



IQWiG-Berichte – Nr. 1243

Misoprostol (Geburtseinleitung) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-114
Version: 1.0
Stand: 29.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Misoprostol (Geburtseinleitung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.08.2021

Interne Auftragsnummer

A21-114

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolf Lütje, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Ev. Amalie Sieveking Krankenhaus, Hamburg – Volksdorf, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF), Dresden

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Lars Beckmann
- Kirsten Janke
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Annette Pusch-Klein
- Sonja Schiller
- Carolin Weigel

Schlagwörter

Misoprostol, Geburt – Eingeleitete, Nutzenbewertung, NCT03489928

Keywords

Misoprostol, Labor – Induced, Benefit Assessment, NCT03489928

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	16
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	16
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	16
3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	16
3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	18
3.2.1 Behandlungsdauer	18
3.2.2 Verbrauch	19
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	19
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	19
3.2.6 Versorgungsanteile	19
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	20
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	20

4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
5	Literatur	27
Anhang A	Suchstrategien.....	30
Anhang B	Charakterisierung der Studie Young 2020 und der Studienpopulation	32
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Misoprostol	3
Tabelle 3: Misoprostol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Misoprostol	8
Tabelle 5: Misoprostol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV- Zielpopulation (eigene Darstellung)	16
Tabelle 7: Misoprostol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	20
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	20
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	21
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: orales Misoprostol vs. Dinoprostol	32
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: orales Misoprostol vs. Dinoprostol	33
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: orales Misoprostol vs. Dinoprostol	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Misoprostol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Misoprostol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol im Vergleich mit Dinoproston als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Geburtseinleitung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Misoprostol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ^b	Dinoproston ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7). Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen. c. Sofern mechanische Therapieoptionen zur Geburtseinleitung (z. B. Ballonkatheter) angezeigt sind, sollten diese in beiden Studienarmen einsetzbar sein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Vorgehen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert dagegen die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Young et al. 2020 (im Folgenden Young 2020). Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht geeignet (zur Erläuterung siehe Abschnitt Vom pU vorgelegte Evidenz unten).

Der pU beschreibt in seinem Dossier, dass Misoprostol ursprünglich als Ulkustherapeutikum unter dem Handelsnamen Cytotec zugelassen wurde und lange Zeit Off-Label in der Geburtseinleitung eingesetzt wurde. Nach Angabe des pU konnte bei der Anwendung dieses

Präparats allerdings keine genaue Dosierung gewährleistet werden, was zum Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen geführt habe. Das Präparat wurde 2006 bereits in Deutschland vom Markt genommen, und durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde letztlich ein Importstopp angeregt. Der pU gibt an, daraufhin das Misoprostol-Präparat Angusta in Deutschland auf den Markt gebracht zu haben, dessen Zulassung primär auf bibliografischen Quellen basiert, insbesondere einem Cochrane-Review zur Anwendung von oralem Misoprostol in der Geburtseinleitung.

Der pU gibt an, dass für die vorliegende Nutzenbewertung keine von ihm durchgeführte RCT im Anwendungsgebiet vorliegt. Über seine Informationsbeschaffung identifiziert er die RCT Young 2020 und gibt an, diese Studie im 1. Schritt für seine Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Auf Basis der Ergebnisse der Studie ergibt sich aus Sicht des pU allerdings weder ein größerer noch ein geringerer Zusatznutzen für Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dinoproston. In Modul 4 A des Dossiers beschreibt der pU, den Zusatznutzen von Misoprostol in einem 2. Schritt im Kontext der klinischen Praxis zu diskutieren und einzuordnen. Für seine Ableitung des Zusatznutzens aus der klinischen Praxis zieht der pU schließlich ausgewählte Ergebnisse aus 2 Cochrane-Reviews zur Anwendung von Misoprostol in der Geburtseinleitung heran. Abschließend argumentiert der pU, dass sich unter der 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 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergebe.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der pU beschreibt selbst, dass die Ergebnisse aus den Cochrane-Reviews die Anforderungen an einen Vergleich von oralem Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dinoproston nicht erfüllen. In die Übersichtsarbeiten wurden Studien eingeschlossen, die unterschiedlichste Darreichungsformen, Dosierungen und Dosierungsschemata sowohl für die eingesetzte Intervention als auch für die eingesetzte Vergleichstherapie untersuchen. Zudem wurden neben Dinoproston-haltigen Präparaten in einem großen Teil der eingeschlossenen Studien auch andere Vergleichstherapien eingesetzt. Die Studie Young 2020, für die der pU angibt, dass er sie für seine Nutzenbewertung heranzieht, ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Design der Studie Young 2020

Bei der Studie Young 2020 handelt es sich um eine offene 3-armige RCT, die von 1999 bis 2000 durchgeführt wurde. Die Studie untersucht den Vergleich von oral eingenommenem Misoprostol mit vaginal angewendetem Misoprostol bzw. mit Dinoproston. In die Studie eingeschlossen wurden mit einem Einling in Schädellage schwangere Patientinnen (≥ 37 Schwangerschaftswochen), die eine Indikation zur Geburtseinleitung hatten. Die Schwangeren

sollten eine unreife Zervix und keine vorangegangenen Uterusoperationen aufweisen. Die Behandlung mit Misoprostol bzw. Dinoproston erfolgte, bis eines der folgenden Ereignisse eintrat: Geburtsfortschritt, Wehenfrequenz bei ≥ 3 in 10 Minuten, pathologische fetale Herzfrequenz oder Geburt.

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

Der Studienarm zur vaginalen Anwendung von Misoprostol wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da hierfür in Deutschland keine Zulassung zur Geburtseinleitung vorliegt.

Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie Young 2020 nicht umgesetzt

Misoprostol wurde in der Studie in einer Dosis von 50 µg oral eingenommen. Bei Bedarf wurde dies alle 4 Stunden wiederholt, wobei gemäß Studienplanung keine Maximaldosis festgelegt war. Eingesetzt wurden durch Apotheken-Personal geteilte 100 µg-Tabletten des Präparats Cytotec. Im Vergleichsarm wurde ein Dinoproston-Vaginalgel in einer Dosierung von 1 bis 2 mg intravaginal appliziert. Bei Bedarf wurde dies alle 6 Stunden wiederholt, ebenfalls ohne Festlegung einer Maximaldosis. Dabei wurde das Präparat Prostin angewendet. Sowohl die in der Studie eingesetzte Intervention als auch die Vergleichstherapie sind aus folgenden Gründen nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten:

- Im Interventionsarm der Studie Young 2020 wurde der Wirkstoff Misoprostol in Form von geteilten Tabletten des Präparats Cytotec eingesetzt, das in Deutschland, wie der pU selbst beschreibt, nicht für die Anwendung in der Geburtseinleitung zugelassen ist. Die Anwendung einer oralen Dosis von 50 µg alle 4 Stunden entspricht dabei zwar einem der 2 Dosierungsschemata, die in der Fachinformation des neu zugelassenen Präparats Angusta beschrieben sind (25 µg alle 2 Stunden oder 50 µg alle 4 Stunden), allerdings liegt kein Nachweis einer Bioäquivalenz der beiden Misoprostol-Präparate Cytotec und Angusta vor. Der pU verweist zwar auf eine vergleichende Bioäquivalenzstudie, die aus seiner Sicht eine Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der beiden Präparate zeigt (Amini et al. 2020), allerdings ist diese Schlussfolgerung auf Basis der Publikation zur Studie nicht nachvollziehbar. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie konnte, wie Amini et al. selbst beschreiben, eine Bioäquivalenz der beiden Präparate nicht gezeigt werden.

Die in der Studie Young 2020 eingesetzte Intervention in Form des Misoprostol-Präparats Cytotec ist daher nicht geeignet, die für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Intervention adäquat abzubilden.

- Im Vergleichsarm der Studie Young 2020 wurde der Wirkstoff Dinoproston in Form eines Vaginalgels, des Präparats Prostin eingesetzt, das in Deutschland für die Anwendung in der Geburtseinleitung ebenfalls nicht zugelassen ist.

Der pU führt aus, dass das Präparat Prostin u. a. gemäß den Angaben der Fachinformation eines vergleichbaren Produktes auf dem deutschen Markt angewendet worden sei. Wie der pU in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 des Dossiers jedoch selbst beschreibt, ist das vergleichbare Produkt auf dem deutschen Markt, auf das er verweist (Minprostin Vaginalgel), zur Geburtseinleitung bei „ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri“ zugelassen. Nach Angabe des pU deckt das Präparat daher das für die Nutzenbewertung von Misoprostol relevante Anwendungsgebiet der Geburtseinleitung bei unreifer Zervix gar nicht ab. Alle weiteren in Deutschland zum Teil auch bei unreifer Zervix zugelassenen Dinoproston-haltigen Präparate liegen nicht als Vaginalgel, sondern in abweichender Darreichungsform vor (Minprostin Vaginaltabletten; Prepidil [intrazervikales] Gel; Propess vaginales Freisetzungssystem).

Zudem unterscheiden sich die Dosierungsvorgaben der Präparate Prostin und Minprostin insbesondere hinsichtlich des Dosierungsschemas und der zugelassenen Maximaldosis. Das in der Studie Young 2020 eingesetzte Dinoproston-Präparat Prostin wird gemäß Produktinformation demnach höher dosiert als das vom pU als vergleichbar beschriebene Präparat Minprostin Vaginalgel. Der pU weist selbst darauf hin, dass ein Rote-Hand-Brief des BfArM zu Dinoproston-haltigen Präparaten vorliegt, der auf verstärkte Warnhinweise bezüglich der Höchstdosis und des Dosierungsintervalls dieser Präparate hinweist. In diesem wird auch für das Präparat Minprostin darauf hingewiesen, dass die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden und das Dosierungsintervall nicht verkürzt werden darf, da dies beispielsweise das Risiko für uterine Überstimulation erhöht.

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

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der vom pU vorgelegten Studie Young 2020 weder die eingesetzte Intervention – geteilte Tabletten des Misoprostol-Präparats Cytotec – noch die Vergleichstherapie – das Dinoproston-Präparat Prostin – geeignet sind, die für die vorliegende Fragestellung relevante Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat abzubilden. Es liegen daher keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Geburtseinleitung vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Misoprostol.

Tabelle 3: Misoprostol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ^b	Dinoproston ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß Fachinformation wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7). Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen.
c. Sofern mechanische Therapieoptionen zur Geburtseinleitung (z. B. Ballonkatheter) angezeigt sind, sollten diese in beiden Studienarmen einsetzbar sein.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol im Vergleich mit Dinoproston als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Geburtseinleitung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Misoprostol

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ^b	Dinoproston ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation [3] wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7). Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen. c. Sofern mechanische Therapieoptionen zur Geburtseinleitung (z. B. Ballonkatheter) angezeigt sind, sollten diese in beiden Studienarmen einsetzbar sein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Modul 3 A des Dossiers, Abschnitt 3.1 führt der pU aus, dass aus seiner Sicht von den in Deutschland zugelassenen Dinoproston-haltigen Präparaten die beiden Arzneimittel Prepidil [4] und Propess [5] als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen, da für diese eine Zulassung zur Geburtseinleitung bzw. zur Zervixreifung bei unreifem Zervixbefund vorliegt. Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Misoprostol (Stand zum 30.08.2021)
- bibliografische Recherche zu Misoprostol (letzte Suche am 21.08.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Misoprostol (letzte Suche am 21.08.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Misoprostol (letzte Suche am 21.08.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Misoprostol (letzte Suche am 20.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Misoprostol (letzte Suche am 15.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Sichtung von systematischen Übersichten (Cochrane-Reviews [6-8])

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert dagegen die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Young et al. 2020 [9,10] (im Folgenden Young 2020). Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht geeignet (zur Erläuterung siehe Abschnitt Vom pU vorgelegte Evidenz unten).

Vorgehen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens

Der pU beschreibt in seinem Dossier, dass Misoprostol ursprünglich als Ulkustherapeutikum unter dem Handelsnamen Cytotec [11] zugelassen wurde und lange Zeit Off-Label in der Geburtseinleitung eingesetzt wurde. Nach Angabe des pU konnte bei der Anwendung dieses Präparats allerdings keine genaue Dosierung gewährleistet werden, was zum Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen geführt habe. Dies habe zu negativer Berichterstattung und letztendlich im März 2020 zur Veröffentlichung eines Rote-Hand-Briefs geführt, in dem vor der Off-Label Anwendung des Präparats in der Geburtseinleitung gewarnt wird [12]. Schließlich wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Importstopp für das Präparat Cytotec angeregt, zusätzlich dazu, dass das Präparat bereits 2006 in Deutschland vom Markt genommen wurde. Der pU gibt an, daraufhin das Misoprostol-Präparat Angusta [3] in Deutschland auf den Markt gebracht zu haben. Wie der pU in Modul 4 A des Dossiers beschreibt, wurde die Zulassung dieses Präparats in Deutschland als „Full-mixed application“ dezentral über ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Dänemark als Referenzstaat erteilt [13-15]. Die Zulassung basiert primär auf bibliografischen Quellen, insbesondere einem Cochrane-Review zur Anwendung von oralem Misoprostol in der Geburtseinleitung [6].

Der pU gibt an, dass für die vorliegende Nutzenbewertung keine von ihm durchgeführte RCT im Anwendungsgebiet vorliegt. Über seine Informationsbeschaffung identifiziert er die RCT Young 2020 und gibt an, diese Studie im 1. Schritt für seine Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Auf Basis der Ergebnisse der Studie ergibt sich aus Sicht des pU allerdings weder ein größerer noch ein geringerer Zusatznutzen für Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dinoproston. Der pU gibt an, aus diesem Grund auf eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu verzichten. In Modul 4 A des Dossiers beschreibt der pU, den Zusatznutzen von Misoprostol in einem 2. Schritt im Kontext der klinischen Praxis zu diskutieren und einzuordnen. Dies begründet er damit, dass es sich um einen Wirkstoff handele, dessen Einsatz im geburtshilflichen Alltag etabliert sei und dessen

Anwendung Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden habe [16-18]. Der pU beschreibt anschließend den Zusatznutzen aus der klinischen Praxis abzuleiten und zieht dafür ausgewählte Ergebnisse aus 2 Cochrane-Reviews zur Anwendung von Misoprostol in der Geburtseinleitung aus den Jahren 2014 [6] (editiert 2018 [7]) und 2021 [8] heran. Abschließend argumentiert der pU, dass sich unter der 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 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergebe.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der pU beschreibt selbst, dass die Ergebnisse aus den Cochrane-Reviews die Anforderungen an einen Vergleich von oralem Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dinoproston nicht erfüllen. In die Übersichtsarbeiten wurden Studien eingeschlossen, die unterschiedlichste Darreichungsformen, Dosierungen und Dosierungsschemata sowohl für die eingesetzte Intervention als auch für die eingesetzte Vergleichstherapie untersuchen. Zudem wurden neben Dinoproston-haltigen Präparaten in einem großen Teil der eingeschlossenen Studien auch andere Vergleichstherapien eingesetzt. Auf Basis der Reviews konnte keine Studie identifiziert werden, die den Vergleich von Misoprostol mit Dinoproston jeweils im zugelassenen Dosierungsschema für die eingesetzte Darreichungsform untersucht.

Die Studie Young 2020, für die der pU angibt, dass er sie für seine Nutzenbewertung heranzieht, ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Design der Studie Young 2020

Bei der Studie Young 2020 handelt es sich um eine offene 3-armige RCT, die von 1999 bis 2000 durchgeführt wurde. Die Studie untersucht den Vergleich von oral eingenommenem Misoprostol mit vaginal angewendetem Misoprostol bzw. mit Dinoproston. In die Studie eingeschlossen wurden mit einem Einling in Schädellage schwangere Patientinnen (≥ 37 Schwangerschaftswochen), die eine Indikation zur Geburtseinleitung hatten. Die Schwangeren sollten eine unreife Zervix und keine vorangegangenen Uterusoperationen aufweisen.

In die Studie Young 2020 wurden insgesamt 511 Schwangere, stratifiziert nach ihrem Membranstatus (intakt / gerissen), im Verhältnis 1:1:1 den 3 Behandlungsarmen randomisiert zugewiesen. Die Behandlung mit Misoprostol bzw. Dinoproston erfolgte, bis eines der folgenden Ereignisse eintrat: Geburtsfortschritt, Wehenfrequenz bei ≥ 3 in 10 Minuten, pathologische fetale Herzfrequenz oder Geburt. Weitere Maßnahmen im Rahmen der Geburtseinleitung – wie beispielsweise die Durchführung einer Fruchtblasensprengung, der Einsatz von Schmerzmitteln bzw. einer Periduralanästhesie oder die Gabe von Oxytocin – wurden nach Ermessen der verantwortlichen Prüferärztin oder des verantwortlichen Prüferarztes individuell für jede schwangere Frau nach einer gründlichen Untersuchung ausgewählt.

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

Detaillierte Informationen zum Studiendesign, den eingesetzten Interventionen sowie den Patientencharakteristika für die Behandlungsarme zu oralem Misoprostol und Dinoproston der Studie Young 2020 finden sich in Anhang B. Der Studienarm zur vaginalen Anwendung von Misoprostol wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da hierfür in Deutschland keine Zulassung zur Geburtseinleitung vorliegt.

Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie Young 2020 nicht umgesetzt

Misoprostol wurde in der Studie in einer Dosis von 50 µg oral eingenommen. Bei Bedarf wurde dies alle 4 Stunden wiederholt, wobei gemäß Studienplanung keine Maximaldosis festgelegt war. Eingesetzt wurden durch Apotheken-Personal geteilte 100 µg-Tabletten des Präparats Cytotec. Im Vergleichsarm wurde ein Dinoproston-Vaginalgel in einer Dosierung von 1 bis 2 mg intravaginal appliziert. Bei Bedarf wurde dies alle 6 Stunden wiederholt, ebenfalls ohne Festlegung einer Maximaldosis. Dabei wurde das Präparat Prostin [19] angewendet. Sowohl die in der Studie eingesetzte Intervention als auch die Vergleichstherapie sind aus folgenden Gründen nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten:

- Im Interventionsarm der Studie Young 2020 wurde der Wirkstoff Misoprostol in Form von geteilten Tabletten des Präparats Cytotec eingesetzt, das in Deutschland, wie der pU selbst beschreibt, nicht für die Anwendung in der Geburtseinleitung zugelassen ist. Die Anwendung einer oralen Dosis von 50 µg alle 4 Stunden entspricht dabei zwar einem der 2 Dosierungsschemata, die in der Fachinformation des neu zugelassenen Präparats Angusta beschrieben sind (25 µg alle 2 Stunden oder 50 µg alle 4 Stunden [3]), allerdings liegt kein Nachweis einer Bioäquivalenz der beiden Misoprostol-Präparate Cytotec und Angusta vor.

Der pU verweist in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.1.1, des Dossiers zwar auf eine vergleichende Bioäquivalenzstudie bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung, die aus seiner Sicht eine Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der beiden Arzneimittel zeigt (Amini et al. 2020 [20]). Allerdings ist diese Schlussfolgerung des pU auf Basis der Publikation zur Studie nicht nachvollziehbar. In der Studie wurde die orale Anwendung der beiden Präparate für 2 verschiedene Dosierungen (25 µg und 50 µg) und daneben die sublinguale Anwendung für 1 Dosierung (50 µg) miteinander verglichen. Gemäß Planung der Studie wurde von einer Bioäquivalenz ausgegangen, wenn für die untersuchten Parameter der Pharmakokinetik die 90 %-Konfidenzintervalle der Effektschätzungen innerhalb eines Bereichs von 80 % bis 125 % lagen. Diese Grenzen wurden unabhängig von der Dosierung und der Darreichungsform für keinen Vergleich der Präparate eingehalten. Damit konnte auf Basis der Ergebnisse dieser Studie, wie Amini et al. selbst beschreiben, eine Bioäquivalenz der beiden Präparate nicht gezeigt werden.

Die in der Studie Young 2020 eingesetzte Intervention in Form des Misoprostol-Präparats Cytotec ist daher nicht geeignet, die für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Intervention adäquat abzubilden.

- Im Vergleichsarm der Studie Young 2020 wurde der Wirkstoff Dinoproston in Form eines Vaginalgels, des Präparats Prostin eingesetzt, das in Deutschland für die Anwendung in der Geburtseinleitung ebenfalls nicht zugelassen ist.

Der pU führt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1.1, des Dossiers aus, dass das Präparat Prostin in der Studie Young 2020 entsprechend der zugehörigen Produktinformation [19] und konform zu den Empfehlungen der für den deutschen Versorgungskontext relevanten S2k-Leitlinie (Geburtseinleitung) [16], sowie den Angaben der Fachinformation eines vergleichbaren Produktes auf dem deutschen Markt [21], angewendet worden sei.

Die Angaben des pU sind nicht nachvollziehbar. In der S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung finden sich keine Dosierungsempfehlungen für Dinoproston-haltige Präparate. Wie der pU in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 des Dossiers selbst beschreibt ist das vergleichbare Produkt auf dem deutschen Markt, auf das er verweist (Minprostin Vaginalgel [21]) zur Geburtseinleitung bei „ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri“ zugelassen. Nach Angabe des pU deckt das Präparat daher das für die Nutzenbewertung von Misoprostol relevante Anwendungsgebiet der Geburtseinleitung bei unreifer Zervix gar nicht ab. Alle weiteren in Deutschland zum Teil auch bei unreifer Zervix zugelassenen Dinoproston-haltigen Präparate liegen nicht als Vaginalgel, sondern in abweichender Darreichungsform vor (Minprostin Vaginaltabletten [22]; Prepidil [intrazervikales] Gel [4]; Propess vaginales Freisetzungssystem [5]).

Zudem unterscheiden sich die Dosierungsvorgaben der Präparate Prostin und Minprostin insbesondere hinsichtlich des Dosierungsschemas und der zugelassenen Maximaldosis, wie ein Vergleich der Angaben aus der jeweiligen Produkt- bzw. Fachinformation zeigt:

- Prostin [19]
 - initiale Dosis von 2 mg bei Erstgebärenden mit Bishop-Score ≤ 4 ; 1 mg für die anderen Gebärenden
 - je nach Fortschritt der Einleitung nach 6 Stunden eine Folgedosis von 2 mg bzw. 1 mg
 - Maximaldosis von 4 mg bei Erstgebärenden mit unreifer Zervix bzw. 3 mg bei anderen Patientinnen
- Minprostin Vaginalgel [21]
 - initiale Dosis von 1 mg
 - je nach Geburtsfortschritt nach 6 Stunden eine Folgedosis von 2 mg bzw. 1 mg
 - Maximaldosis von 3 mg in 24 Stunden

Das Dinoproston-Präparat Prostin wird gemäß Produktinformation demnach für Erstgebärende höher dosiert als das vom pU als vergleichbar beschriebene Präparat Minprostin Vaginalgel. Für die mehr als 60 % der in die Studie Young 2020 eingeschlossenen Erstgebärenden (siehe Tabelle 12 in Anhang B), ist daher potenziell von einer zu hohen Dosierung auszugehen. Zur tatsächlichen Dosierung in der Studie liegen nur wenige Angaben vor. In der Studienpublikation wird angegeben, dass die Schwangeren 1 bis 2 mg je Dosierung erhalten haben. Im Median wurden 2 Dosierungen und als Maximaldosis 6 Dosierungen des Präparats Prostin verabreicht. Dies weicht von den Dosierungsvorgaben des Präparats Minprostin ab. Gemäß Fachinformation ist wie oben beschrieben ausschließlich eine Initialdosis von 1 mg vorgesehen und eine Maximaldosis von 3 mg in 24 Stunden. Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1.1, des Dossiers selbst, dass eine Einschätzung hinsichtlich der Überschreitung der Tageshöchstdosis für die in der Studie Young 2020 eingesetzten Interventionen auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich ist.

In Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2 weist der pU zudem darauf hin, dass ein Rote-Hand-Brief des BfArM zu Dinoproston-haltigen Präparaten vorliegt [23], der auf verstärkte Warnhinweise bezüglich der Höchstdosis und des Dosierungsintervalls dieser Präparate hinweist. In diesem wird auch für das Präparat Minprostin darauf hingewiesen, dass die empfohlene Dosierung nicht überschritten werden und das Dosierungsintervall nicht verkürzt werden darf, da dies beispielsweise das Risiko für uterine Überstimulation erhöht.

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

Unabhängig davon, dass die in der Studie Young 2020 eingesetzte Intervention und Vergleichstherapie nicht geeignet sind, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten, liegen folgende weitere Unsicherheiten vor:

- Für die Anwendung des Misoprostol-Präparats Cytotec war in der Studie Young 2020 ebenfalls keine Maximaldosis definiert. Für das neu zugelassene Präparat Angusta beträgt die Maximaldosis gemäß Fachinformation jedoch 200 µg über einen Zeitraum von 24 Stunden. Wie auch für die eingesetzte Vergleichstherapie liegen zur tatsächlich in der Studie eingesetzten Dosierung des Präparats Cytotec nur wenige Angaben vor. In der Studienpublikation wird angegeben, dass im Median 2 Dosierungen von 50 µg und als Maximaldosis 11 Dosierungen verabreicht wurden. Auf Basis der vorliegenden Angaben bleibt daher unklar, ob die Maximaldosis von 200 µg in 24 Stunden bei der Anwendung des Präparats Cytotec für einen relevanten Anteil der Schwangeren überschritten wurde.
- In der Studie Young 2020 wurde das Präparat Cytotec in Form von geteilten Tabletten verabreicht. Wie der pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.1.2, des Dossiers selbst erläutert, können durch die Teilung Ungenauigkeiten in der Wirkstoffkonzentration entstehen,

sodass eine korrekte Dosierung des Wirkstoffs Misoprostol nicht gewährleistet werden kann. Auch das BfArM weist im Rote-Hand-Brief zu Risiken im Zusammenhang mit einer Off-Label Anwendung des Präparats Cytotec zur Geburtseinleitung [12] darauf hin, dass Cytotec-Tabletten nicht zur Teilung konzipiert sind, sodass bei Teilung eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden kann. Der pU führt mit Verweis auf eine entsprechende Untersuchung von Berard et al. 2014 zudem aus [24], dass ein Zerkleinern der Cytotec-Tabletten aufgrund der Feuchtigkeitsempfindlichkeit von Misoprostol mit dem Risiko verbunden ist, dass die Konzentration von Misoprostol in den Tablettenstücken an der Luft abnimmt. Damit ist bei der Anwendung geteilter Cytotec-Tabletten im Interventionsarm der Studie Young 2020 nicht sichergestellt, dass die Dosierung von Misoprostol mit der zugelassenen Dosierung im Präparat Augusta übereinstimmt.

- Wie bereits oben beschrieben ist das Dinoproston-Präparat Minprostin Vaginalgel gemäß Fachinformation [21] für Schwangere mit ausreichender Geburtsreife der Zervix zugelassen. Die ausreichende Geburtsreife wird dabei über einen Bishop-Score ≥ 4 definiert. Damit wird die Grenze der ausreichend reifen Zervix für Minprostin Vaginalgel etwas niedriger angesetzt, als für das Anwendungsgebiet von Misoprostol. Gemäß Fachinformation des Misoprostol-Präparats Augusta wird eine unzureichende Reife der Zervix als Bishop-Score < 7 definiert, eine reife Zervix demnach als Bishop-Score ≥ 7 .

In die Studie Young 2020 wurden mehrheitlich Schwangere mit unreifer Zervix (Bishop-Score im Mittel etwa bei 4) eingeschlossen. Die Anwendung von Minprostin Vaginalgel käme für die Geburtseinleitung gemäß Fachinformation bei alleiniger Berücksichtigung des Bishop-Scores als Kriterium allerdings nur für Schwangere mit einem Bishop-Score von 4 und größer infrage. Damit befände sich nur ein Teil der Studienpopulation im Anwendungsgebiet von Minprostin Vaginalgel. Das Vorgehen des pU, die Anwendung des in der Studie eingesetzten Präparats Prostin mit dem Präparat Minprostin Vaginalgel zu vergleichen, ist vor diesem Hintergrund nicht angemessen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der vom pU vorgelegten Studie Young 2020 weder die eingesetzte Intervention – geteilte Tabletten des Misoprostol-Präparats Cytotec – noch die Vergleichstherapie – das Dinoproston-Präparat Prostin – geeignet sind, die für die vorliegende Fragestellung relevante Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat abzubilden. Es liegen daher keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Geburtseinleitung vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Misoprostol im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Misoprostol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ^b	Dinoproston ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß Fachinformation [3] wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7). Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen.
c. Sofern mechanische Therapieoptionen zur Geburtseinleitung (z. B. Ballonkatheter) angezeigt sind, sollten diese in beiden Studienarmen einsetzbar sein.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Misoprostol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Indikationen zur Geburtseinleitung nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation wird Misoprostol zur Geburtseinleitung angewendet. Ergänzend weist die Fachinformation darauf hin, dass aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung von Misoprostol ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen wird, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7) [3].

Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU stellt dar, dass für Patientinnen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung und unreifer Zervix (Bishop-Score < 7) eine zugelassene, oral verfügbare, niedrigdosierte, misoprostolhaltige Tablette bislang nicht zur Verfügung stand. Mit der Zulassung von Misoprostol für das vorliegende Anwendungsgebiet werde diese Versorgungslücke geschlossen.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Dieses Vorgehen wird im Folgenden detaillierter beschrieben und ist in zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Eingeleitete stationäre Geburten für das Jahr 2019	–	164 453
2	Anteil der eingeleiteten stationären Geburten bei Frauen mit unreifer Zervix	61,9–72,7	101 796–119 557
3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	88,9	90 497–106 286

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Eingeleitete stationäre Geburten

Der pU zieht zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation zunächst die Bundesauswertung der Qualitätsindikatoren und Kennzahlen zur Geburtshilfe des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) aus dem Erfassungsjahr 2019 heran [25]. Die Auswertung berichtet 164 453 eingeleitete Geburten für das Jahr 2019.

Schritt 2a: Anteil der eingeleiteten stationären Geburten bei Frauen mit unreifer Zervix (Untergrenze)

Um die Zielpopulation entsprechend des Anwendungsgebietes auf Frauen mit unreifer Zervix einzuschränken nutzt der pU 2 unterschiedliche Quellen, aus denen er eine Spanne bildet. In Schritt 2a zieht er eine Perinatalerhebung aus Frankreich aus dem Jahr 2016 heran [26]. Danach wurden 61,9 % von 2722 eingeleiteten Geburten mit Einleitungsmethoden durchgeführt, die eine zervikale Reifung zum Ziel haben.

Diesen Anteilswert zieht der pU als Untergrenze für Schritt 2 heran, sodass sich für diesen Schritt 101 796 Schwangere ergeben.

Schritt 2b: Anteil der eingeleiteten stationären Geburten bei Frauen mit unreifer Zervix (Obergrenze)

Mit Verweis auf die Leitlinie Geburtseinleitung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [16] erläutert der pU, dass der aussagekräftigste Faktor bei der Bestimmung des Bishop-Scores die zervikale Dilatation sei. Daher zieht er zur Bestimmung der Obergrenze der Zielpopulation Daten der Bundesauswertung der Qualitätsindikatoren und Kennzahlen zur Geburtshilfe des IQTIG aus dem Erfassungsjahr 2019 heran [25]. Diesen Daten entnimmt der pU, dass ein Anteil von 72,7 % aller Schwangeren mit vaginaler Entbindung zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme eine Muttermundweite < 5 cm aufwiesen [25]. Der pU nimmt an, dass diese Frauen einen unreifen Zervixbefund hatten und setzt den Anteilswert von 72,7 % als Obergrenze von Schritt 2 an. Übertragen auf Schritt 1 ergibt sich für Schritt 2 eine Obergrenze von 119 557 Schwangeren.

Schritt 3: GKV-Anteil

Der pU zieht im letzten Schritt einen GKV-Anteil von 88,9 % [25,27] heran und ermittelt auf diesem Weg eine GKV-Zielpopulation von 90 497 bis 106 286 Schwangeren mit einer eingeleiteten stationären Geburt aufgrund eines unreifen Zervixbefunds für das Jahr 2019.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU beschreibt die Unsicherheit in Schritt 2a und b seiner Herleitung, da keine exakten Daten zum Anteil der Schwangeren mit Indikation einer Geburtseinleitung bei unreifer Zervix vorliegen. Er weist darauf hin, dass aus diesem Grund lediglich eine Abschätzung zur Anzahl der betroffenen Frauen in der Zielpopulation getroffen werden kann.

Das Vorgehen des pU in Schritt 2b (Obergrenze) führt zu weiterer Unsicherheit. Zum einen bezieht sich der Anteil von 72,7 % in der angegebenen Quelle [25] auf die Angaben zur Weite des Muttermunds zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei allen Schwangeren mit späterer vaginaler Entbindung und nicht ausschließlich auf Frauen, bei denen die Geburt eingeleitet wurde. Es ist davon auszugehen, dass diese Frauen nicht alle die Indikationen für eine Geburtseinleitung erfüllten. Daher ist die Übertragbarkeit dieses Anteils auf die Patientinnen aus Schritt 1 mit Unsicherheit verbunden. Zum anderen ist darauf hinzuweisen, dass der pU für die Berechnung des Anteils von 72,7 % auch Frauen in die Grundgesamtheit einschließt, für die keine Angaben zur Weite des Muttermunds verfügbar sind. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteilswertes, da somit die Frauen mit fehlenden Angaben zur Weite des Muttermunds komplett der Gruppe mit einer Muttermundweite > 5 cm zugeordnet werden.

Darüber hinaus bleibt bei der Herleitung die Einschränkung auf Schwangere ab der 37. Schwangerschaftswoche unberücksichtigt.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten ist die Obergrenze der Anzahl an Frauen in der GKV-Zielpopulation unsicher, die Untergrenze ist in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU erwartet keine wesentlichen Änderungen im Bereich der Indikationen zur Einleitung einer Geburt, er weist jedoch auf eine leicht abnehmende Geburtenhäufigkeit hin [28].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Patientenpopulation der schwangeren Frauen mit der Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Dinoproston

Der pU stellt die Kosten für 2 verschiedene Darreichungsformen (Gel in einer Fertigspritze und Vaginalinsert) für Dinoproston dar. Diese sind ebenfalls für die Anwendung bei unreifer Zervix zugelassen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht in Übereinstimmung mit den Fachinformationen von einer Behandlungsdauer von 1 Tag aus [3-5].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3-5].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2021 wieder. Der pU berechnet auf den Klinik-Einkaufspreis jeweils 19 % Mehrwertsteuer. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind [3-5].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Misoprostol Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 14,62 € bis 116,98 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu einem Versorgungsanteil. Er geht von einer stationären Anwendung aus und dass grundsätzlich alle schwangeren Frauen mit einer medizinischen Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix für eine Behandlung mit Misoprostol in der vorliegenden Applikation infrage kommen, sofern sie keine der in der Fachinformation aufgeführten Kontraindikationen aufweisen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Misoprostol wird zur Geburtseinleitung angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Misoprostol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ^b	Dinoproston ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation [3] wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7). Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen. c. Sofern mechanische Therapieoptionen zur Geburtseinleitung (z. B. Ballonkatheter) angezeigt sind, sollten diese in beiden Studienarmen einsetzbar sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Misoprostol ^b	Patientinnen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	90 497–106 286	Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten ist die Obergrenze der Anzahl an Frauen in der GKV-Zielpopulation unsicher, die Untergrenze ist in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angabe des pU b. Gemäß Fachinformation [3] wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7). Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Misoprostol ^b	Patientinnen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	14,62–116,98	0	0	14,62–116,98	Die Angaben des pU sind plausibel.
Dinoproston (Gel in einer Fertigspritze) ^c		41,07–123,21	0	0	41,07–123,21	
Dinoproston (Vaginalinsert) ^d		94,24	0	0	94,24	
<p>a. Angabe des pU b. Gemäß Fachinformation [3] wird aufgrund fehlender klinischer Daten die Anwendung ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score < 7). Der G-BA geht davon aus, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol infrage kommen. c. Gemäß Fachinformation [4] indiziert bei Schwangeren mit unreifer Zervix (Bishop-Score bis zu 5) d. Gemäß Fachinformation [5] indiziert zur Einleitung der Zervixreifung in der Spätschwangerschaft (ab Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche)</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

Spezielle Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Angusta® muss oral mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Angusta® ist kontraindiziert:

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Angusta® kann eine übermäßige Stimulation des Uterus verursachen.

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

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

Endorganerkrankungen oder Zentralnervensystem (ZNS)-Befunde (außer leichten Kopfschmerzen).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angusta® wurde bei schwangeren Frauen ≥ 37 Wochen der Schwangerschaft untersucht.

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

Überdosierung

Es gibt keine Informationen zur Überdosierung mit Angusta®.

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

Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Informationen zum Risiko-Management-Plan

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

Identifizierte Risiken:

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

Potentielle Risiken:

- *Unbeabsichtigte Überdosierung durch die schwangere Frau*

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

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Norgine. Angusta 25 Mikrogramm Tabletten [online]. 2021 [Zugriff: 21.09.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Pfizer Pharma. Prepidil Gel [online]. 2021 [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Ferring. Propess 10mg vaginales Freisetzungssystem [online]. 2021 [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2014; (6): CD001338. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001338.pub3>.
7. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour; edited in 2018. Cochrane Database Syst Rev 2014; (6): CD001338. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001338.pub3>.
8. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2021; 6(6): CD014484. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014484>.
9. Young D. A Randomized Controlled Trial of Oral Misoprostol, Low Dose Vaginal Misoprostol and Vaginal Dinoprostone for Induction of Labour [online]. 2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03489928>.
10. Young DC, Delaney T, Armson BA et al. Oral misoprostol, low dose vaginal misoprostol, and vaginal dinoprostone for labor induction: Randomized controlled trial. PLoS One 2020; 15(1): e0227245. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0227245>.
11. Kohlpharma. Cytotec 200 µg Tabletten. 2018.
12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Cytotec (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-use“). Rote-Hand-Brief [online]. 2020 [Zugriff: 25.04.2021]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-cytotec.html>.

13. Heads of Medicines Agencies. Public Assessment Report, Scientific discussion, Angusta (Misoprostol), DK/H/2584/001/DC [online]. 2017 [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2584_001_PAR_1of2.pdf.
14. Heads of Medicines Agencies. Public Assessment Report, Update, Angusta (Misoprostol), DK/H/2584/001/E/002 [online]. 2020 [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2584_001_PAR_2of2.pdf.
15. Heads of Medicines Agencies. Summary Public Assessment Report, non-generics, Angusta (Misoprostol), DK/H/2584/001/DC [online]. 2017 [Zugriff: 10.09.2021]. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2584_001_PARSummary.pdf.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Induction of labour. S2k-Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics [online]. 2020 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-088.html>.
17. Multidisciplinary Clinical Guidelines Panel. Induction of labour in Aotearoa New Zealand: a clinical practice guideline [online]. 2019 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: <https://mhsfaculty.auckland.ac.nz/inductionNZ/inductionNZ.pdf>.
18. World Health Organization. WHO recommendations on maternal health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee [online]. 2017 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MCA-17.10>.
19. Pfizer. Prostin E2 Vaginal Gel 2mg. 2018.
20. Amini M, Reis M, Wide-Swensson D. A Relative Bioavailability Study of Two Misoprostol Formulations Following a Single Oral or Sublingual Administration. *Front Pharmacol* 2020; 11: 50. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00050>.
21. Pfizer Pharma. MINPROSTIN E2 Vaginalgel. 2021.
22. Pfizer Pharma. MINPROSTIN E2 Vaginaltabletten. 2021.
23. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu MINPROSTIN, PREPIDIL, PROPESS (dinoprostonhaltige Arzneimittel): Aktualisierungen der Produktinformationen zur Risikoreduktion von uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur sowie fetalem/ neonatalem Tod [online]. 2021 [Zugriff: 22.07.2021]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-dinoproston.html>.
24. Berard V, Fiala C, Cameron S et al. Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion. *PLoS One* 2014; 9(12): e112401. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112401>.

25. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren und Kennzahlen [online]. 2020 [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf.
26. Coulm B, Bonnet C, Blondel B. French national perinatal survey 2016. INSERM, Paris, 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 03.06.2021]. URL: <http://www.europeristat.com>.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Leistungsfälle und -tage (Ergebnisse der GKV-Statistik KG2/ 2019) [online]. 2020 [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Geschaeftsergebnisse/KG2_2019.pdf.
28. Bundesinstitut für Bau- Stadt- und Raumforschung. Bevölkerungsprognose: Ergebnisse und Methodik im Rahmen der Raumordnungsprognose 2040 [online]. 2021. URL: <https://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/veroeffentlichungen/analysen-kompakt/2021/ak-03-2021-dl.pdf>.

Anhang A Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

PubMed

Suchoberfläche: NLM

#	Query
#0	Search: Clipboard
#1	Search: Misoprostol Filters: English, German Sort by: Publication Date
#2	Search: Dinoprostone Filters: English, German Sort by: Publication Date
#3	Search: induced labor OR induced labour OR cervical ripening OR cervix ripening OR (induct* AND (labor OR labour)) Filters: English, German Sort by: Publication Date
#4	Search: #1 AND #2 AND #3 AND (Therapy/Narrow[filter]) Filters: English, German Sort by: Publication Date
#5	Search: 31923193[UID] Filters: English, German Sort by: Publication Date
#6	Search: Similar articles for PMID: 31923193 Filters: English, German
#7	Search: #4 OR #0 Filters: English, German Sort by: Publication Date

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(misoprostol OR PGE1 OR SC-29333 OR SC-30249) AND (dinoprostone OR PGE2 OR prostaglandin E2)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
misoprostol* OR PGE1 OR SC-29333 OR SC29333 OR SC-30249 OR SC30249

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(misoprostol OR PGE1 OR SC-29333 OR SC29333 OR SC 29333 OR SC-30249 OR SC30249 OR SC 30249) AND (dinoprostone OR PGE2 OR prostaglandin E2)

Anhang B Charakterisierung der Studie Young 2020 und der Studienpopulation

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: orales Misoprostol vs. Dinoproston

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Young 2020	RCT, offen, parallel	mit einem Einling in Schädellage schwangere Patientinnen (≥ 37 SSW) mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix und ohne vorangegangene Uterusoperationen	Orales Misoprostol (N = 167) Vaginales Misoprostol ^b (N = 172) Dinoproston (N = 172)	Screening: Am Tag der stationären Aufnahme Behandlung: bis Geburtsfortschritt, Wehenfrequenz ≥ 3 in 10 Minuten, Detektion pathologischer fetaler Herzfrequenz, Geburt Beobachtung: bis zur postpartalen Entlassung	1 Zentrum in Kanada 4/1999–12/2000	primär: Einleitung-Geburt-Intervall sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Der Arm wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da für die vaginale Anwendung von Misoprostol in Deutschland keine Zulassung zur Geburtseinleitung vorliegt.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSW: Schwangerschaftswoche; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: orales Misoprostol vs. Dinoproston

Studie	Intervention	Vergleich
Young 2020	Misoprostol 50 µg oral, bei Bedarf Wiederholung alle 4 Stunden (Anwendung von durch Apotheken-Personal geteilten 100 µg-Tabletten des Präparats Cytotec)	Dinoproston Vaginalgel 1 bis 2 mg intravaginal ^a appliziert, bei Bedarf Wiederholung alle 6 Stunden (Anwendung des Präparats Prostin)
Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ für mindestens 1 Stunde nach Medikamentengabe: Überwachung fetaler Herzöne und Kontraktionen Uterus mittels Kardiotokografie ▪ vor jeder Anwendung, weitere Maßnahmen nach Ermessen der verantwortlichen Prüffärztin oder des verantwortlichen Prüfarztes, individuell für jede schwangere Frau nach einer gründlichen Untersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine weitere Dosis der jeweiligen Studienmedikation ▫ Amniotomie (Fruchtblasensprengung) ▫ Einsatz von Schmerzmitteln ▫ Anwendung einer Periduralanästhesie ▫ Oxytocin^b: Initialdosis 2 mU/min i. v.; bedarfsgerechte Dosiserhöhung um 2 mU alle 30 bis 60 Minuten 		
<p>a. Gemäß Studienprotokoll war die intravaginale bzw. intrazervikale Anwendung geplant; aus der Ergebnisbeschreibung der Studie in Young 2020 geht hervor, dass nur die intravaginale Anwendung erfolgte. b. im Misoprostol-Arm frühestens 4 Stunden und im Dinoproston-Arm frühestens 6 Stunden nach der letzten Dosis der Studienmedikation i. v.: intravenös; mU: Milliunit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: orales Misoprostol vs. Dinoproston

Studie	orales Misoprostol	Dinoproston
Charakteristikum; Kategorie	N ^a = 167	N ^a = 172
Young 2020		
maternales Alter [Jahre], MW (SD)	29 (7)	29 (6)
Gestationsalter [Wochen], MW (SD)	40,0 (1,5)	40,0 (1,5)
Parität [Anzahl bisheriger Geburten]; Nullipara, n (%)	108 (64,7)	107 (62,2)
Bishop Score, MW (SD)	3,8 (1,9)	4,2 (2,1)
Bishop Score < 7, n (%)	145 (91,2)	138 (82,1)
Membranstatus; Intakte Membran, n (%)	155 (92,8)	155 (90,1)
Gewicht des Neugeborenen [g], MW(SD)	3574 (523)	3598 (530)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Lütje, Wolf	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?