

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Natriumthiosulfat (Vorbeugung von Ototoxizität durch
Cisplatin-Chemotherapie, solide Tumoren, 1 Monat bis
< 18 Jahre)

Vom 17. Juli 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Juni 2025 (BAnz AT 31.07.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Natriumthiosulfat

Beschluss vom: 17. Juli 2025

In Kraft getreten am: 17. Juli 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2023):

Pedmarqsi ist angezeigt für die Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Juli 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat gegenüber beobachtendem Abwarten:

- a) Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisiertem, nicht metastasierten Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten anderen soliden Tumoren als einem Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

- a) Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisiertem, nicht metastasierten Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil in dem Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied bei schweren UE. Es liegen keine bewertbaren Daten für SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-15)

Studie SIOPEL 6:

- Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, unverblindete Phase-III-Studie
- Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Standardrisiko-Hepatoblastom
- Natriumthiosulfat + Cisplatin **vs.** Cisplatin²

Mortalität

Endpunkt	Natriumthiosulfat		Keine Gabe von Natriumthiosulfat ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamtüberleben					
	57	n. e. 2 (3,5)	52	n. e. 4 (7,7)	0,44 [0,08; 2,41] 0,332 ^d

Morbidität

Endpunkt	Natriumthiosulfat		Keine Gabe von Natriumthiosulfat ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^f
Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)					
Responder-Imputation ^g	57	20 (35,1)	52	35 (67,3)	0,52 [0,36; 0,76] < 0,001 ^h
Non-Responder-Imputation ⁱ	57	18 (31,6)	52	29 (55,8)	0,60 [0,39; 0,93] 0,020
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
	keine geeigneten Daten				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben
--

² In der Studie SIOPEL 6 wird Cisplatin als Teil der Studienmedikation beschrieben. In Bezug auf die Fragestellung der Nutzenbewertung ist Cisplatin jedoch nicht Teil der Intervention bzw. Kontrolle

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	53	51 (96,2)	56	49 (87,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	keine geeigneten Daten				
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	53	35 (66,0)	56	34 (60,7)	1,09 [0,82; 1,45] 0,564
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	keine geeigneten Daten				
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erbrechen (PT, UE)	53	45 (84,9)	56	30 (53,6)	1,58 [1,21; 2,07] < 0,001
Übelkeit (PT, UE)	53	21 (39,6)	56	17 (30,4)	1,31 [0,78; 2,19] 0,310
Hypokaliämie (PT, schwere UE ^k)	53	5 (9,4)	56	0 (0,0)	– ^L 0,021
Hypophosphatämie (PT, schwere UE ^k)	53	5 (9,4)	56	0 (0,0)	– ^L 0,021

^a. Die in der Studie SIOPEL 6 durchgeführten Untersuchungen im Kontroll-Arm werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.

^b. HR und KI: Cox-Proportional Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; nicht stratifiziert

^c. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^d. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und Studienbericht; dargestellt ist der p-Wert aus dem Studienbericht

^e. Endpunkt Hörverlust: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.

^f. Endpunkt Hörverlust: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Ländergruppen (Kategorisierung unklar), Alter (< 15 vs. > 15 Monate) und PRETEXT-Klassifikation (I und II vs. III); Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: KI: Methode nach Wald; p-Wert: Pearsons Chi²-Test, unstratifiziert

^g. Patientinnen und Patienten ohne Hördaten (n = 2 [3,5 %] vs. n = 6 [11,5 %]) wurden als Hörverlust-Responder betrachtet

^h. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und Studienbericht; dargestellt sind die Angaben aus dem Studienbericht

ⁱ. Patientinnen und Patienten ohne Hördaten (n = 2 [3,5 %] vs. n = 6 [11,5 %]) wurden als Hörverlust-Non-Responder betrachtet

^k. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

↳ keine Darstellung von RR und KI, da nicht informativ

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

- b) Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten anderen soliden Tumoren als einem Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

- a) Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisiertem, nicht metastasierten Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

circa 18 bis 23 Patientinnen und Patienten

- b) Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten anderen soliden Tumoren als einem Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

circa 20 bis 205 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Pedmarqsi (Wirkstoff: Natriumthiosulfat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juli 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/pedmarqsi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Natriumthiosulfat soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität, erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Natriumthiosulfat darf nur nach Cisplatin-Infusionen mit einer Dauer von bis zu 6 Stunden angewendet werden. Natriumthiosulfat darf nicht angewendet werden, wenn

- die Cisplatin-Infusion länger als 6 Stunden dauert oder
- innerhalb der nächsten 6 Stunden eine weitere Cisplatin-Infusion geplant ist.

4. Therapiekosten

Therapiekosten:

Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

Die dargestellten Kosten beziehen sich auf einen einzelnen Cisplatin-Chemotherapiezyklus.

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Chemotherapiezyklus / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Natriumthiosulfat	12 534,27 € - 37 602,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. Juni 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Natriumthiosulfat handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt 0 Prozent (0,0 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Juli 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken