



Mündliche Anhörung

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

hier: Natriumthiosulfat (D-1154)

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 anfangen: 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 Versorgungsökonomie 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, unverständlicherweise 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 kideronkologischen 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 Vorredner, 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 Hochtonschwerhörigkeit 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-Skala 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 Tumorthapie

verändert. Dass wir jetzt die Möglichkeit haben, durch STS einerseits die Tumorthherapie nicht zu korrumpieren 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 Zulassungsevidenzpakets 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