulation ist definiert als uterinen Tachysystolie mit besorgniserregender FHR-Messung. N: Anzahl der der schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Schwangere Frauen, deren Geburt mit Dinoproston eingeleitet wurde, berichteten häufiger die gastrointestinalen Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö im Vergleich zu schwangeren Frauen, die Misoprostol erhielten. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen waren nicht statistisch signifikant. Für alle weiteren schwangerschaftsbezogenen Nebenwirkungen wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Sowohl das Risiko für eine uterine Tachysystolie als auch das Risiko für eine uterine Hyperstimulation war zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

*zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Zusammenfassung der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen**

Für die Nutzenbewertung von Misoprostol liegen Ergebnisse einer, als relevant im Anwendungsgebiet identifizierten RCT vor, sodass für den Endpunkt Nebenwirkungen keine Metaanalysen durchgeführt wurden.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Studie Young et al. (2020) in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 ausführlich beschrieben. Für den Endpunkt Nebenwirkungen ergibt sich keine davon abweichende Bewertung. Es ist insgesamt von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-34: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der RCT Young et al. (2020)

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	
	Parität	Membranstatus
<b>Mortalität</b>		
Anzahl Todesfälle	-	-
<b>Morbidität</b>		
Einleitung-Geburt-Intervall	•	•
Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen		
<i>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 72 Stunden</i>	•	•
<i>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 48 Stunden</i>	•	•
<i>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 24 Stunden</i>	•	•
<i>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 12 Stunden</i>	•	•
Geburtsmethode		
<i>Vaginale Geburt</i>	-	-
<i>Kaiserschnitt</i>	-	•
Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln	-	-
Perineales Trauma	-	-
Exzessive Uterusaktivität	-	-
Fetaler Distress	-	-
Neonataler Outcome	-	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Zufriedenheit der schwangeren Frau	-	-
<b>Nebenwirkungen</b>		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	-	-
•: A priori geplante Subgruppenanalysen der Publikation Young et al. (2020); -: Keine Subgruppenanalyse berichtet.		

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-35 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Interaktionsterme für Subgruppenanalysen aus der RCT Young et al. (2020)

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	
	Parität	Membranstatus
	Interaktions-p-Wert <sup>a</sup>	
<b>Morbidität</b>		
Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen		
Anteil der vaginalen Geburten < 72 Stunden	0,4804	0,9599
Anteil der vaginalen Geburten < 48 Stunden	0,4051	0,9866
Anteil der vaginalen Geburten < 24 Stunden	<b>0,0153</b>	0,2985
Anteil der vaginalen Geburten < 12 Stunden	<b>0,0156</b>	0,5854
Geburtsmethode		
Kaiserschnitt	-	0,8075
a: Interaktions-p-Werte wurden <i>post-hoc</i> für das Dossier berechnet.		
• A priori geplante Subgruppenanalysen der Publikation Young et al. (2020); -:Keine Subgruppenanalyse berichtet.		

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die für die Studie Young et al. (2020) publizierten Ergebnisse der präspezifizierten Subgruppenanalysen dargestellt, so wie sie der zugehörigen Publikation Young et al. (2020) zu entnehmen sind. Die Interaktions-p-Werte für binäre Endpunkte wurden für das vorliegende Dossier *post-hoc* auf Grundlage der ebenfalls *post-hoc* berechneten Effektschätzer Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) berechnet.

Die Berechnung von Interaktions-p-Werten für die Ereigniszeitanalysen konnte nicht *post-hoc* erfolgen, da die Rohdaten, die den Subgruppenanalysen in der Publikation Young et al. (2020) zugrunde liegen, nicht verfügbar waren. Aus diesem Grund beschränkt sich die Ergebnisdarstellung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall auf die Mittelwerte inklusive Standardabweichung.

Es wurde lediglich eine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert, sodass keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall

Tabelle 4-36: Ergebnisse der *a priori* definierten Subgruppenanalyse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall aus der RCT Young et al. (2020) (parametrische Analyse)

Studie Young et al. (2020)					
Endpunkt: Morbidität – Einleitung-Geburt-Intervall (parametrische Analyse <sup>a</sup> )					
Subgruppenmerkmal	Orales Misoprostol		Dinoproston		Effekt
	n/N (%)	MW [min] (SD)	n/N (%)	MW [min] (SD)	HR [95 % KI] p-Wert
<b>Parität</b>					
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (Interaktions-p-Wert: NB)</b>					
Nullipara	58/112 (51,8)	1.609 (953)	65/125 (52,0)	1.286 (659)	NB
Multipara	54/112 (48,2)	1.083 (1.055)	60/125 (48,0)	1.123 (552)	NB
<b>Membranstatus</b>					
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (Interaktions-p-Wert: NB)</b>					
Intakt	103/112 (91,9)	1.370 (1.067)	111/125 (88,8)	1.262 (619)	NB
Gerissen	9/112 (8,0)	1.184 (514)	14/125 (11,2)	776 (341)	NB
a: Die parametrische Analyse schließt lediglich Vaginalgeburten ein, Geburten per Kaiserschnitte sind zensierte Ereignisse. N: Anzahl der schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; MW: Mittelwert; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; NB: nicht berechnet; SD: standard deviation (Standardabweichung)					

Tabelle 4-37: Ergebnisse der *a priori* definierten Subgruppenanalyse für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall aus der RCT Young et al. (2020) (nicht-parametrische Analyse)

<b>Studie Young et al. (2020)</b>					
<b>Endpunkt: Morbidität - Einleitung-Geburt-Intervall (nicht-parametrische Analyse<sup>a</sup>)</b>					
<b>Subgruppen-merkmal</b>	<b>Orales Misoprostol</b>		<b>Dinoproston</b>		<b>Effekt</b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>Median [min] (Q1-3)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median [min] (Q1-3)</b>	<b>HR [95 % KI] p-Wert</b>
<b>Parität</b>					
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (Interaktions-p-Wert: NB)</b>					
Nullipara	108/167 (64,7)	2.696 (1.420-CS)	107/172 (62,2)	1.918 (964-CS)	NB
Multipara	59/167 (35,3)	877 (584-1.396)	65/172 (8,1)	1.164 (764,5-1.557,5)	NB
<b>Membranstatus</b>					
<b>Einleitung-Geburt-Intervall (Interaktions-p-Wert: NB)</b>					
Intakt	155/167 (92,8)	1.573 (881-CS)	155/172 (90,1)	1.504 (945-CS)	NB
Gerissen	12/167 (7,2)	1.435 (1.213-37.936)	17/172 (9,9)	827 (601-1.310)	NB
<p>a: Die nicht-parametrische Analyse schließt Kaiserschnitte in die Auswertung aller vaginalen Geburten ein, indem der Kaiserschnitt im Rang hinter dem längsten Einleitung-Geburt-Intervall steht.</p> <p>N: Anzahl der schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; CS <i>cesarean</i> (Kaiserschnitt); HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; NB: Nicht berechnet; Q: Quartile</p>					

Die Subgruppenanalyse der parametrischen Daten nach Parität zeigt, dass das Einleitung-Geburt-Intervall bei schwangeren Frauen, die ihre erste Geburt erlebten (Nullipara), im Falle der Einleitung mit oralem Misoprostol länger war als bei der Einleitung mit Dinoproston (siehe Tabelle 4-36). Bei Multipara hatte die Einleitungsmethode nur einen geringen Einfluss auf die Länge des Einleitung-Geburt-Intervalls. Die Subgruppenanalyse der nicht-parametrischen Daten für das Merkmal Parität zeigt entgegengesetzte Effekte; während Nullipara unter der Einleitung mit Misoprostol längere Einleitung-Geburt-Intervalle hatten als unter Dinoproston, konnten bei Multipara kürzere Einleitung-Geburt-Intervalle unter der Einleitung mit Misoprostol beobachtet werden (siehe Tabelle 4-37).

Für das Merkmal Membranstatus zeigt das Ergebnis der Subgruppenanalyse sowohl anhand der parametrischen als auch der nicht-parametrischen Daten, dass Frauen mit bereits gerissener Fruchtblasenmembran unter der Einleitung mit Misoprostol längere Einleitung-Geburt-Intervalle hatten, als Frauen deren Geburt mit Dinoproston eingeleitet wurde. Im Falle einer intakten Fruchtblasenmembran spielte die Einleitungsmethode keine offensichtliche Rolle. Die statistische Signifikanz dieser Ergebnisse kann anhand der verfügbaren Daten nicht beurteilt werden.

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen

Für die Subgruppenanalyse nach Parität für vaginale Geburten innerhalb von präspezifizierten Zeitintervallen wurden insgesamt 2 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Parität:
  - Signifikanter Interaktions-p-Wert ( $p=0,0153$ ) für vaginale Geburten innerhalb von 24 Stunden
  - Signifikanter Interaktions-p-Wert ( $p=0,0156$ ) für vaginale Geburten innerhalb von 12 Stunden

Tabelle 4-38: Ergebnisse der *a priori* definierten Subgruppenanalysen für Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen aus der RCT Young et al. (2020)

Studie Young et al. (2020)						
Endpunkt: Morbidität - Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen und Anteil der Kaiserschnitte (nicht-parametrische Analyse <sup>a</sup> )						
Subgruppenmerkmal	Orales Misoprostol	Dinoproston	Effekt <sup>b</sup>			Interaktions p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
<b>Parität</b>						
<b>Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen</b>						
<b>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 72 Stunden</b>						
Nullipara	57/108 (52,8)	65/107 (60,8)	0,722 [0,420; 1,241] 0,2388	0,869 [0,687; 1,099] 0,2399	-0,080 [-0,212; 0,052] 0,2367	0,4804
Multipara	52/59 (88,1)	60/65 (92,3)	0,619 [0,185; 2,068] 0,4358	0,955 [0,849; 1,073] 0,4385	-0,042 [-0,147; 0,063] 0,4357	
<b>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 48 Stunden</b>						
Nullipara	55/108 (50,9)	63/107 (58,9)	0,725 [0,423; 1,243] 0,2419	0,865 [0,678; 1,104] 0,2431	-0,080 [-0,212; 0,053] 0,2398	0,4051
Multipara	52/59 (88,1)	59/65 (90,8)	0,755 [0,239; 2,392] 0,6334	0,971 [0,860; 1,097] 0,6350	-0,026 [-0,135; 0,082] 0,6341	
<b>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 24 Stunden</b>						
Nullipara	30/108 (27,8)	42/107 (39,3)	0,595 [0,336; 1,055] 0,0758	0,708 [0,482; 1,040] 0,0782	-0,115 [-0,240; 0,011] 0,0726	<b>0,0153</b>
Multipara	45/59 (76,3)	40/65 (61,5)	2,009	1,239	0,147	

<b>Studie Young et al. (2020)</b>						
<b>Endpunkt: Morbidität - Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen und Anteil der Kaiserschnitte (nicht-parametrische Analyse<sup>a</sup>)</b>						
Subgruppenmerkmal	Orales Misoprostol	Dinoproston	Effekt <sup>b</sup>			Interaktions p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
			[0,920; 4,385] 0,0799	[0,976; 1,574] 0,0786	[-0,013; 0,308] 0,0721	
<b>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 12 Stunden</b>						
Nullipara	3/108 (2,8)	11/107 (20,3)	0,249 [0,068; 0,921] 0,0372	0,270 [0,078; 0,942] 0,0399	-0,075 [-0,140; -0,010] 0,0245	<b>0,0156</b>
Multipara	20/59 (33,9)	15/65 (23,1)	1,709 [0,776; 3,765] 0,1833	1,469 [0,831; 2,595] 0,1855	0,108 [-0,050; 0,267] 0,1805	
<b>Membranstatus</b>						
<b>Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen</b>						
<b>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 72 Stunden</b>						
Intakt	100/155 (64,5)	111/155 (71,6)	0,721 [0,446; 1,165] 0,1809	0,901 [0,773; 1,050] 0,1817	-0,071 [-0,175; 0,033] 0,1790	0,9599
Gerissen	9/12 (75,0)	14/17 (82,4)	0,643 [0,106; 3,913] 0,6316	0,911 [0,614; 1,350] 0,6416	-0,074 [-0,378; 0,231] 0,6363	
<b>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 48 Stunden</b>						
Intakt	98/155 (63,2)	108/155 (69,7)	0,748 [0,466; 1,201] 0,2296	0,907 [0,774; 1,064] 0,2303	-0,065 [-0,169; 0,040] 0,2279	0,9866
Gerissen	9/12 (75,0)	14/17 (82,4)	0,643 [0,106; 3,913] 0,6316	0,911 [0,614; 1,350] 0,6416	-0,074 [-0,378; 0,231] 0,6363	
<b>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 24 Stunden</b>						
Intakt	69/155 (44,5)	74/155 (47,7)	0,878 [0,562; 1,373] 0,5690	0,932 [0,733; 1,186] 0,5692	-0,032 [-0,143; 0,079] 0,5687	0,2985
Gerissen	6/12 (50,0)	13/17 (76,5)	0,308 [0,063; 1,513] 0,1469	0,654 [0,350; 1,221] 0,1822	-0,265 [-0,612; 0,083] 0,1353	
<b>Anteil der vaginalen Geburten &lt; 12 Stunden</b>						
Intakt	21/155 (13,5)	24/155 (15,5)	0,855 [0,454; 1,611] 0,6288	0,875 [0,509; 1,504] 0,6290	-0,019 [-0,098; 0,059] 0,6285	0,5854

Studie Young et al. (2020)						
Endpunkt: Morbidität - Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen und Anteil der Kaiserschnitte (nicht-parametrische Analyse <sup>a</sup> )						
Subgruppenmerkmal	Orales Misoprostol	Dinoproston	Effekt <sup>b</sup>			Interaktions p-Wert <sup>c</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Gerissen	2/12 (16,7)	5/17 (29,4)	0,480 [0,076; 3,029] 0,4348	0,567 [0,131; 2,45] 0,4470	-0,128 [-0,430; 0,175] 0,4086	
<b>Kaiserschnitte</b>						
Intakt	52/155 (33,5)	44/155 (28,4)	1,274 [0,786; 2,064] 0,3262	1,182 [0,846; 1,651] 0,3271	0,052 [-0,051; 0,155] 0,3250	0,8075
Gerissen	3/12 (25,0)	3/17 (17,6)	1,556 [0,256; 9,469] 0,6316	1,417 [0,343; 5,858] 0,6306	0,074 [-0,231; 0,378] 0,6363	
<p>a: Die nicht-parametrische Analyse schließt Kaiserschnitte in die Auswertung aller Vaginalgeburten ein, indem der Kaiserschnitt im Rang hinter dem längsten Einleitung-Geburt-Intervall steht.</p> <p>b: Effektschätzer wurden <i>post-hoc</i> für das Dossier berechnet.</p> <p>c: Eigene Berechnungen der Interaktions-p-Werte <i>post-hoc</i>.</p> <p>N: Anzahl der schwangeren Frauen; n: Anzahl der schwangeren Frauen mit Ereignis; OM: orales Misoprostol; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VD: vaginales Dinoproston.</p>						

Für den Anteil an vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden wurde in der Subgruppe der Nullipara ein numerischer Nachteil für die Geburtseinleitung mit Misoprostol beobachtet, der auch für die Gesamtpopulation vorliegt, während in der Subgruppe der Multipara ein numerischer Vorteil für die Geburtseinleitung mit Misoprostol beobachtet wurde. Es handelt sich hier um entgegengerichtete Effekte in Abhängigkeit der Parität. Da der Behandlungsunterschied in keiner der beiden Subgruppen signifikant ist, ist jedoch nicht von einer klinisch relevanten Interaktion auszugehen.

Für den Anteil an vaginalen Geburten innerhalb von 12 Stunden wurde ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Misoprostol in der Subgruppe der Nullipara beobachtet (RR [95 % KI] p-Wert: 0,270 [0,078; 0,942] 0,0399). Für die Subgruppe der Multipara wurde dagegen ein numerischer Vorteil von Misoprostol beobachtet.

Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Merkmal Parität lagen nur für 2 der 4 präspezifizierten Zeitintervalle für den Endpunkt Anteil der vaginalen Geburten in präspezifizierten Zeitintervallen vor. Für die Rate an Kaiserschnitten wurde ebenfalls keine Effektmodifikation beobachtet. Zudem unterscheidet der Wirkmechanismus von Misoprostol sich nicht in Erstgebärenden und Frauen, die bereits ein Kind bekommen haben, sodass auch keine biologische Rationale für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Parität vorliegt.

Zusammenfassend wird für das Merkmal Parität daher nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen und es ergibt sich für die Subgruppen Nullipara und Multipara keine von der Gesamtpopulation abweichende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

##### RCT-Studie Young et al. (2020)

- Publikation [5]
- Zusatzinformationen zur Publikation [6]
- Studienregistereinträge [7, 8]

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Da eine direkt vergleichende RCT vorliegt, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Da eine relevante RCT vorliegt, wurden keine nicht randomisierten Studien für die Nutzenbewertung von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung herangezogen.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend. Da eine relevante RCT vorliegt, wurden keine nicht randomisierten Studien für die Nutzenbewertung von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend. Da eine relevante RCT vorliegt, wurden keine weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung herangezogen.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

#### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung 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) [5] sowie verfügbare Zusatzinformationen zur RCT Young et al. (2020) [6] 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 niedrigdosiertem 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) ist eine RCT und entspricht damit gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der AM-NutzenV der Evidenzstufe 1b. Darüber hinaus weist die Studie endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft auf. Die Ergebnisse wurden von Young et al. (2020) publiziert. 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 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

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.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Zur formalen Ableitung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wurden im ersten Schritt die publizierten Ergebnisse der Studie Young et al. (2020) herangezogen (siehe Tabelle 4-50).

Das Studiendesign sowie die demographischen und schwangerschaftsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation weisen insgesamt eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1).

Bei Misoprostol handelt es sich um einen Wirkstoff, dessen Wirkung und Nutzen der medizinischen Wissenschaft seit Jahrzehnten bekannt sind und dessen Einsatz im geburts-hilflichen Alltag etabliert ist [1]. Entsprechend hat die Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung Eingang in die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie sowie weitere internationale Leitlinien gefunden [2, 14, 15]. Im zweiten Schritt wird daher der Zusatznutzen von Misoprostol im Kontext der klinischen Praxis diskutiert und eingeordnet.

Wie in Abschnitt 3.1 von Modul 3 des vorliegenden Dossiers beschrieben, ist die Nutzenbewertung von Misoprostol aus Sicht von Norgine nicht begründet. Die Erstellung und Einreichung des Dossiers erfolgen daher vorbehaltlich.

Tabelle 4-50: 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>	
<i>Einleitung-Geburt-Intervall (parametrische Auswertung<sup>c</sup>)</i>	
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
<i>Einleitung-Geburt-Intervall (nicht-parametrische Auswertung<sup>d</sup>)</i>	
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 %

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoprostol Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
	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
<b>Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln</b>	
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
<b>Perineales Trauma</b>	
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>
<b>Fetaler Distress</b>	
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
<b>Neonataler Outcome</b>	
<b>Apgar-Score</b>	
Apgar-Score <sup>1min</sup>	Median (Q1-3): 9 (8-9) vs. 9 (8-9) p-Wert: NB

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoprostol Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
Apgar-Score <sup>5min</sup>	Median (Q1-3): 9 (9-10) vs. 9 (9-10) p-Wert: NB
<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

Endpunktkategorie Endpunkt	Orales Misoprostol vs. Dinoprostol Effektschätzer <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert
<p>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (<math>p &lt; 0,05</math>) sind <b>fett</b> hervorgehoben.</p> <p>a: Effektschätzer wurden <i>post-hoc</i> berechnet.</p> <p>b: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>c: Die parametrische Analyse schließt lediglich Vaginalgeburten ein, Geburten per Kaiserschnitte sind zensierte Ereignisse.</p> <p>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.</p> <p>e: Uterine Tachysystolie ist definiert als mehr als 5 Kontraktionen <math>&gt; 50</math> mmHg innerhalb von 10 Minuten in zwei aufeinanderfolgenden 10-minütigen Intervallen.</p> <p>f: Uterine Hyperstimulation ist definiert als uterine Tachysystolie mit pathologisch auffälliger FHR-Messung.</p> <p>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</p>	

## Mortalität

In der Studie Young et al. (2020) sind keine schwangeren Frauen, Föten oder neugeborene Kinder verstorben. Für den Endpunkt Mortalität kann daher kein größerer oder geringerer Nutzen von oralem Misoprostol gegenüber der zVT abgeleitet werden.

## Morbidität

Das Ziel der Geburtseinleitung ist es, eine sichere vaginale Geburt zu ermöglichen und einen besseren perinatalen Outcome zu erzielen als dies mit einem exspektativen Management möglich wäre. Der Zusatznutzen von Misoprostol (Angusta<sup>®</sup>) wurde anhand der folgenden Endpunkte in der Kategorie Morbidität bewertet.

### *Einleitung-Geburt-Intervall*

Die Dauer des Einleitung-Geburt-Intervalls beeinflusst die Zufriedenheit der schwangeren Frau sowie ihre Wahrnehmung in Hinblick auf das Geburtserlebnis und hat somit maßgeblichen Einfluss auf den perinatalen Outcome und die Gesundheit von Mutter und Kind. In der Studie Young et al. (2020) wurde die Zeit von Beginn der Geburtseinleitung, d. h. der ersten Gabe der jeweiligen Studienmedikation bis zur vaginalen Geburt mittels nicht-parametrischer und parametrischer Analyse, in die auch Kaiserschnitte mit eingehen, erfasst. Beide Analysen zeigen ein zwischen den Studienarmen vergleichbares Einleitung-Geburt-Intervall. Eine Beurteilung der statistischen Signifikanz ist anhand der verfügbaren Daten nicht möglich.

Der zwischen den Studienarmen vergleichbare Anteil vaginaler Geburten innerhalb *a priori* definierter Zeitintervalle von 72, 48, 24 und 12 Stunden bestätigt das Ergebnis der Ereigniszeitanalysen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, so dass sich für den Endpunkt Einleitung-Geburt-Intervall kein größerer oder geringerer Nutzen für orales Misoprostol gegenüber der zVT Dinoprostol ableiten lässt.

### *Geburtsmethode*

In der Studie Young et al. (2020) wird zwischen vaginalen Geburten und Kaiserschnitten unterschieden, wobei vaginale Geburten auch Geburten umfassen, die instrumenteller Unterstützung durch Zangen oder Saugglocken bedurften. Die vaginale Geburt ist das primäre Ziel der Geburtseinleitung. Kaiserschnitte stellen dagegen ein potentiell Risiko für Mutter

und Kind dar, da es sich um eine invasive operative Methode handelt, die mit Blutungen, Wundinfektionen und anderen Komplikationen einhergehen kann. Aus diesem Grund ist die Vermeidung von Kaiserschnitten ein wichtiger Faktor in der Geburtshilfe und eine Einleitungsmethode sollte dementsprechend das Risiko für einen Kaiserschnitt nicht erhöhen.

Der Anteil der vaginalen Geburten und entsprechend auch der Anteil der Kaiserschnitte war zwischen den Studienarmen Misoprostol und Dinoproston vergleichbar. Bei der in der Publikation Young et al. (2020) vorgenommenen, weiteren Differenzierung der vaginalen Geburten wurde ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Misoprostol bei den spontanen Vaginalgeburten beobachtet (RR [95 % KI] p-Wert: 0,824 [0,687; 0,989] 0,0374). Allerdings liegt die obere Grenze des KI des RR so nah an 1,0, dass von einem Effekt mit lediglich geringfügigem Ausmaß auszugehen ist.

Insgesamt lässt sich somit kein größerer oder geringerer Nutzen von oralem Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston ableiten.

### ***Einsatz von Oxytocin und Schmerzmitteln***

Der Einsatz von Oxytocin im Anschluss an die Geburtseinleitung mit der jeweiligen Studienmedikation gibt Aufschluss über die Wirksamkeit der Einleitungsmethode. In der Studie Young et al. (2020) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen orales Misoprostol und Dinoproston zu verzeichnen.

„Schmerz“ ist ein wichtiger Faktor während der Geburt und kann das Geburtserlebnis einer schwangeren Frau maßgeblich und nachhaltig beeinflussen. Der Einsatz von Schmerzmitteln gibt Aufschluss darüber, ob die Schmerzen der schwangeren Frau während der Geburt so stark waren, dass eine medikamentöse Intervention angezeigt bzw. von der Frau gewünscht war. Der Anteil der schwangeren Frauen, die während der Geburt Schmerzmittel in Form einer Periduralanästhesie (PDA) benötigten, war nach Einleitung mit oralem Misoprostol mit 53,9 % numerisch geringer als im Dinoproston-Arm (58,7 %). Der Anteil der Frauen, bei denen keine Behandlung mit Schmerzmitteln erfolgte, war zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Für den Einsatz von Oxytocin und/oder Schmerzmitteln während der Geburt lässt sich somit kein größerer oder geringerer Nutzen für orales Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston ableiten.

### ***Perineales Trauma***

Verletzungen des Dammes können starke Schmerzen und langfristige gesundheitliche Folgen für die schwangere Frau bedeuten, sowie ihr Geburtserlebnis maßgeblich negativ beeinflussen. Für den Endpunkt perineales Trauma wurde der Anteil an schwangeren Frauen mit Episiotomien und Dammrissen 3. und 4. Grades sowie der Anteil aller schwangeren Frauen mit intaktem Perineum erfasst. Die Vermeidung von Dammschnitten und Dammrissen während der Geburt ist ein wichtiger Faktor, weshalb der Anteil schwangerer Frauen mit einem Dammschnitt oder einem Dammriss Aufschluss über die Sicherheit der jeweiligen Einleitungsmethode gibt.

In der Studie Young et al. (2020) hatten 47,3 % der schwangeren Frauen im Misoprostol-Arm zum Zeitpunkt der vaginalen Geburt ein intaktes Perineum im Vergleich zu 36,1 % im Dinoproston-Arm. Damit war die Chance, dass das Perineum der schwangeren Frau während der eingeleiteten Geburt intakt blieb, bei Einleitung mit oralem Misoprostol etwa 1,3-mal höher als bei Einleitung mit der zVT Dinoproston (RR [95 %-KI]: 1,312 [1,017; 1,694]. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen war statistisch signifikant ( $p=0,0370$ ); bezogen auf die untere Grenze des 95 % KI handelt es sich jedoch um einen Unterschied mit geringfügigem Ausmaß.

Im Anteil der schwangeren Frauen mit einer Episiotomie sowie dem Anteil der Frauen mit einem Dammriss vom Grad 3 oder 4 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt perineales Trauma weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen für orales Misoprostol gegenüber der zVT feststellen.

### ***Fetaler Distress***

Fetaler Distress wurde in der Studie Young et al. (2020) mittels Fetalblutanalyse und dem Test auf Mekonium im Fruchtwasser erfasst. Es wurde die Anzahl der Schwangerschaften berichtet, bei denen eine Fetalblutanalyse, aufgrund eines Verdachts auf fetalen Distress, durchgeführt wurde. Ebenso wurde der Anteil an Schwangerschaften berichtet, bei denen Mekonium im Fruchtwasser vorhanden war, sowie der Anteil an Föten mit Mekoniumaspirationssyndrom.

Die Parameter für fetalen Distress waren zwischen den Studienarmen vergleichbar; es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede verzeichnet. Damit lässt sich für den Endpunkt fetaler Distress kein größerer oder geringerer Nutzen für orales Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston ableiten.

### ***Neonataler Outcome***

Neugeborene Kinder wurden in der Studie Young et al. (2020) nach einem standardisierten Verfahren durch ein verblindetes, unabhängiges postnatales Team mittels Nabelschnurblutanalyse sowie dem Apgar-Score zu einer und 5 Minuten bewertet. Der Apgar-Score bewertet Atemaktivität, Herzfrequenz, Aussehen der Hautfarbe, Bewegung/Muskeltonus und Reaktion auf Reize des Neugeborenen auf einer Skala von jeweils 0 bis 2 Punkten, die sich auf maximal 10 Punkte summieren.

Die Nabelschnurblutanalyse, sowie der mediane Apgar-Score unterschieden sich nicht relevant zwischen den beiden Studiengruppen. Auch der Anteil der Neugeborenen mit einem Apgar-Score  $<7$ , jeweils eine und 5 Minuten nach der Geburt erhoben, zeigt keinen Unterschied zwischen den Studienarmen.

Somit kann für den Endpunkt neonataler Outcome kein größerer oder geringerer Nutzen für orales Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston abgeleitet werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Zufriedenheit der schwangeren Frau während der Geburt wurde mittels eines von den Frauen nach der Geburt berichteten Fragebogens ermittelt. Es wurden 18 Items der validierten *Labour Agency Scale* (LAS) abgefragt, welche auf die Erwartungen und das Gefühl der Kontrolle während der Geburt abzielen. Jedes Item ist ein kurzes Statement, das von der Schwangeren auf einer Skala von 1 (=traf selten zu) bis 7 (=traf die meiste Zeit zu) bewertet wird. Der LAS-Score wird ermittelt, indem die positiv gewichteten Items in ihrer Bewertung umgekehrt ( $7 = 1$ ,  $6 = 2$ , usw.) und die einzelnen Werte anschließend addiert werden. Die Items wurden um die spezifische Frage ergänzt, ob eine Frau dieselbe Einleitungsmethode bei einer ihrer nächsten Geburten wieder wählen würde. Der ermittelte LAS-Score unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden relevanten Studienarmen. Ebenso war die Zufriedenheit der Mutter mit der jeweiligen Einleitungsmethode in beiden Studienarmen vergleichbar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wie er in der Studie Young et al. (2020) erhoben wurde, ist somit kein größerer oder geringerer Nutzen für orales Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston ableitbar.

### **Nebenwirkungen**

Unter dem Endpunkt Nebenwirkungen werden in der Publikation Young et al. (2020) gastrointestinale Effekte sowie uterine Tachysystolie und Hyperstimulation quantitativ ausgewertet und berichtet.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (UE) wurden sowohl durch Befragung der Mütter kurz nach der Geburt als auch durch die Geburtshelfer/innen erfasst. Bei schwangeren Frauen, deren Geburt mit oralem Misoprostol eingeleitet wurde, traten seltener Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö auf als bei Frauen, deren Geburt mit Dinoproston eingeleitet wurde. Der Behandlungsunterschied war nicht statistisch signifikant.

Für die Häufigkeiten uteriner Tachysystolie sowie uteriner Hyperstimulation, erhoben mittels CTG zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Weitere Nebenwirkungen, die bei einzelnen schwangeren Frauen bzw. Föten / Neugeborenen berichtet wurden, werden von Young et al. (2020) rein qualitativ beschrieben. Zu den berichteten Ereignissen gehörten Krampfanfälle des Neugeborenen, die bei einem Neugeborenen im Misoprostol-Arm auftraten, und perinatale Asphyxie, die in den relevanten Studienarmen Misoprostol und Dinoproston nicht auftrat. Auch für diese Ereignisse ist somit kein relevanter Unterscheid zwischen den Studienarmen festzustellen.

Insgesamt kann für den Endpunkt Nebenwirkungen kein größerer oder geringerer Nutzen für orales Misoprostol gegenüber der zVT Dinoproston abgeleitet werden.

### **Zwischenfazit zum Zusatznutzen gemäß der Dossievorlage**

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 Dinoproston. Auf eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird daher verzichtet, wenngleich es sich bei der RCT Studie Young et al. (2020) um eine Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit handelt.

### **Ableitung des Zusatznutzens aus der klinischen Praxis**

Wie in Modul 2 Abschnitt 2.1.2 und Modul 3 des vorliegenden Dossiers beschrieben, ist Misoprostol kein neuer Wirkstoff, sondern in der klinischen Praxis der Geburtseinleitung seit Jahrzehnten etabliert. Die Anwendung von niedrigdosiertem, oralem Misoprostol wird deshalb in aktuellen Leitlinien, einschließlich der deutschen S2k-Leitlinie, und von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) übereinstimmend empfohlen [2, 14, 15].

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 Angusta<sup>®</sup> erfolgte [9]. 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 und wirksame Geburtseinleitung mit oralem Misoprostol***

Im Rahmen des für die Zulassung von Angusta<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) [9]. 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) [1].

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 [3]. 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 Angusta<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) [5] 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)[3]. Dieser Vorteil von oralem Misoprostol gegenüber Dinoproston geht mit einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil 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 [10]. 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 [46].

### ***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 [11, 47]. 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 [2, 12].

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 [13].

### ***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 Ungenauigkeiten der Stabilität und Wirkstoffkonzentration, wenn Cytotec<sup>®</sup>-Tabletten geteilt oder in Lösung gebracht werden.

Mit der Zulassung von Angusta® und der Einführung in den deutschen Markt wurde eine Versorgungslücke geschlossen. Mit Angusta® steht Ärztinnen und Ärzten sowie Geburtshelferinnen und Geburtshelfern ein zugelassenes, oral anzuwendendes, niedrigdosiertes Misoprostol-haltiges Medikament zur Verfügung, das die sichere und wirksame Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung ermöglicht und entsprechend in den aktuellen Leitlinien, einschließlich der deutschen S2k-Leitlinie, sowie von Fachexperten übereinstimmend empfohlen wird [2, 14, 15].

### Fazit zum Zusatznutzen

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

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen <sup>a</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	Nicht quantifizierbar
a: 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.	

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend. Für die Nutzenbewertung von oralem Misoprostol wurden ausschließlich Studien im RCT-Design herangezogen.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend. Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier wurden keine Surrogatendpunkte als patientenrelevante Endpunkte herangezogen.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A (2014): Oral misoprostol for induction of labour. Edited in 2018. Cochrane Database Syst Rev; (6):CD001338.
2. 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>.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-007 Misoprostol zur Geburtseinleitung. Vertraulich.

---

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. 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. Dataset. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: [https://figshare.com/articles/dataset/Oral\\_misoprostol\\_low\\_dose\\_vaginal\\_misoprostol\\_and\\_vaginal\\_dinoprostone\\_for\\_labor\\_induction\\_Randomized\\_controlled\\_trial/11572335](https://figshare.com/articles/dataset/Oral_misoprostol_low_dose_vaginal_misoprostol_and_vaginal_dinoprostone_for_labor_induction_Randomized_controlled_trial/11572335).
7. Young D (2018): 051.731.7303088 REB#1415 - A Randomized Controlled Trial of Oral Misoprostol, Low Dose Vaginal Misoprostol and Vaginal Dinoprostone for Induction of Labour - WHO ICTRP (NCT03489928). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03489928>
8. Young D (2018): REB#1415 051.731.7303088 ( Other Grant/Funding Number: IWK Research Services Grant ) - A Randomized Controlled Trial of Oral Misoprostol, Low Dose Vaginal Misoprostol and Vaginal Dinoprostone for Induction of Labour - ClinicalTrials.gov (NCT03489928). Stand des Eintrags: 06.04.2018. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03489928>
9. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A (2014): Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev; (6):CD001338.
10. 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>.
11. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC (2007): Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics; 99 Suppl 2:S160-7.
12. 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.
13. 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.
14. 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>.
15. 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>.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden Version 6.0. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
17. Norgine B. V. (2020): Angusta 25 Mikrogramm Tabletten; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.
19. Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J, Neilson JP, et al. (2009): Methods for cervical ripening and labour induction in late pregnancy: generic protocol. Cochrane Database of Systematic Reviews; (3)
20. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Vaginale Geburt am Termin, S3-Leitlinie der DGGG und DGHW. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-0831\\_S3\\_Vaginale-Geburt-am-Termin\\_2021-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0831_S3_Vaginale-Geburt-am-Termin_2021-03.pdf).
21. Goodman P, Mackey MC, Tavakoli AS (2004): Factors related to childbirth satisfaction. Journal of advanced nursing; 46(2):212-9.
22. Bell AF, Andersson E (2016): The birth experience and women's postnatal depression: A systematic review. Midwifery; 39:112-23.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) (2017): Definition der Geburtsphasen. Rapid Report V16-01 A. [Zugriff: 06.08.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/v16-01a\\_definitionen-der-geburtsphasen\\_kurzfassung\\_rapid-report\\_v1-0.pdf?rev=187271](https://www.iqwig.de/download/v16-01a_definitionen-der-geburtsphasen_kurzfassung_rapid-report_v1-0.pdf?rev=187271).
24. Bossung V, Rath W, Rody A, Schwarz C (2021): Heterogenous use of misoprostol for induction of labour: results of an online survey among midwives in German-speaking countries. Arch Gynecol Obstet;
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (2019): Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/025, February 2019). [Zugriff: 31.05.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-025.html>.
26. Windrim R, Bennett K, Mundle W, Young DC (1997): Oral administration of misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology; 89(3):392-7.
27. Mundle WR, Young DC (1996): Vaginal misoprostol for induction of labor: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology; 88(4 Pt 1):521-5.
28. Surbek D, Husslein P, Egarter C (2015): Geburtseinleitung. In: Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM: Die Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1-18.
29. Burke C, Allen R (2020): Complications of Cesarean Birth: Clinical Recommendations for Prevention and Management. MCN Am J Matern Child Nurs; 45(2):92-9.
30. Darabi B, Rahmati S, HafeziAhmadi MR, Badfar G, Azami M (2019): The association between caesarean section and childhood asthma: an updated systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Clin Immunol; 15(1):62.
31. Tanoey J, Gulati A, Patterson C, Becher H (2019): Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring Born through Elective or Non-elective Caesarean Section in Comparison to

- Vaginal Delivery: a Meta-Analysis of Observational Studies. *Current diabetes reports*; 19(11):124.
32. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG (2015): Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*; 16(4):295-303.
  33. PANPHARMA (2004): Oxytocin PANPHARMA 3 I. E./1 ml und 10. I. E./1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11/2020 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  34. Heuser CC, Knight S, Esplin MS, Eller AG, Holmgren CM, Manuck TA, et al. (2013): Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. *Am J Obstet Gynecol*; 209(1):32 e1-6.
  35. Beigi NM, Broumandfar K, Bahadoran P, Abedi HA (2010): Women's experience of pain during childbirth. *Iranian journal of nursing and midwifery research*; 15(2):77-82.
  36. Aasheim V, Nilsen ABV, Reinar LM, Lukasse M (2017): Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev*; 6:CD006672.
  37. Gravett C, Eckert LO, Gravett MG, Dudley DJ, Stringer EM, Mujobu TB, et al. (2016): Non-reassuring fetal status: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*; 34(49):6084-92.
  38. Hodnett ED, Simmons-Tropea DA (1987): The Labour Agency Scale: psychometric properties of an instrument measuring control during childbirth. *Research in nursing & health*; 10(5):301-10.
  39. Curtis P, Evens S, Resnick J (1987): Uterine hyperstimulation. The need for standard terminology. *The Journal of reproductive medicine*; 32(2):91-5.
  40. Kohlpharma GmbH (1998): Cytotec 200 µg Tabletten; Fachinformation. Stand: 07/2018 [Zugriff: 13.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  41. Berard V, Fiala C, Cameron S, Bombas T, Parachini M, Gemzell-Danielsson K (2014): Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion. *PLoS One*; 9(12):e112401.
  42. Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ) (2020): Misoprostol in Cytotec - Teil 3 - Ein pharmazeutischer Blick auf den Fall Cytotec. [Zugriff: 30.07.2020]. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/02/19/ein-pharmazeutischer-blick-auf-den-fall/>.
  43. Pfizer (1986): Prostin E2 Vaginal Gel 2mg; Fachinformation. Stand: 01/2018 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  44. Pfizer Pharma GmbH (1996): MINPROSTIN® E2 Vaginalgel; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 06.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  45. 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](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf).
  46. Weeks AD, Fiala C, Safar P (2005): Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*; 112(3):269-72.
  47. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD (1997): Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstetrics and gynecology*; 90(1):88-92.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-52 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname		MEDLINE
Suchoberfläche		Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to August 20, 2021
Datum der Suche		21.08.2021
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Misoprostol/	4262
2	Misoprostol*.mp	5656
3	Cytotec*.mp.	884
4	Angusta*.mp.	328
5	PGE1.mp.	5566
6	PGE-1.mp.	655
7	PGE 1.mp.	655
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	12656
9	exp Dinoprostone/	28608
10	Dinoproston*.mp.	28764
11	propess*.mp.	45
12	minprostin*.mp.	12
13	prepidil*.mp.	60
14	cervidil*.mp.	25
15	PGE2.mp.	26705
16	PGE-2.mp.	6578
17	PGE 2.mp.	6578
18	Prostaglandin-E2.mp.	24735
19	Prostaglandin E2.mp.	24735
20	U-1206.mp.	0
21	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	48256
22	8 and 21	2262
23	randomized controlled trial.pt.	541381
24	randomized.mp.	914802
25	placebo.mp.	227888

26	23 or 24 or 25	980598
27	22 and 26	246
28	exp Labor, Induced/	9721
29	induc*.mp.	3802641
30	labo?r*.mp.	821517
31	birth*.mp.	395008
32	30 or 31	1178053
33	29 and 30	123381
34	exp Cervical Ripening/	1185
35	cervical*.mp.	276349
36	cervix*.mp.	70372
37	ripen*.mp.	13920
38	35 or 36	297494
39	37 and 38	2499
40	28 or 33 or 34 or 39	124201
41	27 and 40	183

Tabelle 4-53 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid EMBASE 1974 to 2021 August 19	
<b>Datum der Suche</b>	21.08.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Misoprostol/	12341
2	Misoprostol*.mp	12878
3	Cytotec*.mp.	2901
4	Angusta*.mp.	706
5	exp prostaglandin E1/	19335
6	PGE1.mp.	7309
7	PGE-1.mp.	283
8	PGE 1.mp.	283
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	35902

10	exp Dinoprostone/	57573
11	Dinoproston*.mp.	1014
12	propess*.mp.	213
13	minprostin*.mp.	116
14	prepidil*.mp.	252
15	cervidil*.mp.	136
16	exp prostaglandin E2/	57573
17	PGE2.mp.	38002
18	PGE-2.mp.	2245
19	PGE 2.mp.	2245
20	Prostaglandin-E2.mp.	65217
21	Prostaglandin E2.mp.	65217
22	U-1206.mp.	1
23	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	70521
24	9 and 23	5951
25	random*.tw.	1695079
26	placebo*.mp.	478945
27	double-blind*.tw.	222368
28	25 or 26 or 27	1957461
29	24 and 28	473
30	exp labor induction/	14493
31	induc*.mp.	4249933
32	labo?r*.mp.	1262785
33	birth*.mp.	509749
34	32 or 33	1702635
35	31 and 34	171578
36	exp uterine cervix ripening/	2856
37	cervical*.mp.	335863
38	cervix*.mp.	174749
39	ripen*.mp.	14965
40	37 or 38	396908
41	39 and 40	3879
42	30 or 35 or 36 or 41	173289
43	29 and 42	299

Tabelle 4-54 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Cochrane Library

Datenbankname		Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		The Cochrane Library
Datum der Suche		21.08.2021
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Kein Filter angewendet
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Misoprostol] explode all trees	1660
2	(Misoprostol*):ti,ab,kw	3600
3	(Cytotec*):ti,ab,kw	138
4	(Angusta*):ti,ab,kw	5
5	(PGE1):ti,ab,kw OR (PGE-1):ti,ab,kw OR ("PGE 1"):ti,ab,kw	652
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4209
7	MeSH descriptor: [Dinoprostone] explode all trees	1164
8	(Dinoproston*):ti,ab,kw	1424
9	(Propess*):ti,ab,kw	57
10	(Minprostin*):ti,ab,kw	7
11	(Prepidil*):ti,ab,kw	59
12	(Cervidil*):ti,ab,kw	23
13	(PGE2):ti,ab,kw OR (PGE-2):ti,ab,kw OR ("PGE 2"):ti,ab,kw	1681
14	(Prostaglandin-E2):ti,ab,kw OR (Prostaglandin E2):ti,ab,kw	1949
15	(U-1206):ti,ab,kw	0
16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	3246
17	#6 AND #16	451
18	MeSH descriptor: [Labor, Induced] explode all trees	1220
19	(induc*):ti,ab,kw	177091
20	(labo*):ti,ab,kw	72892
21	(birth*):ti,ab,kw	32281
22	#20 OR #21	99300
23	#19 AND #22	13267
24	MeSH descriptor: [Cervical Ripening] explode all trees	376
25	(cervical*):ti,ab,kw	20851
26	(cervix*):ti,ab,kw	7873
27	(ripen*):ti,ab,kw	1700
28	#25 OR #26	23227

29	#27 AND #28	1655
30	#18 OR #23 OR #24 OR #29	13727
31	#17 AND #30	318 <sup>a</sup>
a: Das Suchergebnis mit insgesamt 318 Treffern wurde für die weitere Recherche auf die enthaltenen 302 Treffer der Kategorie „Trials“ eingeschränkt.		

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-55 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.08.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(induced labor OR induced birth OR cervical ripening OR cervix ripening) AND (Misoprostol OR Angusta OR PGE1 OR Cytotec) AND dinoprostone[OTHER TERMS] <sup>a,b</sup>
<b>Treffer</b>	25
<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.08.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(Misoprostol OR Angusta OR PGE1 OR Cytotec) AND dinoproston <sup>*b</sup>
<b>Treffer</b>	5
<b>Studienregister/</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

<b>Studienergebnisdatenbank</b>	Portal)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialssearch.who.int/Default.aspx">https://trialssearch.who.int/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.08.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(labo* induc* OR cervical ripen*) AND (misoprostol OR angusta OR PGE1 OR cytotec) AND (dinoproston* OR minprostin OR propess OR prepidil OR cervidil OR PGE2 OR Prostaglandin-E2 OR U-1206) <sup>c</sup>
<b>Treffer</b>	<b>37</b>
<p>a: Die Suche nach „induced labour“, „labor induction“ oder „labour induction“ ergab keine zusätzlichen Treffer.  b: Die Suche nach den Dinoproston-Synonymen „minprostin“, „propess“, „prepidil“, „cervidil“, „PGE2“, „Prostaglandin-E2“ und „U-1206“ ergab keine zusätzlichen Treffer.  c: Die Suche nach „cervix ripening“ ergab keine zusätzlichen Treffer.</p>	

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-56 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche) – Suche nach RCT

#	Ausgeschlossenes Dokument	Ausschlussgrund
1	Nagpal, M.B., Raghunandan, C. and Saili, A. (2009), Oral misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel for active management of premature rupture of membranes at term. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 106: 23-26. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.03.014">https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.03.014</a>	A3: Die Vergleichstherapie Dinoproston wird nicht in der in Deutschland zugelassenen Dosierungen und gemäß der jeweiligen Fachinformation verwendet.

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-57 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – Suche nach RCT

#	Registereintrag	Referenz	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT02902653	Oihane Lapuente Ocamica (2016): DV-MV-MO - Efficacy and Safety of Hourly Titrated Misoprostol Versus Vaginal Dinoprostone and Misoprostol for Cervical Ripening and Labor Induction: Randomized Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT02902653). Stand des Eintrags: 12.02.2018. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02902653">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02902653</a>	A2
2	NCT03744364	Hospital Miguel Servet (2018): JMC-PGE-2014-01 - Low-dose Vaginal Misoprostol Versus Vaginal Dinoprostone Insert for Induction of Labor Beyond 41st Week: a Randomized Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03744364). Stand des Eintrags: 16.11.2018. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03744364">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03744364</a>	A2
3	NCT00308711	Ferring Pharmaceuticals (2006): Miso-Obs-004 - A Multi-center, Randomized, Double-blind Phase III Study of the Efficacy and Safety of the Misoprostol Vaginal Insert Compared to Cervidil for Women Requiring Cervical Ripening and Induction of Labor (The MVP Study). - ClinicalTrials.gov (NCT00308711). Stand des Eintrags: 25.06.2012. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00308711">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00308711</a>	A2
4	NCT02036437	Ain Shams University (2014): elkont1984 - Titrated Oral Misoprostol Compared to Vaginal Dinoprostone for Induction of Labor: a Randomized Control Trial - ClinicalTrials.gov (NCT02036437). Stand des Eintrags: 19.02.2014. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02036437">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02036437</a>	A2
5	NCT01620814	Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Education Hospital (2012): 2012-31 - Comparison of Intravaginal Misoprostol and Dinoprostol for the Purpose of Cervical Ripening Before Diagnostic Hysteroscopy in	A2

		the Women at the Reproductive Age:RANDOMÄ°SED,CONTROLLED PROSPECTÄ°VE TRÄ°AL - ClinicalTrials.gov (NCT01620814). Stand des Eintrags: 07.08.2012. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01620814">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01620814</a>	
6	NCT04955847	Centre Hospitalier Universitaire, Amiens (2021): PI2021_843_0070 - Efficacy and Safety of Oral Misoprostol 25 Î¼g vs. Vaginal Dinoprostone in Induction of Labor at Term - ClinicalTrials.gov (NCT04955847). Stand des Eintrags: 14.07.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04955847">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04955847</a>	A6
7	NCT00355303	Nilratan Sircar Medical College (2006): 2-Chaudhuri - Comparison of Misoprostol and PGE2 Gel for Induction of Labour in in Premature Rupture of Membranes at Term- A Randomized Comparative Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00355303). Stand des Eintrags: 22.07.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00355303">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00355303</a>	A2
8	NCT00355966	Nilratan Sircar Medical College (2006): 1-Chaudhuri - Comparison of Misoprostol & PGE2 Gel for Immediate Induction of Labour for Premature Rupture of Membranes at Term - ClinicalTrials.gov (NCT00355966). Stand des Eintrags: 25.03.2010. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00355966">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00355966</a>	A2
9	NCT01127581	Ferring Pharmaceuticals (2010): Miso-Obs-303 - Phase III, Double-blind, Randomized, Multicenter Study of Exogenous Prostaglandin Comparing the Efficacy & Safety of the MVI 200 mcg Versus the Dinoprostone Vaginal Insert (DVI) for Reducing Time to Vaginal Delivery in Pregnant Women at Term - ClinicalTrials.gov (NCT01127581). Stand des Eintrags: 01.05.2014. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01127581">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01127581</a>	A2
10	NCT02168881	Ain Shams University (2014): Misoprostol-2014 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT02168881). Stand des Eintrags: 20.06.2014. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02168881">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02168881</a>	A2
11	NCT00602095	Karolinska University Hospital (2008): LMS2007 KS2007 - A Randomised Comparison Between Intravaginal Dinoprostone Intravaginal Misoprostol and Transcervical Balloon Catheter for Labour Induction - ClinicalTrials.gov (NCT00602095). Stand des Eintrags: 28.01.2008. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00602095">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00602095</a>	A2
12	NCT01765881	University Hospital, Toulouse (2013): 1014301 2011-000933-35 ( EudraCT Number ) - Comparison Between 25 Î¼g Vaginal Misoprostol Versus Slow Release Pessary Prostaglandin-E2 (PGE2) : Could we Use Low Dose Vaginal Misoprostol as a First Line Treatment for Induction of Labor ? - ClinicalTrials.gov (NCT01765881). Stand des Eintrags: 28.04.2016. [Zugriff: 21.08.2021]. URL:	A2

		<a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01765881">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01765881</a>	
13	NCT03928600	Centro Hospitalar De São João, E.P.E. (2019): CES 171-17 - Labor Induction With a Combined Method (Pharmacologic and Mechanical): Randomized Controlled Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03928600). Stand des Eintrags: 10.03.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03928600">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03928600</a>	A2
14	NCT00299754	KK Women's and Children's Hospital (2006): TCTan001 - The Randomised-Controlled Trial Of Misoprostol And Dinoprostone Vaginal Pessaries for Cervical Priming (TROMAD Study) - ClinicalTrials.gov (NCT00299754). Stand des Eintrags: 07.03.2006. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00299754">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00299754</a>	A3
15	NCT03675802	Aljazeera Hospital (2018): Hysteroscopy - Randomized Comparison of Vaginal Dinoprostone and Misoprostol for Cervical Ripening Before Diagnostic Hysteroscopy in Patients Who Have Undergone Cesarean Section - ClinicalTrials.gov (NCT03675802). Stand des Eintrags: 09.01.2019. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03675802">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03675802</a>	A1
16	NCT02685085	Woman's Health University Hospital, Egypt (2016): FM0702116 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT02685085). Stand des Eintrags: 18.02.2016. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02685085">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02685085</a>	A3
17	NCT00140114	American University of Beirut Medical Center (2005): OGY.AN.02 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00140114). Stand des Eintrags: 13.07.2012. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00140114">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00140114</a>	A3
18	NCT01801410	University of Liverpool (2013): 4001 - Induction of Labour in Pre-eclamptic Women: a Randomised Trial Comparing the Foley Balloon Catheter With Oral Misoprostol - ClinicalTrials.gov (NCT01801410). Stand des Eintrags: 14.12.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01801410">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01801410</a>	A3
19	NCT04163744	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2019): IIBSP-CRB-2019-70 - Effectiveness and Safety of Induction of Labour Using a Double Balloon Catheter (INDOBA) - ClinicalTrials.gov (NCT04163744). Stand des Eintrags: 15.11.2019. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04163744">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04163744</a>	A3
20	NCT00385229	St. Olavs Hospital (2006): REK 106-01 - Post Term Pregnancy - Induction of Labor or Monitoring of Pregnancy - ClinicalTrials.gov (NCT00385229). Stand des Eintrags: 04.11.2011. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00385229">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00385229</a>	A3
21	NCT04949633	University Hospital, Tours (2021): DR200090 2021-000989-15 ( EudraCT Number ) - Oxytocine Versus Prostaglandines Pour le déclenchement du Travail Des Femmes Dont le Col Est défavorable après 24 Heures	A3

		de Maturation Cervicale : Essai Multicentrique randomis�� de Non inf��riorit�� - ClinicalTrials.gov (NCT04949633). Stand des Eintrags: 02.07.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04949633">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04949633</a>	
22	NCT00671060	Gynuity Health Projects (2008): 3.3 1R01FD003107-01A1 ( U.S. FDA Grant/Contract ) - Misoprostol for Treatment of Fetal Death at 14-28 Weeks of Pregnancy, Inclusive, Not Accompanied by Complete Expulsion of the Contents of the Uterus - ClinicalTrials.gov (NCT00671060). Stand des Eintrags: 08.05.2013. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00671060">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00671060</a>	A1
23	NCT02477085	Assistance Publique - H��pitalaux de Paris (2015): AAP-2014-030 - Methods of Labor Induction and Perinatal Outcomes : a Prospective National Study in France - ClinicalTrials.gov (NCT02477085). Stand des Eintrags: 10.07.2018. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02477085">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02477085</a>	A5
24	NCT03682822	The University of Texas Health Science Center, Houston (2018): HSC-MS-18-0511 - Comparative Effectiveness of Routine Early Versus Delayed Amniotomy for Pregnancies Less Than 37 Weeks Gestational Age: A Randomized Open Label Trial (CEREAL) - ClinicalTrials.gov (NCT03682822). Stand des Eintrags: 05.05.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03682822">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03682822</a>	A3
<b>EU Clinical Trials Register</b>			
25	2011-000933-35	CHU Toulouse (2011): 1014301 - UN ESSAI RANDOMISE VERSUS DINOPROSTONE A LIBERATION CONTINUE - EU-CTR (2011-000933-35). [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000933-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000933-35</a>	A2
26	2015-003412-20	Basque Health System (2016): DV-MV-MO - Efficacy and safety of hourly titrated misoprostol versus vaginal dinoprostone and misoprostol for cervical ripening and labor induction: randomized clinical trial. - EU-CTR (2015-003412-20). [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003412-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003412-20</a>	A2
27	2004-000107-18	Alliance Pharmaceuticals (2005): APL-202-001 - A RANDOMISED OPEN COMPARISON OF INTRAVAGINAL APL202 (25 or 50��g) FOLLOWED BY 25��g AFTER 4 AND 8 HOURS VERSUS 3mg OF DINOPROSTONE AS A VAGINAL TABLET FOLLOWED BY 3mg AFTER 6 HOURS IN THE INDUCTION OF LABOUR IN NULLIPAROUS SUBJECTS. - EU-CTR (2004-000107-18). [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000107-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000107-18</a>	A2
28	2004-000108-42	Alliance Pharmaceuticals (2005): APL-202-002 - A RANDOMISED OPEN COMPARISON OF	A2

		INTRAVAGINAL APL202 (25 $\frac{1}{4}$ g) FOLLOWED BY 25 $\frac{1}{4}$ g AFTER 4 AND 8 HOURS VERSUS 3mg of DINOPROSTONE AS A VAGINAL TABLET FOLLOWED BY 3mg AFTER 6 HOURS IN THE INDUCTION OF LABOUR IN MULTIPAROUS SUBJECTS. - EU-CTR (2004-000108-42). [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000108-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000108-42</a>	
29	2017-000145-40	montserrat zamora brito (2017): versiÃn2.febrero2017 - ACUPUNT STUDY - EU-CTR (2017-000145-40). [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000145-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000145-40</a>	A2
<b>ICTRP Search Portal</b>			
30	CTRI/2021/05/033662	RamyaA (2021): NIL - Sublingual misoprostol tablet (PGE1) versus intracervical dinoprostone gel (PGE2) for cervical ripening-A Randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2021/05/033662). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033662">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033662</a>	A2
31	CTRI/2021/04/033087	Dr Graishmi Charishma Bondada (2021): NIL - Induction of labor at 39 weeks versus expectant management-A randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2021/04/033087). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033087">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033087</a>	A3
32	CTRI/2020/08/027493	Medical College KolkataMedical Research Unit (2020): NIL - "Comparison of Fetal Effect of Vaginal Misoprostol Tablet Vs Vaginal - WHO ICTRP (CTRI/2020/08/027493). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027493">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027493</a>	A2
33	RBR-7xytb6	Universidade Federal da Paraiba (2020): - Labor induction with synthetic prostaglandins in obese woman: A randomized trial - WHO ICTRP (RBR-7xytb6). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-7xytb6">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-7xytb6</a>	A6
34	CTRI/2020/04/024809	Theishingla Mashangva (2020): NIL - Intracervical dinoprostone versus vaginal misoprostol for induction of labour: a randomized controlled trial - WHO ICTRP (CTRI/2020/04/024809). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024809">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024809</a>	A2
35	CTRI/2019/12/022565	Sir T general hospital and goevrnment medical college bhavangar (2019): NIL - Åç??A COMPARATIVE STUDY OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INTRAVAGINAL MISOPROSTOL(PGE1) WITH	A2

		INTRACERVICAL DINOPROSTONE (PGE2)GEL FOR INDUCTION OF LABOUR - WHO ICTRP (CTRI/2019/12/022565). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/12/022565">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/12/022565</a>	
36	NCT03928600	Centro Hospitalar De São João, E.P.E. (2019): CES 171-17 - Labor Induction With a Combined Method (Pharmacologic and Mechanical): Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03928600). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928600">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928600</a>	A2
37	NCT03744364	Hospital Miguel Servet (2018): JMC-PGE-2014-01 - Low-dose Vaginal Misoprostol Versus Vaginal Dinoprostone Insert for Induction of Labor Beyond 41st Week: a Randomized Trial - WHO ICTRP (NCT03744364). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744364">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744364</a>	A2
38	NCT03675802	Aljazeera Hospital (2018): Hysteroscopy - Randomized Comparison of Vaginal Dinoprostone and Misoprostol for Cervical Ripening Before Diagnostic Hysteroscopy in Patients Who Have Undergone Cesarean Section - WHO ICTRP (NCT03675802). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675802">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675802</a>	A1
39	DRKS00014710	Vivantes Klinikum im Friedrichshain Gynäkologie und Geburtsmedizin (2018): Eth-01/18 - Incidence of acidotic values in the umbilical artery after induction of labor using a novel Misoprostol vaginal insert in comparison to Dinoprostone and orally administered Misoprostol - WHO ICTRP (DRKS00014710). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014710">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014710</a>	A5
40	CTRI/2017/12/010738	no sponsor (2017): NIL - A randomized trial to compare intra-cervical Foleys catheter combined with intra-cervical dinoprostone or with vaginal misoprostol for pre-induction cervical ripening - WHO ICTRP (CTRI/2017/12/010738). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010738">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010738</a>	A2
41	NCT02902653	Oihane Lapuente Ocamica (2016): DV-MV-MO - Efficacy and Safety of Hourly Titrated Misoprostol Versus Vaginal Dinoprostone and Misoprostol for Cervical Ripening and Labor Induction: Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02902653). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902653">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902653</a>	A2
42	ACTRN126160005	John Hunter Hospital (2016): Nil Known - Cervical	A2

	22415	Ripening Using Misoprostol vs Dinoprostone: A randomised, triple-blinded, interventional study comparing safety and efficacy in primiparous women - WHO ICTRP (ACTRN12616000522415). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000522415">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000522415</a>	
43	2015-003412-20	Basque Health System (2016): DV-MV-MO - Efficacy and safety of hourly titrated misoprostol versus vaginal dinoprostone and misoprostol for cervical ripening and labor induction: randomized clinical trial. - DV-MV-MO - WHO ICTRP (2015-003412-20). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003412-20-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003412-20-ES</a>	A2
44	NCT02168881	Ain Shams University (2014): Misoprostol-2014 - Oral Misoprostol Versus Vaginal Dinoprostone For Induction Of Labour: A Randomized Controlled Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02168881). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168881">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168881</a>	A2
45	NCT02036437	Ain Shams University (2014): elkont1984 - Titrated Oral Misoprostol Compared to Vaginal Dinoprostone for Induction of Labor: a Randomized Control Trial - WHO ICTRP (NCT02036437). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036437">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036437</a>	A2
46	NCT01765881	University Hospital, Toulouse (2013): 1014301 2011-000933-35 - Comparison Between 25 Åµg Vaginal Misoprostol Versus Slow Release Pessary Prostaglandin-E2 (PGE2) : Could we Use Low Dose Vaginal Misoprostol as a First Line Treatment for Induction of Labor ? - WHO ICTRP (NCT01765881). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765881">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765881</a>	A2
47	NCT01620814	Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Education Hospital (2012): 2012-31 - Comparison of Intravaginal Misoprostol and Dinoprostol for the Purpose of Cervical Ripening Before Diagnostic Hysteroscopy in the Women at the Reproductive Age:RANDOMISED,CONTROLLED PROSPECTIVE TRIAL - WHO ICTRP (NCT01620814). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620814">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620814</a>	A2
48	NCT01127581	Ferring Pharmaceuticals (2010): Miso-Obs-303 - Phase III, Double-blind, Randomized, Multicenter Study of Exogenous Prostaglandin Comparing the Efficacy & Safety of the MVI 200 mcg Versus the Dinoprostone Vaginal Insert (DVI) for Reducing Time to Vaginal Delivery in Pregnant Women at Term - WHO ICTRP	A2

		(NCT01127581). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127581">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127581</a>	
49	CTRI/2008/091/000160	Kasturba Medical College (2008): NIL - A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL COMPARING LOW DOSE - WHO ICTRP (CTRI/2008/091/000160). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000160">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000160</a>	A2
50	NCT00602095	Karolinska University Hospital (2008): KS2007 LMS2007 - A Randomised Comparison Between Intravaginal Dinoprostone Intravaginal Misoprostol and Transcervical Balloon Catheter for Labour Induction - WHO ICTRP (NCT00602095). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00602095">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00602095</a>	A2
51	NCT00308711	Ferring Pharmaceuticals (2006): Miso-Obs-004 - A Multi-center, Randomized, Double-blind Phase III Study of the Efficacy and Safety of the Misoprostol Vaginal Insert Compared to Cervidil for Women Requiring Cervical Ripening and Induction of Labor (The MVP Study). - WHO ICTRP (NCT00308711). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00308711">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00308711</a>	A2
52	NCT00299754	KK Women's and Children's Hospital (2006): TCTan001 - The Randomised-Controlled Trial Of Misoprostol And Dinoprostone Vaginal Pessaries for Cervical Priming (TROMAD Study) - WHO ICTRP (NCT00299754). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299754">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299754</a>	A3
53	ISRCTN57007037	Liverpool Women's Hospital NHS Foundation Trust (UK) (2005): LWH315 - WHO ICTRP (ISRCTN57007037). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN57007037">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN57007037</a>	A6
54	2004-000108-42	Alliance Pharmaceuticals (2005): APL-202-002 - A RANDOMISED OPEN COMPARISON OF INTRAVAGINAL APL202 (25µg) FOLLOWED BY 25µg AFTER 4 AND 8 HOURS VERSUS 3mg of DINOPROSTONE AS A VAGINAL TABLET FOLLOWED BY 3mg AFTER 6 HOURS IN THE INDUCTION OF LABOUR IN MULTIPAROUS SUBJECTS. - WHO ICTRP (2004-000108-42). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000108-42-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000108-42-GB</a>	A2
55	2004-000107-18	Alliance Pharmaceuticals (2005): APL-202-001 - A RANDOMISED OPEN COMPARISON OF	A2

		INTRAVAGINAL APL202 (25 or 50Åµg) FOLLOWED BY 25Åµg AFTER 4 AND 8 HOURS VERSUS 3mg OF DINOPROSTONE AS A VAGINAL TABLET FOLLOWED BY 3mg AFTER 6 HOURS IN THE INDUCTION OF LABOUR IN NULLIPAROUS SUBJECTS. - WHO ICTRP (2004-000107-18). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000107-18-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000107-18-GB</a>	
56	ISRCTN85744560	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK) (2003): N0533091848 - A single-blind randomised controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term - WHO ICTRP (ISRCTN85744560). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN85744560">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN85744560</a>	A2
57	CTRI/2019/06/019614	Joseph nursing home (2019): NIL - Comparison of efficacy of different modes of induction in predicting the outcome of labour- A Randomized controlled trial - WHO ICTRP (CTRI/2019/06/019614). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019614">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019614</a>	A6
58	NCT02685085	Woman's Health University Hospital, Egypt (2016): FM0702116 - Combined Method for Induction of Labor - WHO ICTRP (NCT02685085). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685085">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685085</a>	A3
59	ACTRN12613000479707	King Fahad Armed Forces Hospital (2013): Nil - Randomized Control Trial between Two Hourly Oral Misoprostol and Propess for Induction of Labor - WHO ICTRP (ACTRN12613000479707). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000479707">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000479707</a>	A2
60	ACTRN12611000420943	King Abdulaziz University (2011): NIL - Randomized Clinical Trial between Titrated oral dose of Misoprostol and Propess for Induction of Labor - WHO ICTRP (ACTRN12611000420943). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000420943">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000420943</a>	A2
61	NCT00355303	Nilratan Sircar Medical College (2006): 2-Chaudhuri - Comparison of Misoprostol and PGE2 Gel for Induction of Labour in in Premature Rupture of Membranes at Term- A Randomized Comparative Trial - WHO ICTRP (NCT00355303). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00355303">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00355303</a>	A2
62	NCT00355966	Nilratan Sircar Medical College (2006): 1-Chaudhuri -	A2

		Comparison of Misoprostol & PGE2 Gel for Immediate Induction of Labour for Premature Rupture of Membranes at Term - WHO ICTRP (NCT00355966). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00355966">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00355966</a>	
63	ACTRN12606000156583	The Department of Obstetrics & Gynaecology, The University of Adelaide (2001): Perinatal Trials Registry: PTR361 - Oral misoprostol versus vaginal prostaglandin E2 for the induction of labour at term (beyond 37 weeks gestation). - WHO ICTRP (ACTRN12606000156583). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 21.08.2021]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000156583">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000156583</a>	A2
Während der Registersuche identifizierte Duplikate wurden in der vorliegenden Tabelle ausgeschlossen.			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie Young *et al.* (2020)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Studienziel:</b></p> <p>Vergleich von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oralem Misoprostol (niedrigdosiert)</li> <li>• vaginalem Misoprostol (niedrigdosiert)</li> <li>• Dinoproston</li> </ul> <p>hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit für die Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix ab der 37. SSW</p> <p><b>Primäre Fragestellung:</b></p> <p>Gibt es in den drei Studienarmen einen Zeitunterschied von mindestens 4 Stunden in dem Zeitintervall von der Einleitung bis zur vaginalen Geburt?</p> <p><b>Sekundäre Fragestellungen:</b></p> <p>Gibt es in den drei Studienarmen Unterschiede in Bezug auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsschäden am Neugeborenen und der Mutter?</li> <li>• maternale gastrointestinale Unverträglichkeit?</li> <li>• übermäßige Uteruskontraktion?</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Studiendesign:</b> dreiarmlig, offen, parallel, vergleichend, randomisiert</p> <p><b>Zuteilung der Probanden:</b> Die Randomisierung in die drei Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1 und stratifiziert nach Membranstatus (intakt oder gerissen).</p> <p><b>Verblindung:</b> Die Zuteilung der schwangeren Frauen in die drei Studienarme erfolgte randomisiert. Eine Verblindung der Prüferin oder des Prüfers und der Schwangeren selbst fand nicht statt. Die Beurteilung der Neugeborenen und die Auswertung der FHR Messungen erfolgten verblindet.</p> <p><b>Studienorganisation:</b> monozentrisch (1 Studienzentrum in Kanada, s. Item 4b)</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;37. SSW</li> <li>• Indikation zur Geburtseinleitung</li> <li>• Einlingsschwangerschaft</li> <li>• Lebender Fötus in Schädellage</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Zustimmung der Studienteilnehmerin</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auffällige FHR Messung</li> <li>• Frühere Uterusoperationen</li> <li>• Bekannte Unverträglichkeit gegen Misoprostol oder andere Prostaglandine</li> <li>• Unkontrollierte Epilepsie</li> <li>• Asthma</li> <li>• Bestehende Kontraindikation für eine Vaginalgeburt</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde am Izaak Walton Killiam (IWK) Health Centre in Halifax (Nova Scotia), Kanada durchgeführt. Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte von 1999 – 2000.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In der Studie wurden geringere, als die zu diesem Zeitpunkt als Fertigarzneimittel verfügbaren Misoprostol Dosierungen verwendet.</p> <p>Zu diesem Zweck wurden im Vorfeld 100 µg Tabletten (Cytotec®) entsprechend der benötigten Dosis von 25 µg und 50 µg von der Krankenhausapotheke geteilt.</p> <p>Die schwangeren Frauen wurden auf drei Studienarme randomisiert.</p> <p><b>1 Orales Misoprostol:</b> <u>Initiale Dosis:</u> 50 µg, oral appliziert. Weitere 50 µg alle 4 Stunden bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsfortschritt</li> <li>• Wehentätigkeit bei <math>\geq 3</math> Kontraktionen innerhalb von 10 Minuten</li> <li>• Auffällige FHR Messung</li> <li>• Geburt</li> </ul> <p><b>2 Vaginales Misoprostol:</b> <u>Initiale Dosis:</u> 25 µg, in der oberen Vagina appliziert. Weitere 25 µg oder 50 µg alle 6 Stunden bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsfortschritt</li> <li>• Wehentätigkeit bei <math>\geq 3</math> Kontraktionen innerhalb von 10 Minuten</li> <li>• Auffällige FHR Messung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburt</li> </ul> <p><b>3 Vaginales Dinoproston:</b>  Initiale Dosis: 1 bis 2 mg Gel, intravaginal appliziert.  Wiederholte Anwendung alle 6 Stunden bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsfortschritt</li> <li>• Wehentätigkeit bei <math>\geq 3</math> Kontraktionen innerhalb von 10 Minuten</li> <li>• Auffällige FHR Messung</li> <li>• Geburt</li> </ul> <p>Die schwangere Frau wurde im jeweiligen Studienarm nach jeder Anwendung untersucht und konnte anhand des Befundes nach ärztlichem Ermessen folgende weitere Maßnahmen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Folgedosis Misoprostol bzw. Dinoproston</li> <li>• Amniotomie (Artifizielle Sprengung der Fruchtblase)</li> <li>• Verabreichung von Schmerzmitteln</li> <li>• Anwendung einer Periduralanästhesie (PDA)</li> <li>• Oxytocin, intravenös als Folgetherapie 4 bis 6 Stunden nach der letzten Prostaglandingabe; die Initialdosis lag bei 2 mU/min und wurde alle 30 bis 60 Minuten nach Bedarf sukzessiv um 2 mU erhöht.</li> </ul> <p>Die fetale Herzrate sowie die Kontraktionen des Uterus wurden nach jeder Prostaglandin Administration für mindestens eine Stunde mittels CTG überwacht.</p>
6	Zielkriterien	

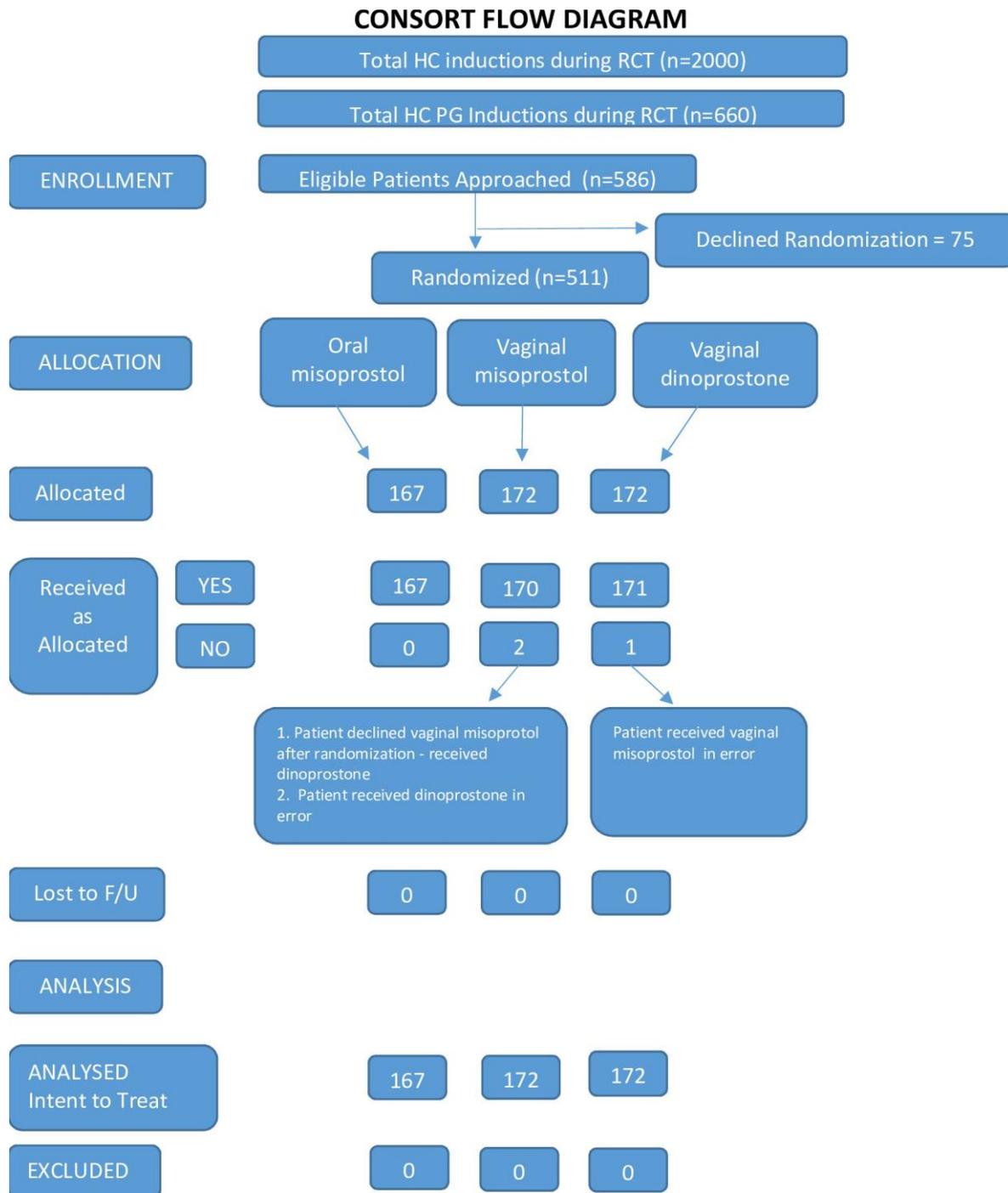
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleitung-Geburt-Intervall (Zeitspanne von der Randomisierung zu Beginn der Geburtseinleitung bis zur vaginalen Geburt)</li> </ul> <u>Sekundäre Zielkriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitspanne von der Einleitung bis zur vollständigen Dilatation des Muttermundes</li> <li>• Dauer der 1. und 2. Geburtsphase</li> <li>• Anteil der vaginalen Geburten in 12, 24, 48 und 72 Stunden</li> <li>• Geburtsmethode (spontan, Zange, Saugglocke)</li> <li>• Einsatz von Oxytocin</li> <li>• Einsatz von Schmerzmitteln</li> <li>• Bestimmung der mütterlichen Zufriedenheit anhand von 18 Items des validierten <i>Labour Agency Scale</i> (LAS) Fragebogens</li> </ul> <u>Zielkriterien den Fötus bzw. das Neugeborene betreffend</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azidose (gemessen im Nabelschnurblut)</li> <li>• Apgar-Score zu 1 und 5 Minuten</li> <li>• Neonataler Outcome</li> <li>• Perinatale Asphyxie</li> </ul> <u>Sicherheitsendpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Gesamtüberleben von Mutter und Kind</li> <li>• Kaiserschnitt</li> <li>• Perineales Trauma</li> <li>• Exzessive Uterusaktivität</li> <li>• Fetaler Distress</li> <li>• Gastrointestinale Unverträglichkeit der Studienmedikation (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung erfolgte so, dass anhand des primären Endpunkts (Einleitung-Geburt-Intervall) eine zuverlässige Charakterisierung der Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Misoprostol, vaginalem Misoprostol und Dinoproston möglich war. Eine Befragung von schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung und Geburtshelfer/innen im Rahmen der Planung einer früheren klinischen Studie der Autorinnen und Autoren ergab, dass ein Unterschied von $\Delta = 240$ Minuten im Einleitung-Geburt-Intervall klinisch relevant ist. Die Berechnung der Fallzahl erfolgte anhand eines zwei-seitigen $\alpha = 0,05$ mit einer Power von 95 % und einer Standardabweichung von $\sigma = 588$ Minuten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(Erfahrungswert aus früheren RCTs der Autorinnen und Autoren im Anwendungsgebiet). Um die erwarteten Kaiserschnitte zu berücksichtigen wurde die initial berechnete Fallzahl um 20 % erhöht, sodass sich eine Stichprobengröße von insgesamt 510 schwangeren Frauen für die primären Endpunkt ergab.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte computerbasiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blockrandomisierung (Blöcke von 6 und 9)</li> <li>• Stratifizierung anhand des Membranstatus: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intakt</li> <li>○ Gerissen</li> </ul> </li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung in eine der 3 Studiengruppen erfolgte mit Hilfe von versiegelten Umschlägen, welche die jeweilige Studienmedikation nach Stratum auswiesen. Die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung vor der schwangeren Frau und der Geburtshelfer/innen war bis zum Beginn der Geburtseinleitung gewährleistet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde von Klinikpersonal erstellt, das nicht in die Versorgung der schwangeren Frauen involviert war. Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung wurden vom Department of Obstetrics and Gynaecology des IWK Grace Health Centres über die Studie aufgeklärt und zu einer möglichen Teilnahme beraten. Die Randomisierung in eine der 3 Studiengruppen erfolgte zu Beginn der Geburtseinleitung durch die Öffnung eines versiegelten Umschlags, der die jeweilige Studienmedikation nach Stratum auswies.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet,	a) nein b) nein c) zum Teil <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Bewertung der Neugeborenen erfolgte durch ein neonatales Team, dass gegenüber der Gruppenzuordnung verblindet war und nicht über den</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Outcome der einzelnen Geburtseinleitungen informiert wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Bewertung der Häufigkeit exzessiver Uteruskontraktionen erfolgte anhand der Auswertung der FHR Messungen durch zwei unabhängige Prüferärztinnen und Prüferärzte, welche gegenüber der Gruppenzuordnung verblindet waren und nicht über den Outcome der einzelnen Geburtseinleitungen informiert wurden</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie wurde offen durchgeführt, eine Ähnlichkeit der Interventionen ist daher nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Population</u></p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>Die ITT-Population beinhaltet alle schwangeren Frauen, die in eine der 3 Studiengruppen randomisiert wurden. Die Analyse der Daten erfolgte jeweils entsprechend der randomisierten Gruppe.</p> <p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <p>Einleitung-Geburt-Intervalle wurden mittels zweier präspezifizierter Ansätze ausgewertet und als Ereigniszeitanalysen nach Kaplan-Meier dargestellt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede in den 3 Studiengruppen wurde mit einer Varianzanalyse (ANOVA) berechnet. Ergebnisse wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn der p-Wert &lt; 0,05 lag.</p> <p>1) Parametrische Analyse</p> <p>Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Wilk-Shapiro Test hinsichtlich ihrer Normalverteilung getestet, um für die parametrische Statistik in Frage zu kommen. Kaiserschnitte wurden als zensierte Ereignisse betrachtet.</p> <p>2) Nicht-parametrische Analyse</p> <p>Die Daten wurden zusätzlich mit einem präspezifizierten nicht-parametrischen Rank Order Test nach Kruskal Wallis ausgewertet. Dies erlaubte den Einschluss von Kaiserschnitten in die Auswertung, indem ein Kaiserschnitt im Rang hinter dem längsten Einleitung-Geburt-Intervall eingeordnet wurde.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte mit einem konservativen Ansatz und einem definierten P-Wert &lt; 0,001, um multiples Testen auszugleichen.</p> <p>Paarweise Unterschiede in den Mittelwerten und Medianen wurden jeweils mit dem Tukey-HSD (<i>honest significant difference</i>)-Test bzw. dem Dunn-Test evaluiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Validierung der statistischen Signifikanz kategorischer Daten erfolgte mittels $\chi^2$ -Test und Fishers Exakt Test. Es wurden Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von sehr langen Einleitung-Geburt-Intervallen durchgeführt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parität</li> <li>• Membranstatus</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Orales Misoprostol <ol style="list-style-type: none"> <li>167</li> <li>167</li> <li>167</li> </ol> </li> <li>Vaginales Misoprostol <ol style="list-style-type: none"> <li>172</li> <li>170</li> <li>172</li> </ol> </li> <li>Dinoproston <ol style="list-style-type: none"> <li>172</li> <li>171</li> <li>172</li> </ol> </li> </ol>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>In der Gruppe vaginales Misoprostol entschied sich eine schwangere Frau nach der Randomisierung gegen die Studienmedikation und bekam stattdessen Dinoproston. Eine weitere schwangere Frau erhielt versehentlich Dinoproston.</p> <p>In der Gruppe Dinoproston erhielt eine schwangere Frau versehentlich vaginales Misoprostol.</p> <p>Alle randomisierten schwangeren Frauen wurden im <i>Follow-up</i> eingeschlossen.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Rekrutierung fand vom 01. April 1999 bis zum 31. Dezember 2000 statt. Die <i>Follow-up</i> Phase war definiert als Zeit bis zur perinatalen Entlassung.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Legend: HC= IWK Health Centre; RCT= Randomized Controlled Trial; n= number; PG= prostaglandins; F/U= follow up

Abbildung 4-4 (Anhang): Flussdiagramm der Studienteilnehmerinnen der Studie Young et al. (2020).

Quelle: Young et al. 2020 [5]; n: Anzahl randomisierter schwangerer Frauen.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der RCT Young et al (2020)

**Studie: Young et al. (2020)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Young et al., 2020 [5] Oral misoprostol, low dose vaginal misoprostol, and vaginal dinoprostone for labor induction: Randomized controlled trial. PLoS ONE 15(1): e0227245. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227245">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227245</a> Trial Registration: NCT03489928	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie Young et al. (2020) ist eine randomisierte Studie.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte computerbasiert in Blöcken von 6 und 9. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 und war nach Membranstatus (intakt/gerissen) stratifiziert.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung wurde mittels versiegelter Umschläge vorgenommen, die zu Beginn der Geburtseinleitung geöffnet wurden, um die schwangere Frau in einen der Studienarme zu randomisieren. Bis zum Beginn der Geburtseinleitung blieben schwangere Frauen sowie Geburtshelfer/innen verblindet.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es erfolgte keine formale Verblindung der schwangeren Frauen über die verdeckte Randomisierung hinaus.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es erfolgte keine formale Verblindung der direkten Geburtshelfer/innen. Die Bewertung des Neugeborenen wurde indes von einem unabhängigen neonatalen Team durchgeführt, das gegenüber der Studienmedikation und der Geburtsmethode verblindet war. Die Befundung der CTG-Berichte erfolgte durch unabhängige Prüfärztinnen und Prüfärzte, die gegenüber der Studienmedikation und der Geburtsmethode verblindet waren.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle relevanten Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, da die Geburtseinleitung eine individuelle Überwachung der schwangeren Frau erfordert und die Möglichkeit für Notfallmaßnahmen im Falle von Komplikationen voraussetzt. Diese Komplikationen können von der jeweiligen Einleitungsmethode abhängen und machen eine Verblindung der Geburtshelfer/innen gegenüber der Studienmedikation zu einem unnötigen und vermeidbaren Risiko für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das Neugeborene. Es handelt sich bei dem Endpunkt Mortalität um ein objektives Zielkriterium, weshalb kein Hinweis auf eine Verzerrung vorliegt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Beeinflussung des Verzerrungspotenzials führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Mortalität ist ein objektives Zielkriterium. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, da die Geburtseinleitung eine individuelle Überwachung der schwangeren Frau erfordert und die Möglichkeit für Notfallmaßnahmen im Falle von Komplikationen voraussetzt. Diese Komplikationen können von der jeweiligen Einleitungsmethode abhängen und machen eine Verblindung der Geburtshelfer/innen gegenüber der Studienmedikation zu einem unnötigen und vermeidbaren Risiko für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das Neugeborene.

Es handelt sich bei den Zielkriterien des Endpunkts Morbidität um objektive Zielkriterien, weshalb kein Hinweis auf eine Verzerrung vorliegt.

Die standardisierte Bewertung der Neugeborenen erfolgte durch ein neonatales Team, das gegenüber der Studienmedikation und der Geburtsmethode verblindet war.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Beeinflussung des Verzerrungspotenzials führen könnten.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Morbidität erfasst objektive Zielkriterien. Die Erhebung der Neugeborenenstatus und die Befundung der CTG-Berichte erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird daher als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, da die Geburtseinleitung eine individuelle Überwachung der schwangeren Frau erfordert und die Möglichkeit für Notfallmaßnahmen im Falle von Komplikationen voraussetzt. Diese Komplikationen können von der jeweiligen Einleitungsmethode abhängen und machen eine Verblindung der Geburtshelfer/innen gegenüber der Studienmedikation zu einem unnötigen und vermeidbaren Risiko für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das Neugeborene.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Beeinflussung des Verzerrungspotenzials führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Nebenwirkungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, da die Geburtseinleitung eine individuelle Überwachung der schwangeren Frau erfordert und die Möglichkeit für Notfallmaßnahmen im Falle von Komplikationen voraussetzt. Diese Komplikationen können von der jeweiligen Einleitungsmethode abhängen und machen eine Verblindung der Geburtshelfer/innen gegenüber der Studienmedikation zu einem unnötigen und vermeidbaren Risiko für die schwangere Frau und den Fötus bzw. das Neugeborene.

Die Berichterstattung der gastrointestinalen Nebenwirkungen erfolgte durch das betreuende Personal und die schwangere Frau selbst, weshalb eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden kann.

Die Evaluierung der Messungen der fetalen Herzrate (FHR) erfolgte durch zwei unabhängige Prüferärztinnen und Prüferärzte, die gegenüber der Studienmedikation und der Geburtsmethode verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Beeinflussung des Verzerrungspotenzials führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, weshalb eine subjektive Berichterstattung hinsichtlich der berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird insgesamt als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---