



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Beschluss	23
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	32
B.	Bewertungsverfahren	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1	Stellungnahme Norgine GmbH	42
5.2	Stellungnahme Prof. am Zehnhoff-Dinnesen, Universität Münster	80
5.3	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. V. (BPI)	88
5.4	Stellungnahme Prof. Dr. Irene Schmid, LMU München	97
5.5	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	109

5.6	Stellungnahme Dr. Urs Mücke; MH Hannover.....	128
5.7	Stellungnahme Prof. Stefan Rutkowski, UKE Hamburg-Eppendorf; Prof. Thorsten Langer, UKSH Lübeck	135
5.8	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	13
5.9	Stellungnahme Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie GPOH.....	18
D.	Anlagen	22
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	22
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 vorgetragenen 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

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

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

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 Nutzen-bewertung 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 empfohlen⁷. Es wird ferner darauf hingewiesen, dass Routineuntersuchungen auf Tinnitus und regelmäßige Audiogramme durchgeführt werden sollen, um Hörverluste im Zusammenhang mit einer platinhaltigen Chemotherapie zu überwachen⁸. 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.

2.1.3 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.

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.

- 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 ($> 10 \text{ kg}$ Körpergewicht mit $12,8 \text{ g/m}^2$ 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 Hypernatriämie (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 lokalisierten, nicht metastasierten 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 Endpunkt kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

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

In der Endpunkt kategorie 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 lokalisierte,

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 Endpunkt категорie 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 lokalisierte, 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 cisplathaltigen 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 Beendigung der jeweiligen Cisplatin-Infusion	patientenindividuell unterschiedlich	1 ^a	1 ^a
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/ Chemo-therapiezyklus	Durchschnittsverbrauch pro Chemo-therapiezyklus nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Natriumthiosulfat	120 ml/m ² = 43,2 ml -	43,2 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/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Chemo-therapiezyklus	Durchschnittsverbrauch pro Chemotherapiezyklus nach Wirkstärke
	160 ml/m ² = 289,6 ml				
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	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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. regelmäßige 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 dagegen, 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

5. Beschluss



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
BArz AT 25.08.2025 B3

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:

- c) 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.

- d) 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

Endpunkt категорie	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>	
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 (%)	
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

Nebenwirkungen

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

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
<p>^a: Die in der Studie SIOPEL 6 durchgeführten Untersuchungen im Kontroll-Arm werden als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Beobachtenden Abwarten gewertet.</p> <p>^b: HR und KI: Cox-Proportional Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; nicht stratifiziert</p> <p>^c: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^d: diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und Studienbericht; dargestellt ist der p-Wert aus dem Studienbericht</p> <p>^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.</p> <p>^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</p> <p>^g: Patientinnen und Patienten ohne Hördaten (n = 2 [3,5 %] vs. n = 6 [11,5 %]) wurden als Hörverlust-Responder betrachtet</p> <p>^h: diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und Studienbericht; dargestellt sind die Angaben aus dem Studienbericht</p> <p>ⁱ: Patientinnen und Patienten ohne Hördaten (n = 2 [3,5 %] vs. n = 6 [11,5 %]) wurden als Hörverlust-Non-Responder betrachtet</p> <p>^k: operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>^l: keine Darstellung von RR und KI, da nicht informativ</p>					
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

Endpunktategorie	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-Taxe: 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 25.08.2025 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Natriumthiosulfat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natriumthiosulfat (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Vorbeugung von Ototoxizität durch Cisplatin-Chemotherapie, solide Tumoren, 1 Monat bis < 18 Jahre)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natriumthiosulfat (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Vorbeugung von Ototoxizität durch Cisplatin-Chemotherapie, solide Tumoren, 1 Monat bis < 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Natriumthiosulfat
- **Handelsname:** Pedmarksi
- **Therapeutisches Gebiet:** Solide Tumore (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Norgine GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-01-D-1154

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 SGB V

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2a VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 558,10 kB)

Modul 2

(PDF 282,04 kB)

Modul 3

(PDF 1,49 MB)

Modul 4

(PDF 4,09 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 1,19 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1169/>

02.05.2025 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natriumthiosulfat (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Vorbeugung von Ototoxizität)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 622,66 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Natriumthiosulfat (Pedmarqsi)

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.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige 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 für Natriumthiosulfat:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: März 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (§. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.021,44 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 245,61 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2025
- Mündliche Anhörung: 10.06.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile **Stellungnahme - Natriumthiosulfat - 2025-02-01-D-1154**). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am **10.06.2025** wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum **02.06.2025** unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natriumthiosulfat (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Vorbeugung von Ototo)
Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juni 2025 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Natriumthiosulfat

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Norgine GmbH	22.05.2025
Prof. am Zehnhoff-Dinnesen, Universität Münster	20.05.2025
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., BPI	21.05.2025
Prof. Dr. Schmid, LMU München	22.05.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ	23.05.2025
Dr. Mücke; MH Hannover	23.05.2025
Prof. Rutkowski, UKE Hamburg-Eppendorf; Prof. Langer, UKSH Lübeck	23.05.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2025
Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie GPOH	23.05.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Norgine GmbH						
Hr. Dr. Wilke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Gigea	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Stavenow	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. König	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. am Zehnhoff-Dinnesen, Universität Münster						
Fr. Prof. Dr. am Zehnhoff-Dinnesen	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Hr. Anton	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Schmid, LMU München						
Fr. Prof. Dr. Schmid	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ						
Fr. Prof. Dr. Hettmer	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Hr.	Prof.	Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Rascher								
Dr. Mücke; MH Hannover								
Hr.	Dr.	Mücke	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Rutkowski, UKE Hamburg-Eppendorf								
Hr.	Prof.	Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Rutkowski								
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.								
Hr.	Bussilliat		Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, GPOH								
Hr.	Prof.	Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kontny								

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Norgine GmbH

Datum	22.05.2025
Stellungnahme zu	Natriumthiosulfat/Pedmarqsi®
Stellungnahme von	Norgine GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02. Mai 2025 ist im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln nach § 35a Abs. 6 SGB V und 5. Kapitel § 1 Abs. 2a VerfO die Nutzenbewertung des IQWiG für Pedmarqsi® veröffentlicht worden.</p> <p>Pedmarqsi® ist indiziert zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin (CIS)-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren [1].</p> <p>Ototoxizität ist eine schwerwiegende Komplikation, die im schwersten Verlauf mit dem Verlust des Hörsinns im Rahmen der CIS-Chemotherapie einhergeht. Die Mehrzahl (60 %) der aufgrund ihrer Krebserkrankung mit CIS behandelten Kinder und Jugendlichen entwickeln im Verlauf ihrer Behandlung eine Form des permanenten Hörverlusts - mit vielfältigen und schwerwiegenden Folgen für die Betroffenen [2-7]. Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen hat insbesondere für Kinder, die sich vor oder in der Phase des Spracherlernens befinden, signifikante und unumkehrbare Auswirkungen auf die Sprachentwicklung und in der Folge die soziale Partizipation. Jugendliche mit erworbenem Hörverlust und zuvor normalem Hörvermögen leiden häufig unter schwerwiegenden sozialen und emotionalen Problemen. Die Behandlung von Krebserkrankungen mit einer platinbasierten Chemotherapie im Kindesalter hat nicht nur unmittelbare Auswirkungen auf die Betroffenen, sondern beeinflusst auch ihr späteres Leben erheblich. Innerhalb der <i>St. Jude Lifetime Cohort Study</i> wurden</p>	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ehemalige Patienten eingeschlossen, die als Kinder aufgrund einer Krebserkrankung mit CIS, Carboplatin und/oder kranialer Bestrahlung behandelt wurden [4]. Die Ergebnisse zeigen, dass 39 % dieser Überlebenden im Laufe ihres weiteren Lebens nicht eigenständig leben konnten, 45 % nie verheiratet waren und 34 % die High School nicht abgeschlossen hatten oder arbeitslos waren [4]. Besonders auffällig war das erhöhte Risiko für Überlebende mit schwerem Hörverlust. Zudem war das Risiko, die Schule nicht abzuschließen oder arbeitslos zu sein, bei Personen mit schwerwiegendem Hörverlust doppelt so hoch [4]. Bereits nach 1-2 Zyklen einer CIS-Behandlung können sich negative Auswirkungen im späteren Leben manifestieren, die sich in Form von Entwicklungsstörungen, sozialer Isolation, Lernproblemen und Arbeitslosigkeit äußern [2; 3; 5-7]. Betroffene bewerten insbesondere den Verlust der Fähigkeit, mit Freunden zu kommunizieren und an sozialen Aktivitäten zu partizipieren als schwerwiegendste Folge von Hörverlust – verbunden mit der Sorge einer weiteren Verschlechterung bis hin zum vollständigen Hörverlust, Entwicklung von Tinnitus oder Gleichgewichtsproblemen – und somit die zunehmende soziale Isolierung und Beeinträchtigung der Lebensqualität [8]. CIS-induzierter Hörverlust kann sich bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet somit auf die sprachliche und soziale Entwicklung auswirken sowie auf den Bildungserfolg, die kognitive Entwicklung und die Lebensqualität. Es handelt sich um eine schwerwiegende – nicht lebensbedrohliche – jedoch lebensverändernde Toxizität und in der Folge schwerwiegende Behinderung [8].</p>	

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, einer effektiven Vorbeugung eines CIS-induzierten Hörverlusts. Da viele lokalisierte solide Tumore mit einer Chemotherapie auf CIS-Basis hohe Überlebensraten haben, ist es von entscheidender Bedeutung, dass das Auftreten eines Hörverlusts und damit der Verlust eines wesentlichen Sinnes von Beginn der Behandlung an verhindert wird.</p> <p>Für Pedmarqsi® wurde am 6. Februar 2020 eine Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) gemäß Artikel 30 der Europäischen Kommission (European Commission, EC) Nr. 1901/2006 im Rahmen des zentralisierten Verfahrens gemäß Artikel 31 der EC Nr. 1901/2006 bei der EMA beantragt und im Zuge der Zulassung am 26.05.2023 erteilt. Die EMA hat bei ihrer Zulassungsempfehlung darauf hingewiesen, dass der durch CIS verursachte Hörverlust ein wichtiges klinisches Problem sei und es derzeit keine Behandlungsmöglichkeiten gibt [9].</p> <p>Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Pedmarqsi® in der o. g. Indikation legte die Norgine GmbH die Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 vor. Die Studien wurden entworfen, um die CIS-induzierte Ototoxizität und das Gesamtüberleben bei Patienten im Alter von > 1 Monat und ≤ 18 Jahren zu untersuchen – die Studie SIOPEL 6 stellt ab auf Patienten mit lokalisiertem Hepatoblastom, während die Studie COG ACCL0431 eine diverse Patientenpopulation abbildet (unabhängig von Tumortyp und Krankheitsstadium).</p>	

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pedmarqsi® reduziert das Risiko für einen CIS-induzierten Hörverlust um bis zu 46 % - ohne dabei das Risiko schwerer/schwerwiegender UE zu erhöhen. Unter Pedmarqsi® zeigten sich außerdem keine erhöhten Raten für einen behandlungsbedingten Therapieabbruch.</p> <p>Obwohl es Unterschiede zwischen den Studien in Bezug auf das Studiendesign und die untersuchte Patientenpopulationen gab, waren die Ergebnisse zur Prävention des CIS-induzierten Hörverlusts durch Pedmarqsi® konsistent. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Wirkung von Pedmarqsi® unabhängig von der Art des Tumors ist [9].</p> <p>Der Wirkmechanismus von Pedmarqsi® beschränkt sich auf das Innenohr; die EMA kommt zu dem Schluss, dass insgesamt nicht von einer klinisch bedeutsamen tumorprotektiven, CIS-limitierenden Wirkung von Pedmarqsi® im Anwendungsgebiet auszugehen ist [9]. Es ist darüber hinaus anzumerken, dass das mediane Alter der Kinder im CIS+STS (Natriumthiosulfat, Pedmarqsi®)-Arm der Studie SIOPEL 6 zum Zeitpunkt der CIS-Behandlung 12,8 Monate betrug und die Erhebung des primären Endpunkts ab einem Mindestalter von 3,5 Jahren erfolgte, was auf einen Langzeit-Benefit in Bezug auf die Hörfähigkeit hinweist [9].</p> <p>Durch eine gezielte Prävention von Hörschäden können potenziell weitreichende Auswirkungen auf die kognitive, sprachliche und soziale Entwicklung junger Krebspatienten minimiert oder gänzlich vermieden werden. Somit trägt Pedmarqsi® im Zusammenhang mit einer CIS-Behandlung dazu bei, dass Kinder und Jugendliche nach der Beendigung der Krebsbehandlung, ihr volles Potenzial insb. in Bezug auf ihre</p>	

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kognitiven Fähigkeiten und soziale Teilhabe ein Leben lang entfalten können.</p> <p>Bezüglich der am 02. Mai 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte sich die Norgine GmbH zu den folgenden Aspekten äußern:</p> <ol style="list-style-type: none">CIS-induzierter Hörverlust – beträchtlicher Zusatznutzen von Pedmarqsi® im primären Wirksamkeitsendpunkt (Hörverlust-Responder) der Studie SIOPEL 6Berücksichtigung der Studie COG ACCL0431 in der Nutzenbewertung – adäquate Umsetzung der empfohlenen Dosierung von Pedmarqsi®Bestätigte Wirksamkeit von Pedmarqsi® im zugelassenen Anwendungsgebiet unabhängig von der Art des Tumors – konsistente Ergebnisse zur Prävention des CIS-induzierten Hörverlusts der Studien SIOPEL 6 und COG ACCL0431Sicherheit – gut vorhersehbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil von Pedmarqsi®	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24, Z. 19-22	<p>1. CIS-induzierter Hörverlust – beträchtlicher Zusatznutzen von Pedmarqsi® im primären Wirksamkeitsendpunkt (Hörverlust-Responder) der Studie SIOPEL 6</p> <p>Die Behandlung mit CIS aufgrund einer Krebserkrankung ist eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Hörschädigung oder Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen und daher ausschlaggebend für potenzielle Einschnitte in ihrer Entwicklung [10]. Sensorineuraler Hörverlust kann in der Folge der CIS-Behandlung permanent und bilateral auftreten und umfasst zunächst höhere Frequenzen und weitet sich mit bestehender Therapiedauer und CIS-Exposition auf mittlere Frequenzbereiche aus [11; 12]. Etwa 60 % der mit CIS behandelten Kinder entwickeln eine Art von permanentem Hörverlust [13; 14].</p> <p>In der Studie SIOPEL 6 war der primäre Endpunkt definiert als der Anteil der Patienten mit Brock-Grad ≥ 1 nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat) [15]. Die Brock-Skala ist die erste pädiatrische und validierte Skala für ototoxischen Hörverlust und gibt neben dem Schweregrad, ebenfalls den Grad der zu</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10-11:</i> <i>[...] Gesamtbewertung</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwartenden Behinderung an. Dabei wird das typische Frequenzgefälle eines ototoxischen Hörverlusts berücksichtigt [9; 16]. Den einzelnen Graden der Brock-Skala können Implikationen für den Alltag der Kinder zugeordnet werden. Es ist anzumerken, dass ein Brock-Grad 0 nicht gleichbedeutend mit einem normalen Hörvermögen ist. Kinder mit einem Hörverlust des Grades 1 benötigen einen bevorzugten Sitzplatz im Klassenzimmer und pädagogische Betreuung (beginnende soziale Ausgrenzung). Kinder mit einem Hörverlust im Hochfrequenzbereich bis einschließlich 4 kHz (Grad 2) haben mit hoher Wahrscheinlichkeit Schwierigkeiten, hochfrequente konsonante Sprachlaute zu hören (z. B. S, Sch, ch, ß, Z). Außerdem haben sie Schwierigkeiten, Sprache bei (Umgebungs-)Lärm oder aus der Ferne zu verstehen, und benötigen möglicherweise Verstärkungs- oder Hörhilfen, insbesondere in den ersten Jahren des Spracherwerbs. Kinder mit einem Hörverlust im Bereich der Sprachfrequenzen von 2 kHz und darunter (Grade 3 und 4) benötigen Hörgeräte für die Sprachentwicklung und die Kommunikation [9; 16]. Die EMA schreibt dem primären Endpunkt im Rahmen der Zulassung eine hohe klinische Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet zu [9].</p>	<p>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.</p> <p><u>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</u></p> <p>Es liegen Ergebnisse aus der Studie SIOPEL 6 von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat in den Endpunktkatoren Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunktkatégorie 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</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der ITT-Population der Studie SIOPEL 6 ($n = 109$) lag der Anteil der Patienten mit Hörverlust Grad ≥ 1 (Brock-Skala) im CIS+STS-Arm bei 35 % ($n = 20$) im Vergleich zu 67 % ($n = 35$) im CIS-Arm. Das relative Risiko und das 95 %-KI betrugen 0,54 (0,372; 0,791); $p = 0,0015$ – somit zeigte sich ein um 46 % geringeres Risiko unter Pedmarqsi® einen Hörverlust zu erleiden.</p> <p>Das IQWiG trifft im Rahmen der Nutzenbewertung die folgende Feststellung bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pedmarqsi®:</p> <p><i>„Je nach Ersetzungsstrategie unterscheidet sich dabei das Ausmaß des Zusatznutzen (Ersetzung fehlender Werte als Hörverlust-Responder: Ausmaß beträchtlich; Ersetzung fehlender Werte als Hörverlust-Non-Responder: Ausmaß gering)“</i></p> <p>Position Norgine:</p> <p>Die gewählte Imputationsmethode in der Hauptanalyse ist als adäquat anzusehen – hierfür führt die Norgine GmbH die folgenden Punkte an:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Methodische Begründung 2) Medizinische Begründung 	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SIOPEL 6 nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1) Methodische Begründung</p> <p>Nach Rückmeldung der Food and Drug Administration (FDA) im Zulassungsprozess wurde die primäre Analyse dahingehend im statistischen Analyseplan Version 1.1 (vom 12.07.2017) präspezifiziert, dass die Auswertungspopulation auch die Patientinnen und Patienten umfasst, für die keine auswertbaren audiometrischen Erhebungen vorliegen [17]. Die IQWIG-Methoden V7.0 stellen in diesem Zusammenhang klar: „<i>Ersetzungsverfahren (Imputationsverfahren) für fehlende Werte sind dabei nur eine Klasse von verschiedenen Verfahren, von denen keines als allgemein akzeptiert gilt. Beispielsweise empfiehlt die EMA, in Sensitivitätsanalysen unterschiedliche Verfahren zum Umgang mit fehlenden Werten gegenüberzustellen.</i>“</p> <p>Als Hauptanalyse für den primären Endpunkt „Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)“ wurde im eingereichten Dossier – analog zu der im Rahmen der EMA-Zulassung dargestellten Analyse – die <i>worst case</i>-Imputation (Patienten mit fehlenden Werten als Hörverlust-Responder eingeschlossen) dargestellt [9] – dies stellt ebenfalls eine anerkannte Methode im AMNOG dar. Daneben wurden eine Reihe von präspezifizierten Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen verschiedener Imputationsmethoden</p>	<p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein Vorteil bei dem Endpunkt Hörverlust, der sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>								
	<p>(Hörverlust: Ja/Nein) anhand der ITT-Population und der PP-Population zu untersuchen (Tabellen 1 & 2). Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, bei denen der primäre Endpunkt gemessen und durch einen zentralen Prüfer bewertet wurde; Die PP-Population umfasst alle Patienten mit SR-HB, die bei Randomisierung in den CIS+STS-Arm mindestens eine STS-Dosis erhalten haben.</p> <p><i>Tabelle 1: Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)“ in der Studie SIOPEL 6 auf Basis der ITT-Population</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse</th><th>Sensitivitätsanalyse 1: Patienten, für die aufgrund von Tod keine Hörverlust-Daten vorlagen, wurden mit „Hörverlust: Ja“ in die Analyse eingeschlossen</th><th>Sensitivitätsanalyse 2: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen¹</th><th>Sensitivitätsanalyse 3: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden als „Hörverlust: Nein“ in die Analyse eingeschlossen</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Effektmaße: RR [95 %-KI]; p-Wert]</td><td>0,54 [0,367; 0,800]; p=0,0021</td><td>0,57 [0,379; 0,853]; p=0,0064</td><td>0,63 [0,414; 0,967]; p=0,0345</td></tr> </tbody> </table>	Analyse	Sensitivitätsanalyse 1: Patienten, für die aufgrund von Tod keine Hörverlust-Daten vorlagen, wurden mit „Hörverlust: Ja“ in die Analyse eingeschlossen	Sensitivitätsanalyse 2: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen ¹	Sensitivitätsanalyse 3: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden als „Hörverlust: Nein“ in die Analyse eingeschlossen	Effektmaße: RR [95 %-KI]; p-Wert]	0,54 [0,367; 0,800]; p=0,0021	0,57 [0,379; 0,853]; p=0,0064	0,63 [0,414; 0,967]; p=0,0345	<p>lokalisierter, nicht metastasierter Erkrankung. Die Studie ACCL0431 ist daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat geeignet.</p> <p>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.</p>
Analyse	Sensitivitätsanalyse 1: Patienten, für die aufgrund von Tod keine Hörverlust-Daten vorlagen, wurden mit „Hörverlust: Ja“ in die Analyse eingeschlossen	Sensitivitätsanalyse 2: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen ¹	Sensitivitätsanalyse 3: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden als „Hörverlust: Nein“ in die Analyse eingeschlossen							
Effektmaße: RR [95 %-KI]; p-Wert]	0,54 [0,367; 0,800]; p=0,0021	0,57 [0,379; 0,853]; p=0,0064	0,63 [0,414; 0,967]; p=0,0345							

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>1: Im SAP der Studie SIOPEL 6 wird als "Sensitivitätsanalyse 2" gelistet: "Sensitivity analysis 2: on the ITT Population, counting all patients with missing PTA as hearing impaired or failure." Diese Analyse wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden als Hauptanalyse dargestellt, da sie eine adäquate Ersetzungsstrategie für fehlenden Werte darstellt. Die restlichen Sensitivitätsanalysen stimmen mit der Nummerierung im SAP/CSR überein. Quelle: [18]</p> <p><i>Tabelle 2: Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)“ in der Studie SIOPEL 6 auf Basis der Per-Protocol-Population</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse</th><th>Sensitivitätsanalyse 4: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen</th><th>Sensitivitätsanalyse 5: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden als "Hörverlust: Ja" in die Analyse eingeschlossen</th><th>Sensitivitätsanalyse 6: Patienten mit fehlenden Hör-verlust-Daten wurden als "Hör-verlust: Nein" in die Analyse eingeschlossen</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Effektmaße: RR [95 %-KI]; p-Wert]</td><td>0,55 [0,361; 0,843]; p=0,0060</td><td>0,53 [0,356; 0,785]; p=0,0016</td><td>0,61 [0,392; 0,949]; p=0,0284</td></tr> <tr> <td>Quelle: [18]</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Analyse	Sensitivitätsanalyse 4: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen	Sensitivitätsanalyse 5: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden als "Hörverlust: Ja" in die Analyse eingeschlossen	Sensitivitätsanalyse 6: Patienten mit fehlenden Hör-verlust-Daten wurden als "Hör-verlust: Nein" in die Analyse eingeschlossen	Effektmaße: RR [95 %-KI]; p-Wert]	0,55 [0,361; 0,843]; p=0,0060	0,53 [0,356; 0,785]; p=0,0016	0,61 [0,392; 0,949]; p=0,0284	Quelle: [18]				
Analyse	Sensitivitätsanalyse 4: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen	Sensitivitätsanalyse 5: Patienten mit fehlenden Hörverlust-Daten wurden als "Hörverlust: Ja" in die Analyse eingeschlossen	Sensitivitätsanalyse 6: Patienten mit fehlenden Hör-verlust-Daten wurden als "Hör-verlust: Nein" in die Analyse eingeschlossen											
Effektmaße: RR [95 %-KI]; p-Wert]	0,55 [0,361; 0,843]; p=0,0060	0,53 [0,356; 0,785]; p=0,0016	0,61 [0,392; 0,949]; p=0,0284											
Quelle: [18]														

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau bestätigen alle präspezifizierten Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalyse (statistisch signifikanter Vorteil für Pedmarqsi® im primären Endpunkt „Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1“). Insgesamt sind die Ergebnisse somit als robust einzuschätzen. In der Mehrheit (5 von 7) der Analysen (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalysen) lässt sich darüber hinaus auf Basis des 95 %-Konfidenzintervalls für das Relative Risiko ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Hörverlust“ in der Studie SIOPEL 6 ableiten.</p> <p>2) Medizinische Begründung</p> <p>Die kürzlich veröffentlichte S2k-Leitlinie zu „Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“ identifiziert für CIS das höchste Risiko für einen höheren Schweregrad der Ototoxizität im Vergleich zu anderen ototoxischen Therapien – ca. 50 % bis zu 90,5 % der Patienten erleiden eine Ototoxizität [19].</p> <p>Aus medizinischer Sicht ist die gewählte Imputationsmethode in der Hauptanalyse ebenfalls als adäquat anzusehen, da vor dem Hintergrund des spezifischen Risikoprofils der Patienten von einem</p>	

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hörverlust auszugehen ist, wenn nach einer CIS-Infusion keine Behandlung mit Pedmarqsi® erfolgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder, die u. a. wegen eines <u>Heptoblastoms</u> behandelt werden, haben ein höheres Risiko, einen Hörverlust zu erleiden. • Kinder unter 15 Jahren können stärker betroffen sein – insb. Kinder unter 5 Jahren. • Kinder, die mit einer kumulativen CIS-Dosis von $\geq 400 \text{ mg/m}^2$ behandelt werden, haben ein gesteigertes Risiko für einen Hörverlust. <p>Der Altersmedian in der Studie SIOPEL 6 lag bei 12,8 (CIS+STS) bzw. 13,4 (CIS) Monaten, was der Mehrzahl der Patienten mit einem Hepatoblastom entspricht [9]. In der Studie SIOPEL 6 erhielten zudem insgesamt 38,31 % eine kumulative Dosis über 400 mg/m^2, 37,0 % im CIS-Arm und 39,6 % im CIS+STS-Arm [18]. Das IQWiG bestätigt selbst im Rahmen der Nutzenbewertung: „<i>Bezüglich der Risikofaktoren für eine durch Cisplatin-Chemotherapie induzierte Ototoxizität handelt es sich insbesondere durch das junge Erkrankungsalter und die einmalige Cisplatin-Dosis pro Zyklus, die nicht mehr täglich verteilt verabreicht wird, um Patientinnen und</i></p>	

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patienten mit vergleichsweise hohem Risiko für eine durch Cisplatin induzierte Ototoxizität.“</i></p> <p>Fazit:</p> <p>Die Zielpopulation von Pedmarqsi® besteht aus Kindern und Jugendlichen mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zwischen dem ersten Lebensmonat bis < 18 Jahren und somit einer besonders vulnerablen Patientengruppe. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der schwerwiegenden Folgen von CIS-induziertem Hörverlust für die Betroffenen sieht die Norgine GmbH für den Endpunkt „Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)“ – unabhängig von der Wahl der Analysemethode – einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pedmarqsi® als bestätigt an.</p>	
S. 31, Z. 14- 23	<p>2. Berücksichtigung der Studie COG ACCL0431 in der Nutzenbewertung – adäquate Umsetzung der empfohlenen Dosierung von Pedmarqsi®</p> <p>Das IQWiG führt den folgenden Grund für den Ausschluss der Studie COG ACCL0431 im Rahmen der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>„Die Studie ACCL0431 wird aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Dosierung von Natriumthiosulfat nicht zur Bewertung des Zusatznutzens (...) herangezogen. Die Unterdosierung von</i></p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 6-7:</i></p> <p><i>[...] Begründung:</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der zwei klinischen Studien ACCL0431 und SIOPEL 6 vor:</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Natriumthiosulfat ist zum einen aufgrund der potenziellen Untererfassung der Nebenwirkungen von Natriumthiosulfat von Bedeutung. Zum anderen ist von besonderer Relevanz, dass durch die Unterdosierung eine mögliche tumorprotektive Wirkung von Natriumthiosulfat mit Auswirkungen auf das Gesamtüberleben übersehen werden kann.“</i></p> <p>Position Norgine:</p> <p>Die gewählte Dosierung in der Studie COG ACCL0431 ist als adäquat anzusehen – es liegen keine Hinweise für eine potenzielle Untererfassung der Nebenwirkungen oder eine mögliche tumorprotektive Wirkung von Pedmarqsi® vor.</p> <p>In der Studie COG ACCL0431 wurde 6 Stunden nach dem Abschluss der CIS-Infusion eine 15-minütige Infusion mit 16 g/m² Pedmarqsi® (533 mg/kg bei jüngeren bzw. kleineren Kindern) durchgeführt. Diese Dosierung wurde in einer vorangegangenen Studie als wirksam und gut verträglich identifiziert.</p> <p>Die Dosierungen der beiden Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 basieren jeweils auf einer Analyse von Neuwelt et al. [20]. In der Dosissteigerungsstudie (4-20 g/m²) mit 29 Patienten, die im Rahmen einer Chemotherapie behandelt wurden, wurde festgestellt, dass</p>	<p>Studie ACCL0431</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Die Studie wurde von 2008 bis 2019 in 38 Studienzentren in Kanada und den USA durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Dosis von 16 oder 20 g/m² STS im Vergleich mit einer historischen Vergleichskohorte schützende Serumspiegel von STS, Otoprotektion, keine Tumorprotektion und minimale Nebenwirkungen bietet [15; 20; 21].</p> <p>Der EPAR stellt fest, dass keine Dosis-limitierenden Faktoren beobachtet wurden, weshalb die höchste getestete Dosis (20 g/m²) als Standarddosis gewählt wurde [9]. Sowohl 16 als auch 20 g/m² unterscheiden sich auf Basis der zugrundeliegenden Dosierungsfindung nicht in ihrem Effekt. Dies wird weiter dadurch gestützt, dass bei beiden Dosierungen eine transiente Hypernatriämie (Erhöhung um 10-15 % im Vergleich zu Baseline) auftrat, nicht jedoch bei niedrigeren Dosierungen [15; 20].</p> <p>Es ist somit nicht von einer Unterschätzung der unmittelbar mit STS verbundenen Nebenwirkungen in der Studie COG ACCL0431 auszugehen. Dies lässt sich ebenfalls anhand der von der EMA angeforderten AESI (Adverse Events of Special Interest), die als Ereignisse von Grad 3 oder höher definiert sind, einschließlich Erbrechen, Übelkeit, Hypomagnesiämie oder Hypernatriämie, belegen - es zeigten sich ähnliche Raten zwischen den Studien. Das Auftreten der AESI war in beiden Studien SIOPEL 6 und</p>	<p>Die Gabe von Natriumthiosulfat erfolgte abweichend von der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten erhielten in der Studie ACC0431 eine Dosierung von 10,2 g/m² 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 ≤ 10 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 g/m² 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>															
	<p>COG ACCL0431 niedrig und vergleichbar zwischen den Studienarmen [9].</p> <p><i>Tabelle 3: Anzahl der AESI im STS-Arm der Studien SIOPEL 6 und COG ACCL0431 [9]</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AESI</th> <th>SIOPEL 6 CIS+STS n (%)</th> <th>COG ACCL0431 CIS+STS n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erbrechen</td> <td>4 (7,5)</td> <td>4 (6,8)</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit</td> <td>2 (3,8)</td> <td>5 (8,5)</td> </tr> <tr> <td>Hypomagnesiämie</td> <td>1 (1,9)</td> <td>3 (5,1)</td> </tr> <tr> <td>Hypernatriämie</td> <td>1 (1,9)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die SmPC weist darüber hinaus darauf hin, wann Pedmarqsi® angewendet werden soll, um die Wirksamkeit zu maximieren sowie eine mögliche Tumorprotektion zu minimieren:</p>	AESI	SIOPEL 6 CIS+STS n (%)	COG ACCL0431 CIS+STS n (%)	Erbrechen	4 (7,5)	4 (6,8)	Übelkeit	2 (3,8)	5 (8,5)	Hypomagnesiämie	1 (1,9)	3 (5,1)	Hypernatriämie	1 (1,9)	0 (0)	<p>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.</p> <p>Limitationen der Studie ACCL0431</p> <p>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 lokalisierte, 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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.</p>
AESI	SIOPEL 6 CIS+STS n (%)	COG ACCL0431 CIS+STS n (%)															
Erbrechen	4 (7,5)	4 (6,8)															
Übelkeit	2 (3,8)	5 (8,5)															
Hypomagnesiämie	1 (1,9)	3 (5,1)															
Hypernatriämie	1 (1,9)	0 (0)															

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Der Zeitpunkt der Verabreichung von Natriumthiosulfat im zeitlichen Verhältnis zur Durchführung der CIS-Chemotherapie ist entscheidend. Die Verabreichung von Natriumthiosulfat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weniger als 6 Stunden nach Beendigung der CIS-Infusion: kann die tumorhemmende Wirkung von CIS verringern • Mehr als 6 Stunden nach Beendigung der CIS-Infusion: zeigt für die Vorbeugung von Ototoxizität möglicherweise keine Wirkung“ <p>In den klinischen Studien wurde Pedmarqsi® genau 6 Stunden nach dem Ende der CIS-Infusion verabreicht.</p> <p>Die EMA stellt in diesem Zusammenhang fest, dass die beobachtete Nieren- und hämatologische Toxizität von CIS zwischen den Behandlungsarmen in beiden Studien vergleichbar war, was den Schluss zulässt, dass Pedmarqsi® – bei einer Anwendung genau 6 Stunden nach Abschluss der CIS-Infusion – bevorzugt auf das auditorische System wirkt, da CIS in der Mittelohrflüssigkeit eingeschlossen wird (siehe Ausführungen unter Punkt 3) [9].</p> <p>Die EMA kommt zu dem Schluss, dass insgesamt nicht von einer klinisch bedeutsamen tumorprotektiven, CIS-limitierenden Wirkung von Pedmarqsi® im Anwendungsgebiet auszugehen ist [9].</p>	<p>Im Ergebnis ist die Studie ACCL0431 aus diesem Grund nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat geeignet. [...]</p> <p>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen, S. 10-11: [...]</p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist anzumerken, dass die gewichtsbasierte Dosisreduzierung in der SmPC nur besteht, da sie im Rahmen der SIOPEL 6-Studie und dem jungen Alter der eingeschlossenen Patienten notwendig war – hier wurde eine Basis-Dosierung für Natriumthiosulfat von 20 g/m^2 festgelegt, welche für jüngere Kinder aufgrund ihrer geringeren Nierenreife gewichtsabhängig reduziert wurde [15]. Da in der Studie durch die Tumorentität Hepatoblastom eine Altersverteilung mit einem medianen Alter bei 13,4 (CIS-Arm) bzw. 12,8 Monaten (CIS+STS-Arm) vorliegt, mit einem Maximum im Interventionsarm bei 8,2 Jahren, hat mehr als die Hälfte der Patienten die auf 75 % reduzierte Dosis erhalten [18; 22].</p> <p>Die Studienpopulation der Studie COG ACCL0431 setzt sich jedoch aus älteren Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten zusammen – fast alle Patienten sind in die Gewichtsgruppe über 10 kg einzuordnen [18]. Weiterhin lag das mediane Alter bei 8,3 (CIS-Arm) bzw. 10,7 Jahren (CIS+STS) mit einem Maximum bei 17,84 (CIS) bzw. 17,95 (CIS+STS) Jahren [23]. Da 95 % der Patienten im CIS+STS-Arm in die höchste Gewichtskategorie eingeordnet werden und die Äquivalenz von 16 bzw. 20 g/m^2 in den vorhergehenden Ausführungen dargelegt wurde, ist die Anwendung von Pedmarqsi in der Studie COG ACCL0431 korrekt erfolgt.</p>	<p>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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>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</p> <p>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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung. Die Studie ACCL0431</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																
	<p><i>Tabelle 4: Gewichtsverteilung im CIS+STS-Arm der Studien SIOPEL 6 und COG ACCL0431</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Safety- Population</th> <th>Gewicht < 5 kg</th> <th>Gewicht 5-10 kg</th> <th>Gewicht > 10 kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gewichtskategorie, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SIOPEL 6, N=53</td> <td>1 (2)</td> <td>30 (57)</td> <td>22 (42)</td> </tr> <tr> <td>COG ACC0431, N=59</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (5)</td> <td>56 (95)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fazit:</p> <p>Auf Basis der oben ausgeführten Punkte kommt die Norgine GmbH zu dem Schluss, dass für die Studie COG ACCL0431 die Dosierung von 16 g/m² in Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit als äquivalent zur gewählten Dosierung in SIOPEL 6 anzusehen ist – es liegt für beide Dosierungen sowohl eine adäquate otoprotektive Wirkung als auch ein vergleichbares und überschaubares Nebenwirkungsprofil vor. In der Studie COG ACCL0431 wurde somit die empfohlene Dosierung von Pedmarqsi® sachgerecht umgesetzt, weshalb die pivotale Zulassungsstudie zur Nutzenbewertung herangezogen werden sollte.</p>	Safety- Population	Gewicht < 5 kg	Gewicht 5-10 kg	Gewicht > 10 kg	Gewichtskategorie, n (%)				SIOPEL 6, N=53	1 (2)	30 (57)	22 (42)	COG ACC0431, N=59	0 (0)	3 (5)	56 (95)	<p>ist daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat geeignet.</p> <p>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. [...]</p>
Safety- Population	Gewicht < 5 kg	Gewicht 5-10 kg	Gewicht > 10 kg															
Gewichtskategorie, n (%)																		
SIOPEL 6, N=53	1 (2)	30 (57)	22 (42)															
COG ACC0431, N=59	0 (0)	3 (5)	56 (95)															

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22, Z. 1-7	<p>3. Bestätigte Wirksamkeit von Pedmarqsi® im zugelassenen Anwendungsgebiet unabhängig von der Art des Tumors – konsistente Ergebnisse zur Prävention des CIS-induzierten Hörverlusts der Studien SIOPEL 6 und COG ACCL0431</p> <p>Ototoxizität kann frühzeitig nach Therapiebeginn auftreten und sich in der Folge wiederholter Anwendung verstärken [24; 25]. Bereits nach der ersten CIS-Dosis, konnte ein irreversibler Hörverlust im hohen Frequenzbereich (4 000 bis 8 000 Hz) und sehr hohen Frequenzbereich (9 000 bis 20 000 Hz) dokumentiert werden. Aufgrund der kumulativen und dosisabhängigen Wirkung weitet sich der Hörverlust auf zunehmend tiefere Frequenzen aus [24; 26; 27].</p> <p>Die genaue Verteilungsweise von CIS innerhalb des Hörsystems ist bisher nicht eindeutig geklärt: es wird vermutet, dass CIS unter anderem über die mechano-elektrischen Transduktionskanäle der Haarzellen in das Innere gelangt und so für den Zelltod verantwortlich ist [28; 29]. Zusätzlich verhindert die spezielle Form der Cochlea sowie die Blut-Labyrinth-Barriere ein schnelles Austreten des CIS, wodurch die Zellen dem Wirkstoff länger ausgesetzt sind [30; 31]. Vorherige Expositionen können die Barrierefunktion der Blut-Labyrinth-Barriere zudem schwächen (u. a. Entzündungen, Diuretika, Lärm und eine Reihe anderer Faktoren)</p>	

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[32]. In der Folge kann CIS mehrere Monate bis Jahre nach der Behandlung in der Cochlea verbleiben und so zeitverzögerte Schädigungen verursachen [33-35].</p> <p>Das IQWiG schreibt im Rahmen der Nutzenbewertung: „<i>Trotz der zuvor beschriebenen Limitationen könnten Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten (insbesondere Hörverlust) aber auch zum Gesamtüberleben und ggf. zum Scheitern eines kurativen Therapieansatzes unterstützende Informationen zu der Frage liefern, ob die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie SIOPEL 6 (...) auf weitere Patientengruppen übertragen werden können. Hierfür wären Auswertungen der Teilpopulation der nicht metastasierten Patientinnen und Patienten nach Entitäten bzw. relevanten Subgruppen (bspw. die Cisplatin-Dosis oder das Applikationsintervall) erforderlich.</i>“</p> <p>Position Norgine:</p> <p>Pedmarqsi® führt zu einer gesteigerten Konzentration endogener Antioxidantien, der Hemmung von intrazellulärem oxidativem Stress durch einen gesteigerten Gluthationspiegel sowie einer direkten Wechselwirkung zwischen CIS und der Thiol-Gruppe von Pedmarqsi®, indem freies, nicht proteingebundenes Platin komplexiert und die weitere Aufnahme in Zellen verhindert wird.</p>	<p>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 7: [...]</p> <p><i>Limitationen der Studie ACCL0431</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Reaktion ist irreversibel und führt zur Bildung inaktiver Platinspezies [1].</p> <p>Hervorzuheben ist hierbei, dass Pedmarqsi® eine Behandlung zur Prävention von Hörverlust ist und keine Therapie für den zugrunde liegenden Krebs darstellt. Der Wirkmechanismus von Pedmarqsi® beschränkt sich auf das Innenohr; die EMA kommt zu dem Schluss, dass insgesamt nicht von einer klinisch bedeutsamen tumorprotektiven, CIS-limitierenden Wirkung von Pedmarqsi® im Anwendungsgebiet auszugehen ist [9].</p> <p>Der Evidenzkörper von Pedmarqsi® beruht auf den pivotalen Phase-III-Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6.</p> <p>Bei der Studie COG ACCL0431 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 16 g/m² STS+CIS (äquivalent zu 10,2 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi®) vs. CIS allein. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von ≥ 1 und ≤ 18 Jahren mit unterschiedlichen Tumorarten und Risikogruppen (Keimzelltumor, HB, Medulloblastom, Neuroblastom, Osteosarkom, andere Malignome, die mit einer CIS-Chemotherapie behandelt werden sollten).</p>	<p>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.</p> <p>Im Ergebnis ist die Studie ACCL0431 aus diesem Grund nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat geeignet. [...]</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen, S. 10-11:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse der Studie COG ACCL431 bestätigen die im Rahmen der SIOPEL 6 gezeigten Effekte zur Reduzierung von Ototoxizität bei Patienten, die zur Behandlung eines Standardrisiko-Hepatoblastoms (SR-HB) eine CIS-Chemotherapie erhalten.</p> <p>In der Studie COG ACCL0431 (n = 125) lag der Anteil von Patienten mit Hörverlust (ASHA-Kriterien) bei 43 % (n = 26) im CIS+STS-Arm gegenüber 62 % (n = 40) im CIS-Arm (RR (95 %-KI): 0,69 (0,491; 0,966), p = 0,0310.) – somit zeigte sich ein um 31 % geringeres Risiko unter Pedmarqsi® einen Hörverlust zu erleiden, was einem klinisch relevanten Vorteil entspricht. Diese Daten zeigen, dass die Wirkung von Pedmarqsi® unabhängig von der Art des Tumors ist [9].</p> <p>Es ist anzumerken, dass für die Betrachtung der Ergebnisse (insbesondere des Hörverlustes) der Studie COG ACCL0431 – in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden – die vollständige Intention to Treat (ITT)-Population zu betrachten ist, da diese – wie präspezifiziert und unter Aufrechterhaltung der Randomisierung – unabhängig des Tumortyps, des Stadiums und der Prognose den CIS-induzierten Hörverlust untersucht und somit der Versorgungsrealität von Pedmarqsi® am nächsten kommt.</p>	<p>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.</p> <p>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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p><u>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</u></p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 wurde eine Reihe weiterer Endpunkte u.a. zum ereignisfreien Überleben und Tumoransprechen (u. a. Gesamtansprechen) untersucht. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde festgestellt, dass Pedmarqsi® die Anti-Tumor-Wirksamkeit der CIS-Chemotherapie nicht signifikant beeinträchtigt und onkologische Outcomes nicht negativ beeinflusst [9].</p> <p>In Anerkennung der gezeigten otoprotektiven Wirkung in der ITT Population der pivotalen Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 erfolgt keine Einschränkung in der Zulassung auf die Art des zugrundeliegenden Tumors.</p> <p>Das von der Zulassung umfasste Anwendungsgebiet stellt ab auf Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Ergebnisse der Studie COG ACCL0431 im Endpunkt „Hörverlust“ sind für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Hierbei sollte, wie auch in der Bewertung der Zulassungsbehörde zur Wirksamkeit, die Gesamtpopulation (ITT) herangezogen werden. In</p>	<p>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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung. Die Studie ACCL0431 ist daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat geeignet.</p> <p>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. [...]</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>jedem Fall kann aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von Pedmarqsi® auf das freie CIS, welches 6 Stunden nach Infusionsende im Ohr akkumuliert ist, von einer universellen Wirksamkeit unabhängig von Tumortyp und Ausmaß der Erkrankung ausgegangen werden.</p>	
S. 25, Z. 31- 34 & S. 26, Z. 8-11	<p>4. Sicherheit – gut vorhersehbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil von Pedmarqsi®</p> <p>Das IQWiG stellt im Rahmen der Nutzenbewertung fest: „<i>Für den Endpunkt Erbrechen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Natriumthiosulfat + Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin (...) Für die Endpunkte Hypokaliämie und Hypophosphatämie (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Natriumthiosulfat + Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin.</i>“</p> <p>Position Norgine:</p> <p>Es zeigten sich für die beiden vorgelegten Studien keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen im Gesamtüberleben, den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, schwerwiegenden UE (SUE) und Therapieabbrüche wegen UE.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 9-10: Unerwünschte Ereignisse (UE)</i></p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die EMA bestätigt, dass die häufigsten im Rahmen der Pedmarqsi®-Behandlung auftretenden UE (Erbrechen und Übelkeit) transient sind und somit kurz nach der Infusion wieder aufhörten – die erhöhte Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen hängt sehr wahrscheinlich mit dem erhöhten Natriumspiegel (Hypernatriämie) nach der Pedmarqsi®-Infusion zusammen [9]. Der EPAR weist außerdem darauf hin, dass unmittelbar im Zusammenhang mit der Pedmarqsi®-Gabe transiente Elektrolytstörungen auftreten können. Daher sollten Magnesium-, Kalium- und Phosphatwerte im Serum überwacht und reduzierte Elektrolyte bei Bedarf supplementiert werden. Grund hierfür sind die Kombination aus Flüssigkeitszufuhr bei der Chemotherapie und die Verabreichung von Natriumthiosulfat [9].</p> <p>Die Unterschiede in einzelnen PTs zwischen den Behandlungsarmen der Studie SIOPEL 6 sind direkt mit der Natriumgabe sowie der Flüssigkeitszufuhr durch die Chemotherapie verbunden und sind als bekannt, transient und gut behandelbar zu betrachten.</p>	<p>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.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <p>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 Hypernatriämie (Grad 3 oder 4) nur im Vergleichsarm nicht aber im Interventionsarm als SUE erfasst.</p> <p>Abbruch wegen UE</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Fazit: Es ist nicht von einem höheren Schaden unter Pedmarqsi® auszugehen, da es sich um transiente, gut behandelbare und bekannte Nebenwirkungen handelt.</p>	<p>Interventionsarm dokumentiert. Darüber hinaus ist unklar, ob Abbrüche wegen UE nur den Abbruch von Natriumthiosulfat umfassen und somit nur im Interventionsarm dokumentiert wurden.</p> <p><i>Schwere UE</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtfazit:</p> <p>In der Gesamtschau der vorgelegten Daten zeigt Pedmarqsi® einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Prävention von CIS-induziertem Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen mit lokalisierten, nicht metastasierten soliden Tumoren. Die Ergebnisse der Studien SIOPEL 6 und COG ACCL0431 belegen eine konsistente Wirksamkeit, unabhängig vom Tumortyp und Krankheitsstadium im Anwendungsgebiet. Der spezifische Wirkmechanismus von Pedmarqsi® zielt auf das Innenohr ab und reduziert das Risiko eines Hörverlusts um bis zu 46 %, ohne den therapeutischen Effekt von CIS zu beeinträchtigen oder die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen zu erhöhen. Transiente Nebenwirkungen wie Stoffwechsel- sowie Elektrolytstörungen sind gut kontrollierbar und behandelbar.</p> <p>Durch eine gezielte Prävention von Hörschäden können weitreichende Komplikationen (z. B. Tinnitus, Gleichgewichtsstörungen) und Auswirkungen auf die kognitive, sprachliche und soziale Entwicklung junger Krebspatienten minimiert oder gänzlich vermieden werden. Somit trägt Pedmarqsi® im Zusammenhang mit einer CIS-Behandlung dazu bei, dass Kinder und Jugendliche nach der Beendigung der Krebsbehandlung, ihr</p>	<p>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10-12: [...] Gesamtbewertung</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde vom G-BA eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit lokalisiertem,</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	volles Potenzial insb. in Bezug auf ihre kognitiven Fähigkeiten entfalten können.	<p>nicht metastasierten Hepatoblastom und Patientinnen und Patienten mit lokalisierten, nicht metastasierten anderen soliden Tumoren als einem Hepatoblastom vorgenommen.</p> <p><u>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</u></p> <p>Es liegen Ergebnisse aus der Studie SIOPEL 6 von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat in den Endpunktkatagorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunktkatagorie 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</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SIOPEL 6 nicht erhoben.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>Natriumthiosulfat. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein Vorteil bei dem Endpunkt Hörverlust, der sich insgesamt nicht sicher quantifizieren lässt.</p> <p>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.</p> <p><u>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</u></p> <p>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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung. Die Studie ACCL0431</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ist daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat geeignet.</p> <p>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.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>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.</p> <p>Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.</p> <p>Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1) ergibt sich ein Verzerrungspotenzial aufgrund eines potenziell relevanten Unterschieds im Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Norgine GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. Bess, F. H., Dodd-Murphy, J. & Parker, R. A. 1998. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear and hearing*, 19, 339-54.
3. Bass, J. K., Knight, K. R., Yock, T. I., Chang, K. W., Cipkala, D. & Grewal, S. S. 2016. Evaluation and Management of Hearing Loss in Survivors of Childhood and Adolescent Cancers: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 63, 1152-62.
4. Brinkman, T. M., Bass, J. K., Li, Z., Ness, K. K., Gajjar, A., Pappo, A. S., Armstrong, G. T., Merchant, T. E., Srivastava, D. K., Robison, L. L., Hudson, M. M. & Gurney, J. G. 2015. Treatment-induced hearing loss and adult social outcomes in survivors of childhood CNS and non-CNS solid tumors: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*, 121, 4053-61.
5. Fligor, B. J. 2019. Pediatric Ototoxicity: Current Trends and Management. *Semin Hear*, 40, 154-61.
6. Grewal, S., Merchant, T., Reymond, R., McInerney, M., Hodge, C. & Shearer, P. 2010. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, 125, e938-50.
7. Langer, T., am Zehnhoff-Dinnesen, A., Radtke, S., Meitert, J. & Zolk, O. 2013. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci*, 34, 458-69.
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2019. The Voice of the Patient - A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative - Childhood Cancer Hearing Loss.
9. European Medicines Agency (EMA) 2023. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi.
10. Brock, P., Rajput, K., Edwards, L., Meijer, A., Simpkin, P., Hoetink, A., Kruger, M., Sullivan, M. & van den Heuvel-Eibrink, M. 2021. Cisplatin Ototoxicity in Children In: Wang, T.-C. (ed.) *Hearing Loss - From Multidisciplinary Teamwork to Public Health* London, United Kingdom IntechOpen.
11. Neuwelt, E. A. & Brock, P. 2010. Critical need for international consensus on ototoxicity assessment criteria. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28, 1630-2.
12. McHaney, V., Thibadoux, G., Hayes, F. & Green, A. 1983. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *The Journal of pediatrics*, 102, 314-7.
13. Brock, P. R., Knight, K. R., Freyer, D. R., Campbell, K. C., Steyger, P. S., Blakley, B. W., Rassekh, S. R., Chang, K. W., Fligor, B. J. & Rajput, K. 2012. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 2408.

14. Knight, K. R. G., Kraemer, D. F. & Neuwelt, E. A. 2005. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 8588-96.
15. Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP) 2015. Protocol SIOPEL 6, Version 5.0
16. Brock, P. R., Bellman, S. C., Yeomans, E. C., Pinkerton, C. R. & Pritchard, J. 1991. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Medical and pediatric oncology*, 19, 295-300.
17. Fennec Pharmaceuticals Inc. 2017. Statistical Analysis Plan (SAP) SIOPEL 6, Version 1.1.
18. Norgine GmbH 2025. Addendum zu Modul 4 A zum Wirkstoff Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®), Stand: 22.05.2025.
19. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2025. S2k-Leitlinie „Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“.
20. Neuwelt, E. A., Brummett, R. E., Doolittle, N. D., Muldoon, L. L., Kroll, R. A., Pagel, M. A., Dojan, R., Church, V., Remsen, L. G. & Bubalo, J. S. 1998. First evidence of otoprotection against carboplatin-induced hearing loss with a two-compartment system in patients with central nervous system malignancy using sodium thiosulfate. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 286, 77-84.
21. Children's Oncology Group 2011. Protocol COG ACCL0431, Amendment 3.
22. Fennec Pharmaceuticals Inc. 2019. Clinical Study Report (CSR) Of a Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Trial Of The Efficacy Of Sodium Thiosulfate In Reducing Ototoxicity In Patients Receiving Cisplatin Chemotherapy For Standard-Risk Hepatoblastoma (SIOPEL 6).
23. Fennec Pharmaceuticals Inc. 2019. Clinical Study Report (CSR) Of a Randomized Phase 3 Study Of Sodium Thiosulfate (IND #72877, NSC #45624) For The Prevention Of Cisplatin-Induced Ototoxicity In Children (COG ACCL0431).
24. Berg, A. L., Spitzer, J. B. & Garvin Jr, J. H. 1999. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *The Laryngoscope*, 109, 1806-14.
25. Li, Y., Womer, R. & Silber, J. 2004. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *European Journal of Cancer*, 40, 2445-51.
26. Bertolini, P., Lassalle, M., Mercier, G., Raquin, M. A., Izzi, G., Corradini, N. & Hartmann, O. 2004. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *Journal of pediatric Hematology/Oncology*, 26, 649-55.
27. Punnett, A., Bliss, B., Dupuis, L. L., Abdolell, M., Doyle, J. & Sung, L. 2004. Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective cohort study. *Pediatric blood & cancer*, 42, 598-603.
28. Hilder, T. A. & Hill, J. M. 2007. Modelling the encapsulation of the anticancer drug cisplatin into carbon nanotubes. *Nanotechnology*, 18, 275704.

29. Thomas, A. J., Hailey, D. W., Stawicki, T. M., Wu, P., Coffin, A. B., Rubel, E. W., Raible, D. W., Simon, J. A. & Ou, H. C. 2013. Functional mechanotransduction is required for cisplatin-induced hair cell death in the zebrafish lateral line. *Journal of Neuroscience*, 33, 4405-14.
30. Jacobs, S. S., Fox, E., Dennie, C., Morgan, L. B., McCully, C. L. & Balis, F. M. 2005. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intravenous oxaliplatin, cisplatin, and carboplatin in nonhuman primates. *Clinical cancer research*, 11, 1669-74.
31. van Ruijven, M. W., de Groot, J. C., Hendriksen, F. & Smoorenburg, G. F. 2005. Immunohistochemical detection of platinated DNA in the cochlea of cisplatin-treated guinea pigs. *Hearing research*, 203, 112-21.
32. Nyberg, S., Abbott, N. J., Shi, X., Steyger, P. S. & Dabdoub, A. 2019. Delivery of therapeutics to the inner ear: The challenge of the blood-labyrinth barrier. *Science translational medicine*, 11, eaao0935.
33. Breglio, A. M., Rusheen, A. E., Shide, E. D., Fernandez, K. A., Spielbauer, K. K., McLachlin, K. M., Hall, M. D., Amable, L. & Cunningham, L. L. 2017. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nature communications*, 8, 1654.
34. Yasui, N., Adachi, N., Kato, M., Koh, K., Asanuma, S., Sakata, H. & Hanada, R. 2014. Cisplatin-induced hearing loss: the need for a long-term evaluating system. *Journal of pediatric Hematology/Oncology*, 36, e241-e5.
35. Kolinsky, D. C., Hayashi, S. S., Karzon, R., Mao, J. & Hayashi, R. J. 2010. Late onset hearing loss: a significant complication of cancer survivors treated with Cisplatin containing chemotherapy regimens. *Journal of pediatric Hematology/Oncology*, 32, 119-23.

5.2 Stellungnahme Prof. am Zehnhoff-Dinnesen, Universität Münster

Datum	20.05.2025
Stellungnahme zu	Pedmarqsi
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Universität Münster

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Mitglied International Ototoxicity Managing Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Betr.: Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natriumthiosulfat (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Vorbeugung von Ototoxizität durch Cisplatin-Chemotherapie, solide Tumoren, 1 Monat bis < 18 Jahre); Veröffentlichung der Nutzenbewertung des IQWiG</p> <p>M. E. wurden die Auswirkungen einer ototoxischen Schädigung durch Cisplatin im Kindes- und Jugendlichen-Alter zu wenig berücksichtigt.</p>	
<p>Die Häufigkeit Cisplatin-bedingter Hörverluste (CIHL) bei Kindern und Jugendlichen liegt nach Angaben in der Literatur bei 50 bis 70%, in der Kombination mit Carboplatin bei bis zu 75% und ist besonders ausgeprägt bei Kindern jünger als 5 Jahre^{1,2}.</p> <p>Primär liegt eine Hochtönschwerhörigkeit vor mit Beeinträchtigung des Sprachverständens im Störlärm, Minderung der Wahrnehmung von Musik und Minderung der Wahrnehmung von Umweltgeräuschen. Bei fortschreitendem Hörverlust werden niedrigere Frequenzen im Hauptfrequenzbereich für Sprache betroffen. Befindet sich das Kind in der Sprachentwicklung, kommt es durch die mangelnde auditive Kontrolle zu offenem Näseln, zu hoher und zu lauter Stimme. Es werden falsche Sprachmuster abgespeichert mit der Folge, dass Laute falsch ausgesprochen werden (phonetische Störung). Das Kind wird dadurch</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8-9:</i></p> <p>[...] <u>Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)</u></p> <p>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.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung vorgelegten Ergebnisse zum Hörverlust basieren auf Einmalmessungen, die 6 bis 12 Wochen nach Abschluss der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schlechter verständlich. Auch kommt es zu einer Störung des Erwerbs von Semantik, d. h., dass Wortbedeutungen falsch gelernt werden. Insbesondere ist der Grammatikerwerb erschwert, da wichtige Wortendungen nicht gehört werden^{3;8}.</p> <p>Beim Schulkind führen ein beeinträchtigtes Hörvermögen und die sprachlichen Defizite zu verminderten schulischen Chancen. Auch bei geringgradigen Hörstörungen kommt es zur erhöhten Höranstrengung in der Schule, zu Hörermüdung und einer verkürzten Aufmerksamkeitsspanne, resultierend in Frustration. Das Sprachverstehen im Störlärm ist ein sehr guter Indikator für die Hör-Situation des Kindes und kann bis zu sehr geringen Prozentwerten absinken⁴.</p> <p>Zusätzlich zur Cisplatin-bedingten Hörstörung ist der Cisplatin-bedingte Tinnitus zu bedenken. In einem systematischen Literatur-Review wurde eine Tinnitus-Inzidenz von bis zu 15,9% der Fälle während der Therapie und in bis zu 5,4% länger als 5 Jahre nach Diagnosestellung berichtet. Regelmäßiges Tinnitus-Screening mit standardisierten Fragebögen wird empfohlen⁵.</p> <p>Reliable Daten zur Häufigkeit Cisplatin-bedingter Gleichgewichtsstörungen bei Kindern gibt es m. W. nicht. Bei Erwachsenen ist in 17% mit Cisplatin-bedingtem Schwindelgefühl, Taumel, Gangunsicherheit und Stürzen zu rechnen⁶.</p> <p>I. Bei Schwerhörigkeit wird die Kommunikation mühselig, erschöpfend und frustrierend. Es kommt zu einem Rückzug von sozialen Aktivitäten mit der Familie und mit Freunden und zunehmender Isolation. Der soziale</p>	<p>Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat) erfolgten.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Mitglied International Ototoxicity Managing Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rückzug führt zu Gefühlen der Einsamkeit und Frustration. Bei Jugendlichen bedingt die Schwerhörigkeit zudem eine Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls. In einer Studie von Cejas et al. (2021) waren 25% der schwerhörigen Jugendlichen auffällig bei Messungen von Depressions- und/oder Angst-Parametern⁷.</p> <p>I. Die Minderung der Lebensqualität ist erheblich.</p> <p>Weil Cisplatin vom Innenohr gespeichert wird, kommt es über die Jahre auch bei anfänglich geringgradigem Hörschaden zu einem fortschreitenden Hörverlust mit Hörgeräte-Bedarf. Zusätzliche Schädel-Bestrahlung befördert den toxischen Prozess. In der Hörgeräte-Versorgung ist eine isolierte akustische Verstärkung hoher Frequenzen schwierig bei gleichzeitiger Verstärkung tieffrequenter Störgeräusche. Bei höhergradigen Hörstörungen kommt es durch die Hörgeräteversorgung zu akustischen Verzerrungen mit zusätzlicher Einschränkung des Sprachverständens und entsprechend negativen Effekten auf die Hörleistung während der Sprachentwicklung oder in der Schule⁸.</p> <p>Schwerhörigkeit ist eine Behinderung, die lebenslang eine Versorgung mit technischen Hilfsmitteln, wie den genannten Hörgeräten, FM-Anlagen (drahtlose Übertragungsanlagen), bei hochgradigen Hörstörungen Cochlea Implantate, Hör- und Sprachtherapie sowie weitere rehabilitative Maßnahmen erforderlich macht. Andere ototoxische Medikamente und Lärmbelastung sind im weiteren Leben zu vermeiden.</p>	<p>Für die vorliegende Bewertung werden daher die Analysen „Imputation als Hörverlust-Responder“ und „Hörverlust-Non-Responder“ für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich für die Imputation als Hörverlust-Responder ein deutlicher Vorteil und für die Imputation als Non-Responder ein moderater Vorteil für Natriumthiosulfat.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>In der Studie SIOPEL 6 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Patientinnen und Patienten waren zum Studieneinschluss im Median 13 Monate alt.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10-12:</i></p> <p><u>[...] Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Endpunkt-kategorie 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus pädaudiologischer Sicht ist eine Otoprotektion mit Natriumthiosulfat unter der Cisplatin-Therapie in allen Fällen ab der ersten Cisplatin-Infusion zu fordern.</p> <p>Referenzliste</p> <p>¹Clemens E, de Vries AC, Pluim SF, et al: Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study. Eur J Cancer 69:77-85, 2016</p> <p>²Meijer AJM, Li KH, Brooks B, et al: The cumulative incidence of cisplatin-induced hearing loss in young children is higher and develops at an early stage during therapy compared with older children based on 2052 audiological assessments. Cancer 128:169-179, 2022</p> <p>³am Zehnhoff-Dinnesen A., Hegazi M. (2020) Evaluation of Speech Communication in Hearing-Impaired Children In: European Manual of Medicine, Phoniatrics I, Hrsg. Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Bozena Wiskirska-Woznica, Katrin Neumann, Tadeus Nawka. Springer Verlag, Berlin</p> <p>⁴am Zehnhoff-Dinnesen A., Langer Th., Zolk O. (2020) Ototoxicity in Children. In: European Manual of Medicine, Phoniatrics I, Hrsg. Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Bozena Wiskirska-Woznica, Katrin Neumann, Tadeus Nawka. Springer Verlag, Berlin</p> <p>⁵Meijer AJM, Clemens E, Hoetink AE, van Grotel M, van den Heuvel-Eibrink MM. Tinnitus during and after childhood cancer: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Mar;135:1-7. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.004. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30819438.</p>	<p>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.</p> <p>[...] <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1) ergibt sich ein Verzerrungspotential aufgrund eines potenziell relevanten Unterschieds im Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 12-13:</i></p> <p>[...] In der Endpunkt kategorie 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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Mitglied International Ototoxicity Managing Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹⁶Prayuenyong P, Kasbekar AV, Hall DA, Hennig I, Anand A, Baguley DM. Imbalance Associated With Cisplatin Chemotherapy in Adult Cancer Survivors: A Clinical Study. <i>Otol Neurotol</i>. 2021 Jul 1;42(6):e730-e734. doi: 10.1097/MAO.0000000000003079. PMID: 33606465.</p> <p>⁷Cejas I, Coto J, Sanchez C, Holcomb M, Lorenzo NE. Prevalence of Depression and Anxiety in Adolescents With Hearing Loss. <i>Otol Neurotol</i>. 2021 Apr 1;42(4):e470-e475</p> <p>⁸Wiesner Th. (2020) Fitting and Evaluation of Hearing Devices including Audiometric Validation and Technical Verification In: European Manual of Medicine, Phoniatrics I, Hrsg. Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Bozena Wiskirska-Woznica, Katrin Neumann, Tadeus Nawka. Springer-Verlag, Berlin</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. V. (BPI)

Datum	21.05.2025
Stellungnahme zu	Natriumthiosulfat / Pedmarqsi®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Am 2. Mai 2025 veröffentlichte das IQWiG seine Nutzenbewertung für Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®), ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Hörschäden bei Kindern und Jugendlichen, die mit CIS-Chemotherapie gegen solide Tumoren behandelt werden. Ototoxizität ist eine häufige und ernste Nebenwirkung dieser Therapie, wobei eine große Zahl der betroffenen jungen Patienten an dauerhaftem Hörverlust leidet, was ihre Sprachentwicklung und soziale Integration erheblich beeinträchtigen kann. Für diese Gruppe von Patienten ist der Schutz gegen Hörschäden entscheidend, da diese nicht nur ihre aktuelle Lebenssituation, sondern auch ihre langfristigen Bildungserfolge und Berufsaussichten massiv beeinflussen.</p> <p>Pedmarqsi erhielt im Mai 2023 eine Zulassung der Europäischen Arzneimittelagentur EMA, nachdem positive Ergebnisse aus Phase-III-Studien vorgelegt wurden. Diese Studien zeigten, dass das Medikament das Risiko eines durch CIS verursachten Hörverlusts um 46 % senken kann, ohne dabei das Risiko schwerer Nebenwirkungen zu erhöhen. Eine Wirksamkeit von Natriumthiosulfat erscheint dabei unabhängig vom Tumortyp.</p> <p>Der Einsatz von Natriumthiosulfat ermöglicht es den jungen Patienten, in sozialer und kognitiver Hinsicht von einer präventiven Maßnahme gegen Hörschäden zu profitieren. Langfristig können durch den Einsatz des Arzneimittels gravierende Beeinträchtigungen in der Sprachentwicklung</p>	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und sozialen Teilhabe vermieden werden, wodurch die Betroffenen ihr volles Potenzial entfalten können.</p>	
<p><u>Studie COG ACCL0431 berücksichtigen – Umsetzung der empfohlenen Dosierung erfolgte adäquat</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) schloss die Studie COG ACCL0431 aus der Nutzenbewertung von Pedmarqsi aufgrund einer abweichenden Dosierung von Natriumthiosulfat aus.</p> <p>Diese Studie basiert auf vorherigen Analysen, die zeigten, dass Dosierungen von 16 oder 20 g/m² keinen klinisch bedeutsamen Unterschied auf ihre schützende Wirkung gegen Hörverlust oder auf das Nebenwirkungsprofil ausübten. Die Ergebnisse beider Dosierungen waren vergleichbar hinsichtlich der Nebenwirkungen wie Hypernatriämie. Außerdem stimmt die Verabreichung von Natriumthiosulfat in der Studie COG ACCL0431 zeitlich mit den Vorgaben der SmPC überein, nämlich 6 Stunden nach Cisplatin-Infusion, was die tumorprotektive Wirkung minimiert.</p> <p>Unter ergänzender Berücksichtigung des insgesamt höheren Alters der eingeschlossenen Patienten in der Studie COG ACCL0431 gegenüber der Studie SIOPEL 6 ist die gewählte Dosierung von 16 g/m² hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit äquivalent zur Dosierung in SIOPEL 6. Es liegt sowohl eine adäquate vorbeugende Wirkung im Hinblick auf Hörschäden als auch ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil vor.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 6-7:</i></p> <p>[...] Begründung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der zwei klinischen Studien ACCL0431 und SIOPEL 6 vor:</p> <p>Studie ACCL0431</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da auch in der Studie COG ACCL0431 die Dosierung adäquat umgesetzt worden ist, sollte diese zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>zusätzlich nach Alter (< 5 / ≥ 5 Jahre) und Dauer der geplanten Cisplatin-Infusion (< 2 / ≥ 2 Stunden).</p> <p>Die Studie wurde von 2008 bis 2019 in 38 Studienzentren in Kanada und den USA durchgeführt.</p> <p>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 ($> 10 \text{ kg}$ Körpergewicht mit $12,8 \text{ g/m}^2$ KOF), entspricht.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Limitationen der Studie ACCL0431</p> <p>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 lokalisierte, 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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.</p> <p>Im Ergebnis ist die Studie ACCL0431 aus diesem Grund nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat geeignet. [...]</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen, S. 10-11:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[...]</p> <p><u>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</u></p> <p>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.</p> <p>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. [...]</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

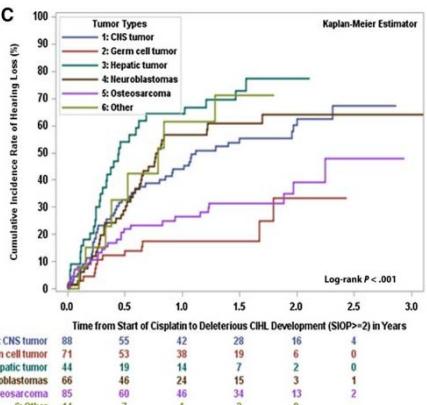
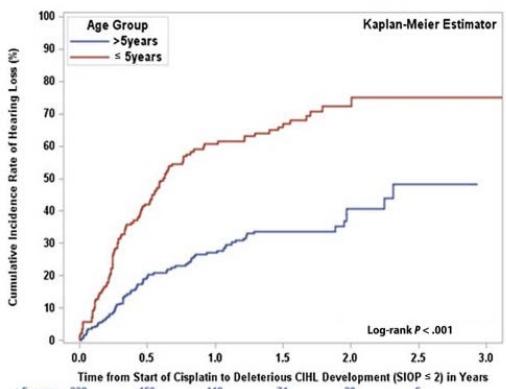
5.4 Stellungnahme Prof. Dr. Irene Schmid, LMU München

Datum	21.05.2025
Stellungnahme zu	Natriumthiosulfat/ Pedmarqsi®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Irene Schmid Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU München Studienleitung Lebertumor der GPOH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

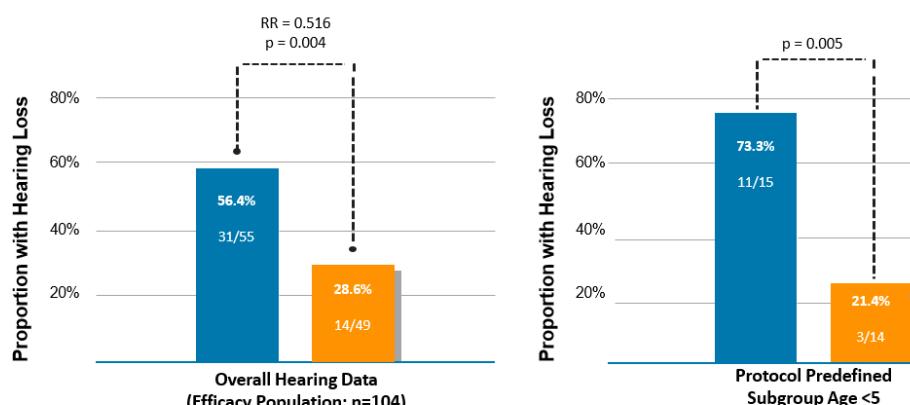
Stellungnehmer: Prof. Dr. Irene Schmid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pedmarqsi® ist indiziert zur Vorbeugung einer durch Cisplatin induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren.</p> <p>Die Begutachtung durch IWQIG ergab für Pedmarqsi® nur einen geringen Zusatznutzen. Da wir in der pädiatrischen Onkologie inzwischen hohe Überlebenszahlen erreichen, werden Eltern für ihre Kinder insbesondere für die Patienten mit Hepatoblastom aber auch bei anderen Erkrankungen den Einsatz von Natriumthiosulfat nach Gabe von Cisplatin einfordern. Denn die Langzeitfolgen für das von Cisplatin geschädigte Kind und deren Familien sind immens.</p> <p>Als von der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie Onkologie (GPOH) gewählte Studienleitung für Kinder und Jugendliche mit Lebertumoren nehme ich vor allem Stellung zum Einsatz von Pedmarqsi® bei Hepatoblastomen und Hepatozellulären Karzinomen.</p> <p>Etwa 70% unserer Patienten mit Hepatoblastomen leiden langfristig an einer Schwerhörigkeit in Folge einer Cisplatin-Therapie (s. Abb. 1) [1, Meijer et al]. Da ein Hepatoblastom meist im Säuglingsalter auftritt, sind Patienten mit dieser Erkrankung besonders gefährdet. Cisplatin haltige Chemotherapie erhalten aber auch Patienten mit Neuroblastomen, ZNS Tumoren, Osteosarkomen und Keimzelltumoren. Auch ein Großteil dieser Patienten leiden langfristig an einer Cisplatin induzierten Ototoxizität- (s. Abb. 1).</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																						
<p>Abbildung 1: Inzidenz von Hörminderung bei Einsatz von Cisplatin im Kindes- und Jugendalter [1, Meijer et al]</p> <p>C</p>  <p>Tumor Types</p> <ul style="list-style-type: none"> 1: CNS tumor 2: Germ cell tumor 3: Hepatic tumor 4: Neuroblastomas 5: Osteosarcoma 6: Other <p>Log-rank P < .001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tumor Type</th> <th>88</th> <th>55</th> <th>42</th> <th>28</th> <th>16</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1: CNS tumor</td> <td>88</td> <td>55</td> <td>42</td> <td>28</td> <td>16</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>2: Germ cell tumor</td> <td>71</td> <td>53</td> <td>38</td> <td>19</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3: Hepatic tumor</td> <td>44</td> <td>19</td> <td>14</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4: Neuroblastomas</td> <td>66</td> <td>46</td> <td>24</td> <td>15</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>5: Osteosarcoma</td> <td>85</td> <td>60</td> <td>46</td> <td>34</td> <td>13</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>6: Other</td> <td>14</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>B</p>  <p>Age Group</p> <ul style="list-style-type: none"> >5years ≤ 5years <p>Log-rank P < .001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Age Group</th> <th>228</th> <th>159</th> <th>118</th> <th>71</th> <th>30</th> <th>5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>5years</td> <td>228</td> <td>159</td> <td>118</td> <td>71</td> <td>30</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>≤ 5years</td> <td>140</td> <td>81</td> <td>50</td> <td>34</td> <td>10</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	Tumor Type	88	55	42	28	16	4	1: CNS tumor	88	55	42	28	16	4	2: Germ cell tumor	71	53	38	19	6	0	3: Hepatic tumor	44	19	14	7	2	0	4: Neuroblastomas	66	46	24	15	3	1	5: Osteosarcoma	85	60	46	34	13	2	6: Other	14	7	4	2	0		Age Group	228	159	118	71	30	5	>5years	228	159	118	71	30	5	≤ 5years	140	81	50	34	10	2	
Tumor Type	88	55	42	28	16	4																																																																	
1: CNS tumor	88	55	42	28	16	4																																																																	
2: Germ cell tumor	71	53	38	19	6	0																																																																	
3: Hepatic tumor	44	19	14	7	2	0																																																																	
4: Neuroblastomas	66	46	24	15	3	1																																																																	
5: Osteosarcoma	85	60	46	34	13	2																																																																	
6: Other	14	7	4	2	0																																																																		
Age Group	228	159	118	71	30	5																																																																	
>5years	228	159	118	71	30	5																																																																	
≤ 5years	140	81	50	34	10	2																																																																	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																
<p>Die Folgen einer Cisplatin induzierten Hörminderung sind klar: es kommt zu Störungen im Sprech- und Sprachverständnis, zu Verzögerung der neurokognitiven Entwicklung, zu Störungen im Sozialverhalten und zu Beeinträchtigungen der Schulausbildung und damit Schulabschluss. Patienten benötigen häufig Unterstützung in Form von Hörgeräten, dies beeinträchtigt das Sozialleben und die Lebensqualität [2, Brinkman et al].</p> <p>Dieser Umstand weist darauf hin, dass alles getan werden muss, um eine Cisplatin-induzierte Ototoxizität zu vermeiden. Die einzige bisher bekannte Möglichkeit ist der Einsatz von Natriumthiosulfat (siehe Abbildung 2) [3, Freyer et al]</p> <p>Abbildung 2: Studien mit Einsatz von verschiedenen Medikamenten zur Verhinderung von Cisplatin induzierter Ototoxizität [3, Freyer et al]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studies (n)</th> <th>Patients (n)</th> <th>Effect size*</th> <th>95% CI</th> <th>I² (%)</th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Amifostine vs no treatment</td> </tr> <tr> <td>Any ototoxicity</td> <td>5</td> <td>465</td> <td>RR 0.96</td> <td>0.71 to 1.29</td> <td>49% 0.78</td> </tr> <tr> <td>Severe ototoxicity</td> <td>4</td> <td>223</td> <td>RR 0.85</td> <td>0.34 to 2.12</td> <td>0% 0.72</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Sodium diethyldithiocarbamate vs no treatment</td> </tr> <tr> <td>Severe ototoxicity</td> <td>2</td> <td>255</td> <td>RR 0.73</td> <td>0.08 to 6.44</td> <td>56% 0.77</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Sodium thiosulfate vs no treatment</td> </tr> <tr> <td>Any ototoxicity</td> <td>2</td> <td>205</td> <td>RR 0.51</td> <td>0.37 to 0.71</td> <td>0% <0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Intratympanic acetylcysteine vs no treatment</td> </tr> <tr> <td>Threshold at 4 kHz</td> <td>2</td> <td>62</td> <td>MD -2.7</td> <td>-14.9 to 9.5</td> <td>0% 0.66</td> </tr> <tr> <td>Threshold at 8 kHz</td> <td>2</td> <td>62</td> <td>MD -1.6</td> <td>-14.8 to 11.6</td> <td>0% 0.81</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Intratympanic dexamethasone vs no treatment</td> </tr> <tr> <td>Threshold at 4 kHz</td> <td>2</td> <td>92</td> <td>MD -0.7</td> <td>-5.8 to 4.5</td> <td>0% 0.80</td> </tr> <tr> <td>Threshold at 8 kHz</td> <td>2</td> <td>92</td> <td>MD -8.7</td> <td>-18.1 to 0.7</td> <td>34% 0.07</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Continuous cisplatin infusion vs bolus cisplatin infusion</td> </tr> <tr> <td>Any ototoxicity</td> <td>2</td> <td>78</td> <td>RR 1.60</td> <td>0.62 to 4.13</td> <td>0% 0.33</td> </tr> </tbody> </table> <p>RR=risk ratio. MD=mean difference. *RR less than 1 and MD less than 0 favour intervention.</p>	Studies (n)	Patients (n)	Effect size*	95% CI	I ² (%)	p value	Amifostine vs no treatment						Any ototoxicity	5	465	RR 0.96	0.71 to 1.29	49% 0.78	Severe ototoxicity	4	223	RR 0.85	0.34 to 2.12	0% 0.72	Sodium diethyldithiocarbamate vs no treatment						Severe ototoxicity	2	255	RR 0.73	0.08 to 6.44	56% 0.77	Sodium thiosulfate vs no treatment						Any ototoxicity	2	205	RR 0.51	0.37 to 0.71	0% <0.0001	Intratympanic acetylcysteine vs no treatment						Threshold at 4 kHz	2	62	MD -2.7	-14.9 to 9.5	0% 0.66	Threshold at 8 kHz	2	62	MD -1.6	-14.8 to 11.6	0% 0.81	Intratympanic dexamethasone vs no treatment						Threshold at 4 kHz	2	92	MD -0.7	-5.8 to 4.5	0% 0.80	Threshold at 8 kHz	2	92	MD -8.7	-18.1 to 0.7	34% 0.07	Continuous cisplatin infusion vs bolus cisplatin infusion						Any ototoxicity	2	78	RR 1.60	0.62 to 4.13	0% 0.33	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8-9:</i></p> <p>[...] <u>Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
Studies (n)	Patients (n)	Effect size*	95% CI	I ² (%)	p value																																																																																												
Amifostine vs no treatment																																																																																																	
Any ototoxicity	5	465	RR 0.96	0.71 to 1.29	49% 0.78																																																																																												
Severe ototoxicity	4	223	RR 0.85	0.34 to 2.12	0% 0.72																																																																																												
Sodium diethyldithiocarbamate vs no treatment																																																																																																	
Severe ototoxicity	2	255	RR 0.73	0.08 to 6.44	56% 0.77																																																																																												
Sodium thiosulfate vs no treatment																																																																																																	
Any ototoxicity	2	205	RR 0.51	0.37 to 0.71	0% <0.0001																																																																																												
Intratympanic acetylcysteine vs no treatment																																																																																																	
Threshold at 4 kHz	2	62	MD -2.7	-14.9 to 9.5	0% 0.66																																																																																												
Threshold at 8 kHz	2	62	MD -1.6	-14.8 to 11.6	0% 0.81																																																																																												
Intratympanic dexamethasone vs no treatment																																																																																																	
Threshold at 4 kHz	2	92	MD -0.7	-5.8 to 4.5	0% 0.80																																																																																												
Threshold at 8 kHz	2	92	MD -8.7	-18.1 to 0.7	34% 0.07																																																																																												
Continuous cisplatin infusion vs bolus cisplatin infusion																																																																																																	
Any ototoxicity	2	78	RR 1.60	0.62 to 4.13	0% 0.33																																																																																												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>Bisher gibt es nur insgesamt 2 Studien: die SIOPEL-6 Studie bei Patienten mit Hepatoblastom und die ACCL0 431 Studie bei Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren. Beide wurden mit dem Präparat Pedmarqsi® durchgeführt. Beide Studien führten zu einer Reduktion des Hörverlustes um circa 50% (s. Abbildung 3 und 4) [4, Brock et al, 5, Freyer et al] ohne das Ereignisfreie Überleben oder das Überleben zu beeinflussen. Allerdings muss auf die 6 h Regelung geachtet werden: Cisplatin darf maximal über 6 h gegeben werden und es muss ein Abstand zwischen Cisplatin und der Gabe von Natriumthiosulfat von 6 h eingehalten werden. In den Hepatoblastomstudien wurde Cisplatin immer schon über 6 h gegeben.</p> <p>Abbildung 3: Reduktion von Hörminderung bei Gabe von Pedmarqsi® in der SIOPEL 6 Studie von 63% auf 33% [4, Brock et al].</p> <table border="1"> <caption>Data from Abbildung 3: Reduktion von Hörminderung bei Gabe von Pedmarqsi® in der SIOPEL 6 Studie</caption> <thead> <tr> <th>Brock Grade</th> <th>Cisplatin alone (n=46) (%)</th> <th>Cisplatin + STS (n=55) (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>37</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>26</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>24</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>11</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>1-4</td> <td>63</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table>	Brock Grade	Cisplatin alone (n=46) (%)	Cisplatin + STS (n=55) (%)	0	37	67	1	26	18	2	24	11	3	11	2	4	2	2	1-4	63	33	<p>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.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden daher die Analysen „Imputation als Hörverlust-Responder“ und „Hörverlust-Non-Responder“ für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich für die Imputation als Hörverlust-Responder ein deutlicher Vorteil und für die Imputation als Non-Responder ein moderater Vorteil für Natriumthiosulfat.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>In der Studie SIOPEL 6 wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Patientinnen und Patienten waren zum Studieneinschluss im Median 13 Monate alt.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10-12:</i></p> <p><u>[...] Gesamtbewertung</u></p>
Brock Grade	Cisplatin alone (n=46) (%)	Cisplatin + STS (n=55) (%)																				
0	37	67																				
1	26	18																				
2	24	11																				
3	11	2																				
4	2	2																				
1-4	63	33																				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Abbildung 4: Reduktion von Hörminderung bei Gabe von Pedmarqsi® in der ACCLO 431 Studie um 50% [5, Freyer et al]</p>  <p>Overall Hearing Data (Efficacy Population: n=104)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Proportion with Hearing Loss</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td>56.4%</td> <td>31/55</td> </tr> <tr> <td>Pedmarqsi</td> <td>28.6%</td> <td>14/49</td> </tr> </tbody> </table> <p>Protocol Predefined Subgroup Age <5 (n=29)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Proportion with Hearing Loss</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td>73.3%</td> <td>11/15</td> </tr> <tr> <td>Pedmarqsi</td> <td>21.4%</td> <td>3/14</td> </tr> </tbody> </table> <p>Natriumthiosulfat hat somit einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, die Cisplatin erhalten müssen und ein hohes Risiko haben, eine Hörminderung zu erleiden.</p> <p>Für Patienten mit Hepatoblastomen oder Hepatozellulären Karzinomen sind deshalb folgende Empfehlungen in der, gerade in EJC PED publizierten, international abgestimmten Guidance aufgenommen: „Global Consensus from the PHITT Consortium Surrounding an Interim Chemotherapy Guidance for the Treatment of Children with Hepatoblastoma, Hepatocellular Neoplasm – Not Otherwise Specified (HCN-NOS), Hepatocellular Carcinoma and Fibrolamellar Carcinoma after Trial Closure“</p>	Group	Proportion with Hearing Loss	n	Control	56.4%	31/55	Pedmarqsi	28.6%	14/49	Group	Proportion with Hearing Loss	n	Control	73.3%	11/15	Pedmarqsi	21.4%	3/14	<p>In der Endpunkt kategorie 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.</p> <p><u>[...] Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1) ergibt sich ein Verzerrungspotential aufgrund eines potenziell relevanten Unterschieds im Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
Group	Proportion with Hearing Loss	n																	
Control	56.4%	31/55																	
Pedmarqsi	28.6%	14/49																	
Group	Proportion with Hearing Loss	n																	
Control	73.3%	11/15																	
Pedmarqsi	21.4%	3/14																	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Irene Schmid^{1,a,*}, Allison F O'Neill^{2,a}, Kenichiro Watanabe^{3,a}, Isabelle Aerts⁴, ⁵Sophie Branchereau⁵, Penelope R Brock⁶, Madhumita Dandapani⁷, Brice Fresneau⁸, Jim Geller⁹, Tomoro Hishiki¹⁰, Danielle Ingham¹¹, Kathelijne Kraal¹², ¹³Milind Ronghe¹³, Greg Tiao¹⁴, Angela Trobaugh-Lotrario¹⁵, Arun Rangaswami¹⁶, ¹⁷Michael J. Sullivan¹⁷, Jozsef Zsiros¹⁸, Eiso Hiyama^{19,b}, Marcio Malogolowkin^{20,b}, ^{21,b}Marc Ansari</p> <p>Hepatoblastoma:</p> <p>Resectable at diagnosis (CHIC classification: very low risk; COG AHEP 0731, JPLT1 and 2: very low and low risk): ...To prevent hearing loss, sodium thiosulphate (STS) can be administered with these cycles per standard infusion guidelines.....Use of STS is permissive...</p> <p>Unresectable at diagnosis, PRETEXT I-III with no positive annotation factors (CHIC classification: low risk; SIOPEL: standard risk; COG AHEP 0731: intermediate risk; JPLT: standard risk):STS starting 6 h after cisplatin infusion is completed is recommended [4 Brock et al]</p> <p>Unresectable at diagnosis with locally advanced disease, PRETEXT I-IV with at least one positive annotation factor (VPEFR) (CHIC classification: intermediate risk; SIOPEL: high risk; COG AHEP 0731: intermediate risk):STS is FDA and EMA approved for all cases of localized hepatoblastoma and could be considered as a valuable option for ototoxicity prevention. ...Use of STS is approved for this indication and used at the discretion of the treating provider.</p> <p>Metastatic disease (CHIC classification: high risk; COG AHEP 0731: high risk): STS in metastatic disease is not yet recommended.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 12-13:</i></p> <p>[...] In der Endpunkt kategorie 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.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, S. 14:</i></p> <p>Natriumthiosulfat darf nur nach Cisplatin-Infusionen mit einer Dauer von bis zu 6 Stunden angewendet werden. Natriumthiosulfat darf nicht angewendet werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Cisplatin-Infusion länger als 6 Stunden dauert oder - innerhalb der nächsten 6 Stunden eine weitere Cisplatin-Infusion geplant ist.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hepatocellular carcinoma: Resectable, Non-Metastatic at diagnosis:Localized HCC falls under the FDA-approved guidelines for STS, STS has not been formally studies in HCC.</p> <p>Zusammenfassend wird für Patienten mit Hepatoblastomen, die 6 mal Cisplatin erhalten, die Gabe von Natriumthiosulfat ausdrücklich empfohlen. Bei einer hohen Heilungsrate sollte jedes Kind mit einer nicht-metastasierten Erkrankung, das Cisplatin benötigt, jegliche Möglichkeit erhalten, dass keine Hörminderung auftritt, damit das Kind und später Erwachsene ein normales Leben leben kann.</p> <p>Literatur</p> <p>Meijer AJM, et al. Cancer 2022;128:169 Brinkman TM, et al. Cancer 2015;121:4053</p> <p>Freyer DR, et al. Lancet Child Adolesc Health 2020;4:141</p> <p>Brock P, et al. NEJM 2018;378:2376</p> <p>Freyer D, et al. Lancet Oncol 2017;18:63</p> <p>Schmid I, et al. EJCPED, gerade angenommen zur Publikation</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10-12:</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 lokalisierte, nicht metastasierter Erkrankung abbildet.</p> <p>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.</p> <p><u>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</u></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Irene Schmid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es liegen Ergebnisse aus der Studie SIOPEL 6 von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunkt kategorie 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.</p> <p>Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS) liegen keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Irene Schmid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SIOPEL 6 nicht erhoben.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>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</u></p> <p>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 lokalisierte, 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ)

Datum	23. Mai 2025
Stellungnahme zu	Natriumthiosulfat (Vorbeugung von durch Cisplatin-Chemotherapie induzierter Ototoxizität), Nr. 1987, A25-15, Version 1.0, Stand: 28.04.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Platinderivate sind effektive Antineoplastika mit Anwendung bei einer Vielzahl von Tumoren. In der pädiatrischen Onkologie werden diese unter anderem bei der Behandlung von Neuroblastomen, Hepatoblastomen, Medulloblastomen, Osteosarkomen, Weichteilsarkomen und Keimzelltumoren verschrieben.</p> <p>Allerdings induzieren Platinderivate, insbesondere Cisplatin, auch dosislimitierende Toxizitäten, wovon besonders die Nephrotoxizität und die Ototoxizität Langzeitfolgen für die behandelten Kinder und Jugendlichen bergen können.</p> <p>Die Ototoxizität von Cisplatin kann durch Induktion einer bleibenden Schwerhörigkeit Kommunikationsvermögen, Sprachentwicklung, soziale Interaktionen, schulische Leistung und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beeinflussen (1). Otoprotektive Substanzen, die die Ototoxizität von Platinderivaten abmildern, sind daher von großer Bedeutung.</p> <p>Mit Natriumthiosulfat wurde nun erstmalig eine solche Substanz zugelassen (2).</p> <p>Wie Natriumthiosulfat gegen Ototoxizität schützt, ist noch nicht vollständig geklärt, der Mechanismus kann jedoch steigende Konzentrationen endogener Antioxidantien, die Hemmung des intrazellulären oxidativen Stresses und direkte Wechselwirkungen zwischen Cisplatin und der Thiol-Gruppe in Natriumthiosulfat zur Bildung inaktiver Platinspezies umfassen (3). Es wird jedoch postuliert, dass dies auch zu einer Abnahme der Konzentration der Platinspiegel und einer Abnahme der Antitumoreffizienz führen könnte.</p>	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Natriumthiosulfat ist zugelassen für die Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.17	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Natriumthiosulfat</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td><td>beobachtendes Abwarten</td></tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p> <p>Der G-BA hat als ZVT beobachtendes Abwarten festgelegt. Das IQWiG stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) von der Festlegung des G-BA etwas abweicht, da er Best Supportive Care anstelle von beobachtendem Abwarten als ZVT festlegt. Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools unter Berücksichtigung der ZVT beobachtendes Abwarten ergab keine weiteren als die vom pU identifizierten Studien. Daher bleibt die abweichende Festlegung der ZVT des pU ohne Konsequenz.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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	beobachtendes Abwarten	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 3-5:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>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</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Natriumthiosulfat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beobachtendes Abwarten <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
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	beobachtendes Abwarten					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. 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. <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p>

	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 Nutzen-bewertung 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. <p>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.</p>
--	---

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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^{7,8}</p> <p>Im Detail werden eine Behandlung mit Amifostin und Diethyldithiocarbamat sowie eine Anpassung der Cisplatin-Infusionsdauer oder eine intratympanale Mittelohrtherapie explizit nicht empfohlen⁷. Es wird ferner darauf hingewiesen, dass Routineuntersuchungen auf Tinnitus und regelmäßige Audiogramme durchgeführt werden sollen, um Hörverluste im Zusammenhang mit einer platinhaltigen Chemotherapie zu überwachen⁸. Der in den Leitlinien als Therapieoption benannte Wirkstoff Natriumthiosulfat scheidet wiederum als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.</p> <p>Vor dem Hintergrund von fehlenden Empfehlungen der Leitlinien zu (medikamentösen) Behandlungsoptionen für die Vorbeugung von Cisplatin-Chemotherapie induzierter Ototoxizität wird in der Gesamtbetrachtung als</p>

⁷ 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.

⁸ 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Es wurden zwei Studien identifiziert, welche potenziell für die vorliegende Fragestellung relevant wären.</p> <p>Die Studie ACCL043 ist eine binationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie der Phase III zum Vergleich von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat bei Patientinnen und Patienten zwischen ≥ 1 bis ≤ 18 Jahren mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Keimzelltumor, Hepatoblastom, Medulloblastom, Neuroblastom, Osteosarkom oder einem anderen Malignom, die eine Cisplatin-Chemotherapie erhalten (2, 4).</p> <p>Diese Studie zeigt mehrere Limitationen und wurde deshalb vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen. Unter anderem wurde in dieser Studie Natriumthiosulfat nicht entsprechend der in Deutschland gültigen Zulassung dosiert und es wurden Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung eingeschlossen, für die Natriumthiosulfat nicht zugelassen ist.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10:</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 lokalisierten, nicht metastasierten Erkrankung abbildet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie hat eine kleine, sehr heterogene Patientenpopulation. Es wurden 125 Patienten und Patientinnen rekrutiert, davon 32 mit Keimzelltumoren, 29 mit Osteosarkom, 26 mit Medulloblastom, 26 mit Neuroblastom, sieben mit Hepatoblastom und fünf mit anderen Tumoren. Die niedrigen Patientenzahlen in den einzelnen Entitäten erlauben keine belastbare Bewertung. Es bestehen zudem unklare Angaben zu den Datenschnitten. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) erfolgte unvollständig und zwischen den Studienarmen unterschiedlich.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem Ausschluss der Studie ACCL043 aus der Bewertung zu.</p> <p>Die Studie SIOPEL 6 ist eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie der Phase III zum Vergleich von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat bei Patientinnen und Patienten zwischen > 1 Monat bis ≤ 18 Jahren mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Standardrisiko-Hepatoblastom, die eine Cisplatin-Chemotherapie erhalten (5). Diese Studie zeigt ebenfalls methodische Limitationen, jedoch stellt der Vergleichsarm der Studie eine hinreichende Annäherung an die ZVT beobachtendes Abwarten dar, so dass diese in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden kann.</p> <p>Die Studie begann 2007 mit der Rekrutierung und nutzte eine aus heutiger Sicht veraltete Risikostratifizierung des Hepatoblastoms, was Fragen zum Verzerrungspotenzial, zur Übertragbarkeit und zur Repräsentativität der Studienpopulation aufwirft.</p> <p>Es wurden insgesamt 109 Patientinnen und Patienten mit einem medianen Alter von 13 Monaten eingeschlossen, wovon 101 für den primären</p>	<p>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.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 11-12:</i></p> <p>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.</p> <p>Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.</p> <p>Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1) ergibt sich ein Verzerrungspotenzial aufgrund eines potenziell relevanten Unterschieds im Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt evaluiert werden konnten. Der primäre Endpunkt der Studie war Hörverlust (BROCK Grad ≥ 1), ermittelt nach der BROCK-Skala.</p> <p>Der Hörverlust wurde sechs bis zwölf Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat) bestimmt. Die Kinder hatten bei Studienbeginn ein medianes Alter von 13 Monaten, sodass die Mehrheit der Kinder mindestens zwei Jahre (bis zu einem Alter von 3,5 Jahren) nachbeobachtet wurde. Diese Nachbeobachtungszeit erscheint inadäquat. Eine Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren aller Kinder wäre adäquater gewesen.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial für den primären Endpunkt wird aufgrund eines potenziell relevanten Unterschieds im Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen als hoch bewertet (s. u.). Es fehlten nämlich Audiometrie-Daten von acht Patientinnen und Patienten, und zwar von zwei im Natriumthiosulfat + Cisplatin-Arm und sechs im Cisplatin-Vergleichsarm. Je nachdem, ob diese Fälle in der Analyse als „Responder“ oder „Non-Responder“ betrachtet werden ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse für die Wirksamkeit von Natriumthiosulfat für die Abmilderung der Cisplatin-induzierten Ototoxizität.</p> <p>Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sprachentwicklung erhoben, was eine weitere Limitation darstellt.</p> <p>Ferner erfolgte die Erhebung von schwerwiegenden UE (SUE) nicht anhand anerkannter internationaler Kriterien und teilweise unterschiedlich zwischen den Therapiearmen, so dass die Daten hierzu nicht verwertbar sind.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.45–I.46	<p>Mortalität</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p><i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Natriumthiosulfat + Cisplatin nicht erreicht (n. e.) vs. Cisplatin n. e. (Hazard ratio [HR] 0,44; p = 0,332) <p>Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen bezüglich des Gesamtüberlebens.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Hörverlust (BROCK Grad >1)</u></p> <p><i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Imputation: Natriumthiosulfat + Cisplatin 20 (35,1 %) vs. Cisplatin 35 (67,3 %) (Relatives Risiko [RR] 0,36; p < 0,001) • Non-Responder-Imputation: Natriumthiosulfat + Cisplatin 18 (31,6 %) vs. Cisplatin 29 (55,8 %) (RR 0,60; p = 0,020) <p>Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1), beurteilt anhand der BROCK-Skala, zeigt sich für beide dargestellten Analysen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Natriumthiosulfat + Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin. Dabei unterscheidet sich das Ausmaß zwischen den beiden Imputationsmethoden erheblich.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8:</i></p> <p>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.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8:</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UE</p> <p>Bezüglich der UE findet sich im Natriumthiosulfat + Cisplatin-Arm signifikant häufigeres Auftreten von Erbrechen (84,9 % vs. 53,6 %) und Übelkeit (39,6 % vs. 30,4 %), sowie für schwere (Grad ≥ 3) Hypokaliämie (9,4 % vs. 0 %) und Hyperphosphatämie (9,4 % vs. 0 %).</p> <p>Die intrazelluläre Cisplatin-Zytotoxizität beruht vor allem auf dem raschen Austausch seiner Chlorliganden unter Bildung von sehr reaktiven Aquokomplexen. Ungünstig für die Nieren ist in diesem Zusammenhang, dass Cisplatin über den OCT2-Carrier der basolateralen Membran in die proximalen Tubuluszellen aufgenommen wird, während der Efflux aus der Tubuluszelle über die MATE1- bzw. MATE2K-Carrier deutlich langsamer abläuft. Hierdurch kann es zu einer dosisabhängigen Anreicherung des nephrotoxischen Cisplatin in den Tubuluszellen kommen (6). Das könnte erklären warum die Nephrotoxizität, aber nicht die Behandlungseffektivität des Cisplatin durch Natriumthiosulfat zunimmt.</p>	<p>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.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 9-10:</i></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>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.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(beispielsweise erwartbare Toxizitäten, die mit einer Hospitalisierung einhergehen). Darüber hinaus wurde das UE vorübergehende Hypernatriämie (Grad 3 oder 4) nur im Vergleichsarm nicht aber im Interventionsarm als SUE erfasst.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwere UE</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
IQWiG Dossier- bewertung S. I.56	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom mit einem medianen Erkrankungsalter von 13 Monaten bei Diagnosestellung handelt es sich generell um eine sehr junge Patientengruppe. Bezuglich der Risikofaktoren für eine durch Cisplatin-Chemotherapie induzierte Ototoxizität handelt es sich insbesondere durch das junge Erkrankungsalter und die einmalige Cisplatindosis pro Zyklus, die nicht mehrägig verteilt verabreicht wird, um Patientinnen und Patienten mit vergleichsweise hohem Risiko für eine durch Cisplatin induzierte Ototoxizität.</p> <p>Der Hörverlust nach Cisplatin-Therapie im Kindesalter ist eine relevante Spätfolge mit erheblichem Belastungspotenzial. Hörgeräte sind potenziell stigmatisierend und Cochleimplantate invasiv.</p> <p>Die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossene Studie SIOPEL 6 erlaubt nur Aussagen für Kinder und Jugendliche mit Hepatoblastom.</p> <p>Natriumthiosulfat kann nur eingesetzt werden, wenn das Cisplatin als relativ kurze Infusion verabreicht wird, und nicht als Dauerinfusion. Damit reduziert sich die Zahl der Patienten und Patientinnen erheblich, da viele Chemotherapie-Protokolle Cisplatin-Dauerinfusionen einsetzen.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 12-13:</i></p> <p>a) Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisiertem, nicht metastasiertem Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität</p> <p>[...]</p> <p>Zu a)</p> <p>Beim Gesamtüberleben zeigte sich kein Vorteil für die Gabe von Natriumthiosulfat.</p> <p>In der Endpunkt-kategorie 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dauerinfusionen sind mit der Natriumthiosulfat-Gabe jedoch nicht vereinbar. Natriumthiosulfat kann primär bei Kindern mit Standard-Risiko Medulloblastomen und Hepatoblastomen eingesetzt werden. Gerade Kinder mit Medulloblastomen leiden unter schwersten Spätfolgen ihrer Therapie, eine Abmilderung Cisplatin-induzierter Ototoxizität wäre von hohem Wert. Entsprechende Studien wären zu begrüßen.</p> <p>Auch andere Fragestellungen in Verbindung mit Natriumthiosulfat wären zu untersuchen. Bei Auftreten einer Hörminderung unter Cisplatin erfolgt eine Umstellung auf das weniger toxische Carboplatin. Interessant wäre der Vergleich der Gabe von Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Gabe von Cisplatin mit Umstellung auf Carboplatin bei Hörminderung.</p> <p>In der Studie MAKEI V (7) besteht bereits eine Randomisierung Cisplatin vs. Carboplatin im Hinblick auf Wirksamkeit und Spätfolgen. Es wäre auch der Vergleich Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Carboplatin interessant.</p> <p>Trotz der Limitationen der Studie SIOPEL 6 konnte demonstriert werden, dass der Zusatz von Natriumthiosulfat zur Cisplatin-Chemotherapie eine Abmilderung der Cisplatin-induzierten Ototoxizität erreicht. Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an und sieht für Natriumthiosulfat bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisiertem, nicht metastasiertem Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit anderen lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität, liegen keine geeigneten Daten vor. Für diese</p>	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS) liegen keine geeigneten Daten vor. Weiterhin wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Natriumthiosulfat gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisiertem, nicht metastasiertem, Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität besteht aus Sicht der AkdÄ für Natriumthiosulfat ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit anderen lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Nitz A, Kontopantelis E, Bielack S, Koscielniak E, Klingebiel T, Langer T et al. Prospective evaluation of cisplatin- and carboplatin-mediated ototoxicity in paediatric and adult soft tissue and osteosarcoma patients. *Oncol Lett* 2013; 5(1):311–5. doi: 10.3892/ol.2012.997.
2. Orgel E, Knight KR, Villaluna D, Kralo M, Esbenshade AJ, Sung L et al. Reevaluation of sodium thiosulfate otoprotection using the consensus International Society of Paediatric Oncology Ototoxicity Scale: A report from the Children's Oncology Group study ACCL0431. *Pediatr Blood Cancer* 2023:e30550. doi: 10.1002/pbc.30550.
3. Norgine B. V. Fachinformation "Pedmarqsi® 80 mg/ml Infusionslösung"; Mai 2023.
4. Freyer DR, Chen L, Kralo MD, Knight K, Villaluna D, Bliss B et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(1):63–74. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30625-8.
5. Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan MJ et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med* 2018; 378(25):2376–85. doi: 10.1056/NEJMoa1801109.
6. Yonezawa A, Inui K-I. Organic cation transporter OCT/SLC22A and H(+)/organic cation antiporter MATE/SLC47A are key molecules for nephrotoxicity of platinum agents. *Biochem Pharmacol* 2011; 81(5):563–8. doi: 10.1016/j.bcp.2010.11.016.
7. Dobke J. MAKEI V: Multizentrische prospektive Studie zu einem randomisierten Vergleich von Carboplatin mit Cisplatin bei extrakraniellen malignen Keimzelltumoren; 2.6.2023. Verfügbar unter: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/studienportal/onkologische_studien_und_register/makei_v/index_ger.html.

5.6 Stellungnahme Dr. Urs Mücke; MH Hannover

Datum	22.05.2025
Stellungnahme zu	Natriumthiosulfat (Pedmarqsi)
Stellungnahme von	<i>Dr. Urs Mücke</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Urs Mücke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als mehrfacher medizinischer Anwender des Präparates möchte ich ausdrücklich Stellung beziehen zu Erfahrungen aus klinischer Anwendung, die lokal im Rahmen eines early access Programmes bzw. im Einzelfallentscheid durch den Kostenträger erfolgt ist.</p> <p>Die im Rahmen der vorgelegten Studien ermittelten Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Elektrolytschwankungen sind nach persönlicher Erfahrung auf die Infusionsdauer und wenige Stunden post infusionem beschränkt. Anzumerken ist, dass Übelkeit und Erbrechen in modernen Konzepten der Antiemetikatherapie unter Berücksichtigung moderner Wirkstoffe wie Aprepitant bzw. Fosaprepitant in einer Kombinationstherapie mit Ondansetron und Dimenhydrinat regelmäßig gut zu kontrollieren sind. Diese auch in anderen Kontexten hoch wirksame Kombination von Antiemetika ist aufgrund der Zulassungshistorie von Aprepitant mutmaßlich nicht oder nicht regelmäßig in den Zulassungsstudien verwendet worden, gehört jedoch heutzutage zur gelebten Praxis in kinderonkologischen Zentren und hat Einzug in Standard Operating Procedures (SOPs) und Leitlinien zur Symptomkontrolle bei Übelkeit und Erbrechen gefunden [1,2,3].</p> <p>Die unter Natriumthiosulfat empfohlenen Elektrolytkontrollen stellen im Anwendungsbereich gemäß Zulassung meiner Einschätzung nach keine Einschränkung in der sicheren Verabreichung des Präparates dar, da die kinderonkologische Behandlung ausschließlich in hierfür zertifizierten kinderonkologischen Zentren erfolgt. Diese sind im Rahmen der Qualitätssicherung an hohe Standards in der Akutversorgung gebunden,</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 9-10:</i></p> <p>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.</p> <p>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 Hypernatriämie (Grad 3 oder 4) nur im Vergleichsarm nicht aber im Interventionsarm als SUE erfasst.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. Urs Mücke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die engmaschige Elektrolykontrollen und entsprechende Reaktionen auf deren Ergebnisse ermöglichen. [Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser – KiOn-RL]</p>	<p>dokumentiert. Darüber hinaus ist unklar, ob Abbrüche wegen UE nur den Abbruch von Natriumthiosulfat umfassen und somit nur im Interventionsarm dokumentiert wurden.</p> <p><i>Schwere UE</i> Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische UE</i> 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.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Urs Mücke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, S. 14:</i></p> <p>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</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none">-die Cisplatin-Infusion länger als 6 Stunden dauert oder-innerhalb der nächsten 6 Stunden eine weitere Cisplatin-Infusion geplant ist.
In der Abwägung von Vor- und Nachteilen einer Prävention des Hörverlustes unter Cisplatin durch einen medikamentösen Wirkstoff sollten aus meiner klinischen Erfahrung heraus zwingend organisatorische, medizinische und finanzielle Aufwände für eine alternativ als Behandlung mögliche Versorgung mit einem Hörgerät bzw.	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Urs Mücke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cochlea Implantat berücksichtigt werden. Die notwendigen Voruntersuchungen für eine CI-Implantation sind regelhaft in dieser fokussierten Altersgruppe Narkose-pflichtige Untersuchungen mit mehrstündiger Untersuchungsdauer. Die Implantation erfolgt im Rahmen einer Operation. Für die Betreuung und regelmäßige Nachkontrollen sind bereits im Kindesalter regelmäßige ärztliche Vorstellungen notwendig, die für die Familien eine nicht unerhebliche Belastung im (Arbeits-) Alltag darstellen können. Sowohl den Hörverlust unbehandelt zu belassen, als auch eine CI-Implantation als alternative Routinebehandlung zu sehen, ist kritisch zu sehen. In einer aus Patient:innensicherheit fokussierten Abwägung dürfen hier Nachteile durch eine CI-Versorgung für den Patienten, seine Angehörigen und das Gesundheitswesen (Untersuchungskapazitäten, Kostenaufwände) im Vergleich zur medikamentösen Protektion nicht vernachlässigt werden. [4,5,6]</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Lyman GH. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 20;38(24):2782-2797. doi: 10.1200/JCO.20.01296. Epub 2020 Jul 13. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2020 Nov 10;38(32):3825. doi: 10.1200/JCO.20.02904. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2021 Jan 1;39(1):96. doi: 10.1200/JCO.20.03378. PMID: 32658626.
- [2] Dupuis LL, Nathan PC. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy: beyond the guidelines. *Paediatr Drugs.* 2010;12(1):51-61. doi: 10.2165/11316190-00000000-00000. PMID: 20034341.
- [3] Aapro M, Carides A, Rapoport BL, Schmoll HJ, Zhang L, Warr D. Aprepitant and fosaprepitant: a 10-year review of efficacy and safety. *Oncologist.* 2015 Apr;20(4):450-8. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0229. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25795636; PMCID: PMC4391760.
- [4] Theunisse, H., Pennings, R., Kunst, H., Mulder, J., & Mylanus, E. (2018). Risk factors for complications in cochlear implant surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275, 895-903. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4901-z>.
- [5] Reehuis, J., Honein, M., Whitney, C., Chamany, S., Mann, E., Biernath, K., Broder, K., Manning, S., Avashia, S., Victor, M., Costa, P., Devine, O., Graham, A., & Boyle, C. (2003). Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants.. *The New England journal of medicine*, 349 5, 435-45 . <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031101>.
- [6] Huber, M. (2022). Cochlear implant-specific risks should be considered, when assessing the quality of life of children and adolescents with hearing loss and cochlear implants—not just cochlear implant-specific benefits—Perspective. *Frontiers in Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.985230>.

5.7 Stellungnahme Prof. Stefan Rutkowski, UKE Hamburg-Eppendorf; Prof. Thorsten Langer, UKSH Lübeck

Datum	23.05.2025
Stellungnahme zu	Natriumthiosulfat/Pedmarqsi®
Stellungnahme von	Prof. Thorsten Langer (UKSH Lübeck), Prof. Stefan Rutkowski (UKE Hamburg-Eppendorf)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Langer (UKSH, Lübeck) und Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski (UKE Hamburg-Eppendorf)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung: Wir sind Leiter der kinderonkologischen Kliniken in Lübeck und Hamburg, in denen krebskranke Kinder mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie behandelt werden.</p> <p>Prof. Rutkowski ist zudem von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) mandatierter Leiter von bundesweiten und internationalen Phase II/III Studien für Kinder mit Medulloblastom und Ependymom, häufigen bösartigen Hirntumoren des Kindes- und Jugendalters, die oft auch mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie behandelt werden (u.a. HIT 2000, SIOP PNET5 MB).</p> <p>Der besondere Schwerpunkt der Arbeit von Prof. Langer liegt auf der Langzeitnachsorge von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die eine Krebserkrankung überstanden haben. In diesem Zusammenhang leitet er das interdisziplinäre Team für Langzeitnachsorge und ist GPOH Studienleiter des „Late Effects Surveillance System“ (LESS), das sich mit der Erfassung und Erforschung von Spätfolgen nach Krebsbehandlungen beschäftigt.</p> <p>Wir sind beide Berater bzw. Mitglieder des Advisory-boards von Norgine zu Pedmarqsi® und nehmen hier zu den beiden folgenden Punkten aus unserer klinischen, kinderonkologischen Sicht Stellung.</p>	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Langer (UKSH, Lübeck) und Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski (UKE Hamburg-Eppendorf)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung zu Punkt 3: Bestätigte Wirksamkeit von Pedmarqsi® im zuge- lassenen Anwendungsgebiet unabhängig von der Art des Tumors:</p> <p>Das Wirkprofil von Pedmarqsi® lässt erwarten, dass es bei zulassungskonformer Verabreichung durch Hemmung der Cisplatin-induzierten ROS- Produktion im Innenohr auch bei anderen nicht-metastasierten Tumoren einen otoprotektiven Effekt hat. Begründung: Es gibt keinerlei Rationale und keinen Hinweis darauf, dass die Art der zugrundeliegenden Tumorerkrankung (Hepatoblastom oder andere Tumorarten) einen Einfluss auf die otoprotektive Wirkung von STS nach Cisplatingabe haben könnte.</p> <p>Aufgrund der Wirkprofile von Cisplatin (irreversible Schädigung von Haarzellen und weiteren Strukturen des Innenohrs durch Sauerstoffradikalbildung (ROS) und Akkumulation über Jahre in der Cochlea) und Pedmarqsi® (das bei zulassungskonformer Gabe im Abstand von 6 Stunden nach Cisplatingabe dessen Antitumor-Effekt nicht negativ beeinflusst, s. Harned T et al.) ist trotz der noch begrenzten Datenlage aus klinischen Studien nicht zu erwarten, dass Pedmarqsi® bei Hepatoblastomen und anderen nicht-metastasierten Tumorarten einen Tumor-protectiven Effekt hat.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10-12:</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 lokalisierten, nicht metastasierten 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Langer (UKSH, Lübeck) und Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski (UKE Hamburg-Eppendorf)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a) <u>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</u></p> <p>Es liegen Ergebnisse aus der Studie SIOPEL 6 von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p> <p>Für die Imputation als Hörverlust-Responder liegt ein deutlicher Vorteil und für die Imputation als Non-Responder ein moderater Vorteil für Natriumthiosulfat vor.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Langer (UKSH, Lübeck) und Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski (UKE Hamburg-Eppendorf)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Langer (UKSH, Lübeck) und Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski (UKE Hamburg-Eppendorf)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA
	<p><u>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</u></p> <p>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 lokalisierte, 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Langer (UKSH, Lübeck) und Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski (UKE Hamburg-Eppendorf)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA)
<p>Anmerkung zu Punkt 4: Sicherheit</p> <p>Aus unserer Sicht sind die zu erwartenden akuten UE (Übelkeit, Erbrechen, Elektrolytveränderungen etc.) unter den empfohlenen Supportivmaßnahmen (Antiemetika, Steroide, Hydrierung) und Kontrollen (Blut- druck, Elektrolyte), die in dem relevanten Zeitraum in den kinderonkologischen Zentren zu leisten sind, kontrollierbar und beherrschbar.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 9-10:</i></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>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 Hypernatriämie (Grad 3 oder 4) nur im Vergleichsarm nicht aber im Interventionsarm als SUE erfasst.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Langer (UKSH, Lübeck) und Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski (UKE Hamburg-Eppendorf)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit: Da die UEs transienter Natur und beherrschbar sind, überwiegt aus unserer Sicht klar der langfristige (lebenslange) Benefit eines geringeren Hörverlustes, der andernfalls für viele Patienten weiterhin erhebliche Beeinträchtigungen mit sich bringt.</p> <p>So sind auch nach Daten aus der LESS Studie sind Cisplatin-assoziierte Hörschäden für ca. 50% viele Betroffene (Stöhr et al., 2005). Obwohl spezifische Daten zur Anzahl der Kinder, die nach einer Cisplatintherapie ein Hörgerät benötigen, begrenzt sind, lässt sich aus den vorhandenen Studien ableiten, dass ein erheblicher Anteil der betroffenen Kinder auf Hörhilfen angewiesen ist. Der Bedarf an Hörgeräten hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter:</p> <p><i>Schweregrad des Hörverlusts:</i> Moderater bis schwerer Hörverlust erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass ein Hörgerät erforderlich ist.</p> <p><i>Alter des Kindes:</i> Jüngere Kinder, insbesondere unter 5 Jahren, sind anfälliger für schwerwiegende Hörschäden.</p> <p><i>Kumulative Cisplatin-Dosis:</i> Höhere Gesamtdosen erhöhen das Risiko eines Hörverlusts signifikant.</p>	<p>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.</p> <p><i>Schwere UE</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Langer (UKSH, Lübeck) und Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski (UKE Hamburg-Eppendorf)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusätzliche ototoxische Medikamente: Die gleichzeitige Gabe andererototoxischer Medikamente kann das Risiko weiter steigern.</p> <p>Angesichts des hohen Risikos und der potenziellen Auswirkungen auf die sprachliche und kognitive Entwicklung wird eine regelmäßige audiolgische Überwachung empfohlen:</p> <p>Vor, während und nach der Therapie: Regelmäßige Hörtests sollten durchgeführt werden, um frühzeitig Veränderungen zu erkennen.</p> <p>Langzeitnachsorge: Auch Jahre nach der Behandlung sind Kontrollen wichtig, da Spätfolgen auftreten können.</p> <p>Diese Maßnahmen sind besonders relevant für Kinder im Vorschulalter, da Hörverlust in dieser Phase die Sprachentwicklung erheblich beeinträchtigen kann.</p>	<p>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.</p> <p>Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

- Harned, T.M., O. Kalous, A. Neuweit, et al., Sodium thiosulfate administered six hours after cisplatin does not compromise antineuroblastoma activity. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(2): p. 533-40.
- Stöhr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E, Beck JD. Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: A report from the Late effects Surveillance System. *Cancer Invest* 2005. 23:201-207

5.8 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2025
Stellungnahme zu	Natriumthiosulfat (Pedmarqsi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussiliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Natriumthiosulfat (Pedmarqsi) von Norgine GmbH veröffentlicht.</p> <p>Natriumthiosulfat ist zugelassen für die Behandlung von 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Für die Subgruppe (1) Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom sieht das IQWIG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Dies begründet das Institut mit positiven Effekten beim Hörverlust, dem jedoch negative Effekte verschiedener teils schwerer spezifischer Nebenwirkungen gegenüberstehen. Für Subgruppe (2) Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren sieht das IQWIG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies mit den sich aus den beiden vorgelegten Studien hervorgehenden Vorteilen. Das IQWIG bezieht nur eine der beiden Studien in seine Nutzenbewertung ein.</p>	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar

Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.

Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literatur:

5.9 Stellungnahme Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie GPOH

Datum	23.05.2025
Stellungnahme zu	Natriumthiosulfat
Stellungnahme von	Prof. Dr. Udo Kontny Sektion Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Uniklinik RWTH Aachen Sprecher der AG DRG der GPOH für den GPOH-Vorstand

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Udo Kontny

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) vertreten durch den Vorstand unterstützt die dem G-BA hierzu vorgelegten schriftlichen Stellungnahmen von Frau Prof. Dr. Irene Schmid, Leiterin der GPOH-Studiengruppe Lebertumoren, Herrn Prof. Dr. Stefan Rutkowski, Leiter der GPOH-Studiengruppe HIT-MED sowie Herrn Prof. Dr. Thorsten Langer, Leiter der GPOH-Studiengruppe LESS, zur Nutzenbewertung von Natriumthiosulfat bei Patienten mit Hepatoblastomen bzw. Hirntumoren.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis: s. Stellungnahmen von Prof. Schmid sowie Prof. Rutkowski/Prof. Langer

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Natriumthiosulfat

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Juni 2025
von 13:30 Uhr bis 14:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Norgine GmbH**:

Herr Dr. Wilke

Frau Dr. Gigea

Frau Stavenow

Herr Dr. König

Angemeldete Teilnehmende der **Universität Münster**:

Frau Prof. Dr. am Zehnhoff-Dinnesen

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf**:

Herr Prof. Dr. Rutkowski

Angemeldeter Teilnehmender des **UKSH Lübeck**:

Herr Prof. Langer

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover**:

Herr Dr. Mücke

Angemeldete Teilnehmende der **Ludwig-Maximilians-Universität München**:

Frau Prof. Dr. Schmid

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Kontny

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Frau Prof. Dr. Hettmer

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Kunze

Herr Anton

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Heute ist nicht Montag, unser üblicher Anhörungstag, sondern Dienstag, weil wir alle ein schönes langes Pfingstwochenende hatten. Ich begrüße Sie heute ausnahmsweise am Dienstag zur Anhörung hier im Unterausschuss Arzneimittel.

Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Heute vertrete ich Herrn Professor Hecken.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Natriumthiosulfat. Der Wirkstoff wird angewendet zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierte Ototoxizität bei Patienten im Alter von einem Monat bis unter 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten soliden Tumoren.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April 2025 und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Es wurden schriftliche Stellungnahmen zu dem Verfahren eingereicht: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Norgine GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, darunter Einzelstellungnahmen von Frau Professor Schmid von der LMU München, Herrn Professor Langer vom UKSH Lübeck und Herrn Professor Dr. Rutkowski vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, außerdem von Frau Professor Dr. Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen von der Universität Münster und Dr. Urs Mücke von der Medizinischen Hochschule Hannover. Außerdem haben der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Bei unseren Anhörungen wird ein Wortprotokoll geführt. Dafür stelle ich zunächst die Anwesenheit fest. Für den pharmazeutischen Unternehmer Norgine müssten anwesend sein Herr Dr. Wilke, Frau Dr. Gigea, Frau Stavenow und Herr Dr. König, für die Universität Münster Frau Professor Dr. am Zehnhoff-Dinnesen, für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Herr Professor Dr. Rutkowski, für das UKSH Lübeck Herr Professor Langer – noch nicht anwesend –, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Dr. Mücke, für die Ludwig-Maximilians-Universität München Frau Professor Dr. Schmid, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. Kontny, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Professor Dr. Hettmer und Herr Professor Dr. Rascher, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Kunze und Herr Anton sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Gelegenheit, in das Thema einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Dr. Wilke (Norgine): Das mache ich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte, Herr Dr. Wilke.

Herr Dr. Wilke (Norgine): Danke, Herr Niemann. – Zunächst, bevor ich anfange: Wir stellen das Eröffnungsstatement im Nachgang gerne wieder für die Protokollanten zur Verfügung, weil das doch immer viel Schreibtext ist. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung von Pedmarqsi, der als PUMA-Wirkstoff entwickelt und zugelassen wurde. Das ist eine spezielle

Zulassung für die pädiatrische Anwendung in den Indikationen, die ausschließlich für die Anwendung bei Kindern entwickelt wurde.

Ich stelle gerne meine Kollegen vor: Frau Dr. Gigea für den Bereich Medizin, Frau Stavenow für den Bereich Versorgungökonomie und Herr König für das Dossier. Mein Name, wie gesagt, ist Alexander Wilke. Ich leite den Bereich Global Market Access und Pricing bei der Firma Norgine.

Die aus unserer Sicht wesentlichen offengebliebenen Punkte in der Dossierbewertung durch das IQWiG sind einerseits die Anerkennung der COG-Studie und damit auch die klinische Relevanz der gezeigten Wirksamkeitsergebnisse dieser Studie, der therapeutische Bedarf in der Indikation und eine klare Darstellung des Anwendungsgebietes. Um diese Fragen beantworten zu können, ist es essenziell, dass wir die klinischen Ergebnisse von Pedmarqsi im Kontext der Erkrankung bzw. der betroffenen Patienten und der aktuell nicht zur Verfügung stehenden Therapieoptionen betrachten.

Erstens möchte ich Sie kurz in die Indikation und das Krankheitsumfeld der Patienten einführen, zweitens den bestehenden Versorgungsbedarf in dieser Indikation erläutern und drittens zum Schluss auf die aus unserer Sicht relevanten, den Zusatznutzen begründenden Aspekte für Pedmarqsi herausstellen.

Zu erstens, dem Krankheitsumfeld unserer Patienten: Die Erkrankung, über die wir heute sprechen, ist der potenzielle Verlust eines Sinnes nach einer Cisplatin-Therapie bei Kindern im Alter zwischen einem Monat und < 18 Jahre. Die Ototoxizität ist eine schwerwiegende Komplikation, die im schwersten Verlauf mit dem Verlust des kompletten Hörsinns im Rahmen der Cisplatin-Chemotherapie einhergehen kann. Fast 60 Prozent der aufgrund ihrer Krebserkrankung mit Cisplatin behandelten Kinder und Jugendlichen entwickeln im Verlauf ihrer Behandlung eine Form des permanenten Hörverlusts mit vielfältigen und schwerwiegenden Folgen für die Betroffenen.

Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen hat insbesondere für Kinder, die sich vor oder in der Phase des Spracherlernens befinden, signifikante und unumkehrbare Auswirkungen auf die Sprachentwicklung und in der Folge die soziale Partizipation. Jugendliche mit erworbenem Hörverlust und zuvor normalem Hörvermögen leiden häufig unter schwerwiegenden sozialen und emotionalen Problemen.

Innerhalb der St. Jude Lifetime Cohort Study wurden ehemalige Patienten eingeschlossen, die als Kinder aufgrund einer Krebserkrankung mit Cisplatin, Carboplatin oder kranialer Bestrahlung behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass 39 Prozent dieser Überlebenden im Laufe ihres weiteren Lebens nicht eigenständig leben konnten, 45 Prozent nie verheiratet waren und 34 Prozent die High School nicht abgeschlossen hatten oder arbeitslos waren. Besonders auffällig war das erhöhte Risiko für Überlebende mit schwerem Hörverlust. Zudem war das Risiko, die Schule nicht abzuschließen oder arbeitslos zu sein, bei Personen mit schwerwiegendem Hörverlust doppelt so hoch.

Bereits nach ein bis zwei Zyklen einer Cisplatin-Behandlung können sich negative Auswirkungen im späteren Leben manifestieren, die sich in Form von Entwicklungsstörungen, sozialer Isolation, Lernproblemen oder Arbeitslosigkeit äußern. Cisplatin-Therapie-induzierter Hörverlust kann sich bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet somit auf die sprachliche und soziale Entwicklung auswirken sowie auf den Bildungserfolg, die kognitive Entwicklung und die Lebensqualität.

In seiner Nutzenbewertung hat sich das IQWiG auf den Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zVT gemäß G-BA-Vorgabe bezogen. Da die Ototoxizität bereits nach der ersten oder zweiten Cisplatin-Behandlung zum Verlust des Hörens einzelner Frequenzen oder zum teilweisen oder im schlimmsten Fall zum kompletten Verlust der Hörfähigkeit führen kann und es laut Evidenzrecherche des G-BA keine andere Therapieempfehlung als Pedmarqsi gibt, sind

wir uns, glaube ich, einig, dass eine zVT beobachtendes Abwarten aus Patientensicht angesichts der gerade geschilderten Auswirkungen des Hörverlusts auf das spätere Leben keine adäquate Lösung darstellt.

Zu zweitens, dem bestehenden Versorgungsbedarf im Anwendungsgebiet: Pedmarqsi ist die einzige zugelassene Therapie zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin induzierte Ototoxizität bei Patienten im Alter von einem Monat bis < 18 Jahre mit lokalisierten, nicht metastasierten soliden Tumoren. Es gibt derzeit im beschriebenen Anwendungsgebiet keine therapeutischen Alternativen für die Patienten. Der Wirkmechanismus von Pedmarqsi beschränkt sich auf das Innenohr. Hier neutralisiert Pedmarqsi angereichertes freies Cisplatin und entfaltet seine otoprotektive Wirkung.

Das klar definierte therapeutische Fenster von Pedmarqsi verhindert grundsätzlich negative Effekte auf die Behandlung der Grunderkrankung. So wird Pedmarqsi exakt sechs Stunden nach der Cisplatin-Behandlung infundiert. Damit ist ausgeschlossen, dass es zu einer tumorprotektiven Wirkung durch Pedmarqsi kommen kann. Mir ist es wichtig, noch einmal klar herauszustellen, dass Pedmarqsi unabhängig von der Grunderkrankung eine Ototoxizität und den damit einhergehenden potenziellen Hörverlust effektiv und präventiv verhindern kann. Es gibt keinen Grund, anzunehmen, warum Pedmarqsi basierend auf seinem Mode of Action bei anderen mit Cisplatin behandelten Tumorerkrankungen weniger wirksam und effektiv in der Prävention der Ototoxizität sein sollte.

Pedmarqsi erhielt am 26. Mai 2023 die Zulassung als Pediatric Use Medicine, als PUMA-Medizin. Die EMA hat bei ihrer Zulassungsempfehlung darauf hingewiesen, dass der durch Cisplatin verursachte Hörverlust ein wichtiges klinisches Problem sei und es derzeit keine Behandlungsmöglichkeiten gibt. Alle derzeit zugelassenen therapeutischen Ansätze greifen erst, wenn der Hörverlust irreversibel eingetreten ist, zum Beispiel Cochlea-Implantate. Es gibt derzeit keine therapeutischen Ansätze, die einen Hörverlust schon vor der Entstehung verhindern können.

Für viele der Kinder heißt das somit, dass sie bei guter Prognose die Grunderkrankung in den meisten Fällen überleben und ein normales Alter erreichen, dass sie dieses Leben aber in teilweiser oder kompletter Hörlosigkeit und damit einhergehender Behinderung verbringen müssen.

Zu drittens, den Zusatznutzen begründende Aspekte: Wir haben mit der SIOPEL-6-Studie und der COG-Studie zwei randomisierte klinische Studien und damit, denke ich, umfangreiche Evidenz vorgelegt. Zwei RCT in einer pädiatrischen Indikation sind eher die Ausnahme als die Regel. Allein dieser Fakt sollte bei der Nutzenbewertung, finden wir, Berücksichtigung finden.

Der EPAR bescheinigt uns, dass wir die bestverfügbare Evidenz vorgelegt haben und die EMA sogar auf eine weitere Studie zur Klärung offener Aspekte, zum Beispiel im Rahmen einer PaaS-Studie nach Zulassung verzichtet hat. Das IQWiG hat die Schwere der Auswirkung eines Hörverlustes anerkannt, gleichzeitig aber Teile des Evidenzkörpers, die COG-Studie, unverständlichlicherweise von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Begründung, dass Unterschiede in der Dosierung zu einer potenziellen Unterschätzung der Effektivität oder Sicherheitsdaten führen, können wir so nicht nachvollziehen.

Die Dosierung der COG-Studie war adäquat und klinische Äquivalenz zur SIOPEL-6-Studie, basierend auf den auch in der Stellungnahme eingereichten Daten der Dosis-Findungsstudie von Neuwelt et al. In dieser Studie wurde festgestellt, dass eine Dosis von 16 oder 20 Gramm pro Quadratmeter STS im Vergleich mit einer historischen Vergleichskohorte schützende Serumspiegel, Otoprotektion, keine Tumorprotektion und minimale Nebenwirkungen bietet.

Sowohl der Mode of Action als auch die Daten aus der SIOPEL-Studie und der COG-Studie zeigen eindeutig, dass Pedmarqsi der Ototoxizität und dem daraus resultierenden drohenden Hörverlust in allen Tumorentitäten erfolgreich vorbeugen kann. Aus unserer Sicht sollte Pedmarqsi daher in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

basierend auf zwei randomisierten klinischen Studien zugesprochen werden. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Wilke. – Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker, danach folgt eine weitere: Sie merken in Ihren Stellungnahmen an, dass unter der Therapie mit Natriumthiosulfat Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen sowie Elektrolytveränderungen auftreten. Können Sie diesbezüglich näher erläutern, wie Sie die Art, Schwere und Häufigkeit dieser Nebenwirkungen einschätzen, insbesondere im Hinblick auf den klinischen Versorgungsalltag? Wer möchte sich dazu äußern? – Frau Hettmer, Sie haben angekündigt, dass Sie relativ zeitlich begrenzt sind. Möchten Sie beginnen.

Frau Prof. Dr. Hettmer (AkdÄ): Ja, ich kann gerne beginnen. Jetzt konkret zu der Frage, die Sie gestellt haben, oder darf ich auch etwas weiter ausführen? Konkret zu der Frage, die Sie gestellt haben?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, genau.

Frau Prof. Dr. Hettmer (AkdÄ): Die dargestellte Problematik ist relevant. Insgesamt können wir in der Kinderonkologie mit schweren Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapien, die wir verabreichen, umgehen. Das Platin ist ein stark emetogenes Medikament, auch ohne Natriumthiosulfat. Allerdings können die Elektrolytverschiebungen, die zustande kommen können, potenziell relevant sein und müssen die entsprechende Aufmerksamkeit im klinischen Alltag finden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Können Sie sich bitte im Chat anmelden, weil ich nicht sehen kann, wer sich hinter den Händen versteckt. – Herr Dr. Mücke, bitte.

Herr Dr. Mücke (Medizinische Hochschule Hannover): Aus der mehrfachen Anwendung bei uns im Kinderonkologischen Zentrum in Hannover kann ich dazu berichten und möchte unterstreichen, dass das Präparat in Kinderonkologischen Zentren angewendet wird, die entgegen vieler weiterer Kliniken durch die Zertifizierung zu Kinderonkologischen Zentren qualitätsgesichert sind und im Rahmen dieser Zertifizierungsrunden eine Versorgungsqualität sicherstellen, die die Überwachung der Elektrolytverschiebungen und die möglichen Reaktionen darauf per se schon mitbringen. Das Präparat wird nicht irgendwo angewendet, sondern in einem weitestgehend sicheren Infrastrukturbereich der Kinderonkologischen Zentren. Das ist das eine.

Das andere ist das emetogene Potenzial, das in den von Herrn Dr. Wilke angeführten Studien erfasst worden ist. Neben den anderen Nebenwirkungen, die nicht höhergradig aufgetreten sind, sondern überwiegend geringgradig, ist das durch die Entwicklung der moderneren Antiemetika, also insbesondere dem Aprepitant oder in der IV-Formulierung als Fosaprepitant, in der Kombinationstherapie mit Ondansetron zum Beispiel und Dimenhydrinat bei Bedarf bis hin zu einer trippelantiemetischen Therapie nach unserer Einschätzung, gerade die Antiemese inzwischen so weiterentwickelt, auch im Vergleich zu den Studien, dass das für die Patienten in der Verabreichung auch im Vergleich zum Cisplatin eine spürbare, aber keine im Vergleich relevante Nebenwirkung darstellt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Mücke. – Herr Professor Rutkowski, bitte.

Herr Prof. Dr. Rutkowski (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Ich stimme dem, was Herr Mücke gesagt hat, zu, möchte nur zwei Punkte ergänzen. Das eine ist das Zeitfenster, in dem wir mit diesen Nebenwirkungen rechnen. Das ist relativ definiert erwartbar, nämlich auf die unmittelbaren wenigen Stunden nach STS-Gabe. Zu diesem Zeitpunkt sind diese Kinder immer stationär, weil wir Cisplatin-Chemotherapie in der Kinderonkologie nicht ambulant geben. Deshalb ist es aus meiner Sicht gut beherrschbar, wenn wir mit diesen Nebenwirkungen rechnen und darauf eingestellt sind, bei Elektrolytverschiebungen kurzfristig gegenzusteuern.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Kontny, bitte.

Herr Prof. Dr. Kontny (GPOH): Ich möchte dem nur zustimmen. Das sind bekannte Nebenwirkungen, wie sie in einem kinderonkologischen Zentrum, das bestimmte Richtlinien, auch die G-BA-Richtlinie Kinderonkologie, erfüllen muss, eigentlich alltägliche Komplikationen sind. Das sind aber akute Komplikationen, wie Herr Rutkowski angeführt hat, während die Hörstörung eine chronische Komplikation ist. Hypophosphatämie, Hypokaliämie oder Erbrechen sind vorübergehende Beschwerden, die für den Kinderonkologen kein Problem darstellen und die nach Entlassung nicht mehr vorhanden sind; im Gegensatz zur Hörstörung, die später kommt und ein Leben lang anhält, wenn sie da ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pfeifer, Sie haben sich gemeldet.

Frau Pfeifer: Ich habe in der Bonner Kinderonkologie für die Selbsthilfe, für den Förderkreis über 15 Jahre Kinder in der Krebstherapie begleitet und gesehen, wie dramatisch das ist. Hörverlust bis hin zum totalen Hörverlust, Cochlea-Implantate, die erforderlich waren, ist dramatisch und muss, wenn möglich, verhindert werden. Das ist keine Frage. Abwarten kann hier nicht die Alternative, die Vergleichstherapie sein.

Wünschenswert wäre, dass das nicht nur bei Hepatoblastomen, sondern auch in anderen Entitäten zum Einsatz kommen könnte. Die Nebenwirkungen scheinen mir ebenfalls beherrschbar zu sein. Cisplatin macht starke Übelkeiten und Erbrechen. Das sind aber, da die Kinder in Zentren behandelt werden, beherrschbare Nebenwirkungen, mit denen man umgehen kann. Ich würde aus Patientensicht sagen, dass das ein hoffnungsvolles Medikament ist, wenn es diese dramatischen Hörverluste verhindern kann. – Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. Frau Pfeifer, habe ich das richtig verstanden, dass Sie sich als Patientenvertreterin geäußert haben?

Frau Pfeifer: Das ist richtig.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Professor Schmid, bitte.

Frau Prof. Dr. Schmid (LMU München): Ich habe viel Erfahrung mit Hepatoblastom-Patienten, das heißt, mit wirklich kleinen, jungen Patienten. Auch hier sind die Nebenwirkungen sehr gut innerhalb der wenigen Stunden – das haben Herr Professor Rutkowski und andere schon gesagt – zu beherrschen. Wenn man aber vergleicht, das hatten auch meine Kolleginnen und Kollegen vorher schon gesagt, dass wir mit Cisplatin schwerste Nebenwirkungen haben, Hörverlust, gerade bei so kleinen Kindern, dann muss man sagen, sind diese Nebenwirkungen wirklich sehr gut beherrschbar. Gerade Übelkeit und Erbrechen sind mit heutiger Medikation sehr gut beherrschbar. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Schmid. – Herr Dr. Wilke, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Dr. Wilke (Norgine): Ich möchte gerne etwas zu den Ausführungen von Frau Pfeifer sagen. Das ist ganz wichtig gewesen. Frau Pfeifer, tatsächlich ist es so, dass die COG-Studie auch andere Tumorentitäten untersucht hat und dass die Zulassung von Pedmarqsi nicht nur auf das Hepatoblastom beschränkt ist, sondern die Zulassung umfasst auch andere Tumorentitäten – alles, was mit Cisplatin behandelt wird – ein ganz wichtiger, guter Punkt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich habe eine weitere Frage, die beim Aspekt der Anwendung eine wichtige Rolle spielt: Die Zulassung von Natriumthiosulfat umfasst lokalisierte, nicht metastasierte, solide Tumoren. In der Stellungnahme der AkdÄ wird ausgeführt, dass Natriumthiosulfat nur eingesetzt werden kann, wenn Cisplatin als relativ kurze Infusion verabreicht wird und nicht als Dauerinfusion. Laut Ihrer Stellungnahme würde sich die Zahl der Patienten und Patientinnen damit erheblich reduzieren, da viele Chemotherapieprotokolle Cisplatin-Dauerinfusionen einsetzen. Können Sie vor diesem Hintergrund bitte näher ausführen, wie Sie den Stellenwert von Natriumthiosulfat in der klinischen Versorgung einschätzen? – Frau Hettmer, möchten Sie?

Frau Prof. Dr. Hettmer (AkdÄ): Ich bin auch Kinderonkologin und sehe genauso wie meine Vorräder, dass eine Cisplatin-induzierte Schwerhörigkeit das Leben der betroffenen Kinder schwer beeinträchtigt. Gleichzeitig habe ich einige Fragen zu dem Natriumthiosulfat, die über die Diskussion, die wir bisher hatten, hinausgehen.

Die erste Frage ist: Wie gehen wir damit um, dass bei verschiedenen kinderonkologischen Erkrankungen Cisplatin als Dauerinfusion eingesetzt wird und damit die Gabe von Natriumthiosulfat logistisch schwer umsetzbar ist? Das ist nicht so bei Hepatoblastomen. Das ist auch nicht so bei Standardrisiko-Medulloblastomen. Aber bei Osteosarkomen, Neuroblastomen, bei vielen anderen Erkrankungen, auch bei Keimzelltumoren, wird das Cisplatin als Dauerinfusion verabreicht. Das ist mein erster Punkt.

Mein zweiter Punkt ist, dass wir in der klinischen Praxis die Kinder durchaus sehr aufmerksam überwachen und regelmäßig Hörprüfungen durchführen und oft bei ersten Anzeichen für eine sich entwickelnde Schwerhörigkeit das Cisplatin auf Carboplatin umstellen. So wie ich die Studien gelesen habe, war der randomisierte Vergleich Cisplatin plus Natriumthiosulfat versus Cisplatin ohne zusätzliche Protektion. Ein Carboplatin-Vergleich hat nicht stattgefunden.

Mein zweite Frage ist: Wie gehen wir damit um, zumal die MAKEI-Studie aktuell bei Kindern und Jugendlichen mit Keimzelltumoren Cisplatin versus Carboplatin randomisiert mit der spezifischen Frage? Wie wirkt sich die Carboplatin-Gabe im Vergleich zum Cisplatin auf den Therapieerfolg und auf das Komplikationsprofil aus?

Mein dritter Punkt wäre ein gewisser Restzweifel, ob sich das Natriumthiosulfat nicht doch auf die Wirksamkeit der Therapie auswirken könnte. Ich nehme die Ausführungen durchaus wahr und kann die Argumentation nachvollziehen. Gleichzeitig erfolgte die Zulassung nur für lokalisierte Erkrankungen. In der klinischen Praxis stelle ich es mir durchaus schwierig vor, dem einen Kind das Natriumthiosulfat zu empfehlen und dem anderen Kind das Natriumthiosulfat nicht zu empfehlen, zum Beispiel, wenn man zwei Kinder hat, die ungefähr zeitgleich einmal mit einem metastasierten und einmal mit einem lokalisierten Hepatoblastom diagnostiziert werden. Das ist sicherlich kommunikativ schwierig, wenn sich die Eltern gegebenenfalls miteinander austauschen. Das sind meine zusätzlichen Punkte, wo ich sehr dankbar wäre, dazu eine Diskussion anstoßen zu können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Hettmer. Ich bitte um Nachsicht, aber in dieser Anhörung sind die klinischen Experten diejenigen, die die Antworten auf die Fragen geben mögen, die aus dem Ausschuss gestellt werden. Insofern nehme ich aber Ihre Hinweise sehr klar wahr, auch als Einschränkungen, was die Möglichkeiten angeht, gezielt mit diesem Wirkstoff umzugehen. Ich bitte um Verständnis, dass ich Ihnen kein Fragerecht angedeihen lassen kann, nehme aber Ihre Hinweise sehr wohl an und ernst als Beiträge dazu, dass es nicht so einfach ist und erhebliche Aufmerksamkeiten in der Anwendung erforderlich sind. Wären Sie mit dieser Bewertung einverstanden.

Frau Prof. Dr. Hettmer (AkdÄ): Ja.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Rutkowski, bitte.

Herr Prof. Dr. Rutkowski (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Ich möchte gerne auf den von Ihnen aufgerufenen Punkt eingehen. Es gibt teilweise ältere, aber sehr hochwertige präklinische Daten zur Wirksamkeit, aber auch zur Sicherheit von STS. Ich möchte gerne eine Arbeit herausgreifen von 2008 von Hunt et al. in „Clinical Cancer Research“, hochwertige Arbeit – in-vitro Neuroblastom-Zelllinien, also andere Tumorart als Hepatoblastome und in vivo, also in einem Tiermodell mitgetestet.

Wenn man sich die Daten anschaut, wird sehr klar, wenn man das STS so gibt, wie es jetzt in der Zulassung vorgesehen ist, das heißt mit diesem 6-Stunden-Zeit-Fenster, dann ist es wirklich otoprotektiv und nicht mehr tumorprotektiv. Ich fand es extrem gut, zu lesen – hier auch in einem guten Design, dass das auch beim Neuroblastom, einem wirklich aggressiven

Tumor, Hepatoblastome sind von ihrer Biologie generell etwas häufig, jedenfalls etwas gutartiger, wenn Sie mir den Ausdruck verzeihen –, dass das beides im Tiermodell auch so ist.

Deshalb haben Herr Professor Langer und ich in unserer Stellungnahme geschrieben, dass man allein vom Wirkmechanismus, von der Kinetik her, wenn man die beachtet, für die maximale Cisplatin-Infusionsdauer von 6 Stunden und dem Zeitabstand zum STS eigentlich nicht erwarten kann, dass das bei Kindern anders verläuft, die wieder andere Tumorarten haben.

Man kann das im Tiermodell nicht für jeden pädiatrischen Tumor durchuntersuchen, aber ich persönlich halte die Angaben für repräsentativ. In der Tat ist es, wie Frau Hettmer sagte, in der Klinik schwierig, wenn wir einem Kind, das einen Tumor hat, der nicht metastasiert ist, STS In-Label anbieten können und dem gleichen Kind, das zusätzlich Lungenmetastasen hat, die Behandlung verweigern oder Off-Label anbieten müssen, obwohl präklinisch nichts dafür spricht, dass STS bei metastasierter Erkrankung eine andere Rolle hätte. Aber ich glaube, darum geht es heute nicht. Wir sprechen heute über die nicht metastasierte Situation. Aber es ist mir wichtig, den Punkt zu machen, dass es aus klinischer Sicht wünschenswert wäre, hier möglichst keine kindlichen Krebserkrankungen auszuschließen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Rutkowski. – Ich darf die Fragerunde eröffnen. Wer möchte Fragen stellen? – Herr Jantschak von der KBV, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich starte mit einer Frage, die das Problem aufgreift, das Frau Hettmer angesprochen hat. In welchem Teilanwendungsgebiet hat das Natriumthiosulfat die höchste praktische Relevanz? Es ist durch die Zulassung mehr oder weniger auf Situationen eingegrenzt, wo dieses Zeitfenster von sechs Stunden bei der Cisplatin-Infusion erreicht werden kann. Es ist diskutiert worden, dass es vor dem Hintergrund dieser Dauerinfusionsproblematik wichtig ist, dass es eine einmalige Gabe pro Zyklus ist mit dem Cisplatin. Bei welchen Tumorentitäten kann das Natriumthiosulfat unter Beachtung der üblichen Chemotherapieprotokolle eingesetzt werden?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Rascher, möchten Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich wollte grundsätzlich etwas zu der Güte der Studien sagen. Ich weiß nicht, ob das jetzt schon angebracht ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wir stellen das zurück. – Wer kann die Frage von Herrn Jantschak beantworten? – Herr Professor Rutkowski, bitte.

Herr Prof. Dr. Rutkowski (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Ich vertrete in unserer Fachgesellschaft, der GPOH, als Studienleiter bösartige Hirntumore, zum Beispiel Medulloblastom und Ependymom. Ich kann auf jeden Fall für diese Entitäten sagen, dass Pedmarqsi so, wie wir jetzt schon die Standardchemotherapie mit Cisplatin für diese Entitäten empfehlen, ohne Weiteres einsetzbar wäre, also keine Dauerinfusionen, Zeitabstände problemlos. Wir geben Cisplatin in diesen Hirntumor-Protokollen immer nur einmal pro Block und nicht an wiederholten Tagen. Das geht sofort, ohne dass wir an den Standardchemotherapie-Empfehlungen irgendetwas ändern müssten.

Die Gruppe der Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen sind die häufigsten soliden Krebserkrankungen. Etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Kindern sind Hirntumoren. Manche dieser Hirntumoren müssen leider immer noch zusätzlich irgendeine Art von Bestrahlung bekommen, die manchmal wieder eine Streustrahlung auf das Innenohr macht. Das versucht man, so gut wie möglich zu vermeiden. Das geht aber nicht immer. Das ist zusätzlich ototoxisch, und per se macht die Bestrahlung manchmal auch eine Schwerhörigkeit. Das war die Frage: Welche Population ist besonders betroffen oder vulnerabel? Aus meiner Sicht gehören auf jeden Fall die Hirntumoren dazu, aber auch andere solide Tumoren wie die Sarkome zum Beispiel, Osteosarkome oder andere.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Rutkowski. – Frau Professor Schmid, bitte.

Frau Prof. Dr. Schmid (LMU München): Ich vertrete als Studienleiterin die Lebertumoren. Gerade Patienten mit Hepatoblastom, hier ist auch die SIOPEL-6-Studie gemacht worden, sind besonders vulnerabel. Auch wir geben seit vielen Jahren das Cisplatin über sechs Stunden. In unserer neuen Guidance, die gerade publiziert ist bzw. gerade in Publikation ist – international – bei der sowohl die COG, als auch die japanischen Arbeitsgruppen dabei sind, empfehlen wir STS nach der Gabe von STS gerade bei Standardrisikopatienten, aber auch bei den anderen Patienten, die Cisplatin bekommen.

Zur Frage Cisplatin/Carboplatin in unserem Bereich mit Hepatoblastom, Lebertumoren, kann man Cisplatin nicht durch Carboplatin ersetzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Professor Schmid. – Herr Jantschak, ist damit die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich nehme mit, dass der Fokus dieser sechsständigen Gabe auf die Indikation Hepatoblastom und Medulloblastom gelegt werden kann.

Herr Prof. Dr. Rutkowski (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Vielleicht direkt dazu: Es sind noch mehr Erkrankungen. Auch Ependymome bekommen teilweise, zumindest in Studien, cisplatinhaltige Chemotherapie und es sind auch noch einige andere. Mir wäre das jetzt – Ich würde keine Entität ausnehmen, weil eine Einmalgabe von Cisplatin bei jeglicher nicht metastasierter Erkrankung schon nicht verhältnismäßige Nachteile für das betroffene Kind bedingt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Rutkowski. – Frau Professor Schmid, noch einmal.

Frau Prof. Dr. Schmid (LMU München): Ich möchte unterstreichen, was Herr Professor Rutkowski sagt. Das ist bezogen auf alle Erkrankungen, die Cisplatin bekommen. Bereits nach der ersten Gabe kann eine Hochtenschwerhörigkeit entstehen, also nicht nur auf Hepatoblastome oder Hirntumoren, sondern auf alle anderen, wie Osteosarkome zum Beispiel, Hirntumoren, Keimzeittumoren, Neuroblastome.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist das soweit beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Vielleicht die Frage anders herum formuliert: Wo setzt man die Dauerinfusion ein?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Rutkowski, bitte.

Herr Prof. Dr. Rutkowski (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Im Moment haben wir zum Beispiel beim Neuroblastom, das ist ein relativ häufiger oder oft bösartiger pädiatrischer solider Tumor, noch Dauerinfusionen. Ich sehe persönlich nur die Option – das haben wir mit Herrn Simon von der GPOH, der einer der Neuroblastom-Studienleiter ist, diskutiert –: die Standardtherapie wird cisplatinhaltig bleiben. Wir müssen erst einmal zeigen, ob das bei verkürzter Infusionsdauer äquivalent gut und sicher ist. In einem weiteren Schritt wird dort aus meiner Sicht STS eine höchst willkommene Option sein, aber im Moment, glaube ich, leider noch nicht. Hier müssen wir Schritt für Schritt denken.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Rutkowski. – Herr Schmidt vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe eine Frage im Anschluss an Frau Hettmer zur Auswertung der audiometrischen Daten in der vorliegenden Studie. Vielleicht ganz allgemein gefragt: Diese Reintonaudiometrie ist sehr speziell. Für uns wäre es sehr wissenswert, was Sie als Kliniker darüber denken. Wie würde man audiometrische Daten zum Hörverlust in einer aktuellen Studie im Anwendungsgebiet methodisch auswerten? Können Sie uns vielleicht kurz und knapp die wichtigsten Vorgehensweisen bei der Messung des Hörverlusts darlegen und auch

den Punkt adressieren, inwiefern hier ein multimodales Vorgehen State of the Art sein könnte?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Schmidt. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau am Zehnhoff-Dinnesen, bitte.

Frau Prof. Dr. am Zehnhoff-Dinnesen (Universität Münster): Ich bin Pädaudiologin und habe lange auf dem Gebiet Cisplatin/Ototoxizität gearbeitet. Sie heben auf die Studien von Herrn Professor Freyer und von Frau Professor Brock ab. Ich denke, die tonschwellenaudiometrische Messung hilft uns sehr gut weiter, wenn wir eine Hörstörung im hohen Frequenzbereich finden wollen. Die ist ab einem Alter von vier Jahren, würde ich sagen, reliabel. Wir würden aber immer auch versuchen, eine mittelohrbedingte Hörstörung auszuschließen. Das wird routinemäßig gemacht. Es gibt verschiedene objektive Verfahren, die heute sehr einfach einzusetzen sind, wie die Messung otoakustischer Emissionen. Ist die Frage damit beantwortet? Ich finde, dass Herr Freyer die Kriterien gesetzt hat, also Hörverschlechterung von 20 dB in einer Frequenz oder Hörverschlechterung von 10 dB in zwei Frequenzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt, ist die Frage beantwortet?

Herr Schmidt: Ich habe gesehen, inzwischen sind andere Skalen validiert worden. Die Boston-SIOP-Scale habe ich gesehen. Deshalb habe ich gefragt, ob man heute noch mit der Brock-Skala arbeiten würde. Dass die Brock-Skala valide ist, habe ich den Unterlagen entnommen. Das war nicht mein Thema. Ich habe mich gefragt, ob man sie heute noch einsetzen würde. Darüber hinaus habe ich gesehen, dass der pharmazeutische Unternehmer geplant hatte, hier weitere Instrumente einzusetzen, vermutlich, um die Daten einzuordnen. Das ist aber nicht erfolgt. Insofern habe ich mich gefragt, ob es sinnvoll wäre, neben der Brock-Skala weitere Erhebungen zu machen. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau am Zehnhoff-Dinnesen, bitte.

Frau Prof. Dr. am Zehnhoff-Dinnesen (Universität Münster): Die Brock-Skala ist sehr grob. 40 dB im hohen Frequenzbereich sind relativ viel. Ich selber habe diese Münster-Klassifikation entwickelt, die wesentlich sensitiver ist. Das heißt, wir würden wesentlich geringgradigere Hörstörungen erfassen, auch mit anderen Klassifikationen. Aber dass diese grobe Klassifikation schon diesen deutlichen Unterschied zwischen der Häufigkeit von cisplatinbedingten Hörstörungen mit oder ohne STS gefunden hat, zeigt umso mehr die Wirksamkeit von STS, als wenn ich mit einer Klassifikation arbeite, die viel geringgradigere Hörstörungen erfasst. Dann wäre der Effekt wesentlich höher.

Ich möchte gerne zu den Konsequenzen einiges ergänzen, die ein Hörschaden hat. Es ist ganz wichtig, dass Sie verstehen, die cisplatinbedingten Hörverluste sind beidohrig. Das Kind wird beidseitig schwerhörig. Es ist eine irreversible Hörstörung. Sie kann nicht rückgängig gemacht werden. Es gibt dazu Studien, dass das Cisplatin im Innenohr gespeichert wird. Das Innenohr ist leider ein Organ, das nicht in der Lage ist, Cisplatin wieder loszuwerden. Das heißt, das Cisplatin bleibt lebenslang im Innenohr liegen und führt in sehr vielen Fällen – laut Literatur in mindestens 50 Prozent der Fälle – zu einem progredienten Hörverlust. Es mag sein, dass die Hörstörung anfangs geringgradig ist, sie nimmt aber im Laufe der Jahre zu. Das ist ein wichtiger Punkt, finde ich.

Man darf auch nicht denken, ja, okay, das Kind wird schwerhörig. Wir gleichen das durch Hörgeräte oder durch ein Cochlea-Implantat aus. Das Hören mit solchen Hörhilfen ist absolut kein normales Hören. Gerade wenn der hohe Frequenzbereich betroffen ist, bekommt man das technisch sehr schlecht hin, weil man immer auch die Tiefen mit versorgt. Hören mit Hörhilfen ist kein normales Hörvermögen. Ich habe über viele Jahre Erfahrung mit Kindern, die durch Cisplatin schwerhörig geworden sind. Wir haben, wenn wir gesehen haben, das Kind wird unter der Therapie schwerhörig, oft mit den Kinderonkologen diskutiert. Was kann man machen? Kann man die Dosis reduzieren? Kann man das durch Carboplatin ersetzen? Man riskiert, dass die Überlebenschance des Kindes geringer wird, wenn man die Tumortherapie

verändert. Dass wir jetzt die Möglichkeit haben, durch STS einerseits die Tumorthерапie nicht zu korrumpern und andererseits die Hörfähigkeit zu erhalten, halte ich für eine wunderbare Möglichkeit, dass es endlich möglich ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau am Zehnhoff-Dinnesen. – Ich glaube, die Botschaft ist angekommen. Dazu gibt es noch einige Wortmeldungen. Aber ich glaube, dass das relativ deutlich geworden ist. Deshalb meine Frage an Herrn Professor Rascher: Sie hatten sich vor einiger Zeit gemeldet, ob Ihr Hinweis jetzt passt, oder ob wir erst noch über dieses Thema, das aus meiner Sicht relativ klar geworden ist, weiter beraten sollen.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Das passt schon hinein. Letztendlich, wenn ein Kind eine schwere Hörstörung hat, leidet die Sprachentwicklung. In der SIOPEL-Studie gibt es keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie das schädigt, wie das Hören schädigt, wie Natriumthiosulfat das Hören verbessert, ob das die Lebensqualität dieses Kindes verbessert. Die Daten fehlen uns.

Es fehlen auch Daten zur Sprachentwicklung. Damit könnten wir sagen, okay, dieser Wirkstoff bringt einen messbaren Zusatznutzen. So haben wir nur Audiometrie-Daten als Zusatznutzen. Der Anhaltspunkt für den Zusatznutzen, der sicherlich gegeben ist, ist in der SIOPEL-Studie auch dadurch etwas problematischer, weil Audiometrie-Daten von acht Patienten fehlen. Je nachdem, wo man die hineintut, in Responderdaten und Nicht-Responderdaten, gibt es eine andere Auswertung. Das belastet die Studienqualität doch ein wenig. Wir hätten uns, was wir eigentlich hier im G-BA immer diskutieren, hochwertige Studien gewünscht, die konkret zu Ende geführt werden, dass das Gegenstand der Bewertung ist.

Auch die ACCL0431-Studie hat große Mängel um inhomogenes Patientengut. Das sollten wir beachten, wenn es um die Ausprägung des Zusatznutzens geht. Ich denke, wir haben nur einen Anhalt für einen geringen Zusatznutzen. Wir brauchen mehr Daten an Patienten, nicht an Zellen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Rascher. – Ich habe einige Meldungen vom pharmazeutischen Unternehmer. Die nehmen wir selbstverständlich dran. Es wäre gut, wenn Sie auf diese Datensituation eingehen könnten. Dass die Erkrankung an sich und dieses Risiko eine dramatische Situation sind, das ist, denke ich, deutlich geworden. Ich weiß nicht, Herr Dr. Wilke, möchten Sie beginnen?

Herr Dr. Wilke (Norgine): In dem Falle möchte ich Herrn König den Vortritt lassen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gern. – Herr König, bitte.

Herr Dr. König (Norgine): Vielen Dank für diese Frage. Ich möchte in zwei Teilen darauf antworten, zunächst zu der Art, wie fehlende Daten im Hörverlustbereich imputiert wurden: Dazu ist zu sagen, dass im Rahmen der SIOPEL 6, die Sie im Rahmen Ihrer Frage explizit angesprochen haben, als Hauptanalyse für den primären Endpunkt Hörverlust Brock-Grad ≥ 1 im eingereichten Dossier vorgelegt wurde, analog zu der im Rahmen der EMA-Zulassung dargestellten Analyse. Dabei wurde die Worst-Case-Imputation gewählt. Das bedeutet, Patienten mit fehlenden Werten, wie Sie ausgeführt haben, wurden als Hörverlust-Responder eingeschlossen.

Jetzt ist es aber so, dass wir eine Reihe von präspezifizierten Sensitivitätsanalysen im CSR und in den Protokollen haben. Wir haben die anhand der ITT-Population und der Per-Protokoll-Population durchgeführt und im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt, um diese potenziellen Auswirkungen verschiedener Imputationsmethoden hinsichtlich Hörverlust ja/nein zu untersuchen. Man kann sehen, dass in der Gesamtschau diese präspezifizierten Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalyse insgesamt stärken und wir somit von einem robusten Effekt hinsichtlich ... (akustisch unverständlich) auf die Vorbeugung eines Cisplatin-induzierten Hörverlusts ausgehen.

Darüber hinaus muss man sagen, im Rahmen der COG-Studie, um den Bogen auf die weiteren Tumorentitäten zu schlagen, für die die Wirksamkeit auch im Rahmen des Zulassungsevidenzpaket dargestellt wurde, ist anzumerken, dass die Analysen im Dossier anhand der ITT-Population dargestellt wurden und diese die Ergebnisse, die im Rahmen der SIOPEL-6-Studie gezeigt wurden, für weitere Tumorentitäten bestätigen.

Hinsichtlich der Imputation ist zu sagen, dass die Ergebnisse auch mit der Auswertung der sogenannten Efficacy-Population, das heißt der Population, die Patienten mit fehlenden Werten aus der Analyse ausschließt, wie im CSR und EPAR dargestellt, bestätigen. Hier wurden zwölf Kinder im Cisplatin- plus STS-Arm bzw. neun Kinder im Cisplatin-Arm von den Analysen ausgeschlossen. Dennoch zeigen wir diesen klinisch relevanten Effekt. Abschließend muss man sagen, dass die EMA in Anerkennung dieser Datenlage keine weitere Studie hier als angezeigt sieht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. König. – Frau Dr. Gigea, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Dr. Gigea (Norgine): Ich möchte mich gerne zu dem Punkt zur Lebensqualität melden, wenn das möglich ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Gigea (Norgine): Ich möchte ausdrücklich sagen, dass der Fokus der beiden Studien, der RCT-Studien, auf der Erfassung des ototoxischen Hörverlustes lag, nicht auf der Erhebung von Lebensqualitätsdaten, weil gerade in der SIOPEL-6-Studie die Kinder, die eingeschlossen sind und das ist auch repräsentativ für die Hepatoblastome, sehr jung sind. Entsprechend ist eine Lebensqualitätserhebung sehr schwierig. Es gibt aber sehr viele eindrückliche Studien, die ehemalige Patienten untersuchen, die Cisplatin, Carboplatin oder Strahlentherapie erhalten haben. Das ist beispielsweise die St. Jude Lifetime Cohort Study. Es gibt eindrucksvolle Daten, beispielsweise, dass 39 Prozent der Patienten nie eigenständig leben konnten. Sie waren zu 45 Prozent nie verheiratet, oder 34 Prozent hatten die High School nicht abgeschlossen oder waren arbeitslos. Diese Daten sind in der Literatur verankert.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn König. Das IQWiG hat kritisiert, dass in der Studie 431 auch Patienten mit metastasierter Erkrankung aufgenommen wurden, dass diese allerdings bei der Auswertung nicht analog des zugelassenen Anwendungsgebietes herausgerechnet wurden. Warum haben Sie im Rahmen der Stellungnahmen darauf verzichtet, die vom IQWiG geforderten Auswertungen nachzureichen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Jantschak. – Herr König, können Sie darauf antworten?

Herr Dr. König (Norgine): Vielen Dank für die Nachfrage. Über den EPAR hinausgehende Analysen können wir derzeit nicht zur Verfügung stellen. Ich möchte an der Stelle anmerken, dass auch in Kenntnis dieser Datenlage, wie im EPAR festgestellt, die EMA keine weiteren Analysen oder Studien gefordert hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak, ist das okay?

Herr Dr. Jantschak: Das muss ich so hinnehmen. Das heißt, man möchte das nicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): So, wie es gesagt ist. – Herr Schmidt, GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Schmidt: Danke, dass ich noch einmal die Gelegenheit habe. Vielleicht kurz zu den Lebensqualitätsdaten: Wir haben das eher so wahrgenommen, wie es Herr Rascher ausgeführt hat. Aus unserer Sicht wäre es hier sehr wohl möglich gewesen, solche Instrumente wie Elternfragebögen oder auch Tests zur Sprachentwicklung einzusetzen. So etwas wäre sicherlich eindrücklicher gewesen, als auf andere Studien zu verweisen.

Ich habe noch eine andere Frage in Bezug auf die Messung des Hörverlustes. Hier liegen keine Baseline-Daten vor, sondern nur diese subjektive Einmalmessung, die vorhanden ist. Wäre es nicht möglich gewesen, zu Beginn objektive Testverfahren bei den Kindern anzuwenden, um eine normale Hörfähigkeit sicherzustellen? Oder würde man das in der Studie nicht auch so erwarten? Das geht an die Kliniker.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Frau Dr. am Zehnhoff-Dinnesen, bitte.

Frau Prof. Dr. am Zehnhoff-Dinnesen (Universität Münster): Objektive Tests als Baseline-Audiogramm: Es ist so, dass wir mit den objektiven Tests erstens nur in der Routine bis 4 Kilohertz hochkommen. Wenn wir hochfrequente Hörstörungen finden wollen, dann sind die Routinegeräte nicht so richtig geeignet. Wenn Sie bei kleinen Kindern als objektiven Test eine Hirnstamm-audiometrische Untersuchung anführen, dann würde die sogar eine Narkose erfordern. Ich glaube, niemand von den Eltern würde da zustimmen. Das halte ich selber auch für nicht sinnvoll. Wir haben Populationszahlen erhoben, um Vergleiche zwischen Populationen, die Cisplatin nicht erhalten haben und solchen, die Cisplatin erhalten haben, zu sehen. Die, die Cisplatin nie erhalten haben, sind vernachlässigbare Prozentzahlen von Hörstörungen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ich bin etwas gehalten, auf unseren Zeitrahmen zu achten. Ich kündige das an, weil wir noch weitere Anhörungen haben. Es ist immer schwierig, wenn die alle lange warten müssen. Aber vielleicht bekommen wir es gut hin. Ursprünglich wollten wir um 14:30 Uhr damit für heute fertig sein. Aber wir rufen noch die weiteren Fragen auf. Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zu der Studie ACCL0431. Das IQWiG kritisiert, dass es in der Studie eine Unterdosierung gegeben hat, die nicht mit der Fachinformation übereinstimmt, und kommt in den Berechnungen dazu, dass die Unterdosierung ungefähr 20,3 Prozent beträgt. Das IQWiG argumentiert, dass man vielleicht eine Unterschätzung der Nebenwirkungen hat – über die Nebenwirkungen haben wir schon gesprochen – oder der möglichen Auswirkungen auf eine tumorprotektive Wirkung.

Ich finde als Pharmakologin, muss ich ehrlich sagen, 20,3 Prozent Abweichung nicht sehr hoch. Das würde dafür sprechen, dass der Wirkstoff eine sehr enge therapeutische Breite hat. Vielleicht können Sie als Kliniker dazu noch etwas sagen, wie Sie das einschätzen.

Wenn die Zeit bleibt, wäre auch interessant zu wissen, wie es zu dieser Abstufung gekommen ist. Die hat wahrscheinlich zum Zeitpunkt, als die Studie durchgeführt wurde, noch nicht so vorgelegen. Was ist die Rationale für diese Abstufung gewesen? Das kann wahrscheinlich der pU besser beantworten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Also erste Frage an die Kliniker, zweite an den pU. – Herr Kontny, Sie hatten sich gemeldet. Können Sie das vielleicht mit ansprechen?

Herr Prof. Dr. Kontny (GPOH): Wir haben die ACCL-Studie auch sehr aufmerksam gelesen und uns mit den Studienleitern der GPR-Studiengruppen getroffen. Das sind diejenigen Studienleiter, die Cisplatin in ihren Protokollen einsetzen. Es ist für uns klar, dass wir insgesamt die Zulassung einer Substanz begrüßen, die exquisit für den Kinderbereich zur Otoprotektion zugelassen ist. Letztendlich müssen wir aber sagen, dass die derzeitige Datenlage für nicht ausreichend befunden wird, insbesondere aufgrund dieser Daten der ACCL-Studie zum vermehrten Auftreten von Rezidiven bei den metastasierten Patienten, dass wir in den anderen Therapieprotokollen außer den Hepatoblastomen des Natriumthiosulfat zur Otoprotektion empfehlen würden. Das sind alles unterschiedliche Erkrankungen. Kindliche Tumoren haben in der Regel Mikrometastasen vorliegen. Wir wissen nicht, ob fortgeschrittenere Erkrankungen ein höheres Potenzial zu Rezidiven haben. Das lassen die

Daten einfach nicht zu. Von daher begrüßen wir die Substanz, sagen aber, für einen Einsatz außerhalb der Hepatoblastome sind weitere klinische Studien notwendig.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich glaube, es ist sehr viel von dem gesagt worden, was ich sagen wollte. Zum Verhältnis der Studien SIOPEL 6 und ACCL0431: Wir haben, und das glaube ich jetzt, was Herr Kontny beschrieben hat, nur Hepatoblastom-Patientinnen und -Patienten in der SIOPEL-Studie. Wir haben aber ein breites Anwendungsgebiet, das Patienten bis 18 Jahre umfasst. Die Hepatoblastom-Patienten in der Studie sind aber sehr spezifisch. Das sind sehr kleine Patienten. Die waren im Mittel anderthalb Jahre alt. Die bekommen ein bestimmtes Cisplatin-Protokoll usw. Das sind alles Aspekte, die sich auf die potenzielle Ototoxizität auswirken.

Das ist auch der Grund gewesen, warum wir gesagt haben, wir können hier nur eine Aussage für die Hepatoblastom-Patientinnen und -Patienten treffen, für die Kinder. Wir haben beschrieben, dass wir uns durchaus die Studie ACCL0431 noch einmal angeschaut hätten. Aber dafür hätten wir weitere Aufbereitungen der Daten benötigt, beispielsweise nur die Patientinnen und Patienten, die keine metastasierte Erkrankung haben. Der pU hat beschrieben, dass er diese Daten nicht vorlegen wird. Das ist die Gemengelage, in der wir uns befinden und die es für die Bewertung aus unserer Sicht nur ermöglicht hat, für die Hepatoblastom-Patienten eine Aussage zu treffen.

Ich habe eine kurze Frage zu diesen Sensitivitätsanalysen aus der SIOPEL-Studie, über die wir diskutiert haben. Da gibt es Sensitivitätsanalysen zur ITT-Population. Die hat der pharmazeutische Unternehmer mit der Stellungnahme noch einmal vorgelegt, aber im Prinzip waren die uns bereits aus den Studienunterlagen bekannt. Was wir gesehen haben, ist, dass die Analysen aus dem Studienbericht und die Analysen, die wir im Dossier im Modul 4 bzw. mit den Stellungnahmen vorgelegt bekommen haben, ein wenig voneinander abweichen. Die Abweichungen sind nicht groß. Wir sind davon ausgegangen, dass es immer stratifizierte Analysen sind. Sie haben es bei der Stellungnahme nicht näher beschrieben, aber so war es zumindest im Modul 4. Die sind nicht groß, aber wenn wir Abweichungen sehen, macht uns das immer etwas unruhig, wenn eigentlich der Eindruck ist, da ist wieder das Gleiche gemacht worden, aber es kommt etwas Unterschiedliches heraus. Daher die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie vielleicht etwas dazu sagen können, wie diese Unterschiede zustande gekommen sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Dr. Wilke, Sie haben sich gemeldet. Vielleicht können Sie auf diese Frage eingehen und auch auf die Frage von Frau Dr. Wenzel-Seifert. Oder Sie geben es an einen Kollegen weiter.

Herr Dr. Wilke (Norgine): Ich wollte gerne mit zwei Sätzen zu dem, was Professor Kontny zur COG-Studie gesagt hat, Stellung nehmen. Dann übergebe ich an Herrn König für die Beantwortung. Darf ich?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gerne.

Herr Dr. Wilke (Norgine): Danke. – Zum Thema der COG-Studie: Ich denke, auf der einen Seite zeigten die SIOPEL und die COG-Studie konsistente Ergebnisse zugunsten von Pedmarqsi. Wenn wir uns die Zahlen anschauen, haben wir in der COG-Studie, das waren insgesamt 125 Patienten, nach den Usher-Kriterien gemessen: 43 Prozent im Cisplatin- und STS-Arm gegenüber 62 Prozent im Cisplatin-Arm hatten einen Hörverlust. Das heißt, 31 Prozent der Patienten hatten geringeres Risiko. Diese Daten zeigen, dass Pedmarqsi eine Wirkung unabhängig von der Art des Tumors hat.

Das EAP, das Early Access-Programm, ist noch ein anderes Thema. Nach initialer Einschränkung auf Hepatoblastome wurde es auf die anderen Tumorarten erweitert. Das belegt auch die Übertragbarkeit der Daten. In Anerkennung der gezeigten otoprotektiven Wirkungen der ITT-Population in der COG-Studie erfolgte keine Einschränkung in der Zulassung. Das dazu.

Ich übergebe gerne an Herrn König zur Beantwortung der Frage von Frau Nink zum Thema der Sensitivitätsanalysen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Wilke. – Herr Dr. König, bitte.

Herr Dr. König (Norgine): Die Frage kann ich beantworten. Es handelt sich um stratifizierte Analysen. Ich gehe davon aus, Sie spielen auf den leichten Unterschied im relativen Risiko an. Wir haben hier in der CSR-Analyse ein relatives Risiko von 0,519 und in der im Dossier dargestellten Analyse ein relatives Risiko von 0,54, was darüber hinaus allerdings keinen weiteren Unterschied bedeutet. Das liegt daran, dass im Rahmen der Dossierauswertung eine AMNOG-konforme Ausrichtung der präspezifizierten Analyse nach Ländern vorgenommen wurde, wie es im SAP definiert – –

(Tonausfall)

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich weiß nicht, ob es den anderen auch so geht, ich kann Sie nicht mehr hören.

Herr Dr. König (Norgine): Ich wollte kurz im Detail sagen, welcher Unterschied gemacht wurde. Es war im SAP eine Country-Auswertung präspezifiziert. Es wurde darauf hingewiesen, dass eine Gruppierung der Länder erfolgen muss, die allerdings nicht präspezifiziert war. Die wurde im Modul 4 nach Europa, USA und Japan vorgenommen, was im CSR eine abweichende Gruppierung mit UK, Frankreich und dem Rest der Welt war. Daher ergeben sich diese leichten Abweichungen im relativen Risiko. Das wurde aber gemacht, um den AMNOG-Anforderungen möglichst genau Sorge zu tragen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, ist das okay.

Frau Nink: Ob das AMNOG-Anforderungen sind, würde ich so nicht unterschreiben, aber ich habe verstanden, was passiert ist. – Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert, Ihre Frage ist beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ehrlich gesagt nicht. Aber das ist auch nicht der vordergründige Punkt für die Ablehnung dieser Studie. Wir müssen das vielleicht noch weiter diskutieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): In Ordnung. Gibt es weitere Fragen? – Ja, das wäre, Frau Professor am Zehnhoff-Dinnesen. Ich muss darauf hinweisen, dass die Experten diejenigen sind, die wir für die Antworten haben wollen. Das heißt, die Fragen werden aus dem Ausschuss gestellt. Ich bitte um Verständnis, dass das die Geschäftsgrundlage ist. Insoweit kann ich leider eine Frage von Ihnen, gerade in der fortgeschrittenen Zeit, nicht zulassen. Ist das verständlich?

Frau Prof. Dr. am Zehnhoff-Dinnesen (Universität Münster): Ja.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es aus dem Kreis des Ausschusses noch Fragen? – Jetzt haben sich alle an meine Bitte gehalten. Dafür bin ich dankbar. Es sind auch wichtige Aspekte diskutiert worden. Wenn wir keine weiteren Fragen haben, gebe ich das Wort gern noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben jetzt die Gelegenheit, eine zusammenfassende Bewertung vorzunehmen und aus Ihrer Sicht der Einschätzung dieser Anhörung das Schlusswort zu sprechen. Möchten Sie das machen, Herr Wilke?

Herr Dr. Wilke (Norgine): Vielen Dank, Herr Niemann. Aber gerne. – Vielen Dank. Ich verspreche in Anbetracht der Zeit, ich fasse mich kurz. – Vielen Dank für die Diskussion heute. Insbesondere der Input der anwesenden medizinischen Experten zur klinischen Relevanz der Ergebnisse sowie zu den Langzeitfolgen einer Ototoxizität war, glaube ich, sehr wertvoll und sehr erhellend. Mit Pedmarqsi steht eine präventive, wirksame und sichere Therapie zur Verhinderung einer Schwerhörigkeit für Kinder mit Cisplatintherapie über alle Tumortypen und Arten zur Verfügung. Die Verhinderung der Schwerhörigkeit erlaubt den Kindern ein normales Leben, eine normale Entwicklung und soziale Teilhabe. Ich denke, aufgrund der

robusten Evidenzlage in Form von zwei RCT, der Beseitigung eines dringenden Versorgungsbedarfes, aber auch der EMA-Empfehlung leiten wir schlussendlich einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Herzlichen Dank für Ihr Interesse und die konstruktiv spannende Diskussion.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wilke. – Wir werden im Unterausschuss werten und diskutieren, was wir heute gehört haben. Ich bedanke mich noch einmal ausdrücklich bei den klinischen Experten, die heute Rede und Antwort gestanden haben. Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben. Allen anderen danke für die Beteiligung an der Anhörung. Ansonsten kann ich Ihnen nur noch einen guten Tag und eine gute weitere Woche wünschen. Damit schließe ich die Anhörung. Bis dahin alles Gute. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:38 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-025-z Natriumthiosulfat

Stand: März 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Natriumthiosulfat

[zur Vorbeugung einer durch Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Es sind keine Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Natriumthiosulfat N.N. Pedmarqsi	Anwendungsgebiet laut Zulassung: 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.
<i>Es sind keine Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.</i>	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-025z (Beratung nach § 35a SGB V)
Natriumthiosulfat

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 13. Februar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen	17

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AYA	adolescent and young adult
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GOR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
STS	sodium thiosulfate
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Cisplatin induzierte Ototoxizität durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 05.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 436 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie [2]

Aktuell liegt zu der Leitlinie „Supportiven Therapie bei onkologischen PatientInnen“ eine Konsultationsfassung vor. Die Konsultationsphase endete am 21.10.2024. Die finale Fassung der Leitlinie ist derzeit in Erstellung. Als Datum der Fertigstellung wurde der 31.12.2024 angegeben.

NCCN, 2024 [3].

National Comprehensive Cancer Network

Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology, version 2.2025

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology have been developed as supportive care guidelines and not as treatment guidelines. The purpose of the guidelines is to identify and increase awareness of unique issues in AYA oncology.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger aktueller Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.

- Grundlage der Leitlinie
- Repräsentatives Gremium unklar.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit unklar.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- electronic search of the PubMed database
- Suchzeitraum: nicht angegeben

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥ 1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus ($\geq 50\%$, but $< 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen

The adolescent and young adult (AYA) oncology patient is defined as an individual aged 15–39 years at the time of initial cancer diagnosis. This definition is based on the National

Cancer Institute (NCI) Progress Review Group recommendations for a national agenda to advance AYA oncology.

Ototoxicity –

Conduct routine evaluations for tinnitus and periodic audiogram to monitor hearing loss associated with platinum-based chemotherapy. Consider sodium thiosulfate (STS) to reduce the risk of ototoxicity associated with cisplatin in patients with localized, non-metastatic, solid tumors. There are concerns about the use of STS in the metastatic setting.^h
h Orgel E, et al. Lancet Oncol 2022;23:570-572.

Ototoxicity may occur following treatment with platinum-based chemotherapy agents.¹²⁶ Although this side effect is not considered life-threatening, it can have a detrimental effect on an AYA patient's quality of life. In 2022, the FDA approved the use of sodium thiosulfate (STS) for reducing the risk of ototoxicity associated with cisplatin in pediatric patients ≥ 1 month of age with localized, non-metastatic solid tumors.¹²⁷

The approval of this indication was based on data from two open-label, phase 3, randomized controlled trials in pediatric patients with cancer who were treated with cisplatin; the incidence of hearing loss was lower in those who received STS than those who did not receive STS.^{128,129}

However, concerns remain regarding the use of STS in the metastatic setting. A post-hoc analysis of data from the ACCL0431 trial showed that, among patients with disseminated disease, STS was associated with a significantly lower 3-year overall survival rate compared with those who did not receive STS (45% vs. 84%; $P = .009$).¹³⁰

Referenzen

126. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, et al. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:458-469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769626>.
127. Drugs@FDA: FDA-approved drugs. U.S. Food & Drug Administration; Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed September 6, 2024.
128. Freyer DR, Chen L, Kralo MD, et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:63-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914822>.
129. Brock PR, Maibach R, Childs M, et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med* 2018;378:2376-2385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29924955>.
130. Orgel E, Villaluna D, Kralo MD, et al. Sodium thiosulfate for prevention of cisplatin-induced hearing loss: updated survival from ACCL0431. *Lancet Oncol* 2022;23:570-572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35489339>.

Freyer DR et al., 2020 [1].

Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline

Zielsetzung/Fragestellung

Although a clinical practice guideline is available for ototoxicity surveillance,¹¹ a guideline focused on interventions to reduce ototoxicity is not available for health-care professionals in paediatric oncology. Consequently, our objective was to create a clinical practice guideline for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Für formale Konsensusprozesse auf Referenz verwiesen, kein externes Begutachtungsverfahren;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität.

Recherche/Suchzeitraum:

- Jan 1, 1980, to May 14, 2019 in MEDLINE, MEDLINE inprocess, MEDLINE e-publications ahead of print, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials

LoE

- Cochrane risk of bias

GoR

- GRADE

Empfehlungen

	Recommendation	Recommendation strength	Evidence quality	Remarks
Recommendation 1	Do not use amifostine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer	Strong	High quality	Benefits of amifostine were not observed in single studies or when trials were synthesised; direct data were available for paediatric patients, thus increasing the quality of the evidence; toxicities of amifostine were considered in making this recommendation
Recommendation 2	Do not use sodium diethyldithiocarbamate for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer	Strong	Low quality	Benefits of diethyldithiocarbamate were not observed in single studies or when trials were synthesised; evidence quality was low because all studies were done in adults and estimates were imprecise; toxicities of sodium diethyldithiocarbamate contributed to the strong recommendation against routine administration
Recommendation 3	Use sodium thiosulfate for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with non-metastatic hepatoblastoma	Strong	High quality	Evidence was rated as high quality for consistency, precision, trial quality, and availability of direct data; in making this recommendation, the panel valued the observation that sodium thiosulfate did not reduce survival in the trial conducted specifically in this patient population (SIOPEL 6); the panel was reassured by the absence of effect on survival for patients with non-metastatic cancers in the trial that included multiple cancer types (ACCL0431)
Recommendation 4	Consider sodium thiosulfate for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with non-metastatic cancers other than hepatoblastoma	Weak	Low quality	The panel was more certain about hearing protection because this effect should not differ based on cancer type; although sodium thiosulfate did not reduce survival in children with non-metastatic cancers in the one trial that included multiple cancer types (ACCL0431), the panel appreciated this estimate was susceptible to bias given the post-hoc classification of non-metastatic disease, sub-group analysis, and potential for confounding; thus, inability to evaluate consistency, imprecision, and trial design all contributed to this evidence being considered low quality

Recommendation 5	We suggest sodium thiosulfate not be used routinely for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity for children and adolescents with metastatic cancers	Weak	Low quality	In making a weak recommendation against routine use of sodium thiosulfate for patients with metastatic cancers, the panel considered the reduction in survival associated with sodium thiosulfate observed in children with metastatic cancers in the one trial that included multiple cancer types (ACCL0431); however, the panel appreciated this estimate was susceptible to bias given the post-hoc classification of metastatic disease, subgroup analysis, and potential for confounding; thus, inability to evaluate consistency, imprecision, and trial design all contributed to this evidence being considered low quality; the weak (rather than strong) recommendation was influenced by patient representatives who advocated for the importance of discussing sodium thiosulfate as an option with patients and families; given the low-quality evidence, some families might favour administration when balancing their own personal preferences and values
Recommendation 6	Do not use intratympanic middle ear therapy for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer	Strong	Low quality	Although benefits of intratympanic therapy were observed in small single trials, results were inconsistent, and most effects were not considered clinically important; in general, achieving consistent drug exposure to the cochlea using intratympanic therapy is challenging; direct data were scarce in paediatric patients and concerns were raised regarding feasibility of repeated administration in this population
Recommendation 7	Do not alter cisplatin infusion duration, as a means in itself, to reduce ototoxicity in children and adolescents with cancer	Strong	Low quality	Studies comparing different durations of cisplatin infusion often focused on outcomes other than hearing; only two studies targeted ototoxicity and estimates were imprecise; thus, there was considerable uncertainty about the effect of infusion duration on ototoxicity risk

Table 3: Summary of cisplatin-induced ototoxicity prevention recommendations for children and adolescents with cancer

Recommendation 1: do not use amifostine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer

Our first recommendation was a strong recommendation based on evidence of high quality (table 3).

Amifostine is a reducing agent that is dephosphorylated to its active thiol metabolite; it binds to cytotoxic cisplatin metabolites and scavenges free radicals. Among the five randomized trials of amifostine,^{29–33} two were paediatric studies that enrolled patients with hepatoblastoma (aged 0–11 years)³² and osteosarcoma (aged 7–15 years;²⁹ table 1). Amifostine did not significantly reduce ototoxicity in any of these

studies. When the data were pooled, amifostine did not reduce any ototoxicity (RR 0·96 [95% CI 0·71–1·29]) or severe ototoxicity (0·85 [0·34–2·12]). None of these studies identified a negative effect of amifostine on survival.³¹

In formulating the strong recommendation against routine use of amifostine, the panel considered the absence of benefit combined with amifostine-related toxicities. Toxicities included hypocalcaemia, nausea, and hypotension.^{31,32} Direct data were available in paediatric patients, increasing the quality of the evidence.

Recommendation 2: do not use sodium diethyldithiocarbamate for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer

Our second recommendation was a strong recommendation based on evidence of low quality (table 3).

Diethyldithiocarbamate is a heavy-metal chelating thiol compound.³⁴ The trials included in the analysis evaluated sodium diethyldithiocarbamate (two studies) or its oxidised product, disulfiram (one). All these studies included only adult patients (table 1).^{34–36} None of the trials found that administration reduced ototoxicity, and the one study of disulfiram found that the intervention was associated with more ototoxicity ($p<0·005$).³⁵ Table 2 shows that sodium diethyldithiocarbamate was not associated with less severe ototoxicity (RR 0·73 [95% CI 0·08–6·44]).

The panel made a strong recommendation against routine use of sodium diethyldithiocarbamate for cisplatin-induced ototoxicity because of the absence of efficacy and because of drug-related toxicities, including hyperglycaemia, hypertension, dehydration, and taste alteration.³⁴ Evidence quality was low because all studies were done in adults and because the efficacy estimate was imprecise.

Recommendation 3: use sodium thiosulfate for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with non-metastatic hepatoblastoma

Our third recommendation was a strong recommendation based on evidence of high quality (table 3).

Sodium thiosulfate is a thiol-containing reducing agent and free radical scavenger. Two trials, one conducted by the International Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL 6)¹⁹ and the other by the Children's Oncology Group (ACCL0431),¹⁸ compared the addition of sodium thiosulfate with usual care (table 1). SIOPEL 6 enrolled 109 children with standard-risk hepatoblastoma (aged 1 month to 8·2 years) and administered six cycles of cisplatin. The sodium thiosulfate dose of 20 g/m² was administered 6 h after each cisplatin dose. The number of patients with any hearing loss was 18 (33%) of 55 with sodium thiosulfate versus 29 (63%) of 46 without sodium thiosulfate ($p=0.002$). Survival outcomes were favourable. The 3-year event-free survival was 82% (95% CI 69–90) with sodium thiosulfate versus 79% (65–88) without sodium thiosulfate. 3-year overall survival was 98% (88–100) with sodium thiosulfate versus 92% (81–97) without sodium thiosulfate.

In contrast to SIOPEL 6, ACCL0431 enrolled 125 children with multiple cancer types, prognostic groupings, and treatments.¹⁸ The main cancer types represented in this trial were germ cell tumour, hepatoblastoma, medulloblastoma, neuroblastoma, and osteosarcoma. In a post-hoc analysis, localised versus disseminated disease was classified by site investigators.

In ACCL0431, the study authors used the term disseminated to describe patients with brain tumours with positive cerebrospinal fluid. To improve consistency in language, the term metastatic is used in this guideline instead of disseminated. The recommendations refer to patients with non-metastatic disease rather than localized disease to emphasise that patients with regional disease were categorised as localised in ACCL0431. Six enrolled children had a diagnosis of non-metastatic hepatoblastoma.

In ACCL0431, the sodium thiosulfate dose of 16 g/m² was administered 6 h after each cisplatin dose. Of the 104 patients with evaluable audiological results, the number with hearing loss was 14 (29%) of 49 with sodium thiosulfate versus 31 (56%) of 55 without sodium thiosulfate ($p=0.0002$). For all patients in ACCL0431, the 3-year event-free survival was 54% (95% CI 40–66) with sodium thiosulfate versus 64% (50–74) without sodium thiosulfate ($p=0.36$). The 3-year overall survival was 70% (56–80) with sodium thiosulfate versus 87% (76–93) without sodium thiosulfate ($p=0.07$).

The strong recommendation to administer sodium thiosulfate in patients with non-metastatic hepatoblastoma reflects the value placed on hearing protection and high quality evidence. In making this recommendation, the panel valued the observation that sodium thiosulfate did not reduce survival in the trial conducted specifically in children with non-metastatic hepatoblastoma (SIOPEL 6).

The panel was reassured by the absence of effect on survival for patients with non-metastatic cancers enrolled on ACCL0431 (see recommendation 4). The data are most applicable to patients with non-metastatic hepatoblastoma receiving six cycles of cisplatin (as in SIOPEL 6) and thus, the strong recommendation might not be applicable to patients receiving fewer than six cycles of cisplatin.

Recommendation 4: consider sodium thiosulfate for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with non-metastatic cancers other than hepatoblastoma

Our fourth recommendation was a weak recommendation based on evidence of low quality (table 3).

The panel accepted the post-hoc stratified analysis in ACCL0431 and chose to make recommendations for three patient groups: patients with non-metastatic hepatoblastoma, patients with non-metastatic cancers other than hepatoblastoma, and patients with metastatic cancers. Among the 77 patients with non-metastatic cancers enrolled in ACCL0431, the 3-year event-free survival was 60% (95% CI 42–74) with sodium thiosulfate versus 66% (48–78) without sodium thiosulfate ($p=0.73$) and the 3-year overall survival was 83% (66–92) with sodium thiosulfate versus 89% (74–96) without sodium thiosulfate ($p=0.88$).

The panel was more certain about hearing protection because this effect should not differ between cancer types. Although sodium thiosulfate did not reduce survival in children with non-metastatic cancers in ACCL0431, the panel appreciated that this estimate was susceptible to bias given the post-hoc classification of non-metastatic disease, sub-group analysis (which can be associated with spurious results),³⁷ and potential for confounding. Thus, inability to evaluate consistency, imprecision, and trial design all contributed to the evidence being of low quality.

These factors resulted in a weak recommendation for sodium thiosulfate administration in children with non-metastatic cancers other than hepatoblastoma. More research is needed to confirm the efficacy and safety of sodium thiosulfate in this population of children with cancer.

Of note, the two trials (SIOPEL 6 and ACCL0431) used different doses of sodium thiosulfate—16 g/m² and 20 g/m². Thus, either dose could be used but should be administered 6 h after cisplatin. Future research should consider identifying the optimal sodium thiosulfate dosing for this patient population.

Recommendation 5: we suggest sodium thiosulfate not be used routinely for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity for children and adolescents with metastatic cancers

Our fifth recommendation was a weak recommendation based on evidence of low quality (table 3).

The ACCL0431 trial included 47 patients with a post-hoc designation of metastatic cancers. Among this group, the 3-year eventfree survival was 42% (95% CI 21–61) with sodium thiosulfate versus 61% (39–77) without sodium thiosulfate ($p=0.16$). The 3-year overall survival was 45% (23–65) with sodium thiosulfate versus 84% (62–94) without sodium thiosulfate ($p=0.009$).

In making a weak recommendation against routine use of sodium thiosulfate for patients with metastatic cancers, the panel considered the reduction in survival associated with sodium thiosulfate observed in children with metastatic cancers in ACCL0431. However, the panel appreciated that this estimate was susceptible to bias given the post-hoc classification of metastatic disease, subgroup analysis (which can be associated with spurious results),³⁷ and potential for confounding.

Thus, inability to evaluate consistency, imprecision, and trial design all contributed to the evidence being of low quality. The weak (rather than strong) recommendation against its routine use in this population was influenced by patient representatives on the panel who advocated for the importance of discussing sodium thiosulfate as an option with patients and families. Given the low-quality evidence, some families might favour administration when balancing their own personal preferences and values, which might be affected by their personal financial resources. The panel also recognised that there will be clinical scenarios in which the benefits of sodium thiosulfate administration probably outweigh the risks, such as in a child with blindness. Further, the panel was concerned that a strong recommendation against the use of sodium thiosulfate might limit the investment required to study this drug further in the future. The panel strongly encourages research of sodium thiosulfate in patients with poor prognosis and metastatic cancers so that a negative effect on survival can either be refuted or confirmed.

Recommendation 6: do not use intratympanic middle ear therapy for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer

Recommendation 6 was a strong recommendation based on evidence of low quality (table 3).

There is great interest in studying local interventions for cisplatin-induced ototoxicity because this approach might eliminate concerns about interference with systemic chemotherapy activity. The overall goal is to deliver medication directly to the cochlea and limit systemic exposure. All included trials administered the agent intratympanically, relying on diffusion from the middle ear compartment through the cochlear round window into the perilymph to achieve this goal. Six randomised trials investigated intratympanic therapy.^{38–43} Five studies compared intratympanic therapy with usual care in exclusively adult populations, whereas the sixth study compared two intratympanic therapies in a mixed-age population. All studies randomly assigned each ear of the same individual to a study group.

Two studies evaluated intratympanic acetylcysteine, which is an antioxidant and a free radical scavenger.⁴⁴ One study of 11 patients did not show a benefit of intratympanic acetylcysteine.³⁹ A second study of 20 evaluable patients found significant worsening in thresholds at 8 kHz in control ears but not in ears treated with acetylcysteine.⁴⁰ Two studies evaluated dexamethasone,^{38,41} which might reduce the generation of cisplatin-induced reactive oxygen species and inflammation.⁴⁵ One of these trials evaluated 20 patients and found significantly worse thresholds in control ears compared with ears treated with dexamethasone at both 6 kHz ($p=0.0002$) and 8 kHz ($p=0.009$).⁴¹ The second trial,³⁸ with 26 patients, did not show a significant difference between ears by American Speech-Language-Hearing Association ototoxicity criteria. However, significant worsening in thresholds at 6 kHz in the control ears but not in the ears treated with dexamethasone was observed.³⁸ When synthesized, mean differences were not significantly different for either acetylcysteine or dexamethasone versus usual care. Another study randomly assigned 120 ears in 60 patients to either intratympanic acetylcysteine or intratympanic dexamethasone.⁴² The age range of participants was 6–60 years, but the number of paediatric patients enrolled was not stated. This study suggested that acetylcysteine might be better than dexamethasone because zero ears treated with acetylcysteine had tinnitus, versus 20 ears treated with dexamethasone. The study also showed significant worsening in thresholds compared with baseline at 8 kHz in ears treated with dexamethasone but not in ears treated with acetylcysteine. A different study randomly assigned 13

patients receiving concurrent chemotherapy and radiotherapy to receive three administrations of intratympanic sodium thiosulfate gel into either the left or right ear.⁴³ This study was closed early because of poor accrual without showing significant differences in ototoxicity between groups. Only three participants received all three planned sodium thiosulfate treatments, emphasising feasibility concerns. In all studies of intratympanic therapy, differences in thresholds between groups were not considered clinically significant by the panel, even when statistically significant differences were shown. In making a strong recommendation against intratympanic therapy for cisplatin-induced ototoxicity, the panel noted that although benefits of intratympanic therapy were observed in small single trials, results were inconsistent, and most effects were not considered clinically important. Further, there were few direct data in paediatric patients and many concerns were raised regarding feasibility of repeated administration in this population.

In general, it might be challenging to achieve consistent drug exposure to the cochlea using intratympanic therapy because of multiple factors, including variable clearance through the Eustachian tube and inflammation that could affect the extent of diffusion across the round window.⁴⁶ introduced as an otoprotectant, then the cisplatin infusion will need to be 6 h or less, as was required in the SIOPEL 6 and ACCL0431 trials. Nonetheless, the panel believes that local therapy is an important area of future research (panel).^{47,48} More effective approaches to achieve consistent delivery of medication into the cochlea are of particular interest. For example, gel formulation installation into the middle ear might result in more sustained concentrations and more consistent delivery across the round window.⁴⁹ Alternatively, administration directly into the cochlea is being explored, including microneedle array infusion devices placed at the round window⁴⁸ and otomagnetic administration of nanocapsules containing the drug.⁴⁷ Future research will be required to evaluate both the efficacy and safety of these approaches.

Recommendation 7: do not alter cisplatin infusion duration, as a means in itself, to reduce ototoxicity in children and adolescents with cancer

Our seventh recommendation was a strong recommendation based on evidence of low quality (table 3).

Only two studies were identified that compared different durations of cisplatin infusion and specified a planned schedule for ototoxicity monitoring that included audiological evaluation. These studies compared continuous infusion of cisplatin over 24 h versus bolus infusion over 1 h⁵⁰ 20 minutes.⁵¹ and versus bolus infusion over Synthesis was only possible for any ototoxicity in which no benefit was observed, although the confidence interval was wide, resulting in downgrading of evidence quality. Further, the panel was concerned that many studies that compared different infusion durations were focused on outcomes other than hearing. Together, these issues reduced the ability to determine if infusion duration is associated with ototoxicity risk. Thus, the duration of cisplatin infusion should not be altered, as a means in itself, to reduce ototoxicity. However, if sodium thiosulfate is to be introduced as an otoprotectant, then the cisplatin infusion will need to be 6 h or less, as was required in the SIOPEL 6 and ACCL0431 trials.

Referenzen

- 31 Kemp G, Rose P, Lurain J, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2101–12.
- 32 Katzenstein HM, Chang KW, Kralio M, et al. Amifostine does not prevent platinum-induced hearing loss associated with the treatment of children with hepatoblastoma: a report of the Intergroup Hepatoblastoma Study P9645 as a part of the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009; 115: 5828–35.
- 33 Planting AST, Catimel G, de Mulder PHM, et al. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 693–700.
- 34 Gandara DR, Nahhas WA, Adelson MD, et al. Randomized placebo-controlled multicenter evaluation of diethyldithiocarbamate for chemoprotection against cisplatin-induced toxicities. *J Clin Oncol* 1995; 13: 490–96.
- 35 Verma S, Stewart DJ, Maroun JA, Nair RC. A randomized phase II study of cisplatin alone versus cisplatin plus disulfiram. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 119–24.
- 36 Paredes J, Hong WK, Felder TB, et al. Prospective randomized trial of high-dose cisplatin and fluorouracil infusion with or without sodium diethyldithiocarbamate in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1988; 6: 955–62.
- 37 Brookes ST, Whitely E, Egger M, Smith GD, Mulheran PA, Peters TJ. Subgroup analyses in randomized trials: risks of subgroup-specific analyses; power and sample size for the interaction test. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 229–36.
- 38 Marshak T, Steiner M, Kaminer M, Levy L, Shupak A. Prevention of cisplatin-induced hearing loss by intratympanic dexamethasone: a randomized controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150: 983–90.

- 39 Yoo J, Hamilton SJ, Angel D, et al. Cisplatin otoprotection using transtympanic L-N-acetylcysteine: a pilot randomized study in head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2014; 124: E87–94.
- 40 Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, et al. Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 1–6.
- 41 Nasr W, Abdelhady M, Abd Elbary M, Nada E. Treatment of cisplatin-induced ototoxicity by intra-tympanic corticosteroid injection. *Indian J Otolaryngol* 2018; 24: 33–37.
- 42 Sarafraz Z, Ahmadi A, Daneshi A. Transtympanic injections of N-acetylcysteine and dexamethasone for prevention of cisplatin-induced ototoxicity: double blind randomized clinical trial. *Int Tinnitus J* 2018; 22: 40–45.
- 43 Rolland V, Meyer F, Guitton MJ, et al. A randomized controlled trial to test the efficacy of trans-tympanic injections of a sodium thiosulfate gel to prevent cisplatin-induced ototoxicity in patients with head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 48: 4.
- 44 Thomas Dickey D, Muldoon LL, Kraemer DF, Neuweit EA. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model. *Hear Res* 2004; 193: 25–30.
- 45 Nagura M, Iwasaki S, Wu R, Mizuta K, Umemura K, Hoshino T. Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. *Eur J Pharmacol* 1999; 366: 47–53.
- 46 Bird PA, Bergin MJ. Pharmacological issues in hearing rehabilitation. *Adv Otorhinolaryngol* 2018; 81: 114–22.
- 47 Ramaswamy B, Roy S, Apolo AB, Shapiro B, Depireux DA. Magnetic nanoparticle mediated steroid delivery mitigate

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2025) am 04.02.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Ototoxicity] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hearing Loss] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Cochlea] explode all trees
4	(ototoxicit* OR cochleotoxicit* OR vestibulotoxicit*):ti,ab,kw
5	((otological* OR cochlear OR vestibular OR vestibulocochlear OR auditory) AND toxic*):ti,ab,kw
6	("hearing loss" OR "hearing impairment" OR deafness OR hypoacus* OR hypacus* OR cochlea OR otoprotect*):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees
9	(cisplatin* OR diamminedichloroplatin* OR dichlorodiammineplatin* OR CDDP OR platin*):ti,ab,kw
10	MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees
11	(chemotherap* OR chemoradiotherap* OR radiochemotherap* OR antineoplastic*):ti,ab,kw
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#7 AND #12
14	MeSH descriptor: [Hearing Loss] explode all trees and with qualifier(s): [chemically induced - CI]
15	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE]
16	MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees and with qualifier(s): [toxicity - TO]
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16
18	#17 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 04.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien

#	Suchschritt
1	ototoxicity[mh] OR hearing loss[mh] OR cochlea[mh]
2	ototoxicit*[tiab] OR cochleotoxicit*[tiab] OR vestibulotoxicit*[tiab]
3	(otological*[tiab] OR cochlear[tiab] OR vestibular[tiab] OR vestibulocochlear[tiab] OR auditory[tiab]) AND toxic*[tiab]
4	hearing loss[tiab] OR hearing impairment[tiab] OR deafness[tiab] OR hypoacus*[tiab] OR hypacus*[tiab] OR cochlea[tiab] OR otoprotect*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	cisplatin[mh]
7	cisplatin*[tiab] OR diamminedichloroplatin*[tiab] OR dichlorodiammineplatin*[tiab] OR CDDP[tiab] OR platin*[tiab]
8	antineoplastic agents[mh]
9	chemotherap*[tiab] OR chemoradiotherap*[tiab] OR radiochemotherap*[tiab] OR antineoplastic*[tiab]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	"Hearing Loss/chemically induced"[mh]
13	"Cisplatin/adverse effects"[mh]
14	"Antineoplastic Agents/toxicity"[mh]
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[mh]
17	(side[tiab] OR adverse[tiab]) AND (effect*[tiab] OR event*[tiab] OR reaction*[tiab]) OR toxic*[tiab]
18	(#16 OR #17) AND (#6 OR #7)
19	cancer survivors[mh]
20	cancer[ti] AND surviv*[ti]
21	#15 OR #18 OR #19 OR #20
22	(#21) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
23	(#22) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
24	(#23) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
25	(#15) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR

#	Suchschritt
	(("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti]))) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab])) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
26	(#25) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
27	(#26) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
28	(#27) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
29	#28 NOT #24

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.02.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Freyer DR, Brock PR, Chang KW, Dupuis LL, Epelman S, Knight K, 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.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 032-054OL. Berlin (GER): AWMF; 2024. [Zugriff: 04.02.2025]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-054OL>.
3. **National Comprehensive Cancer Network (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.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C**. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO