

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Misoprostol (Angusta[®])

Norgine GmbH

Modul 3 A

Geburtseinleitung

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 30.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	65
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	66
3.4.4 Informationen zum Risiko-Management-Plan	66
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	67
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	67
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	69
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: In Deutschland zugelassene Dinoproston-haltige Arzneimittel.....	9
Tabelle 3-2: Methoden zur Geburtseinleitung (Empfehlungen aktueller Leitlinien).....	18
Tabelle 3-3: Bewertungsschema - Bishop-Score zur Ermittlung der Zervixreife.....	19
Tabelle 3-4: Anzahl der Geburten und eingeleiteten Geburten in Deutschland für das Jahr 2019.....	26
Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahlen) für stationäre Geburten und stationäre eingeleitete Geburten für die Jahre 2010 bis 2019 und Hochrechnung der Geburtenzahl für das Jahr 2020.....	27
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation für Misoprostol (Angusta®).....	33
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	51
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	52
Tabelle 3-17: Nebenwirkungen Misoprostol (Angusta®) aus der Fachinformation	63
Tabelle 3-18: Informationen zum Risiko-Management Plan für Misoprostol (Angusta®).....	66
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Natürliche Bevölkerungsbewegungen und Wanderungen, Deutschland 2018 bis 2040. Quelle: Bevölkerungsprognose im Rahmen der Raumordnungsprognose 2040 des Bundesinstituts für Bau-, Stadt- und Raumforschung (BBSR) [59].....	28
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation von Misoprostol (Angusta®).....	30
Abbildung 3-3: Anteil der häufigsten G-DRG Codes anhand des Schlüssels Z37.0 „Lebendgeborener Einling“ aus dem DRG-Jahr 2020.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BBSR	Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	<i>Body Mass Index</i>
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
G-DRG	<i>German Diagnosis Related Groups</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
(E)PAR	<i>(European) Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GDM	Gestations Diabetes mellitus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HELLP	<i>Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten <i>German Modification</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
ISC	Intrahepatische Schwangerschaftscholestase
IU	<i>International Unit</i>
IUGR	<i>Intrauterine Growth Restriction</i>

KEP	Krankenhauseinkaufspreis
KG	Kooperationsgrad
KHG	Krankenhausfinanzierungsgesetz
LGA	<i>Large for Gestational Age</i>
MRP	<i>Mutual Recognition Procedure</i>
MwSt	Mehrwertsteuer
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NV	Nicht verfügbar
NZ	<i>New Zealand</i>
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PGE1/2	Prostaglandin E1/2
(P)PROM	<i>(Preterm) Premature Rupture of Membranes</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PZN	Pharmazentralnummer
QS	Qualitätssicherung
RMS	<i>Reference Member State</i>
RUP	<i>Repeat-Use Procedure</i>
SDP	<i>Single Deepest Pocket</i>
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SSW	Schwangerschaftswoche
Stk	Stückzahl
T2DM	Typ-II Diabetes mellitus
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für den Wirkstoff Misoprostol lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet der Geburtseinleitung **Dinoproston**.

Misoprostol ist ein Prostaglandin E1 Analogon, dessen biologischer Wirkmechanismus primär auf die Zervixreifung abzielt. Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Angusta[®] wird die Anwendung von Misoprostol aufgrund fehlender klinischer Daten regelhaft bei

schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score <7) empfohlen [1, 2].

Von den in Deutschland zugelassenen Dinoproston-haltigen Präparaten kommen aus Sicht von Norgine Prepidil® und Propess® als zVT in Frage, da diese, wie in Abschnitt 3.1.2 näher erläutert, laut Fachinformation regelhaft bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix angewendet werden [3, 4].

Weiterhin können mechanische Therapieoptionen als zusätzliche Maßnahmen simultan oder sequentiell zur Geburtseinleitung eingesetzt werden. Diese sollen in beiden Studienarmen einsetzbar sein.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 25. März 2021 fand unter der Vorgangsnummer 2021-B-007 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt.

Im Beratungsgespräch wurde die zVT für Misoprostol im vorliegenden Anwendungsgebiet vom G-BA wie folgt benannt [2]:

„Patientenpopulation: schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix

- Dinoproston“

In der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch erläutert der G-BA weiterhin folgenden Sachverhalt zur Population der schwangeren Frauen, die regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol in Frage kommen:

„Unter Berücksichtigung der [von Norgine] vorgelegten – und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bestätigten – Information zur geplanten Ergänzung der Fachinformation in Abschnitt 4.2 „Due to the lack of clinical data, the use of Augusta® is recommended from 37th week of pregnancy when the cervix is unfavourable (Bishop-Score <7)“ kommt der G-BA zu dem Schluss, dass dementsprechend schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei reifer Zervix nicht regelhaft für eine Behandlung mit Misoprostol in Frage kommen. Dementsprechend erfolgt keine gesonderte Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.“

Die aktuelle Fachinformation von Angusta® mit Stand Juni 2021 enthält die in der Niederschrift angesprochene Änderung in Abschnitt 4.2 [1].

Norgine teilt die Auffassung des G-BA, dass Misoprostol regelhaft bei Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix angewendet wird.

In Deutschland sind insgesamt vier Dinoproston-haltige Arzneimittel zugelassen, die sich in ihrem jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation hinsichtlich des Zervixbefundes unterscheiden (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: In Deutschland zugelassene Dinoproston-haltige Arzneimittel

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation)
Dinoproston G02AD02 Prepidil® Gel [3]	Medizinisch indizierte Geburtseinleitung bei Schwangeren mit unreifer Zervix (Bishop-Score bis zu 5).
Dinoproston G02AD02 Propess® 10 mg vaginales Freisetzungssystem [4]	PROPESS ist indiziert zur Einleitung der Zervixreifung in der Spätschwangerschaft (ab Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche).
Dinoproston G02AD02 MINPROSTIN® E2 Vaginalgel 1 mg und 2 mg [5]	Medizinisch indizierte Geburtseinleitung bei Schwangeren am Termin oder nahe am Termin mit ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri (Bishop-Score 4 und größer) und Einlingsschwangerschaft.
Dinoproston G02AD02 MINPROSTIN® E2 Vaginaltabletten 3 mg [6]	Minprostin E2 Vaginaltabletten sind angezeigt zur Geburtseinleitung bei Patientinnen mit ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri.
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; mg: Milligramm	

Die zugelassenen Anwendungsgebiete der in Deutschland verfügbaren Dinoproston-haltigen Arzneimittel unterscheiden sich hinsichtlich des zervikalen Reifegrades. Minprostin® E2 Vaginalgel und Vaginaltabletten sind zur Geburtseinleitung bei „ausreichender Geburtsreife der Cervix uteri“ zugelassen [5, 6] und decken damit das für Misoprostol relevante Anwendungsgebiet der indizierten Geburtseinleitung bei unreifer Zervix nicht ab. Im Gegensatz dazu kommen sowohl Prepidil® als auch Propess® im zugelassenen Anwendungsgebiet bei schwangeren Frauen mit unreifem Zervixbefund und damit im für Angusta® relevanten Anwendungsgebiet zum Einsatz.

Entsprechend kommen aus Sicht von Norgine als zVT für Misoprostol die beiden Arzneimittel Prepidil® und Propess® in Frage, für die eine Zulassung zur Geburtseinleitung bzw. zur Zervixreifung bei unreifem Zervixbefund vorliegt [3, 4].

Im Beratungsgespräch wies der G-BA weiterhin darauf hin, dass aufgrund der vorhandenen Evidenz zur Wirksamkeit mechanischer Methoden, diese als zusätzliche Maßnahmen während der Geburtseinleitung simultan oder sequentiell in beiden Studienarmen angewendet werden können [2].

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT fand statt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für den Abschnitt 3.1 wurden als Quellen die Fachinformation von Augusta® [1], die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch [2] sowie die Fachinformationen der in Deutschland zugelassenen Dinoproston-haltigen Arzneimittel herangezogen [3-6].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Norgine B. V. (2020): Augusta 25 Mikrogramm Tabletten; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-007 Misoprostol zur Geburtseinleitung. Vertraulich.
3. Pfizer Pharma GmbH (1990): PREPIDIL® Gel; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Ferring Arzneimittel GmbH (2001): PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Pfizer Pharma GmbH (1996): MINPROSTIN® E2 Vaginalgel; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 06.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

6. Pfizer Pharma GmbH (1985): MINPROSTIN® E2 VAGINALTABLETTEN;
Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 06.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Misoprostol ist ein bekannter Wirkstoff zur Geburtseinleitung

Die Geburtseinleitung gehört zu den häufigsten Interventionen in der Geburtshilfe und beschreibt das artifizielle Herbeiführen geburtswirksamer Kontraktionen des Myometriums. Das primäre Ziel der Geburtseinleitung ist eine sichere vaginale Geburt mit einem besseren perinatalen Ergebnis für Mutter und Kind im Vergleich zu einem exspektativen Management [1].

Weil es sich hierbei nicht um die Behandlung einer Krankheit handelt, kann nach Ansicht von Norgine eine Nutzenbewertung für Angusta® nicht veranlasst werden. Das Verfahren der Nutzenbewertung ist im 3. Kap. 5. Abschnitt des SGB V geregelt (Leistungen bei Krankheit) und wird gemäß § 35a SGB V für Arzneimittel zur Behandlung einer Krankheit mit neuen (Absatz 1) oder bekannten Wirkstoffen (Absatz 6) durchgeführt. Eine Schwangerschaft ist *per se* weder nach dem allgemeinen noch nach dem medizinisch-fachlichen Verständnis eine Krankheit. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Misoprostol behandeln folglich keine Krankheit, sondern unterstützen lediglich den natürlichen Geburtsvorgang.

Keine Nutzenbewertung für Arzneimittel bei Vorsorge und Schwangerschaft

Eine Ausdehnung der Nutzenbewertung über den 5. Abschnitt hinaus ist auch aus gesetzes-systematischen Gründen nicht möglich. Das Gesetz unterscheidet bewusst zwischen Leistungen zur Krankenbehandlung und sonstigen Leistungsansprüchen und deren Erstattung, etwa bei Leistungen zur Vorsorge oder bei Schwangerschaft. So finden sich die Leistungsansprüche schwangerer Frauen im 3. Kap. 3. Abschnitt, §§ 24c ff. SGB V (Leistungen bei Schwangerschaft und Mutterschutz), und nicht im 3. Kap 5. Abschnitt des SGB V (Leistungen bei Krankheit). Folglich handelt es sich bei der Geburtseinleitung als Teil der Schwangerschaftsbetreuung auch nach dem Verständnis des Gesetzes nicht um die Behandlung einer Krankheit i.S.d. §§ 27 ff. SGB V, sondern um eine präventive Maßnahme, deren Ziel darin besteht einem krankhaften Zustand von Mutter und Kind vorzubeugen.

Diese Einschätzung verdeutlicht auch § 24f SGB V, wonach die Versicherte zur Entbindung zwar einen Anspruch auf stationäre Aufnahme und Verpflegung hat (Satz 1), die Krankenbehandlung allerdings ausdrücklich ausgenommen ist (Satz 2). Die Entbindung begründet einen Anspruch nach dem 5. Abschnitt, namentlich § 39 SGB V, also gerade nicht.

Auch die sonstige Gesetzssystematik, insbesondere § 24e SGB V, spricht dafür, dass der Gesetzgeber eine Nutzenbewertung bei Arzneimitteln zur Unterstützung der Versicherten bei der Einleitung der Geburt gerade nicht durchgeführt wissen wollte. Denn andernfalls hätte er in § 24e SGB V den gesamten 5. Abschnitt für anwendbar erklärt und nicht bloß eine Rechtsfolgenverweisung auf §§ 31 bis 33 SGB V in den Wortlaut aufgenommen. Aus der Sicht von Norgine kann das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V daher nicht auf Arzneimittel Anwendung finden, die der Schwangerschaftsbetreuung und Geburtseinleitung dienen. In der Konsequenz erscheint die Nutzenbewertung von Angusta® grundsätzlich nicht sachgerecht.

Kein abweichendes Anwendungsgebiet nach § 16 VerfO

Zudem handelt es sich bei Misoprostol um einen bekannten Wirkstoff, dessen Wirkung und Nutzen der medizinischen Wissenschaft seit Jahrzehnten bekannt sind und dessen Einsatz im geburtshilflichen Alltag etabliert ist [2, 3]. Demgemäß wird die Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie sowie weiteren internationalen Leitlinien empfohlen [1, 4, 5]. Für eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 6 SGB V ist allerdings ein Abweichen des Anwendungsgebietes erforderlich, wobei ein neuer Patientenkreis nach Ansicht des G-BA ein Indiz hierfür ist. Durch Angusta® wird kein neues bzw. abweichendes Anwendungsgebiet i. S. d. § 16 Abs. 1 VerfO erschlossen, da mit Misodel® bereits ein Misoprostol-haltiges Präparat zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit entsprechender Indikation bei unreifer Zervix zugelassen war [6] und damit auch kein neuer Patientenkreis erschlossen wird; eine Indizwirkung also gerade nicht gegeben ist. Das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zielt jedoch primär auf die Bewertung neuer Wirkstoffe sowie bekannter Wirkstoffe mit neuem Anwendungsgebiet ab. Unter Berücksichtigung der genannten Kriterien fällt Misoprostol aus Sicht von Norgine nicht in die Kategorie eines nutzenbewertungspflichtigen Arzneimittels. Ferner wurden mit der Zulassung von Angusta® keine neuen Erkenntnisse im Hinblick auf die Wirkung von Misoprostol generiert, die eine Gleichstellung des bekannten Wirkstoffes mit einem Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff rechtfertigen und die Erforderlichkeit einer Nutzenbewertung begründen würden.

Die Erstellung und Einreichung des vorliegenden Dossiers erfolgen daher vorbehaltenlich.

Da es sich bei der Geburtseinleitung nicht um die Behandlung einer Krankheit handelt, wird im Folgenden die Geburtseinleitung als geburtshilfliche Leistung im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung näher beschrieben.

3.2.1.2 Indikationen zur Geburtseinleitung

Die Geburtseinleitung beeinflusst den natürlichen Verlauf einer Schwangerschaft, insbesondere des Geburtsbeginns und kann mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen, insbesondere

Blutungen, der Notwendigkeit für einen Kaiserschnitt, uteriner Hyperstimulation, Uterusrupturen und anderen unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu einer spontanen Vaginalgeburt einhergehen [1]. Deshalb sind entsprechende Indikationen in der Regel medizinisch begründet und stellen häufig Situationen dar, in denen das maternale und fetale Risiko einer fortbestehenden Schwangerschaft das der zeitnahen Geburt übersteigt. Eine Geburtseinleitung darf nicht erfolgen, wenn eine Kontraindikation zur vaginalen Geburt besteht.

Zu den häufigsten Indikationen zur Geburtseinleitung zählen:

- Terminüberschreitung und Übertragung
- (Früher) vorzeitiger Blasensprung
- Insulinpflichtiger Gestationsdiabetes
- Abnorme Fruchtwassermenge
- SGA-Fötus oder intrauterine Wachstumsrestriktion
- Intrahepatische Schwangerschaftscholestase
- Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft
- Verdacht auf (nicht-diabetogene) Makrosomie

Terminüberschreitung und Übertragung

Der Geburtstermin wird initial basierend auf den Angaben der schwangeren Frau zu ihrer letzten Regelblutung und Zykluslänge berechnet und mittels Messung der Scheitel-Steiß-Länge in der Frühschwangerschaft überprüft. Sofern die Ergebnisse beider Herangehensweisen um mehr als sieben Tage abweichen, wird das Gestationsalter entsprechend korrigiert [1].

Die normale Schwangerschaftsdauer liegt im Mittel bei 280 Tagen oder 40+0 Schwangerschaftswochen (SSW). Eine Terminüberschreitung ist definiert als das Überschreiten des Geburtstermins um ein bis 14 Tage (40+1 SSW bis 41+6 SSW). Eine Übertragung liegt vor, wenn der Geburtstermin um 14 Tage überschritten wird (42+0 SSW) [1].

Mit steigendem Gestationsalter bei Terminüberschreitung nimmt das perinatale Risiko für Mortalität und Morbidität exponentiell zu und steigt im Falle einer Übertragung hochsignifikant an [1, 7]. Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass die frühere Beendigung einer Schwangerschaft mittels Geburtseinleitung bei Terminüberschreitung und -übertragung zu geringerer perinataler Morbidität, einer niedrigeren Kaiserschnitttrate und einem besseren kindlichen Outcome im Vergleich zum exspektativen Management führt [8, 9].

(Früher) vorzeitiger Blasensprung

Ein früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM – *preterm prelabour rupture of membranes*) ist definiert als vorzeitiger Blasensprung vor der 37+0 SSW und stellt nicht *per se* eine Indikation zur Geburtseinleitung dar. Der PPROM ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Infektionen, Plazentalösungen und Nabelschnurvorfälle [10]. In Kombination mit einem Triple I (Amnioninfektionssyndrom, definiert als „intrauterine Inflammation oder Infektion oder beides“ [10]) steigt das maternale Risiko für eine Sepsis, postpartale Atonie und uterine Dysfunktion mit möglichem Geburtsstillstand. Für den Fötus besteht das Risiko eines *Inflammatory Response Syndroms* und postnataler Sepsis. Als Hinweise auf ein Triple I gelten maternales Fieber mit fetaler Tachykardie über 160 Schläge/Minute für mehr als 10 Minuten, eine maternale Leukozytenzahl von $>15.000/\mu\text{l}$ oder purulenter Fluor aus dem Muttermund [10]. Ein bestätigter Triple I liegt vor, wenn objektive Befunde einer Infektion gegeben sind. Abhängig vom Gestationsalter wird darüber entschieden, ob das Risiko einer Frühgeburt mit Geburtseinleitung geringer ist als das einer fortbestehenden Schwangerschaft.

Bei einem vorzeitigem Blasensprung am Termin (PROM – *prelabour rupture of membranes*) ab 37+0 SSW, nimmt das Risiko für ein Triple I nach 24 Stunden signifikant zu [1]. Ein systematischer Review hat gezeigt, dass die Geburtseinleitung im Vergleich zu einem abwartenden Management deutliche Vorteile hinsichtlich der Intervalllänge bis zur Geburt, dem Risiko eines Triple I und/oder einer Endomyometritis und der Verlegung auf die neonatale Intensivstation aufweist [11].

Insulinpflichtiger Gestationsdiabetes

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) beschreibt eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals während der Schwangerschaft auftritt [12]. Die Pathophysiologie des GDM ist vergleichbar mit einem Typ-II Diabetes mellitus (T2DM) und führt zum Anstieg perinataler Komplikationen [1].

Durch die Geburtseinleitung ab 40+0 SSW bei insulinpflichtigem GDM kann die fetale Morbidität verringert werden [12].

Abnorme Fruchtwassermenge

Das Fruchtwasser schützt den Fötus vor mechanischen Schäden und erleichtert dessen Bewegungen. Zudem dient es als metabolisches Transport- und Austauschmedium und ist essentiell für die Entwicklung fetaler Organe.

Die Fruchtwassermenge wird bevorzugt sonographisch mit Hilfe der SDP-Methode (SDP – *single deepest pocket*) bestimmt. Anhand des Fruchtwasserdepots können ein Oligohydramnion (Fruchtwasserdepot <2 cm) sowie ein Polyhydramnion (Fruchtwasserdepot ≥ 8 cm) identifiziert werden [1]. Fruchtwasserdepots zwischen 2 und 8 cm entsprechen der Norm.

Ein Oligohydramnion bezeichnet eine zu geringe Fruchtwassermenge, welche die Bewegungsfreiheit des Fötus einschränkt und so zu intrauteriner Wachstumsretardierung und Kontrakturen der Gliedmaßen führen kann [13]. Ferner kann ein Mangel an Lungenflüssigkeit entstehen, der eine Lungenhypoplasie des Fötus zur Folge hat [13]. In Kombination mit einem (P)PROM, einer Plazentainsuffizienz oder strukturellen/chromosomalen Anomalien, ist ein Oligo-

hydramnion mit einem schlechten perinatalen Outcome assoziiert [1]. Inwiefern ein isoliertes Oligohydramnion eine Indikation zur Geburtseinleitung darstellt, wird für jede schwangere Frau und ihr Kind individuell und anhand weiterer Komplikationen bewertet.

Bei einem Polyhydramnion liegt eine massive Vermehrung der Fruchtwassermenge vor. Dies war in verschiedenen retrospektiven Kohortenstudien mit höheren Kaiserschnittraten, Plazentalösung, fetaler Makrosomie und Mortalität sowie weiteren Komplikationen assoziiert [1]. Ein Polyhydramnion liegt in der Mehrzahl aller Fälle isoliert vor, kann jedoch auch in Kombination mit strukturellen Anomalien, Infektionen und Stoffwechselstörungen auftreten.

SGA-Fötus oder intrauterine Wachstumsrestriktion

SGA-Feten (SGA – *small for gestational age*) sind durch ein niedriges Schätz- oder Geburtsgewicht am unteren Ende der Normalverteilung gekennzeichnet [1]. Ein konstitutioneller SGA-Fötus ist keine Indikation zur Geburtseinleitung und muss deutlich von der pathologischen IUGR-Situation (IUGR – *intrauterine growth restriction*) abgegrenzt werden, welche die intrauterine Wachstumsrestriktion auf Grundlage einer plazentaren Dysfunktion beschreibt und mit einem erhöhten perinatalen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht [14].

Die Unterscheidung von SGA-Feten mit normalem perinatalem Outcome und IUGR-Feten erfolgt anhand weiterer Komplikationen wie einer pathologischen Dopplersonographie, einem Oligohydramnion, einem fehlenden Wachstum im Intervall oder einem Schätzwicht < 3. Perzentile. Im Falle einer IUGR ist der Fötus aufgrund einer zugrundeliegenden Pathologie nicht in der Lage, sein genetisch prädestiniertes Wachstumspotenzial zu erreichen. Das Risiko einer Azidose oder eines intrauterinen Fruchttodes steigt mit zunehmendem Gestationsalter [1].

Intrahepatische Schwangerschaftscholestase

Bei der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (ISC) handelt es sich um eine Lebererkrankung, die während der Schwangerschaft auftritt und durch erhöhte Serumkonzentrationen der Gallensalze charakterisiert ist [15]. Die Höhe der Gallensäurekonzentration ist ein prädiktiver Marker für intrauterinen Fruchttod und neonatale Komplikationen, weshalb bei einer Gallensäurekonzentration von > 100 µmol/L eine Indikation zur Geburtseinleitung zwischen der 34+0 und 36+6 SSW vorliegt [1].

Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft

Zu den hypertensiven Erkrankungen, die während der Schwangerschaft auftreten können, zählen [16, 17]:

- Gestationshypertonie, charakterisiert durch Blutdruckwerte von $\geq 140/90$ mm Hg während der Schwangerschaft bei einer zuvor normotensiven Schwangeren
- Präeklampsie, gekennzeichnet durch die Entwicklung einer Gestationshypertonie mit zusätzlich mindestens einer neu aufgetretenen zusätzlichen Organschädigung oder dem pathologischen Befund präeklampsiespezifischer Biomarker. Zumeist ist die Niere betroffen (Proteinurie (≥ 300 mg/d oder Protein/KreatininQuotient von ≥ 30 mg/mmol).

- Eklampsie, beschreibt eine Präeklampsie in deren Verlauf tonisch-klonische Krämpfe ohne zugrundeliegende neurologische Vorerkrankung auftreten
- HELLP-Syndrom (*Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets*)

Im Falle der Präeklampsie wird zwischen milden und schweren Verlaufsformen unterschieden, wobei die schwere Präeklampsie mit nachweislichen maternalen Organfunktionsstörungen und fetaler Wachstumsretardierung assoziiert ist [1, 16]. Schwerwiegende maternale Komplikationen können unter anderem als Hirnödeme und -blutungen, Lungenödeme mit akuter respiratorischer Insuffizienz, Linksherzinsuffizienz und Nierenversagen auftreten. Das HELLP-Syndrom ist eine schwerwiegende Variante der Präeklampsie und geht mit einer erhöhten maternalen und fetalen Mortalität einher. Im Rahmen des HELLP-Syndroms kann es zu schwerwiegenden Komplikationen einschließlich Plazentalösung, Leberruptur, Hirnblutungen, Nierenversagen und Lungenödem kommen [16].

Die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft mittels Geburtseinleitung aufgrund einer Präeklampsie ist ab der 37. SSW indiziert und führt zu einem besseren maternalen Outcome als ein abwartendes Vorgehen [1, 17]. Je nach Schweregrad der Präeklampsie erfolgt die Geburtseinleitung zwischen der 34+0 und 38+0 SSW unter Berücksichtigung der möglichen fetalen und maternalen Risiken [17]. Ebenso wird die Einleitung der Geburt ab der 37. SSW im Falle einer Gestationshypertonie empfohlen. Im Falle eines diagnostizierten HELLP-Syndroms erfolgt die Geburtseinleitung ab 34+0 SSW oder die Schwangerschaft wird durch einen Kaiserschnitt vorzeitig beendet [1, 16].

Verdacht auf (nicht-diabetogene) Makrosomie

Ein LGA-Fötus (LGA – *large for gestational age*) weist ein hohes Schätz- oder Geburtsgewicht am oberen Ende der Normalverteilung (>95. Perzentile oder >4.000 g) auf [1].

Durch die fetale Makrosomie kann es zu einem schwerwiegenden Geburtstrauma bei der schwangeren Frau, sowie Schulterdystokien beim Kind kommen [18]. Studien belegen, dass durch die Geburtseinleitung die Rate an Schulterdystokien gesenkt werden kann [1, 18].

3.2.1.3 Methoden der Geburtseinleitung

Für die Geburtseinleitung stehen sowohl medikamentöse Optionen als auch mechanische Methoden zur Verfügung. Die Empfehlungen zur Anwendung bestimmter Methoden im geburtshilflichen Versorgungsalltag sind aktuellen Leitlinien zu entnehmen. Die Optionen, die im Anwendungsgebiet von Misoprostol in Frage kommen, sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst [1, 4, 5].

Tabelle 3-2: Methoden zur Geburtseinleitung (Empfehlungen aktueller Leitlinien)

Methode	AWMF (2020) S2k-Leitlinie [1]	Induction of Labour NZ (2019) [5]	WHO (2017): Maternal Health [4]
Medikamentös			
Dinoproston (vaginal)	→	↑	↑↑
Misoprostol (vaginal) ^a	→ ^b	↓	↑↑ ^b
Misoprostol (oral) ^a	↑ ^b	↑	↑↑ ^b
Mechanisch			
Ballonkatheter ^c	(↑)	↑	↑↑
Osmotische Zervixdilatatoren	(↑)	/	/
Eipollösung	(↑)	(↑) ^{c, d}	↑↑
a: <i>Off-label</i> -Anwendung. Die Erstellung der Leitlinie erfolgte vor der Zulassung von Misoprostol (Angusta [®]) zur Geburtseinleitung. b: Kontraindiziert bei vorherigem Kaiserschnitt. c: Ggf. in Kombination mit oder gefolgt von Prostaglandinen oder Oxytocin. d: Wird als Alternative zur Geburtseinleitung verstanden. ↓: nicht empfohlen; (↑): kann in Erwägung gezogen werden; ↑: schwache Empfehlung; ↑↑: starke Empfehlung; →: keine eindeutige Empfehlung; /: nicht in der Leitlinie erwähnt; AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; NZ: New Zealand; WHO: World Health Organisation			

Welches dieser Einleitungsverfahren zum Einsatz kommt, wird primär durch den Zervixbefund der schwangeren Frau bestimmt, da dieser mit dem Ansprechen des Myometriums auf die geburtseinleitende Methode korreliert [19]. Ferner werden bei der Wahl weitere Faktoren wie das Vorhandensein eines (frühen) vorzeitigen Blasensprungs oder eines Kaiserschnitts in der Anamnese sowie die Parität der schwangeren Frau und das Gestationsalter berücksichtigt. Parameter, die den Erfolg der Geburtseinleitung, d.h. die erfolgreiche vaginale Entbindung, günstig beeinflussen, sind ein reifer Zervixbefund, eine frühere Vaginalgeburt und ein vorzeitiger Blasensprung [20]. Dementsprechend zählen ein unreifer Zervixbefund, Nulliparität, ein vorangegangener Kaiserschnitt, ein niedriges Gestationsalter, sowie ein erhöhter *Body Mass Index* (BMI) von ≥ 31 [21] zu den Faktoren, die eine Geburtseinleitung ungünstig beeinflussen können.

3.2.1.4 Bestimmung des zervikalen Reifegrades

Vor der Aufnahme geburtseinleitender Maßnahmen erfolgt in der Regel die Beurteilung der Zervix anhand des international anerkannten Bishop-Scores [1]. Dieser erlaubt die Bestimmung des zervikalen Reifegrades durch die Vergabe von Punkten für die Konsistenz und Weite des Muttermundes, die Lage und Verkürzung der Zervix sowie die Position des Kindes im Becken [20, 22]. In Tabelle 3-3 ist das Bewertungsschema dargestellt, anhand dessen zweimal 0 bis 2 und dreimal 0 bis 3 Punkte für das jeweilige Kriterium vergeben werden können, sodass eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 13 Punkten erreicht werden kann. Es gibt keine strikte Klassifikation, jedoch geht der allgemeine Konsens dahin, dass ein Bishop-Score ≤ 6 die Zervix als unreif kennzeichnet, während ein Bishop-Score > 8 eine reife Zervix beschreibt [23, 24].

Tabelle 3-3: Bewertungsschema - Bishop-Score zur Ermittlung der Zervixreife

Befund	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Portioverkürzung	0 – 30 %	40 – 50 %	60 – 70 %	> 80 %
Portiokonsistenz	Derb	Mittelweich	Weich	-
Portiolage	Sakral	Mediosakral	Medial	-
Dilatation des Muttermundes	Geschlossen	1 – 2 cm	3 – 4 cm	> 5 cm
Höhe des vorangehenden Kindsteils ^a	-3 cm	-2 cm	-1 cm	≥ 0 cm
a: Relativ zur Interspinalebene. -: nicht besetzt; cm: Zentimeter				

Liegt bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung ein unreifer Zervixbefund vor, werden Einleitungsoptionen gewählt, die primär auf die Zervixreifung abzielen, um das Ergebnis der Geburtseinleitung zu begünstigen. Hierbei kommen das synthetische Prostaglandin Dinoproston, das in seiner Struktur dem endogenen Prostaglandin E2 (PGE2) gleicht, das Prostaglandin E1 Analogon Misoprostol sowie mechanische Methoden in Form von osmotischen Zervixdilatoren oder Ballonkathetern zum Einsatz [1].

3.2.1.5 Charakterisierung der Zielpopulation von Misoprostol (Angusta[®])

Angusta[®] ist zur Geburtseinleitung zugelassen [25].

Die Zielpopulation von Angusta[®] ergibt sich aus der Fachinformation sowie dem biologischen Wirkmechanismus des in Angusta[®] enthaltenen Wirkstoffs Misoprostol. Misoprostol zielt auf die Zervixreifung ab und weist zusätzlich uterotonische Aktivität auf, weshalb Angusta[®] regelhaft bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix zur Geburtseinleitung angewendet wird. Entsprechend empfiehlt die Fachinformation von Angusta[®] eine Anwendung ab der 37. SSW nur bei schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung mit unreifer Zervix und einem Bishop-Score < 7 [25].

Die Zielpopulation wurde im Rahmen der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 25. März 2021 durch die Geschäftsstelle des G-BA bestätigt [26].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das Ziel der Geburtseinleitung ist es, einen im Vergleich zum abwartenden Vorgehen besseren klinischen Outcome für Mutter und Kind zu erreichen [1]. Bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung und unreifer Zervix (Bishop-Score <7) muss bei der Geburtseinleitung zudem initial die Zervixreifung induziert werden.

Die Einleitungsmethode sollte darüber hinaus einfach in ihrer Anwendung und mit möglichst wenigen körperlichen Interventionen verbunden sein, um die Intimität der werdenden Mutter während der Geburt zu wahren und ein positives Geburtserlebnis zu ermöglichen. Die Zufriedenheit einer schwangeren Frau während der Geburt kann direkte und langfristige Folgen für ihre Gesundheit und die Beziehung zu ihrem Kind haben [27]. Ein negatives Geburtserlebnis erhöht das Risiko für Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) und kann in der schwangeren Frau den Wunsch nach einem Kaiserschnitt bei der nächsten Geburt auslösen [28, 29].

Gemäß aktuellen Leitlinien werden verschiedene Verfahren zur Einleitung der Geburt bei unreifer Zervix empfohlen:

- Misoprostol (PGE1-Analogon), oral oder vaginal
- Dinoproston (PGE2), vaginal
- Ballonkatheter, vaginal

Der Einsatz von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung hat sich seit Jahrzehnten in der geburtshilflichen Praxis bewährt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Misoprostol wurden in zahlreichen klinischen und präklinischen Studien intensiv untersucht und bestätigt [2, 3, 30].

Bislang fehlte allerdings ein zugelassenes, oral verfügbares Misoprostol-Präparat zur Geburtseinleitung. Entsprechend wird in allen aktuellen Leitlinien und von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die zulassungsüberschreitende (*off-label*) Anwendung von oralem Misoprostol empfohlen [1, 4, 5]. Demnach besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an einem zugelassenen, oralen Misoprostol-Präparat, welches die Lücke zwischen zugelassenen und in der klinischen Praxis angewendeten bzw. in den Leitlinien empfohlenen Optionen schließt und demnach Versorgungssicherheit schafft.

Im Folgenden werden die Limitationen der Einleitungsoptionen beschrieben, die zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix in Deutschland zugelassen sind.

Limitationen der Geburtseinleitung mit Dinoproston

Dinoproston kann intrazervikal und vaginal appliziert werden, um die Geburt bei schwangeren Frauen mit unreifem Zervixbefund einzuleiten [1].

Im Gegensatz zu Misoprostol wurde Dinoproston nicht für die orale Applikation optimiert [31]. Frühe Untersuchungen haben gezeigt, dass der Versuch Dinoproston oral anzuwenden bedeutende Nachteile mit sich bringt, insbesondere eine geringere Stabilität, welche die orale

Wirkung beeinträchtigt und in einer sehr kurzen Wirkdauer resultiert sowie einer Reihe von Nebenwirkungen, speziell im gastrointestinalen Bereich [32]. Dementsprechend steht Dinoproston nicht für die orale Applikation zur Verfügung.

Die vaginale Anwendung ist durch die Natur der Intervention mit längeren Liegezeiten und wiederholten vaginalen Untersuchungen verbunden, was die Mobilität der schwangeren Frau stark einschränkt und ihre Zufriedenheit während der Geburt negativ beeinflussen kann. Zudem wird die orale Einnahme eines geburtseinleitenden Mittels von schwangeren Frauen deutlich bevorzugt [1, 33].

Bei einem unreifen Zervixbefund ist Dinoproston weniger effektiv als Misoprostol und die Anwendung führt im Vergleich zu Misoprostol häufiger zu längeren Einleitung-Geburt-Intervallen mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie uterine Hyperstimulation [1, 34]. Eine zügige Geburt wird von schwangeren Frauen favorisiert und entspricht ihren Erwartungen an die Geburtseinleitung, da es sich beim Geburtsvorgang oft um ein schmerzhaftes Ereignis handelt, vor dem viele Frauen Angst haben [27]. Die Dauer des Einleitung-Geburt-Intervalls beeinflusst daher maßgeblich die Zufriedenheit und Gesundheit der Schwangeren und des Kindes. Eine Umfrage unter deutschsprachigen Hebammen ergab, dass mit oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung durchgehend positive Erfahrungen gemacht wurden, während dies auf Dinoproston nicht zutraf [35].

Im Rahmen eines aktuellen Cochrane-Reviews konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von vaginalem Dinoproston zur Geburtseinleitung im Vergleich zu oralem Misoprostol weniger sicher ist, da die Wahrscheinlichkeit für einen Kaiserschnitt bei der Verwendung von vaginalem Dinoproston gegenüber oralem Misoprostol signifikant erhöht ist und es unter der Geburtseinleitung mit Dinoproston häufiger zu uteriner Hyperstimulation mit Veränderungen der fetalen Herzfrequenz kommt [3].

Dieser Sachverhalt wird unterstrichen durch einen aktuellen Rote-Hand-Brief des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu den in Deutschland verfügbaren Dinoproston-haltigen Arzneimitteln Minprostin[®], Prepidil[®] und Propess[®] [36]. In dem Schreiben wird darauf hingewiesen, dass es vermehrt zu Fallberichten von uteriner Hyperstimulation, Uterusruptur sowie fetalem/neonatalem Tod kam, die zu Sicherheitsbedenken bezüglich der Anwendung Dinoproston-haltiger Arzneimittel zur Geburtseinleitung führten. Um das Risiko der genannten Komplikationen zu reduzieren, werden die Produktinformationen der betroffenen Arzneimittel aktualisiert und durch verstärkte Warnhinweise hinsichtlich Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Gegenanzeigen, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Nebenwirkungen sowie der gleichzeitigen Anwendung von Oxytocin ergänzt.

Ein weiterer Nachteil von Dinoproston ist, dass es bronchokonstriktorisch und vasodilatativ wirkt und deshalb nicht zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit Asthma geeignet ist [37].

Insbesondere bei der Indikation PROM kann mit Dinoproston keine sichere vaginale Geburt gewährleistet werden, da in diesem Fall das Infektionsrisiko mit zunehmender Anzahl vaginaler Untersuchungen steigt [38]. Bei PROM handelt es sich um eine der häufigsten Indikationen zur Geburtseinleitung [1, 35]. Im Jahr 2016 beruhten etwa 25 % der eingeleiteten Geburten auf der Indikation PROM, wie der Bundesauswertung zur Geburtshilfe des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) zu entnehmen ist [39]. Dementsprechend ist ein oral applizierbares Mittel im Anwendungsgebiet Geburtseinleitung für den klinischen Alltag von hoher Relevanz.

Limitationen der Geburtseinleitung mit dem Ballonkatheter

Der Ballonkatheter stellt eine wirksame mechanische Alternative zur Geburtseinleitung mit Prostaglandinen dar, wenn ein unreifer Zervixbefund vorliegt [5, 40]. Aufgrund der begrenzten Liegedauer des Ballonkatheters kann jedoch lediglich in etwa einem Viertel aller Einleitungen ein tatsächlicher Geburtsbeginn beobachtet werden. Außerdem ist die Rate an sequentieller Oxytocin-Applikation höher als bei der Geburtseinleitung mit oralem Misoprostol, weshalb der Ballonkatheter als alleinige Methode zur Geburtseinleitung vergleichsweise weniger effektiv ist als orales Misoprostol [1, 40, 41].

Beim Einlegen des Ballonkatheters kann es bei mangelnder Erfahrung der Geburtshelfer/innen mitunter zu falsch eingesetzten Ballonkathetern kommen [42]. Auch kann die vaginale Manipulation unangenehm oder gar schmerzvoll für die schwangere Frau sein und so die Intimität der Geburt stören. Schwangere Frauen, deren Geburt mit oralem Misoprostol eingeleitet wurde, gaben häufiger an, dass sie diese Einleitungsmethode wieder wählen würden als Frauen, die eine Geburtseinleitung mittels Ballonkatheter hatten [41].

Indessen konnten Studien zeigen, dass die simultane Anwendung von Ballonkatheter und Misoprostol in kürzeren Einleitung-Geburt-Intervallen resultiert und zu weniger Überstimulationen führt [1].

Limitationen der Geburtseinleitung mit vaginalem Misoprostol

Misoprostol wurde in seiner ursprünglichen Funktion als Magentherapeutikum für die orale Applikation entwickelt und optimiert [31, 43]. Dennoch wird es *off-label* auch vaginal zur Geburtseinleitung verwendet. Ein pharmakokinetischer Vergleich verschiedener Verabreichungswege zeigte, dass orales Misoprostol schnell und nahezu vollständig gastrointestinal absorbiert wird, während die vaginale Absorption zwar graduell, jedoch nicht konsistent erfolgt [44]. Reste der Vaginaltabletten sind zum Teil noch mehrere Stunden nach der Anwendung vorhanden und lassen auf eine variable und unvollständige Absorption schließen [31], wodurch die genaue Dosierung erschwert wird. Die vaginale Applikation von Misoprostol führt zu einer erhöhten Rate an uterinen Überstimulationen und ist mit einem niedrigeren Apgar-Wert der Neugeborenen assoziiert [1, 2].

Limitationen der Geburtseinleitung mit *off-label* Cytotec®

Das als Ulkustherapeutikum zugelassene Misoprostol-haltige Arzneimittel Cytotec® [43] wird seit Jahren *off-label* zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix eingesetzt. Die durchgehende *off-label* Verwendung von oralem Misoprostol führte zu einem extrem heterogenen Spektrum des Anwendungs- und Dosisregimes an deutschen Krankenhäusern [35]. Insbesondere die optimale Dosierung zur Geburtseinleitung erscheint problematisch und unklar. Mangels einer einheitlichen Leitlinie und relevanter Informationen hinsichtlich der optimalen Dosierung entwickelten viele Geburtseinrichtungen individuelle Therapiepläne nach eigenem Ermessen.

Die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie stuft basierend auf den Empfehlungen der WHO Konzentrationen von 25 µg bis 50 µg Misoprostol alle 2 bis 4 Stunden für die orale Applikation zur Geburtseinleitung als sicher ein [1, 4]. Allerdings enthält eine Tablette Cytotec® 200 µg Misoprostol und damit das Achtfache der zur Geburtseinleitung empfohlenen Menge pro Einzeldosis [43]. In Ermangelung eines niedrig-dosierten Misoprostol-haltigen Präparats mit Zulassung zur Geburtseinleitung waren Kliniken bislang darauf angewiesen ihre eigenen Präparate aus den verfügbaren Cytotec®-Tabletten herzustellen. Dies geschieht in der Regel in hauseigenen Apotheken. Die Aufbereitung der Tabletten mit neuer Wirkstoffkonzentration kann jedoch problematisch sein, da keine gleichmäßig verteilte Konzentration des Wirkstoffs Misoprostol in Cytotec®-Tabletten gewährleistet ist und die Tabletten damit explizit nicht für die Teilung geeignet sind. Auch erfolgt die Anpassung der Misoprostol-Konzentration zum Teil durch die krude Teilung der Cytotec®-Tabletten oder deren Lösung in Flüssigkeit, wodurch aufgrund der Ungenauigkeit der Stabilität und Wirkstoffkonzentration eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden kann. Darüber hinaus werden in der Praxis, trotz des bekannten erhöhten Risikos für uterine Hyperstimulationen bei Verwendung von Misoprostolkonzentrationen über 50 µg, vermehrt auch deutlich höhere Konzentrationen als empfohlen eingesetzt [35, 45], da die Erhöhung der Dosis zu einer besseren Effektivität führen kann [1, 46].

Diese Variabilität in der Verwendung von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung resultierte vermehrt in Berichten über schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der *off-label* Anwendung von Cytotec®. Darunter finden sich unter anderem exzessive uterine Tachysystolie, Uterusrupturen und reduzierte fetale Herzfrequenzen, sodass in der Konsequenz ein Rote-Hand-Brief zur Anwendung von Cytotec® in der Geburtshilfe durch das BfArM erlassen wurde [47]. Dies führte gleichermaßen zu Misstrauen und Verunsicherung sowohl bei den schwangeren Frauen als auch bei Geburtshelfer/innen und der breiten öffentlichen Wahrnehmung.

Nachdem Cytotec® bereits 2006 vom deutschen Markt genommen wurde, wurde nun zusätzlich ein Importstopp durch das BfArM angeregt, der den Bezug des Medikaments Cytotec® in Deutschland erheblich erschwert. Dadurch entsteht eine Versorgungslücke in der Geburtseinleitung mit oralem Misoprostol, die durch Augusta® geschlossen wird.

Zusammenfassend stehen sowohl medikamentöse als auch mechanische Optionen zur Geburtseinleitung bei einem unreifen Zervixbefund zur Verfügung. Dinoproston zielt, ähnlich wie Misoprostol, auf die Zervixreifung ab, ist jedoch nicht für die orale Anwendung geeignet und hat sich im Vergleich zu oralem Misoprostol als weniger effektiv und weniger sicher erwiesen. Der Ballonkatheter ist eine Alternative zur Geburtseinleitung mit Prostaglandinen, erfordert jedoch entsprechende Erfahrung der Geburtshelfer/innen beim Einlegen und ist vergleichsweise ineffektiv. Misoprostol ist die effektivste und wirksamste Option zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix und wird in aktuellen relevanten Leitlinien empfohlen. Aufgrund der fehlenden Zulassung im Anwendungsgebiet und in Ermangelung einer sicheren Formulierung kam es in der Vergangenheit jedoch immer wieder zu Dosierungsungenauigkeiten und in Folge dessen zu unerwünschten Nebenwirkungen und Unsicherheiten.

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

Angusta® deckt den therapeutischen Bedarf an zugelassenem oralem Misoprostol für die Geburtseinleitung

Misoprostol ist ein bekannter Wirkstoff, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in der Geburtseinleitung über Jahrzehnte hinweg wiederholt bestätigt wurde.

In einer Umfrage gaben rund zwei Drittel der teilnehmenden deutschen Krankenhäuser an, Misoprostol *off-label* zur Geburtseinleitung zu verwenden [45]. Die Mehrzahl der Krankenhäuser, die Misoprostol *off-label nicht* zu diesem Zweck verwendeten, würden Misoprostol zur Geburtseinleitung einsetzen, wenn es eine Zulassung und die damit verbundene sichere Rechtsgrundlage gäbe. Die angegebenen Gründe für die *off-label* Verwendung waren vornehmlich die Effektivität von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung, die hohe Akzeptanz der oralen Anwendung für die schwangeren Frauen sowie die langjährig etablierte und bewährte Anwendung in der klinischen Praxis [45].

Eine aktuelle Umfrage unter deutschsprachigen Geburtshelfer/innen ergab zudem, dass orales Misoprostol die häufigste und bevorzugte Methode zur Geburtseinleitung bei Frauen mit unreifem Zervixbefund darstellt [35].

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

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Epidemiologische Daten zu Geburten und Geburtseinleitung in Deutschland

Die Anzahl der Geburten in Deutschland pro Jahr wird vom statistischen Bundesamt (DESTATIS) erfasst und jährlich veröffentlicht [48].

Perinataldaten aller stationären Geburten in Deutschland werden im Rahmen eines bundeseinheitlichen Qualitätssicherungs (QS)-Verfahrens im Leistungsbereich Geburtshilfe erhoben und seit 2001 jährlich durch das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) in einem Bundesauswertungsbericht aufgearbeitet. Für das vorliegende Nutzendossier wurden die Bundesauswertungen zu den Erfassungsjahren 2010 bis 2014 herangezogen [49-53]. Im Erhebungsjahr 2015 ging die Verantwortung für die Bundesauswertung zur Geburtshilfe auf das IQTIG über, welches direkt durch den G-BA beauftragt wird [39, 54-57]. Für die Auswertung der erfassten Daten wurden Qualitätsindikatoren definiert, die relevante Aspekte der Prozess- und Ergebnisqualität abbilden. Ziel der Perinatalerhebung ist es, beobachtete Qualitätsunterschiede in der Geburtshilfe zu erfassen und die Qualität kontinuierlich zu verbessern. Hierbei wird auch die Anzahl der eingeleiteten Geburten erfasst. Die aktuellsten vollständig verfügbaren Daten beziehen sich auf das Erhebungsjahr 2019 [57].

Die Anzahl der stationären Geburten von Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (im Folgenden als GKV-Geburten bezeichnet) werden im Rahmen der KG 2-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: u.a. Leistungsausfälle bei Schwanger- und Mutterschaft, von Entbindungs- und Sterbegeld) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erhoben [58].

Da es sich bei der Geburtseinleitung um ein einmaliges, auf einen kurzen Zeitraum begrenztes Ereignis handelt, das darüber hinaus systematisch erfasst wird, lässt sich die Anzahl der Geburten insgesamt sowie die Anzahl der eingeleiteten Geburten pro Jahr exakt wiedergeben. Die aktuellsten vollständig verfügbaren Daten beziehen sich auf das Jahr 2019 und werden in Tabelle 3-4 dargestellt. Diese epidemiologischen Daten dienen als Grundlage für die im Folgenden erläuterte Berechnung der Inzidenz der Geburtseinleitung.

Inzidenz der Geburtseinleitung

Tabelle 3-4: Anzahl der Geburten und eingeleiteten Geburten in Deutschland für das Jahr 2019

Anzahl der Geburten ^a	Anzahl der stationären Geburten ^b	Anzahl der eingeleiteten stationären Geburten ^b	Anzahl der stationären GKV-Geburten ^c	Anzahl der eingeleiteten stationären GKV-Geburten ^d
778.090	750.996	164.453	667.768	146.241
a: Quelle: DESTATIS (2021) [48] b: Quelle: IQTIG (2020) [57] c: Quelle: BMG (2019) [58] d: Eigene Berechnungen. BMG: Bundesministerium für Gesundheit; DESTATIS: Statistisches Bundesamt; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IQTIG: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen				

Nach aktuellen Angaben des DESTATIS wurden für das Jahr 2019 insgesamt **778.090 Geburten in Deutschland** registriert [48]. Da es sich aus medizinischer Sicht bei einer eingeleiteten Geburt immer um eine Risikogeburt handelt, die einer intensiveren Geburtsüberwachung im klinischen Umfeld bedarf [1, 19], sind im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich stationäre Geburten relevant. Für alle weiteren Angaben und Berechnungen werden daher Daten zu stationären Geburten zugrunde gelegt.

Von den 778.090 Geburten in Deutschland im Jahr 2019, erfolgten **750.996 Geburten (96,5 %) stationär**, wie der Auswertung des IQTIG zu entnehmen ist [57]. Davon wurden wiederum **164.453 stationäre Geburten (21,9%) eingeleitet**.

Um den Anteil der eingeleiteten stationären GKV-Geburten zu berechnen, wurde über das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) die Anzahl der stationären GKV-Geburten aus der KG 2-Statistik des BMG abgerufen [58]. Für das Jahr 2019 wurden insgesamt **667.768 stationäre GKV-Geburten** verzeichnet, was einem Anteil von **88,9 %** an allen stationären Geburten entspricht. Überträgt man den Anteil aller eingeleiteten stationären Geburten auf die Gesamtzahl der stationären GKV-Geburten, so ergibt sich für das Jahr 2019 ein Anteil von **146.241 eingeleiteten stationären GKV-Geburten**:

$$\text{Anzahl eingeleiteter stationärer GKV-Geburten} = (21,9 * 667.768) / 100 = 146.241.$$

Da es sich bei der Geburtseinleitung um ein einmaliges, auf einen kurzen Zeitraum beschränktes Ereignis handelt, ist die Angabe der Prävalenz im Anwendungsgebiet von Misoprostol (Angusta[®]) nicht sinnvoll. Auf eine Darstellung der Prävalenz wird daher im vorliegenden Modul 3A verzichtet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der Inzidenz

Nach Angaben des DESTATIS stieg die Anzahl der Geburten in Deutschland zwischen 2010 und 2016 von 677.947 auf 792.141 und damit um etwa 16,8% an [48]. Für die Folgejahre wurden deutlich niedrigere Geburtenzahlen erfasst. Dieser rückläufige Trend setzt sich in 2019 mit 778.090 Geburten fort und wird durch erste Hochrechnungen der Geburtenanzahl für 2020 (773.144 Geburten) bestätigt (siehe Tabelle 3-5).

Diese Entwicklung spiegelt sich entsprechend in der Anzahl der stationären Geburten sowie der Anzahl eingeleiteter stationärer Geburten im selben Erhebungszeitraum wider, wie den Bewertungsberichten des AQUA bzw. IQTIG zum Leistungsbereich Geburtshilfe zu entnehmen ist [39, 49-57].

Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahlen) für stationäre Geburten und stationäre eingeleitete Geburten für die Jahre 2010 bis 2019 und Hochrechnung der Geburtenzahl für das Jahr 2020

Jahr	Geburten in Deutschland (Fallzahl) ^a	Stationäre Geburten insgesamt (Fallzahl) ^b	Eingeleitete stationäre Geburten (Fallzahl) ^b	Anteil der eingeleiteten Geburten an stationären Geburten [%] ^c
2010	677.947	650.232	134.117	20,6
2011	662.685	638.951	140.802	22,0
2012	673.544	651.696	143.522	22,0
2013	682.069	658.735	144.807	22,0
2014	714.927	690.547	150.099	21,7
2015	737.575	714.574	155.619	21,8
2016	792.141	758.614	162.475	21,4
2017	784.901	761.176	165.446	21,7
2018	787.523	754.067	161.904	21,5
2019	778.090	750.996	164.453	21,9
2020 ^d	773.144	NV	NV	NV

a: Quelle: DESTATIS (2021)[48]
b: Quelle: Bundesauswertungsbericht zur Geburtshilfe 2010 bis einschließlich 2014: AQUA [49-53]; ab 2015: IQTIG [39, 54-57]
c: Eigene Berechnungen.
d: Hochrechnung für das Jahr 2020 – Quelle DESTATIS (2021) [48]
AQUA: Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen; DESTATIS: Statistisches Bundesamt; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IQTIG: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; NV: Nicht verfügbar

Um die Entwicklung der Inzidenz für die Geburtseinleitung in den nächsten fünf Jahren (2021 bis 2025) abzuschätzen, wurde die Raumordnungsprognose 2040 des Bundesinstituts für Bau-, Stadt- und Raumforschung (BBSR) herangezogen [59]. Hierin wurde im Rahmen der Prognose zur Bevölkerungsentwicklung die jährliche Anzahl an Geburten bis 2040 vorausberechnet (siehe Abbildung 3-1). Diese Berechnungen orientieren sich weitestgehend am Annahmegerüst der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des DESTATIS [60]

und legen die Annahme einer stabilisierten Geburtenziffer von 1,55 Kindern je Frau zugrunde [59, 60].

Langfristige Trends wurden bei dieser Annahme stärker gewichtet als die Entwicklung der letzten Jahre, da angenommen wird, dass die günstigen Rahmenbedingungen für Familienzuwachs der letzten zehn Jahre nicht stabil bleiben werden und der Einfluss von Zuwanderungen auf die Geburtenhäufigkeit sinken wird [60]. Diese Annahme wird von Expertinnen und Experten als wahrscheinlich eingestuft [59]. Abbildung 3-1 ist zu entnehmen, dass die Gesamtzahl an jährlichen Geburten einem moderaten Abwärtstrend folgt und im Jahr 2040 auf 738.000 Geburten sinkt [59]. Die vom DESTATIS veröffentlichten rückläufigen Geburtenzahlen aus 2019 (778.090) und 2020 (773.144) folgen diesem prognostizierten Trend bereits [48].

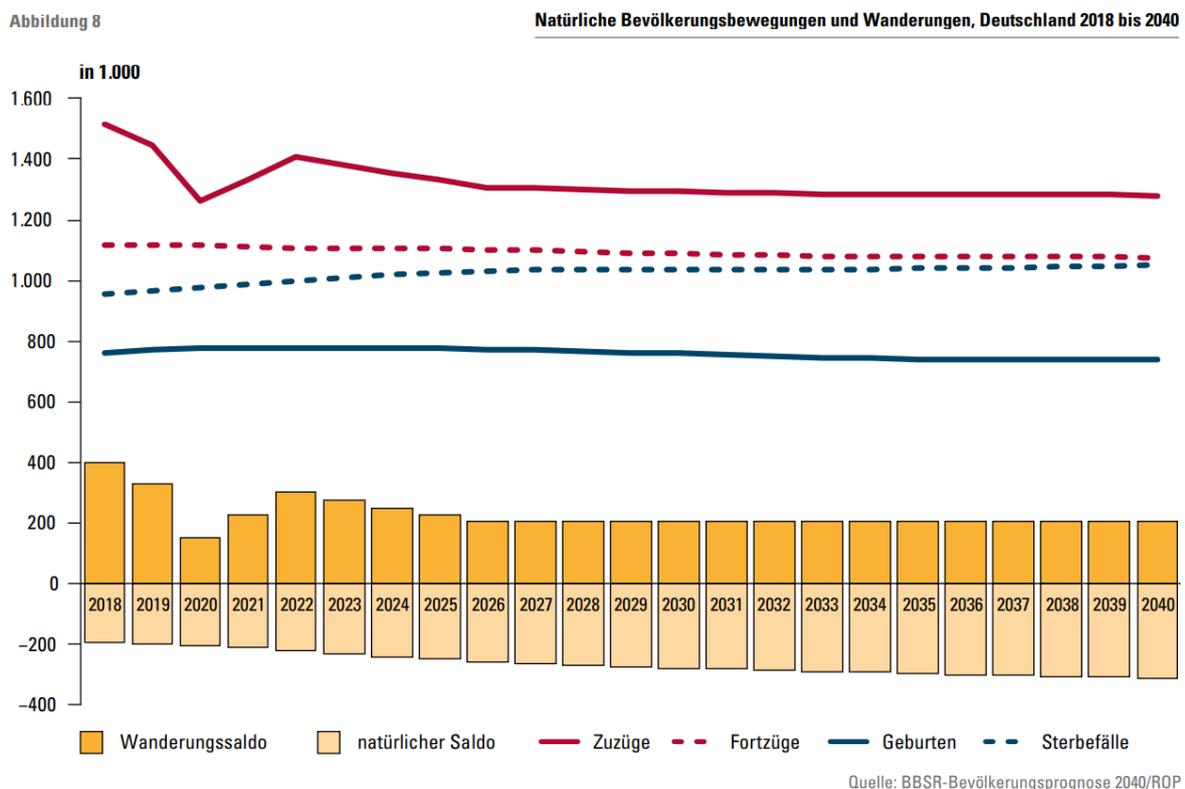


Abbildung 3-1: Natürliche Bevölkerungsbewegungen und Wanderungen, Deutschland 2018 bis 2040. Quelle: Bevölkerungsprognose im Rahmen der Raumordnungsprognose 2040 des Bundesinstituts für Bau-, Stadt- und Raumforschung (BBSR) [59].

Der Anteil der eingeleiteten Geburten an der Gesamtzahl der stationären Geburten blieb mit jeweils 21 bis 22 % in den vergangenen zehn Jahren weitestgehend konstant (siehe Tabelle 3-5). Da nicht davon auszugehen ist, dass die medizinischen Indikationen zur Geburtseinleitung zeitlichen Schwankungen unterliegen, erscheint die Annahme plausibel, dass sich der Anteil der eingeleiteten Geburten auch in den nächsten 5 Jahren um diesen Wert bewegen wird. Angesichts der erwarteten nur leicht veränderten Geburtenanzahl für die kommenden 5 Jahre

sind daher keine wesentlichen Änderungen der Inzidenz für die Geburtseinleitung zu erwarten. Die erwarteten Gesamtzahlen an Geburten für die nächsten Jahre sind der Graphik in Abbildung 3-1 zu entnehmen weshalb auf eine zusätzliche tabellarische Darstellung verzichtet wurde.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten ^a in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten ^a in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Orales Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Angusta [®])	101.796 bis 119.557	90.497 bis 106.286
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 die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Zielpopulation für Misoprostol (Angusta[®]) erfolgt entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung der Angaben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Demnach wird die Anwendung von Angusta[®] ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen, wenn die Reife des Gebärmutterhalses unzureichend ist (Bishop-Score <7) [25].

Da aus der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Auswertung zur Geburtshilfe des IQTIG [57] zwar die Anzahl der eingeleiteten stationären Geburten hervorgeht, jedoch keine Angaben zum Anteil der schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix gemacht werden, wurden für die Herleitung der Zielpopulation weitere recherchierte Quellen herangezogen.

Die im Folgenden erläuterte Herleitung erfolgt schrittweise (Abbildung 3-2). Entsprechend der identifizierten Quellen werden in Schritt 2 (Anteil der Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix) zwei unterschiedliche Ansätze A und B beschrieben, um den Anteil an Frauen mit Geburtseinleitung bei unreifer Zervix angeben zu können. Die herangezogenen Quellen werden in jedem Schritt hinsichtlich ihrer Eignung und möglicher Unsicherheiten diskutiert. Um möglichen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird die Größe der Zielpopulation als Spanne aus den Ergebnissen der Ansätze A und B angegeben.

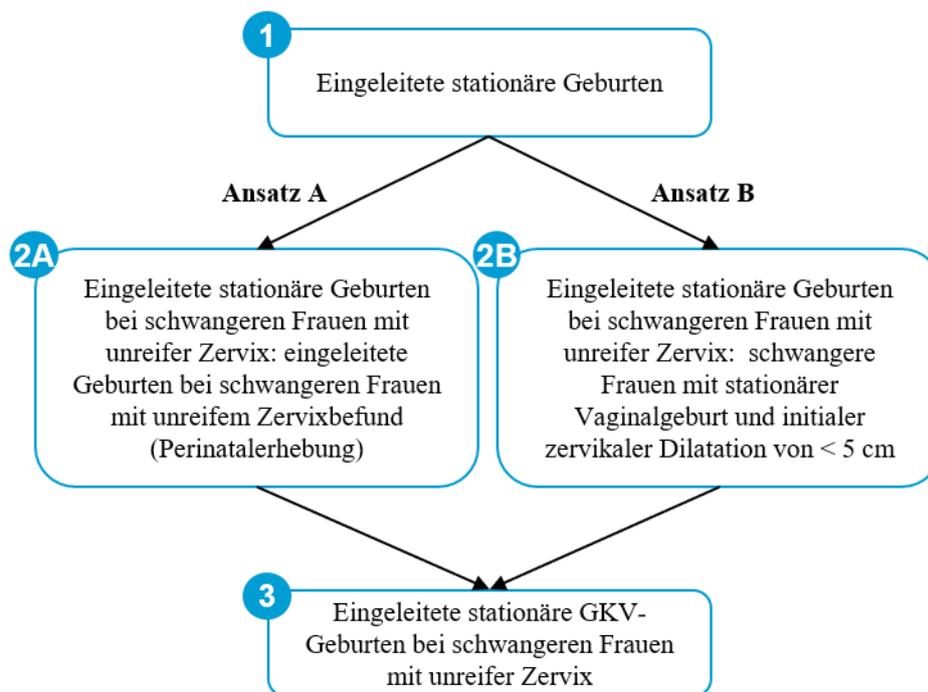


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation von Misoprostol (Angusta®)

Als Basis für die Herleitung der Zielpopulation werden die im Rahmen der Bundesauswertung zur Geburtshilfe erhobenen epidemiologischen Daten des IQTIG für das Jahr 2019 verwendet [57].

Schritt 1: Eingeleitete stationäre Geburten insgesamt

Die Anzahl der eingeleiteten stationären Geburten in Deutschland wird im Rahmen des bundeseinheitlichen Qualitätssicherungs (QS)-Verfahrens im Leistungsbereich Geburtshilfe durch das AQUA bzw. IQTIG erfasst [50-53]. Es handelt sich hierbei um die präzise Erfassung perinataler

Daten, deren Auswertung prädefinierten Qualitätsindikatoren folgt und als zuverlässige Quelle betrachtet werden kann. Für das Jahr 2019 wurden insgesamt **164.453** eingeleitete stationäre Geburten registriert [57].

Die Daten geben keine Auskunft darüber, ob die Einleitung bei unreifer oder reifer Zervix erfolgte. Daher würde die alleinige Betrachtung der Gesamtzahl an eingeleiteten stationären Geburten zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen, da entsprechend des Abschnitts 4.2 der Fachinformation Angusta[®] nicht bei schwangeren Frauen mit reifer Zervix zur Anwendung kommt [25]. Im Folgenden wird daher der Anteil an schwangeren Frauen mit eingeleiteter stationärer Geburt bei unreifer Zervix anhand von zwei verschiedenen Ansätzen abgeschätzt, um die Unsicherheit einzugrenzen und eine bessere Näherung an die Zielpopulation zu erhalten.

Schritt 2: Eingeleitete stationäre Geburten bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix

Ansatz A: Anteil der Frauen mit Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund (Perinatalerhebung aus Frankreich)

Um den Anteil der Geburtseinleitungen bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix abzuschätzen, werden in Ansatz A Daten der französischen nationalen Perinatalerhebung aus dem Jahr 2016 (aktuellste verfügbare Daten) herangezogen [61]. Im Rahmen dieser Erhebung wurde unter anderem die genaue Anzahl der schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifem Zervixbefund dokumentiert. Der prozentuale Anteil der schwangeren Frauen mit unreifer Zervix, die im Jahr 2016 eine Geburtseinleitung in Frankreich hatten, betrug **61,9%** [61]. Dieser Anteil wird auf die Anzahl der eingeleiteten stationären Geburten in Deutschland übertragen, um die Anzahl an stationären Geburtseinleitungen mit unreifem Zervixbefund zu berechnen.

Diese Vorgehensweise ist mit einer gewissen Unsicherheit hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext behaftet, da die zugrundeliegenden Daten in Frankreich erhoben wurden. Nichtsdestotrotz erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass das Verhältnis der eingeleiteten Geburten mit unreifer zu reifer Zervix länderübergreifend vergleichbar ist, da die Geburt als natürlicher Vorgang, ebenso wie der Zervixstatus einer schwangeren Frau keiner länderspezifischen Variabilität unterliegen. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass sich der in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Anteil von 21,9% eingeleiteter stationärer Geburten an allen stationären Geburten in anderen Ländern mit vergleichbarem Versorgungskontext, beispielsweise auch Frankreich (22,6% im Jahr 2016), widerspiegelt [5, 27, 61, 62]. Insgesamt ist daher von einer guten Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Ansatz B: Anteil der Frauen mit Vaginalgeburt und initialer zervikaler Dilatation < 5 cm (Bundesauswertung zur Geburtshilfe in Deutschland des IQTIG)

In Ansatz B werden die in der Bundesauswertung zur Geburtshilfe des IQTIG dokumentierten Angaben zur initialen zervikalen Dilatation schwangerer Frauen mit Vaginalgeburt genutzt, um den Anteil der stationären Geburtseinleitungen mit unreifer Zervix abzuschätzen. Der Auswertung des IQTIG lässt sich keine direkte Korrelation zwischen den eingeleiteten stationären Geburten und der initialen Zervixdilatation entnehmen. Da die zervikale Dilatation

jedoch der aussagekräftigste Faktor bei der Bestimmung des Bishop-Scores ist [17], kann angenommen werden, dass schwangere Frauen, die am Tag der Entbindung mit einer initialen zervikalen Dilatation von <5 cm präsentierten, einen unreifen Zervixbefund hatten. Nichtsdestotrotz ist diese Herangehensweise mit Unsicherheiten behaftet und kann zu einer Unter- oder Überschätzung der Zielpopulation führen.

Insgesamt wurden 519.594 Frauen erfasst, deren Schwangerschaft mit einer vaginalen Entbindung endete. Davon wurde bei 377.612 Frauen eine initiale Zervixdilatation von <5 cm gemessen, was einem Prozentsatz von **72,7 %** entspricht [57]:

- Prozentualer Anteil an Frauen mit initialer Zervixdilatation <5 cm = $377.612 / 519.594 = 0,7267 = 72,7 \%$

Analog zu Ansatz A wird auch dieser ermittelte Prozentsatz im nächsten Schritt auf die Anzahl der eingeleiteten stationären Geburten in Deutschland übertragen, um die Gesamtanzahl an stationären Geburtseinleitungen mit unreifem Zervixbefund zu berechnen.

Für die Berechnung der Anzahl an stationären Geburtseinleitungen mit unreifem Zervixbefund werden die in Ansatz A und Ansatz B ermittelten Anteile auf die Anzahl der eingeleiteten stationären Geburten in Deutschland übertragen:

Ansatz A:

- Schwangere Frauen mit stationärer Geburtseinleitung bei unreifer Zervix = $(61,9 * 164.453) / 100 = 101.796$

Ansatz B:

- Schwangere Frauen mit stationärer Geburtseinleitung bei unreifer Zervix = $(72,7 * 164.453) / 100 = 119.557$

Da sowohl Ansatz A als auch Ansatz B mit Unsicherheiten behaftet sind, kann keine zuverlässige Aussage über die tatsächliche Anzahl der schwangeren Frauen mit eingeleiteter stationärer Geburt bei unreifer Zervix getroffen werden. Aufgrund der relativ kleinen Differenz der beiden ermittelten Endwerte erscheint es jedoch plausibel davon auszugehen, dass eine gute Näherung an die Zielpopulation von Misoprostol (Angusta[®]) vorliegt.

Anhand dieser Berechnungen ergibt sich für den Anteil schwangerer Frauen mit eingeleiteter stationärer Geburt bei unreifer Zervix für das Jahr 2019 eine Spanne von **101.796** bis **119.557** Geburten.

Schritt 3: Eingeleitete stationäre GKV-Geburten bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix

Entsprechend der Herleitung in Abschnitt 3.2.3 waren 146.241 (88,9%) der eingeleiteten stationären Geburten im Jahr 2019 GKV-Geburten. Dieser Prozentsatz wird auf den hier ermittelten Anteil der schwangeren Frauen im relevanten Anwendungsgebiet von Misoprostol (Angusta[®]) angewendet:

Ansatz A:

- Schwangere Frauen mit eingeleiteter stationärer GKV-Geburt bei unreifer Zervix = $(88,9 * 101.796) / 100 = 90.497$

Ansatz B:

- Schwangere Frauen mit eingeleiteter stationärer GKV-Geburt bei unreifer Zervix = $(88,9 * 119.557) / 100 = 106.286$

Damit ergibt sich eine Spanne von **90.497** bis **106.286** eingeleiteten stationären GKV-Geburten bei unreifer Zervix für das Jahr 2019.

In Tabelle 3-7 wird die Ableitung der Zielpopulation von Misoprostol (Angusta[®]) anhand der Schritte 1 bis 3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation für Misoprostol (Angusta[®])

#	Schritt	Anzahl schwangere Frauen	Quelle
1	Eingeleitete stationäre Geburten (insgesamt)	164.453	IQTIG (2019) [57]
2	Eingeleitete stationäre Geburten mit unreifer Zervix		IQTIG (2019) [57]
	Ansatz A (61,9 %)	101.796	Eigene Berechnungen auf Basis der französischen Perinatalerhebung (2016) [61] und IQTIG [57]
	Ansatz B (72,7 %)	119.557	
3	Eingeleitete stationäre GKV-Geburten mit unreifer Zervix		Eigene Berechnungen auf Basis der KG 2-Statistik des BMG [58]
	Ansatz A	90.497	
	Ansatz B	106.286	

BMG: Bundesministerium für Gesundheit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IQTIG: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; KG: Kooperationsgrad

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten ^a in der GKV
Orales Misoprostol zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Angusta [®])	Schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	Nicht quantifizierbar	90.497 bis 106.286 schwangere Frauen
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 die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der Zielpopulation von Misoprostol (Angusta[®]) erfolgte in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 anhand relevanter epidemiologischer Daten sowie weiterer relevanter Quellen und entsprechend den Angaben zur Zielpopulation in den Abschnitten 4.1 und 4.2 der Fachinformation [25].

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Zielpopulation vor (Abschnitt 4.4.3 in Modul 4A). Somit ist davon auszugehen, dass alle schwangeren Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix (Bishop-Score <7) von dem in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen Zusatznutzen von Misoprostol (Angusta[®]) profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung der Geburtseinleitung im Leistungsbereich der Geburtshilfe und den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet wurden relevante Fachliteratur sowie aktuelle nationale und internationale Leitlinien herangezogen. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen und durch einschlägige Publikationen ergänzt. Relevante Quellen wurden im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

Zur Bestimmung der Inzidenz der Geburtseinleitung in Deutschland wurde zunächst eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden epidemiologische Daten der jährlichen Bundesauswertung der Institute AQUA und IQTIG zum Thema Geburtshilfe verwendet. Ergänzend wurden Statistiken des Statistischen Bundesamtes und des Bundesgesundheitsministeriums hinzugezogen. Für die Prognose der Inzidenz der Geburtseinleitung in den nächsten 5 Jahren wurde auf die Bevölkerungsprognose des BBSR abgestellt.

Für die Abschätzung der Zielpopulation wurden ebenfalls Daten der jährlichen Bundesauswertung der Institute AQUA und IQTIG zum Leistungsbereich Geburtshilfe verwendet. Darüber hinaus wurden Angaben zum Anteil schwangerer Frauen mit Geburtseinleitung bei unreifer Zervix der französischen Perinatalerhebung aus dem Jahr 2016 entnommen. Die Berechnung des Anteils an GKV-Geburtseinleitungen an der Zielpopulation erfolgte anhand von Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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/ll/015-088.html>.
2. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A (2014): Oral misoprostol for induction of labour. Edited in 2018. Cochrane Database Syst Rev; (6):CD001338.
 3. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. (2021): Low-dose oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev; 6(6):CD014484.
 4. 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>.
 5. 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>.
 6. Ferring Arzneimittel GmbH (2014): MISODEL 200 Mikrogramm vaginales Wirkstofffreisetzungssystem; Fachinformation. Stand: 01/2018 [Zugriff: 13.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 7. Schwarz C, Weiss E, Loytved C, Schäfers R, König T, Heusser P, et al. (2015): Fetale Mortalität bei Einlingen ab Termin – eine Analyse bundesdeutscher Perinataldaten 2004–2013. Z Geburtshilfe Neonatol; 219(02):81-6.
 8. Delaney M, Roggensack A (2017): No. 214-Guidelines for the Management of Pregnancy at 41+0 to 42+0 Weeks. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC; 39(8):e164-e74.
 9. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA (2018): Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev; 5(5):CD004945.
 10. 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>.
 11. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA (2017): Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). Cochrane Database Syst Rev; 1(1):CD005302.
 12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. [Zugriff: 31.05.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-008.html>.
 13. Golan A, Lin G, Evron S, Arieli S, Niv D, David MP (1994): Oligohydramnios: maternal complications and fetal outcome in 145 cases. Gynecologic and obstetric investigation; 37(2):91-5.
 14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2016): Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF-Registry-No.: 015/080, October 2016). [Zugriff: 31.05.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-080.html>.

15. Kremer AE, Wolf K, Stander S (2017): [Intrahepatic cholestasis of pregnancy : Rare but important]. (Intrahepatische Schwangerschaftscholestase : Selten, aber relevant.).Hautarzt; 68(2):95-102.
16. Larsen R (2016): Präeklampsie-Eklampsie und HELLP-Syndrom. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege:971-7.
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019): Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF-Registry No. 015/018, March 2019). [Zugriff: 16.07.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html>.
18. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG (2016): Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. Cochrane Database Syst Rev; (5):CD000938.
19. 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.
20. Crane JM (2006): Factors predicting labor induction success: a critical analysis. Clinical obstetrics and gynecology; 49(3):573-84.
21. Vrouwenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ (2005): Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstetrics and gynecology; 105(4):690-7.
22. Bishop EH (1964): Pelvic Scoring for Elective Induction. Obstetrics and gynecology; 24:266-8.
23. Levine LD (2020): Cervical ripening: Why we do what we do. Seminars in perinatology; 44(2):151216.
24. Stephenson ML, Wing DA (2015): A novel misoprostol delivery system for induction of labor: clinical utility and patient considerations. Drug Des Devel Ther; 9:2321-7.
25. Norgine B. V. (2020): Angusta 25 Mikrogramm Tabletten; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-007 Misoprostol zur Geburtseinleitung. Vertraulich.
27. Strandberg M, Wallstrom T, Wiberg-Itzel E (2021): Women's expectations and experiences of labor induction - a questionnaire-based analysis of a randomized controlled trial. BMC pregnancy and childbirth; 21(1):355.
28. Ayers S, Bond R, Bertullies S, Wijma K (2016): The aetiology of post-traumatic stress following childbirth: a meta-analysis and theoretical framework. Psychol Med; 46(6):1121-34.
29. Nieminen K, Stephansson O, Ryding EL (2009): Women's fear of childbirth and preference for cesarean section--a cross-sectional study at various stages of pregnancy in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand; 88(7):807-13.
30. Chatsis V, Frey N (2018): CADTH Rapid Response Reports. In: Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labour: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
31. 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.

32. French L (2001): Oral prostaglandin E2 for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev; (2):CD003098.
33. 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.
34. Austin SC, Sanchez-Ramos L, Adair CD (2010): Labor induction with intravaginal misoprostol compared with the dinoprostone vaginal insert: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol; 202(6):624 e1-9.
35. 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;
36. 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>.
37. 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.
38. 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.
39. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2017): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH_16n1-GEbH_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf.
40. de Vaan MD, Ten Eikelder ML, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KW, et al. (2019): Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev; 10(10):CD001233.
41. Mundle S, Bracken H, Khedikar V, Mulik J, Faragher B, Easterling T, et al. (2017): Foley catheterisation versus oral misoprostol for induction of labour in hypertensive women in India (INFORM): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet; 390(10095):669-80.
42. Pierce S, Bakker R, Myers DA, Edwards RK (2018): Clinical Insights for Cervical Ripening and Labor Induction Using Prostaglandins. AJP Rep; 8(4):e307-e14.
43. Kohlpharma GmbH (1998): Cytotec 200 µg Tabletten; Fachinformation. Stand: 07/2018 [Zugriff: 13.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. 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.
45. Voigt F, Goecke TW, Najjari L, Pecks U, Maass N, Rath W (2015): Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology; 187:85-9.
46. McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM (2015): Balancing the efficacy and safety of misoprostol: a meta-analysis comparing 25 versus 50 micrograms of

- intravaginal misoprostol for the induction of labour. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology; 122(4):468-76.
47. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2020): Cytotec® (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-use“). Rote-Hand-Brief vom 16. März 2020. [Zugriff: 25.04.2021]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-cytotec.html>.
 48. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2021): GENESIS Online Datenbank, Statistik der Geburten, Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12612*.
 49. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) (2011): Leistungsbereich Geburtshilfe, Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2010. [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://sqg.de/front_content.php?idart=119.
 50. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) (2012): Leistungsbereich Geburtshilfe, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2011. [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://sqg.de/front_content.php?idart=119.
 51. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) (2013): Leistungsbereich Geburtshilfe, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2012. [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://sqg.de/front_content.php?idart=119.
 52. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) (2014): Leistungsbereich Geburtshilfe, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013. [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://sqg.de/front_content.php?idart=119.
 53. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) (2015): Leistungsbereich Geburtshilfe, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014. [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://sqg.de/front_content.php?idart=119.
 54. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2016): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2015/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2015_BUAW_V02_2016-07-07.pdf.
 55. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2018): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf.
 56. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (2019): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2018, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2018/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2018_BUAW_V02_2019-07-23.pdf.

57. 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.
58. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2019): Gesetzliche Krankenversicherung, Leistungsfälle und -tage (Ergebnisse der GKV-Statistik KG2/ 2019) Stand: 22. Oktober 2020. [Zugriff: 03.06.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Geschaeftergebnisse/KG2_2019.pdf.
59. Bundesinstitut für Bau- Stadt- und Raumforschung (BBSR) (2021): Bevölkerungsprognose: Ergebnisse und Methodik im Rahmen der Raumordnungsprognose 2040. [Zugriff: 16.07.2021]. URL: <https://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/veroeffentlichungen/analysen-kompakt/2021/ak-03-2021-dl.pdf>.
60. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2019): Bevölkerung im Wandel. Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. [Zugriff: 16.07.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pressebrochure-bevoelkerung.pdf>.
61. Coulm BB, C.; Blondel, B. (2017): French national perinatal survey 2016. INSERM, Paris, 2017. [Zugriff: 03.06.2021]. URL: <http://www.europeristat.com>.
62. Huisman CM, Jozwiak M, de Leeuw JW, Mol BW, Bloemenkamp KW (2013): Cervical ripening in the Netherlands: a survey. *Obstetrics and gynecology international*; 2013:745159.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden*

*Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient ^a pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Misoprostol (Angusta [®]) Tablette	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	25 µg oral alle 2 Stunden oder 50 µg oral alle 4 Stunden	1 – 8	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dinoproston (Prepidil [®]) Gel	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	0,5 mg (initial) oder 0,5 mg (initial) und 0,5 mg (nach 8 – 12 Stunden) oder 0,5 mg (initial) und 0,5 mg (nach 8 – 12 Stunden) und 0,5 mg (nach 8 – 12 Stunden)	1 – 3	1
Dinoproston (Propess [®]) Vaginales Freisetzungssystem		10 mg (Vaginalinsert mit einer Wirkstoff-freisetzung von 0,3 mg pro Stunde über 24 Stunden)	1	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>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.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entsprechend der Ausführungen in Abschnitt 3.2.1 handelt es sich bei einer Schwangerschaft nicht um eine Krankheit. Folglich ist die Geburtseinleitung als Teil der Schwangerschaftsbetreuung nicht als Krankenbehandlung zu verstehen, sondern dient dem Ziel eine sichere vaginale Geburt mit einem besseren perinatalen Ergebnis für Mutter und Kind zu ermöglichen als dies durch ein expektatives Management möglich wäre [1].

Zu bewertendes Arzneimittel

Misoprostol (Angusta®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformation von Angusta® wird Misoprostol zur Geburtseinleitung angewendet [2]. Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird die Anwendung von Angusta® für schwangere Frauen ab der 37. SSW bei unreifer Zervix (Bishop-Score <7) empfohlen.

Die Dosierung von Misoprostol beträgt oral verabreicht 25 µg alle 2 Stunden oder 50 µg alle 4 Stunden bis zum Einsetzen geburtswirksamer Kontraktionen des Myometriums oder dem Erreichen der maximalen Tagesdosis von 200 µg. Daraus ergeben sich an einem Behandlungstag 1 bis 8 Gaben (Einzel-Behandlungen) einer Tablette Angusta® mit einer Konzentration von 25 µg Misoprostol.

Da es sich bei der Geburtseinleitung um ein einmaliges, auf einen kurzen Zeitraum begrenztes Ereignis handelt, stellt die Betrachtung eines einzelnen Einleitungsversuchs sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT eine geeignete Betrachtungsgrundlage dar. Aus diesem Grund wird für die Kostendarstellung von Misoprostol eine Therapiedauer von einem Behandlungstag bei einer möglichen Dosierung von 25 µg bis 200 µg angesetzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dinoproston

Als zVT wurde der Wirkstoff Dinoproston festgelegt. Von den in Deutschland zugelassenen Dinoproston-haltigen Präparaten kommen, wie bereits in Abschnitt 3.1 erläutert, jedoch nur die Arzneimittel Prepidil® und Propess® aufgrund ihrer Zulassung in Frage, da sie laut Fachinformation bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix angewendet werden [3, 4]. Dementsprechend beschränkt sich die Darstellung der Kosten für die zVT auf diese beiden Präparate.

Prepidil® Gel

Gemäß der Fachinformation wird Prepidil® für die medizinisch indizierte Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix (Bishop-Score bis zu 5) eingesetzt [3]. Das Arzneimittel liegt als Gel in einer Fertigspritze vor und soll unter Sicht direkt in den Zervikalkanal, noch vor dem Muttermund, und unter Zuhilfenahme des beigefügten sterilen Katheters instilliert werden.

Die Dosierung des Wirkstoffs Dinoproston unter dem Handelsnamen Prepidil® beträgt bei jeder Anwendung 0,5 mg in 2,5 ml Gel, welches vollständig appliziert werden soll. Das Totvolumen des Katheters ist bei der Füllung der Fertigspritze bereits berücksichtigt, weshalb zur korrekten Anwendung die Fertigspritze vollständig ausgedrückt werden soll.

Wenn nach initialer Anwendung keine Erweichung und Dilatation der Zervix uteri erreicht wurde, darf eine erneute Anwendung erst nach 8 bis 12 Stunden erfolgen. Die maximale Tagesdosis beträgt 1,5 mg Dinoproston (3 Anwendungen).

Propess® Vaginales Freisetzungssystem

Laut Fachinformation wird Propess® zur Einleitung der Zervixreifung in der Spätschwangerschaft (ab Vollendung der 37. SSW) verwendet [4]. Das Freisetzungssystem besteht aus einer Polymer-Matrix, in der insgesamt 10 mg Dinoproston enthalten sind. Das System wird tief in das hintere Scheidengewölbe eingeführt und gibt dort über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden etwa 0,3 mg Dinoproston pro Stunde ab. Die Nachdosierung beim vaginalen Freisetzungssystem erfolgt damit kontinuierlich durch die Verweildauer in der Vagina der schwangeren Frau. Wenn keine Zervixreifung erreicht werden kann, ist das Vaginalinsert nach 24 Stunden zu entfernen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient ^a pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Misoprostol (Angusta®) Tablette	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	25 µg oral alle 2 Stunden oder 50 µg oral alle 4 Stunden	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dinoproston (Prepidil®) Gel	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	0,5 mg (initial) oder 0,5 mg (initial) und 0,5 mg (nach 8 – 12 Stunden) oder 0,5 mg (initial) und 0,5 mg (nach 8 – 12 Stunden) und 0,5 mg (nach 8 – 12 Stunden)	1 Tag
Dinoproston (Propess®) Vaginales Freisetzungssystem		10 mg enthalten in Vaginalinsert mit einer Wirkstoff- freisetzung von 0,3 mg pro Stunde über maximal	1 Tag

		24 Stunden	
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>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.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient ^a pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient ^a (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Misoprostol (Angusta®) Tablette	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	1 Tag	25 µg oder 50 µg	25 µg – 200 µg (1 – 8 Tabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dinoproston (Prepidil®) Gel	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	1 Tag	0,5 mg	0,5 mg – 1,5 mg (1 – 3 Gele)
Dinoproston (Propess®) Vaginales Freisetzungssystem		1 Tag	10 mg	10 mg (1 Vaginales Freisetzungssystem)
<p>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.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, handelt es sich bei der Geburtseinleitung um ein Ereignis, das im Rahmen einer Schwangerschaft einmalig auftritt. Daher wird der Zeitraum für die Durchführung eines einzelnen Einleitungsversuchs betrachtet, welcher für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT einem Behandlungstag entspricht.

Da alle Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel zur Geburtseinleitung eine individuelle Dosierung vorsehen [2-4], lässt sich ableiten, dass die Ansprache von schwangeren Frauen auf die medikamentöse Geburtseinleitung sehr verschieden sein kann. Aus diesem Grund wird auch beim Jahresverbrauch, wo notwendig und sinnvoll, eine Spanne angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Misoprostol (Angusta®)

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 beschrieben wird Misoprostol (Angusta®) entweder mit einer Dosis von 25 µg alle 2 Stunden oder 50 µg alle 4 Stunden oral verabreicht bis zum Einsetzen geburtswirksamer Kontraktionen des Myometriums oder dem Erreichen der maximalen Tagesdosis von 200 µg. Daraus ergeben sich an einem Behandlungstag ein bis 8 Gaben, was einem Verbrauch von 25 µg bis 200 µg Misoprostol in Form von einer bis 8 Tabletten Angusta® entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dinoproston

Prepidil® Gel

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 beschrieben wird Prepidil® Gel mit dem Wirkstoff Dinoproston in Gaben zu je 0,5 mg Dinoproston verabreicht. Wenn nach initialer Anwendung keine Erweichung und Dilatation der Zervix uteri erreicht wurde, darf eine erneute Anwendung erst nach 8 bis 12 Stunden erfolgen. Die maximale Tagesdosis beträgt 1,5 mg Dinoproston (entspricht 3 Anwendungen). Daraus ergeben sich an einem Behandlungstag ein bis 3 Gaben, was einem Verbrauch von 0,5 mg bis 1,5 mg Dinoproston in Form von ein bis 3 Gelen Prepidil® entspricht.

Propess® Vaginales Freisetzungssystem

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben wird die Dosierung des vaginalen Freisetzungssystems Propess® durch die Verweildauer in der Vagina der schwangeren Frau bestimmt. Gemäß Fachinformation sind in einem Vaginalinsert 10 mg Dinoproston enthalten, die über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden in einer Konzentration von etwa 0,3 mg Dinoproston pro Stunde freigesetzt werden [4]. Daraus ergibt sich an einem Behandlungstag ein Verbrauch von 10 mg Dinoproston in Form von einem vaginalen Freisetzungssystem Propess®.

Die Nachdosierung beim vaginalen Freisetzungssystem erfolgt automatisch durch die Verweildauer in der Vagina der schwangeren Frau nach Einsatz.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Misoprostol (Angusta®) Tablette	8 Stk. 25 µg PZN: 16795817 KEP: 98,30 € (116,98 € inkl. MwSt.)	116,98 € [nicht zutreffend ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Dinoproston (Prepidil®) Gel	1 Stk. 0,5 mg PZN: 03572665 KEP: 34,51 € (41,07 € inkl. MwSt.)	41,07 € [nicht zutreffend ^a]
Dinoproston (Propess®) Vaginales Freisetzungssystem	5 Stk. 10 mg PZN: 00655965 KEP: 395,95 € (471,18 € inkl. MwSt.)	471,18 € [nicht zutreffend ^a]
a: Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte sind nicht zutreffend auf Krankenhausprodukte. KEP: Krankenhauseinkaufspreis netto (KEP inkl. MwSt. durch DRG bereits abgegolten); MwSt.: Mehrwertsteuer; PZN: Pharmazentralnummer; Stk.: Stückzahl		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformationen der in Tabelle 3-12 aufgeführten Packungen wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.08.2021 entnommen. Da es sich sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Misoprostol (Angusta®) als auch bei den Arzneimitteln Prepidil® und Propess® der zVT um reine Krankenhausprodukte handelt, fallen keine gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte an. Als Kosten pro Packung wurde der gemeldete Krankenhauseinkaufspreis netto (KEP), sowie KEP inkl. 19 % Mehrwertsteuer (MwSt.) angegeben.

Packung Angusta® 25 µg Tabletten

Der KEP netto einer Packung Angusta® 25 µg Tabletten mit dem Wirkstoff Misoprostol beträgt 98,30€. Gemäß Fachinformation darf Misoprostol (Angusta®) nur durch ausgebildetes medizinisches Personal in einer Krankenhauseinrichtung verabreicht werden [2], weshalb Misoprostol ausschließlich im Krankenhaus zum Einsatz kommt. Dementsprechend werden keine gesetzlichen Rabatte oder Abschläge fällig. Die angezeigte Mehrwertsteuer von 19 % wird vom Krankenhaus getragen, wodurch sich die tatsächlichen Kosten pro eine Packung Angusta® 25 µg Tabletten mit dem Wirkstoff Misoprostol auf 116,98€ belaufen.

Im Versorgungskontext sind diese Kosten bereits durch die DRG-Fallpauschale (DRG – *Diagnosis Related Groups*) gedeckt (siehe Unterabschnitt 3.3.5 „Abrechnung stationärer Leistungen“ [5]), weshalb keine unmittelbaren Kosten zu Lasten der GKV entstehen, die an dieser Stelle angegeben werden könnten. Da die Tabletten einzeln entnommen werden und die Gabe rein stationär erfolgt, ist davon auszugehen, dass bei bedarfsgerechter Dosierung kein Verwurf erzeugt wird und ein potentiell anfallender Rest zur Geburtseinleitung bei einer anderen schwangeren Frau verwendet werden kann.

Packungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Packungen der Dinoproston-Präparate Prepidil® und Propess® sind ebenfalls reine Krankenhausprodukte. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind nicht anwendbar. Der angegebene KEP inkl. MwSt. bildet die tatsächlich anfallenden Kosten aus Sicht des Krankenhauses ab. Aus Sicht der GKV sind diese Kosten wie bei Misoprostol ebenfalls über die DRG-Fallpauschale vollständig abgegolten.

Packung Prepidil® Gel

Die Packung Prepidil® ist mit einem KEP netto von 34,51€ gelistet. Die tatsächlichen Kosten pro Packung aus Sicht des Krankenhauses belaufen sich auf 41,07€ (inkl. MwSt.). Da Prepidil® nur in einer Packungsgröße und als Einzelpackung angeboten wird, kann ein dosierungsbedingter Verwurf ausgeschlossen werden.

Packung Propess® Vaginales Freisetzungssystem

Die Packung Propess® ist mit einem KEP netto von 395,95€ gelistet. Die tatsächlichen Kosten pro Packung aus Sicht des Krankenhauses belaufen sich auf 471,18€ (inkl. MwSt.). Propess® ist nur als 5er-Packung erhältlich, wobei eine Einzelentnahme gemäß der Fachinformation vorgesehen ist [4]. Demnach fällt bei einer bedarfsgerechten Dosierung und korrekter

Handhabung ebenfalls kein Verwurf an. Ein haltbarkeitsbedingter Verwurf ist bei der reinen Anwendung im Krankenhauskontext aus Sicht von Norgine sehr unwahrscheinlich und wird daher nicht berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient ^a pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Misoprostol (Angusta [®]) Tablette	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	keine	keine	keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient ^a pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dinoproston (Prepidil®) Gel	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung	keine	keine	keine
Dinoproston (Propess®) Vaginales Freisetzungssystem	bei unreifer Zervix	keine	keine	keine
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 die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Misoprostol (Angusta®) und die Dinoproston-haltigen Arzneimittel Prepidil® und Propess® der zVT werden ausschließlich im Krankenhauskontext angewendet und sind, wie im Unterabschnitt 3.3.5 „Abrechnung stationärer Leistungen“ [5] dargestellt, bereits über die jeweilige DRG-Fallpauschale abgegolten. Sollten im Einzelfall oder im Regelfall weitere Arzneimittel (z.B. Schmerzmittel) verabreicht werden, sind diese ebenfalls durch die DRG-Fallpauschale abgedeckt. Es können keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlicher GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge sind für Misoprostol keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es fallen keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen und bei denen regelhafte Unterschiede zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Laut Fachinformation von Misoprostol und den Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient ^a pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Misoprostol (Angusta®) Tablette	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dinoproston (Prepidil®) Gel	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	keine	keine
Dinoproston (Propess®) Vaginales Freisetzungssystem		keine	keine
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.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Arzneimittelkosten pro Patient ^a pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient ^a pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient ^a pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient ^a in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Misoprostol (Angusta®) Tablette	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	keine	keine	keine	14,62€ - 116,98€
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dinoproston (Prepidil®) Gel	Schwangere Frauen mit einer Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix	keine	keine	keine	41,07€ - 123,21€
Dinoproston (Propess®) Vaginales Freisetzungssystem		keine	keine	keine	94,24€
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.					

Abrechnung stationärer Leistungen

Die tatsächlichen Kosten zu Lasten der GKV sind für alle betrachteten Arzneimittel zur Geburtseinleitung, die bei einer stationären Leistung im Krankenhaus zum Einsatz kommen, nicht differenziert zu ermitteln, da die gesamte stationäre Leistung gemäß § 17 b Abs. 1 Satz 1 KHG auf Grundlage eines pauschalierten Vergütungssystems abgerechnet wird. Dieses wurde zum 01.01.2004 mit dem deutschen Fallpauschalenkatalog (G-DRG-Fallpauschale) für alle Krankenhäuser verbindlich eingeführt. Jeder Behandlungsfall wird gemäß dem vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegebenen „Operationen- und Prozedurenschlüssel nach § 301 SGB V“ (OPS-301) sowie den gestellten Diagnosen nach dem ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten *German Modification*) verschlüsselt. Auf Grundlage der

kodierten Prozeduren und Diagnosen ordnet eine Software, die vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zertifiziert wurde, den Behandlungsfall einer eindeutigen G-DRG zu. Weder die Indikation zur Geburtseinleitung, noch die Durchführung einer medikamentösen Geburtseinleitung mit den betrachteten Arzneimitteln wird durch ICD-10-GM oder OPS-301 separat kodiert. Aus diesem Grund hat Norgine eine Analyse der häufigsten G-DRGs, die bei der Abrechnung von stationären Geburten im Krankenhaus anfallen für das Jahr 2020, durchführen lassen [5]. Da zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bereits die G-DRG Fallpauschalen für das Jahr 2021 feststehen, wurde zur bestmöglichen Abschätzung der aktuellen Kosten aus GKV-Sicht die Höhe der Fallpauschalen aus dem Jahr 2020 mit denen aus dem Jahr 2021 ersetzt.

Stationäre Entbindungen anhand des Schlüssels Z37.0 „Lebendgeborener Einling“ lassen sich in 95 % der Fälle durch eine von 7 DRGs abbilden. Am häufigsten wurde im DRG-Jahr 2020 die DRG „O60D“ ausgelöst, welche „Vaginale Entbindung ohne komplizierende Diagnose, Schwangerschaftsdauer mehr als 33 vollendete SSW“ kodiert und mit durchschnittlichen Fallkosten von 1.623€±502€ aus Sicht der GKV der kostengünstigsten DRG in dieser Aufstellung entspricht. Die kostenintensivste DRG in dieser Aufstellung ist „O01E“ mit durchschnittlichen Fallkosten von 3.146€±840€ und kodiert „Sekundäre *Sectio caesarea* mit komplizierender Diagnose, Schwangerschaftsdauer mehr als 33 vollendete SSW, ohne komplexe Diagnose“.

■ O60D ■ O60C ■ O01H ■ O01F ■ O01E ■ O01G ■ O02B ■ Rest

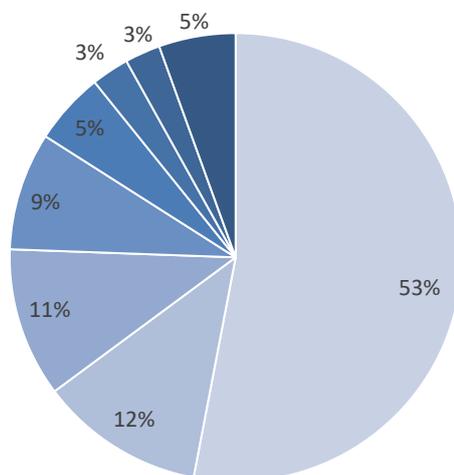


Abbildung 3-3: Anteil der häufigsten G-DRG Codes anhand des Schlüssels Z37.0 „Lebendgeborener Einling“ aus dem DRG-Jahr 2020

In der Gesamtschau der GKV-Kosten, assoziiert mit den hier analysierten, sieben häufigsten DRGs, machen Kosten für Arzneimittel nur einen Anteil von lediglich 2,2 Prozentpunkten der

Gesamtkosten aus. Es ist zu beachten, dass stationäre Entbindungen mit und ohne medikamentöse Geburtseinleitung mit der gleichen Pauschale abgerechnet werden und damit eine sachgerechte und hinreichende Vergütung auch für die medikamentöse Geburtseinleitung angenommen werden muss.

Gesetz dem Fall, dass eine stationäre Leistung nicht sachgerecht für eine DRG-Fallpauschale abgegolten ist, kann ein zusätzliches Entgelt für eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) oder eine Änderung der DRG-Fallpauschale beantragt werden. Das Prüfkriterium für die Beantragung einer Vergütung im DRG System ist die sachgerechte Vergütung (§ 1 Abs. 1 Satz 1 der NUB-Vereinbarung). Es wird vom InEK untersucht, ob die plausiblen Mehrkosten bei Erbringung der angefragten Methode / Leistung im Verhältnis zu den typischerweise bei diesen Fällen vergüteten DRGs von „relevanter Höhe“ sind. Dabei werden durch das InEK die gesamten Fallkosten und nicht lediglich die isolierten Sachkosten bzw. die isolierten Kosten eines Verfahrens betrachtet. Der Nachweis von Mehrkosten in „relevanter Höhe“ ist gegeben, wenn die neue Methode / Leistung die einfache Standardabweichung der mittleren DRG-Kosten einer DRG mindestens erreicht oder überschreitet.

Bei tatsächlichen GKV-Kosten für eine Packung Angusta® 25 µg Tabletten mit dem Wirkstoff Misoprostol von 14,62€ bis 116,98€ wären gerade einmal 2,9% bis 23,3% der Standardabweichung für die Fallpauschale der kostengünstigsten DRG „O60D“ erreicht. Da die Standardabweichung bei den anderen (kostenintensiveren) DRGs größer ist, fallen die Anteile entsprechend geringer aus und die genannten 2,9% bis 23,3% sind als Obergrenze zu verstehen. Bei der teuersten analysierten DRG „O02B“ würden die tatsächlichen GKV-Kosten daher nur 1,5% bis 12,3% der Standardabweichung der Fallpauschale betragen. Es ist somit weder eine Erhöhung der Fallpauschale noch die Gewährung eines Zusatzentgeltes zu erwarten, wodurch eine Erhöhung der tatsächlichen GKV-Kosten begründbar wäre. Die Kosten von Misoprostol (Angusta®) sind hinreichend und vollständig von den bestehenden DRG-Fallpauschalen gedeckt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteile innerhalb des Anwendungsgebiets

Misoprostol (Angusta®) wird zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix (Bishop-Score <7) eingesetzt [2]. Für die Versorgung mit Misoprostol (Angusta®) kommen grundsätzlich alle schwangeren Frauen mit einer medizinischen Indikation zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix in Frage, sofern sie keine der unten aufgeführten Kontraindikationen aufweisen.

Wenngleich im Anwendungsgebiet sowohl medikamentöse, als auch mechanische Optionen zur Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix zur Verfügung stehen, wird Misoprostol wie in Abschnitt 3.2.2 erläutert, laut Umfrageergebnissen bereits von der Mehrheit der teilnehmenden deutschen Krankenhäuser *off-label* zur Geburtseinleitung verwendet [6, 7]. Ebenso ergab eine aktuelle Umfrage unter deutschsprachigen Hebammen, dass orales Misoprostol die häufigste und bevorzugte Methode zur indizierten Geburtseinleitung bei schwangeren Frauen mit unreifer Zervix ist [6].

Mit Angusta® ist nun ein zugelassenes Misoprostol-Präparat verfügbar, weshalb angenommen werden kann, dass trotz des Importstopps für Cytotec®, der Anteil der Krankenhäuser die Misoprostol zur Geburtseinleitung nutzen mindestens konstant bleibt oder leicht ansteigt, da nun auch Krankenhäuser die bislang aufgrund der unsicheren Rechtslage auf die Anwendung von Misoprostol verzichtet haben, es fortan in der Geburtshilfe einsetzen können.

Kontraindikationen

Misoprostol (Angusta®) ist laut Fachinformation kontraindiziert [2]:

- Wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation 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 ($\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Für die Häufigkeit der Kontraindikationen liegen keine belastbaren Informationen vor. Insgesamt ist durch diese Kontraindikationen keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit von Misoprostol zu erwarten.

Therapieabbrüche

Da es sich bei der Geburtseinleitung um ein auf einen kurzen Zeitraum beschränktes Ereignis handelt, haben Therapieabbrüche im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen Einfluss auf die Dauer der Anwendung.

Patientenpräferenz

Misoprostol ist das einzige Arzneimittel zur Geburtseinleitung, das oral verwendet werden kann [1]. Die orale Applikation ist einfach und mit kürzeren Liegezeiten sowie weniger wiederholten vaginalen Untersuchungen verbunden. Dies kann die Zufriedenheit der werdenden Mutter erhöhen und zu einem positiven Geburtserlebnis beitragen. Dementsprechend wird die orale Einnahme eines geburtseinleitenden Mittels wie Misoprostol (Angusta®) von schwangeren Frauen deutlich bevorzugt [1, 8]. Mit der Zulassung von Misoprostol (Angusta®) stehen schwangere Frauen mit Indikation zur Geburtseinleitung sowie die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zudem nicht mehr vor der Entscheidung ein Arzneimittel *off-label* zu verwenden, was voraussichtlich dazu führt, dass ein höherer Anteil der betroffenen schwangeren Frauen sich zukünftig für eine Geburtseinleitung mit Misoprostol (Angusta®) entscheiden wird.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Bei Misoprostol (Angusta®) handelt es sich um ein reines Krankenhausprodukt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine quantitative Abschätzung des Versorgungsanteils von Misoprostol (Angusta®) zum jetzigen Zeitpunkt ist anhand der oben genannten Angaben nicht möglich. Es sind jedoch keine Änderungen der in Abschnitt 3.2.4 angegebenen Zielpopulation zu erwarten. Eine Änderung der in Abschnitt 3.2.5 angegebenen Jahrestherapiekosten pro schwangere Frau mit Indikation zur Geburtseinleitung ist ebenfalls nicht abschätzbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch von Misoprostol (Angusta®) und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den gegenwärtig gültigen Fachinformation [2-4].

Angaben zu den Kosten und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten für das zu bewertende Arzneimittel Misoprostol (Angusta®) und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind der Lauer-Taxe bzw. den gültigen Fassungen von §130 SGB V und §130a SGB V zum Stand 01.08.2021 entnommen.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde die Fachinformation herangezogen und diese vor dem Hintergrund der exklusiven Anwendung im Krankenhauskontext bewertet. Hierzu wurden die Abrechnungsmöglichkeiten der Geburtseinleitung im Krankenhaus von einem externen Abrechnungsexperten analysiert [5].

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Angaben zu Versorgungsanteilen, Kontraindikationen und Patientenpräferenz wurden der Fachinformation von Misoprostol (Angusta®) sowie den aktuellen Leitlinien im Anwendungsgebiet entnommen [1, 2] und durch Fachliteratur ergänzt.

Eine systematische Literaturrecherche für Abschnitt 3.3 wurde nicht durchgeführt.

Alle verwendeten Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. 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>.
2. Norgine B. V. (2020): Angusta 25 Mikrogramm Tabletten; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Pfizer Pharma GmbH (1990): PREPIDIL® Gel; Fachinformation. Stand: 05/2021 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Ferring Arzneimittel GmbH (2001): PROPESS® 10 mg vaginales Freisetzungssystem; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. v. Depka N (2021): Gutachten zur Abbildung von Medikamenten zur Geburtseinleitung im DRG-System 2021. Vertraulich.
6. 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;
7. Voigt F, Goecke TW, Najjari L, Pecks U, Maass N, Rath W (2015): Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology; 187:85-9.
8. 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.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der aktuell gültigen Fachinformation mit Stand Juni 2021 von Augusta® entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema für Augusta® 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 Augusta® 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 Augusta® 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 Augusta® 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 Krankeneinrichtung 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 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht
- Wenn die Geburt begonnen hat
- Bei Verdacht oder Nachweis von fötalen Beeinträchtigungen vor der Geburtseinleitung (z. B. nicht bestandener Non-Stress-Test oder Stress-Test, Verfärbung des Fruchtwassers durch Mekonium oder Diagnose oder Anamnese eines beunruhigenden fötalen Zustandes)
- Wenn Wehen auslösende Arzneimittel und/oder andere Wehen induzierende Substanzen gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation)
- Bei Verdacht auf oder Nachweis für eine Uterusnarbe aus früheren Uterus- oder Zervixoperationen, wie z. B. Kaiserschnitt
- Wenn eine Uterusanomalie (z. B. Uterus *bicornis*) vorliegt, die eine vaginale Entbindung nicht möglich macht
- Wenn nach der 24. Schwangerschaftswoche eine Placenta praevia oder eine ungeklärte Vaginalblutung auftritt
- Wenn eine fötale Lageanomalie auftritt, die eine vaginale Entbindung kontraindiziert
- Bei schwangeren Frauen mit Nierenversagen (GFR <15 ml/min/1,73 m²).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Angusta® sollte nur durch ausgebildetes medizinisches Fachpersonal in einer Krankeneinrichtung 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 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 4.6 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.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der Tabelle weiter unten aufgelistet sind, wurden in 41 Studien berichtet, in denen eine Gesamtzahl von 3.152 Frauen eine Exposition von oral verabreichtem Misoprostol in Dosen von 20-25 Mikrogramm alle 2 Stunden oder 50 Mikrogramm alle 4 Stunden hatten. Zusätzlich werden auch Nebenwirkungen angeführt, die während eines *Compassionate Use* Programms berichtet wurden, in der etwa 29.000 Frauen mit Angusta® zur Geburtseinleitung behandelt wurden.

Tabelle 3-17: Nebenwirkungen Misoprostol (Angusta®) aus der Fachinformation

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) ¹⁾
Erkrankungen des Nervensystems				Schwindel Neonatale Krampfanfälle*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Neonatale Asphyxie* Neonatale Zyanose*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mit 50 Mikrogramm, 4-stündlich: Nausea ²⁾ Erbrechen ³⁾	Diarrhoe Mit 25 Mikrogramm, 2-stündlich: Nausea ²⁾ Erbrechen ³⁾		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Juckender Ausschlag
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Verfärbung des Fruchtwassers durch Mekonium- Mit 25 Mikrogramm, 2-stündlich: Postpartum Hämorrhagien ⁵⁾	Uterus-Hyperstimulation ⁴⁾ Mit 50 Mikrogramm, 4-stündlich: Postpartum Hämorrhagien ⁵⁾		Fötale Azidose* Vorzeitige Placenta-Ablösung Uterusruptur
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schüttelfrost Pyrexie		

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) ¹⁾
Untersuchungen		Mit 50 Mikrogramm, 4- stündlich: Apgar-Score niedrig* ⁶⁾ Fötale Herzfrequenz anormal* ⁷⁾	Mit 25 Mikrogramm, 2- stündlich: Apgar-Score niedrig* ⁶⁾ Fötale Herzfrequenz anormal * ⁷⁾	
<p>* Neonatale Nebenwirkungen</p> <p>1) Nebenwirkungen, die aus dem Compassionate Use Programm berichtet wurden, eingeschlossen Geburtenkliniken in Dänemark, Norwegen und Finnland, in denen etwa 29.000 Frauen zur Einleitung der Geburt Angusta[®] erhielten.</p> <p>2) Nausea war häufig mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und sehr häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden.</p> <p>3) Erbrechen war häufig mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und sehr häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden.</p> <p>4) Uterus-Hyperstimulation wurde sowohl mit als auch ohne Änderungen der fötalen Herzfrequenz berichtet.</p> <p>5) Postpartum Hämorrhagien waren sehr häufig mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden.</p> <p>6) Ein niedriger Apgar-Score trat gelegentlich mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden auf.</p> <p>7) Eine abnorme fötale Herzfrequenz wurde in Verbindung mit einer Uterus-Hyperstimulation berichtet.</p> <p>Eine Uterus-Hyperstimulation mit Änderungen der fötalen Herzfrequenz trat gelegentlich mit 25 Mikrogramm alle 2 Stunden und häufig mit 50 Mikrogramm alle 4 Stunden auf.</p>				

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

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.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Art und Inhalt des Behältnisses

Angusta[®] Tabletten sind als Packung von doppelschichtigen Aluminiumfolien-Blisterverpackungen verfügbar, die 8 Tabletten enthalten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Abweichende Anforderungen für schwangere Frauen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen nicht.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zulassung von Angusta[®] in Deutschland erfolgte als *repeat-use procedure* (RUP) im Rahmen eines Verfahrens gegenseitiger Anerkennung (MRP - *mutual recognition procedure*) mit Dänemark als Referenzstaat (RMS – *reference member state*) nach § 25b AMG und Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG. Für Angusta[®] liegt kein Annex IIB des *European Assessment Reports* (EPAR) vor. Die folgenden Angaben sind dem Anhang II des *Public Assessment Report* (PAR) zu Misoprostol (Angusta[®]) entnommen, der eine Ergänzung des ursprünglichen PAR ist [2].

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. Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Es wurden keine weiteren Risiko-minimierenden Aktivitäten nach Artikel 21a oder 22 der Richtlinie 2001/83/EG für nötig befunden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Abweichende Anforderungen für schwangere Frauen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen nicht.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risiko-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-18: Informationen zum Risiko-Management Plan für Misoprostol (Angusta®)

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Identifizierte Risiken		
Uterine Hyperstimulation	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 und 4.9	Keine
Änderungen der fetalen Herzfrequenz in Folge uteriner Hyperstimulation	Packungsbeilage Abschnitte 2, 3 und 4	
Asphyxie in Folge uteriner Hyperstimulation		
Uterusruptur	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 3 und 4	
Potentielle Risiken		
Unbeabsichtigte Überdosierung durch die schwangere Frau	Kleine Packungsgröße, begrenzt auf 8 Tabletten mit je 25 µg Misoprostol.	Keine

Fehlende Informationen		
Keine	-	-
Quelle: <i>Public Assessment Report</i> (PAR) für Misoprostol (Angusta®) [3]		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Abweichende Anforderungen für schwangere Frauen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen nicht.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Abweichende Anforderungen für schwangere Frauen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen nicht.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 wurden der aktuellen Fachinformation von Angusta® (Stand: Juni 2021) [1] und dem PAR [2, 3] entnommen.

Alle verwendeten Quellen sind in Abschnitt 3.4.7 referenziert.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Norgine B. V. (2020): Angusta 25 Mikrogramm Tabletten; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2. Heads of Medicines Agencies (HMA) (2020): Public Assessment Report, Update, Angusta (Misoprostol), DK/H/2584/001/E/002. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2584_001_PAR_2of2.pdf.
3. Heads of Medicines Agencies (HMA) (2017): Public Assessment Report, Scientific discussion, Angusta (Misoprostol), DK/H/2584/001/DC. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2584_001_PAR_1of2.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Augusta[®] ist Juni 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Aus der Fachinformation und der darin enthaltenen Definition des Anwendungsgebiets ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Verwendet wurde die aktuelle Version des EBM-Katalogs mit Stand 3. Quartal 2021 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Norgine B. V. (2020): Angusta 25 Mikrogramm Tabletten; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 3. Quartal 2021. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt - Stand 3. Quartal 2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf).