

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Natriumthiosulfat (Pedmarqsi) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten.....	14
2.5	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.....	17
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V.....	20
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf.....	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2024 beschlossen, gemäß § 35a Absatz 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Absatz 1 VerfO eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Natriumthiosulfat zur Vorbeugung von Ototoxizität durch Cisplatin-Chemotherapie zu veranlassen.

Das Arzneimittel Pedmarqsi mit dem Wirkstoff Natriumthiosulfat wurde am 1. Februar 2025 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Natriumthiosulfat ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht

in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 30. Januar 2025 beim G-BA eingereicht. Am 1. Februar 2025 startete das Bewertungsverfahren.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Natriumthiosulfat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Natriumthiosulfat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Natriumthiosulfat (Pedmarqsi) gemäß Fachinformation

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 17.07.2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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 für Natriumthiosulfat:

- Beobachtendes Abwarten

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben dem Wirkstoff Natriumthiosulfat sind derzeit keine Arzneimittel zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder zu nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegen keine schriftlichen Äußerungen vor.

Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für die Vorbeugung von Cisplatin-Chemotherapie induzierter Ototoxizität ist insgesamt limitiert und es wurden weder Cochrane Reviews noch systematische Reviews identifiziert.

Aus den zugrunde liegenden Leitlinien gehen, mit Ausnahme von Natriumthiosulfat, keine Empfehlungen zu (medikamentösen) Therapieoptionen für die Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität hervor^{2,3}.

Im Detail werden eine Behandlung mit Amifostin und Diethyldithiocarbamat sowie eine Anpassung der Cisplatin-Infusionsdauer oder eine intratympanale Mittelohrtherapie explizit nicht empfohlen². Es wird ferner darauf hingewiesen, dass Routineuntersuchungen auf Tinnitus und regelmäßige Audiogramme durchgeführt werden sollen, um Hörverluste im Zusammenhang mit einer platinhaltigen Chemotherapie zu überwachen³. Der in den Leitlinien als Therapieoption benannte Wirkstoff Natriumthiosulfat scheidet wiederum als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Vor dem Hintergrund von fehlenden Empfehlungen der Leitlinien zu (medikamentösen) Behandlungsoptionen für die Vorbeugung von Cisplatin-Chemotherapie induzierter Ototoxizität wird in der Gesamtbetrachtung als zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

² Freyer DR et al. Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(2):141-150.

³ NCCN. Adolescent and young adult (AYA) oncology, version 2.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 04.02.2025]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aya.pdf.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Natriumthiosulfat wie folgt bewertet:

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

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.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der zwei klinischen Studien ACCL0431 und SIOPEL 6 vor:

Studie ACCL0431

Bei der Studie ACCL043 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat. In die tumorübergreifende Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 und ≤ 18 Jahren mit lokal begrenzten oder metastasierten Tumoren, die eine Cisplatin-Behandlung erhielten, eingeschlossen. Diese wiesen unter anderem folgende Tumoren auf: neu diagnostizierter, histologisch bestätigter Keimzelltumor, Hepatoblastom, Medulloblastom, Neuroblastom, Osteosarkom.

Insgesamt wurden 61 Patientinnen und Patienten randomisiert der Behandlung mit Natriumthiosulfat + Cisplatin und 64 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Cisplatin zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger kranialer Bestrahlung (ja/nein) und für Patientinnen und Patienten ohne vorherige kraniale Bestrahlung zusätzlich nach Alter (< 5 / ≥ 5 Jahre) und Dauer der geplanten Cisplatin-Infusion (< 2 / ≥ 2 Stunden).

Die Studie wurde von 2008 bis 2019 in 38 Studienzentren in Kanada und den USA durchgeführt.

Die Gabe von Natriumthiosulfat erfolgte abweichend von der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten erhielten in der Studie ACC0431 eine Dosierung von $10,2 \text{ g/m}^2$ Körperoberfläche (KOF) oder 341 mg/kg Körpergewicht. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach KOF bzw. nach Körpergewicht dosiert behandelt wurden, liegen nicht vor. Da gemäß Zulassungsunterlagen nur 6 Patientinnen und Patienten (4,8 %) ein Körpergewicht von $\leq 10 \text{ kg}$ aufwiesen, wird davon ausgegangen, dass in der Studie nur wenige junge Kinder bzw. Kinder mit einer geringen Körpergröße eingeschlossen waren und entsprechend nach Körpergewicht dosiert wurden. Daher wird insgesamt davon ausgegangen, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten mit $10,2 \text{ g/m}^2$

KOF Natriumthiosulfat dosiert wurde, was einer 20,3 % niedrigeren Dosierung als in der Fachinformation vorgeschrieben (> 10 kg Körpergewicht mit $12,8$ g/m² KOF), entspricht.

Zur Erfassung von Hörschädigungen wurden in der Studie ACCL0431 Audiogramme zu definierten Zeitpunkten durchgeführt. Dabei wurden die Werte aus der Baseline-Untersuchung mit denen der Follow-up-Untersuchung vier Wochen nach Behandlungsende verglichen.

Primärer Endpunkt der Studie war der Hörverlust gemäß American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)-Kriterien. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen. Die Datenschnitte erfolgten in den Jahren 2015 und 2019, sowie zu einem zusätzlichen unklaren Zeitpunkt zwischen diesen beiden Jahren.

Limitationen der Studie ACCL0431

Die Studienpopulation umfasst einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung (34,4 % im Interventionsarm vs. 40,6 % im Vergleichsarm). Natriumthiosulfat ist jedoch nur zugelassen für Patientinnen und Patienten mit lokalisierter, nicht metastasierter Erkrankung. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Studie ACCL0431 lassen daher keine bewertungsrelevanten Aussagen zu, da ein wesentlicher Teil der Patientinnen und Patienten der Studie ACCL0431 nicht die für die Nutzenbewertung relevante Population von Patientinnen und Patienten mit lokalisierter, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.

Im Ergebnis ist die Studie ACCL0431 aus diesem Grund nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat geeignet.

Studie SIOPEL 6

Bei der Studie SIOPEL 6 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von > 1 Monat und ≤ 18 Jahren mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Hepatoblastom, die eine Cisplatin-Behandlung erhielten.

Insgesamt wurden 61 Patientinnen und Patienten randomisiert der Behandlung mit Natriumthiosulfat + Cisplatin und 53 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Cisplatin zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land (Kategorisierung unklar), Alter (< 15 / > 15 Monate) und PRETEXT-Klassifikation (I und II / III). Die Studie wurde von 2007 bis 2018 in 52 Studienzentren in Australien, Neuseeland, Europa und den USA durchgeführt.

Die Gabe von Natriumthiosulfat erfolgte entsprechend der Fachinformation. Zur Erfassung von Hörschädigungen wurden in der Studie SIOPEL 6 Audiogramme zu definierten Zeitpunkten durchgeführt, u.a. nach jedem zweiten Cisplatin-Zyklus und zum Ende der Behandlung. Insgesamt werden die in der Studie SIOPEL 6 durchgeführten Untersuchungen zur Erkennung von Hörschäden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Primärer Endpunkt der Studie war der Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen. Für die im Dossier dargestellten Auswertungen liegen keine Angaben zum Anlass des Datenschnitts vor. Auf Grundlage der vorliegenden Informationen ist jedoch davon auszugehen, dass es sich bei den vorliegenden Analysen um die finale Analyse nach 5-Jahren Follow-up handelt. Dieser Datenschnitt wird der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie SIOPEL 6 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)

Für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Hepatoblastom ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich und das Ziel der Behandlung. Die Patientinnen und Patienten werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der Studie SIOPEL 6 war das EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Progression
- Rezidiv
- Sekundärmalignom
- Tod

In der Studie traten 11 EFS-Ereignisse im Interventions- und 11 EFS-Ereignisse in Kontrollarm auf. Angaben zu den für den Endpunkt qualifizierenden Ereignissen mit entsprechender Aufteilung der Teilkomponenten liegen nicht vor. Ferner bildet die Teilkomponente Progression das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der vorliegenden Operationalisierung nicht zwangsläufig ab. Insgesamt ist somit nicht sichergestellt, dass der Endpunkt EFS das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbildet. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)

Der primäre Endpunkt der Studie SIOPEL 6 war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hörverlust - definiert als BROCK-Grad ≥ 1 (gemessen mittels Reintonaudiometrie [Pure-Tone Audiometry, PTA]), wobei die Hörschwelle zu Baseline (vor Behandlungsstart) und nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren, je nachdem, was später eintritt, erhoben werden sollte.

Die für die Nutzenbewertung vorgelegten Ergebnisse zum Hörverlust basieren auf Einmalmessungen, die 6 bis 12 Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat) erfolgten.

Gemäß Forderungen der Zulassungsbehörde im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden Auswertungen für den primären Endpunkt präspezifiziert, die auch die Patientinnen und Patienten umfassten, für die keine auswertbaren audiometrischen Erhebungen vorliegen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bezogen auf die ITT-Population lag bei $n = 2$ (3,5 %) für Natriumthiosulfat und $n = 6$ (11,5 %) in der Kontrollgruppe. Welche Ersetzungsstrategie für die primäre Analyse verwendet werden sollte wurde von der

Zulassungsbehörde nicht definiert. In seinen Sensitivitätsanalysen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die ITT-Population 2 Analysen präspezifiziert und im Dossier dargestellt (Imputation der fehlende Werte als Hörverlust-Responder; Imputation der fehlende Werte als Hörverlust-Non-Responder). Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus weitere Sensitivitätsanalysen eingereicht, welche das Gesamtbild jedoch unverändert lassen, da in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen wird, dass das Ergebnis für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1) bei Vorliegen von auswertbaren audiometrischen Erhebungen für alle Patientinnen und Patienten zwischen den beiden im Dossier dargestellt Analysen (Imputation als Hörverlust-Responder bzw. Hörverlust-Non-Responder) gelegen hätte.

Für die vorliegende Bewertung werden daher die Analysen „Imputation als Hörverlust-Responder“ und „Hörverlust-Non-Responder“ für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Es zeigt sich für die Imputation als Hörverlust-Responder ein deutlicher Vorteil und für die Imputation als Non-Responder ein moderater Vorteil für Natriumthiosulfat.

Lebensqualität

In der Studie SIOPEL 6 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Patientinnen und Patienten waren zum Studieneinschluss im Median 13 Monate alt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Im Interventionsarm traten bei 96,2 % und im Kontrollarm bei 87,5 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Zusammenfassend liegen für die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie SIOPEL 6 keine geeigneten Daten vor. So wurden zum einen UE als SUE erfasst, die potenziell gar keine SUE gemäß gängiger SUE Definition sind (unerwartete UE vom Grad 3 und 4). Zum anderen wurden erwartbare UE definiert, die per se nicht als SUE dokumentiert werden sollten, obwohl sie potenziell ein SUE gemäß gängiger SUE-Definition sein könnten (beispielsweise erwartbare Toxizitäten, die mit einer Hospitalisierung einhergehen). Darüber hinaus wurde das UE vorübergehende Hybernatriämie (Grad 3 oder 4) nur im Vergleichsarm nicht aber im Interventionsarm als SUE erfasst.

Abbruch wegen UE

In der Studie SIOPEL 6 wurden Abbrüche wegen UE nur für SUE dokumentiert. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen somit keine geeigneten Daten vor. Insgesamt wurde in der Studie SIOPEL 6 nur ein Abbruch (wegen Überempfindlichkeit [PT]) im Interventionsarm dokumentiert. Darüber hinaus ist unklar, ob Abbrüche wegen UE nur den Abbruch von Natriumthiosulfat umfassen und somit nur im Interventionsarm dokumentiert wurden.

Schwere UE

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Erbrechen (UE) sowie Hypokaliämie und Hypophosphatämie (jeweils schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Natriumthiosulfat.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen liegen für die SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine geeigneten Daten vor. Bei den schweren UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat 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 wurden die Studien ACCL0431 und SIOPEL 6 vorgelegt.

Die Studienpopulation der SIOPEL 6 umfasst Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Hepatoblastom. Die Studie ACCL0431 umfasst unter anderem Patientinnen und Patienten mit Keimzelltumor, Hepatoblastom, Medulloblastom, Neuroblastom und Osteosarkom.

Die Studie ACCL0431 ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da ein wesentlicher Teil der Patientinnen und Patienten nicht die relevante Population von Patientinnen und Patienten mit lokalisierter, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.

Vor diesem Hintergrund wurde vom G-BA eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit lokalisiertem, nicht metastasierten Hepatoblastom und Patientinnen und Patienten mit lokalisierten, nicht metastasierten anderen soliden Tumoren als einem Hepatoblastom vorgenommen.

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

Es liegen Ergebnisse aus der Studie SIOPEL 6 von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1 ; erhoben mittels BROCK-Skala) vor. Um dem Anteil fehlender Werte in der Auswertung zu begegnen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer verschiedene Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Die Imputation der fehlende Werte als Hörverlust-Responder und die Imputation der fehlende Werte als Hörverlust-Non-Responder werden für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Es zeigt sich für beide Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Natriumthiosulfat im Vergleich zum Kontrollarm. Für die Imputation als Hörverlust-Responder liegt ein deutlicher Vorteil und für die Imputation als Non-Responder ein moderater Vorteil für Natriumthiosulfat vor. Hinsichtlich der

Ergebnisse für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1) ist zu berücksichtigen, dass für die Beurteilung des Hörverlusts auf Basis der BROCK-Skala jeweils nur Einmalmessungen durchgeführt wurden. Ferner liegen keine Daten zur sprachlichen Entwicklung der betroffenen Kinder vor. Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht dessen, dass sich die Ergebnisse der zugrunde liegenden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes unterscheiden, lässt sich das Ausmaß des Vorteils insgesamt nicht sicher quantifizieren.

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS) liegen keine geeigneten Daten vor.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SIOPEL 6 nicht erhoben.

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Natriumthiosulfat. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein Vorteil bei dem Endpunkt Hörverlust, der sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.

Im Ergebnis wird für Natriumthiosulfat zur Behandlung von 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 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

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 hoher Anteil der Patientinnen und Patienten der Studie ACCL0431 weist eine metastasierte Erkrankung auf (34,4 % im Interventionsarm vs. 40,6 % im Vergleichsarm). Natriumthiosulfat ist jedoch nur zugelassen für Patientinnen und Patienten mit lokalisierter, nicht metastasierter Erkrankung. Die Studie ACCL0431 ist daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat geeignet.

Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren als einem Hepatoblastom liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie SIOPEL 6. In der Studie wurde die Gabe von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1) ergibt sich ein Verzerrungspotential aufgrund eines potenziell relevanten Unterschieds im Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen.

Während für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig bewertet wird, ist eine Einschätzung für die SUE und Abbruch wegen UE aufgrund der fehlenden bewertbaren Daten nicht möglich.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird daher ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Pedmarqsi“ mit dem Wirkstoff Natriumthiosulfat.

Pedmarqsi wurde als PUMA – Arzneimittel 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 zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt

Der pharmazeutische Unternehmer legt die randomisierten kontrollierten Studien SIOPEL 6 und ACCL0431 vor, in denen Natriumthiosulfat + Cisplatin mit Cisplatin verglichen wurden.

Die Studienpopulation der SIOPEL 6 umfasst Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Hepatoblastom. Die Studienpopulation der Studie ACCL0431 umfasst unter anderem Patientinnen und Patienten mit Keimzelltumor, Hepatoblastom, Medulloblastom, Neuroblastom und Osteosarkom.

Die Studie ACCL0431 ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Vom G-BA wurde daher eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit lokalisiertem, nicht metastasierten Hepatoblastom und Patientinnen und Patienten mit lokalisierten, nicht metastasierten anderen soliden Tumoren als einem Hepatoblastom vorgenommen:

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

und

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

Zu a)

Beim Gesamtüberleben zeigte sich kein Vorteil für die Gabe von Natriumthiosulfat.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1 ; erhoben mittels BROCK-Skala) für zwei Sensitivitätsanalysen vor. Für die Imputation als Hörverlust-Responder liegt ein deutlicher Vorteil und für die Imputation als Non-Responder ein moderater Vorteil für Natriumthiosulfat vor. Hinsichtlich der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass für die Beurteilung des Hörverlusts auf Basis der BROCK-Skala jeweils

nur Einmalmessungen durchgeführt wurden. Ferner liegen keine Daten zur sprachlichen Entwicklung der betroffenen Kinder vor. Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht dessen, dass sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinsichtlich des Ausmaßes des jeweiligen Effektes unterscheiden, lässt sich das Ausmaß des Vorteils insgesamt nicht sicher quantifizieren.

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS) liegen keine geeigneten Daten vor. Weiterhin wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Für die SUE und Therapieabbrüche wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Natriumthiosulfat. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Natriumthiosulfat gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Zu b)

Die Studie ACCL0431 ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da ein wesentlicher Teil der Patientinnen und Patienten nicht die für die Nutzenbewertung relevante Population von Patientinnen und Patienten mit lokalisierter, nicht metastasierter Erkrankung abbildet. Es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten schrittweise aus den Inzidenzen der Zielpopulationen im Anwendungsgebiet pro Tumorentität ermittelt und daraus die Gesamtanzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation abgeleitet. Für die vorliegende Bewertung wird aus den Zwischenergebnissen pro Tumorentität die Gesamtanzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, einerseits nur für das Hepatoblastom und andererseits für andere solide Tumoren als das Hepatoblastom, hergeleitet.

Für Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom wird vom pharmazeutischen Unternehmer eine Anzahl von 21 bis 26 Patientinnen und Patienten (vor Veranschlagung eines GKV-Anteils) ermittelt. Bei einem Anteil von 87,90 % Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung ergibt dies 18 bis 23 Patientinnen und Patienten.

Für Patientinnen und Patienten anderen soliden Tumoren als einem Hepatoblastom stellt dementsprechend die Differenz zwischen dieser Spanne und derjenigen der gesamten vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen GKV-Zielpopulation (38 bis 228 Patientinnen und Patienten) die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren dar (20 bis 205 Patientinnen und Patienten).

Insgesamt sind diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind zum einen die ausschließliche Berücksichtigung neu diagnostizierter Patientinnen und Patienten und die fehlende Berücksichtigung potenziell relevanter Tumordiagnosen. Zum anderen liegt eine Überschätzung vor, da nicht die geeigneteren, relevanten altersspezifischen Inzidenzraten zugrunde gelegt werden. Überdies verbleiben

Unsicherheiten, da valide Daten zu den Anteilswerten der lokalisierten, nicht metastasierten Tumoren und zur Behandlung mit einer Cisplatin-Chemotherapie fehlen.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2025).

Behandlungsdauer:

Die Behandlungsdauer mit Natriumthiosulfat (Pedmarsqi) ist gemäß der Fachinformation abhängig von der Anzahl der durchgeführten Cisplatin-Chemotherapiezyklen. Die Anzahl der durchgeführten Cisplatin-Chemotherapiezyklen hängt insbesondere vom konkret zugrunde liegenden cisplatinhaltigen Chemotherapieprotokoll ab und ist somit patientenindividuell unterschiedlich. Die folgende Herleitung bezieht sich auf die Anwendung von Natriumthiosulfat (Pedmarqsi) für einen einzelnen Cisplatin-Chemotherapiezyklus.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Natriumthiosulfat	Einmalige Anwendung 6 h nach	patientenindividuell unterschiedlich	1 ^a	1 ^a

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	Beendigung der jeweiligen Cisplatin-Infusion			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
– beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

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

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht eines unter 1-jährigen Kindes liegt demnach bei 7,6 kg bei einer Durchschnittsgröße von 0,67 m. Das Durchschnittsgewicht einer 17-jährigen Person bei 67,0 kg und einer Durchschnittsgröße von 1,74 m. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 0,36 m² für Kinder im Alter von unter einem Jahr und 1,81 m² für 17-Jährige (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Chemotherapiezyklus	Durchschnittsverbrauch pro Chemotherapiezyklus nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Natriumthio-sulfat	80 ml/m ² = 28,8 ml - 160 ml/m ² = 289,6 ml	28,8 ml - 289,6 ml	1 x 100 ml - 3 x 100 ml	1	1 x 100 ml - 3 x 100 ml

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Chemo- therapiezy- klus	Durchschnitts- verbrauch pro Chemothe- rapiezyklus nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
– beobachtendes Abwarten					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Natriumthiosulfat (Pedmarsqi) ist gemäß der Fachinformation nur zur Anwendung im Krankenhaus unter fachärztlicher Aufsicht bestimmt. Natriumthiosulfat (Pedmarsqi) ist in der Lauer-Taxe nur als Klinikpackung gelistet. Demnach unterliegt Natriumthiosulfat (Pedmarsqi) nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwert- steuer (19 %)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Natriumthiosulfat 80 mg/ml	1x100 ml INF	10.533,00 €	2 001,27 €	12 534,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			
Abkürzungen: INF = Infusionslösung in Durchstechflasche				

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines

bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines

Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

Referenzen:

Fachinformation zu Natriumthiosulfat (Pedmarqsi); Pedmarqsi 80 mg/ml Infusionslösung; Stand: Mai 2025

2.6 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.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. März 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. Januar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Natriumthiosulfat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Januar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Natriumthiosulfat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. April 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juni 2025 2. Juni 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Juli 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken