

**Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Natriumthiosulfat (Pedmarqsi[®])

Norgine GmbH

Modul 3 A

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V**

Stand: 01.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	79

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	80
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ASHA-Skala zur Bewertung von Hörverlust bei Kindern.....	19
Tabelle 3-2: Brock-Skala zur Bewertung von Hörverlust bei Kindern.....	20
Tabelle 3-3: Übersicht aller identifizierten relevanten Tumorarten im Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® sowie deren jeweilige Inzidenz pro 1 000 000 Kinder < 18 Jahren	32
Tabelle 3-4: Rechercheergebnisse zum Anteil der Behandlung mit CIS-Chemotherapie	34
Tabelle 3-5: Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Pedmarqsi®	36
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-7: Vorgehen für die Herleitung der Patientenzahlen.....	39
Tabelle 3-8: Prognostizierte 5-Jahresentwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet	40
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-17: Dossierungsempfehlung Pedmarqsi®	67
Tabelle 3-18: Nebenwirkungen	73
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	75
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	76
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	78
Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Anwendung von Grad 1 bis 4 der Brock-Skala auf den Hörbereich für Sprachverstehen anhand der Sprachfrequenzen und -klänge der deutschen Sprache (modifiziert nach Fördergemeinschaft gutes Hören [FGH]).....	23
Abbildung 3-2: WHO-Ansatz zur Früherkennung und Behandlung von ototoxischem Hörverlust mit Beratung der ASHA & American Academy of Audiology	26
Abbildung 3-3: Zeitlicher Verlauf der Intervention	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	auditorische Hirnstamm-Test (Auditory Brainstem Response)
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Bestmögliche unterstützende Therapie (Best Supportive Care)
CHB	Children's Hospital Boston
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CIS	Cisplatin
CR	vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events
CTR1	Kupfertransportenzym 1
dB	Dezibel
DKKR	Deutschen Kinderkrebsregisters
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	diagnosebezogenen Fallpauschalen (Diagnosis Related Group)
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Etoposid plus Carboplatin
EFSA	Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EP	Etoposid plus CIS

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FGH	Fördergemeinschaft gutes Hören
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HL	hearing level
Hz	Hertz
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche
KPOH	Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
NaCl	Natriumchlorid
OCT2	organisches Kationentransporter Enzym
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PL	Packungsbeilage (Package Leaflet)
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Abkürzung	Bedeutung
SIOP	Internationale Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (International Society of Paediatric Oncology)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Natriumthiosulfat (Pedmarqsi[®]) ist zugelassen zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin (CIS)-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten¹ im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren [1].

Der Nachweis des Zusatznutzens wird gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erbracht:

- Bestmögliche unterstützende Therapie (Best Supportive Care, BSC)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Es fand kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt.

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

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA sind für die Bestimmung der zVT insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen [2]:

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

Zu Punkt 1: Für Pedmarqsi® wurde am 6. Februar 2020 eine Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) gemäß Artikel 30 der Europäischen Kommission Nr. 1901/2006 im Rahmen des zentralisierten Verfahrens gemäß Artikel 31 der Europäische Kommission Nr. 1901/2006 bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, 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 [3].

Pedmarqsi® ist das erste und einzige bei der Food and Drug Administration (FDA) und EMA zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung von Ototoxizität bei CIS-Chemotherapie.

Zu Punkt 2: Es existieren keine vorbeugenden, nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen. Hörhilfen oder Cochlea-Implantate können eingesetzt werden, um die Beeinträchtigung durch einen bereits eingetretenen Hörverlust auszugleichen.

Zu Punkt 3: Für die o. g. Indikation liegen derzeit keine Beschlüsse/Richtlinien des G-BA vor.

Zu Punkt 4: Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) weisen auf die ototoxische Wirkung einer CIS-Chemotherapie hin und empfehlen die regelhafte Überprüfung der Hörfähigkeit sowie unter anderem den Einsatz von Hörhilfen, um die Alltagseinschränkungen bei Kindern unter CIS-basierter Chemotherapie durch irreversible Schäden am Hörorgan zu minimieren [4-7] – es werden jedoch keine Maßnahmen zur *Prävention* des Hörverlustes genannt.

Die spezifische Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) zur Prävention und Behandlung von Hörverlust bei Patienten, die ototoxische Medikamente erhalten, empfiehlt als schadensbegrenzende Maßnahme das Absetzen ototoxischer Medikamente, sobald das früheste Anzeichen einer Hörschwellenverschiebung auftritt [8]. Es ist anzumerken, dass ein Absetzen der CIS-Behandlung für den Patienten gleichzeitig den Abbruch der lebensnotwendigen, onkologischen Therapie bedeutet. Der Wechsel zu anderen platinhaltigen Chemotherapeutika, wie Carboplatin oder Oxaliplatin, geht darüber hinaus mit einer geringeren antitumoralen Wirksamkeit einher [9; 10]. Eine Kombination der Chemotherapeutika mit CIS zur Steigerung der Wirksamkeit, hebt das Risiko der Ototoxizität gegenüber der alleinigen Gabe von CIS zudem an [11-13].

In der klinischen Praxis stehen Patienten, die eine CIS-Chemotherapie erhalten, im Rahmen der BSC verschiedene supportive Maßnahmen zur Verfügung, um die negativen Auswirkungen durch CIS potenziell zu minimieren. Hierzu zählen u. a. die Hydrierung mit Natriumchlorid- oder Glukoselösung, Mannitol oder einem Diuretikum sowie der Einsatz von Anti-Emetika [7].

In den Fachinformationen zugelassener CIS-basierter Chemotherapien wird darauf hingewiesen, dass die Ototoxizität bei Kindern stärker ausgeprägt sein kann – es wird empfohlen, vor dem Beginn der CIS-Therapie sowie vor der Verabreichung weiterer Dosen (innerhalb von 24 Stunden vor jedem neuen Behandlungszyklus) Audiogramme zur Überwachung der Hörfähigkeit durchzuführen [7; 14-19]. Sollte nach der letzten CIS-Behandlung ein unauffälliges Audiogramm gemessen werden, besteht dennoch die Möglichkeit von Spätmanifestationen einer Hörschädigung. In etwa einem Drittel der Fälle tritt auch nach dem Ende der CIS-Behandlung noch ein Hörverlust auf [7; 20]. Es werden daher regelmäßige Follow-up-Hörtests - alle sechs Monate in den ersten zwei Jahren nach Chemotherapie-Ende, gefolgt von jährlichen Kontrollen für mindestens drei weitere Jahre – empfohlen [7].

Fazit

Bis zur Zulassung von Pedmarqsi® als derzeit einzige Maßnahme zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität war die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet auf den Einsatz supportiver Maßnahmen sowie von Maßnahmen zum engmaschigen Monitoring der Hörfähigkeit im Rahmen einer BSC beschränkt. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen umfassen den Einsatz von Hörhilfen oder Cochlea-Implantaten bei *bereits eingetretenem* Hörverlust.

Somit wird eine bestmögliche unterstützende Therapie als die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten unter CIS-Chemotherapie angesehen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pedmarqsi® nachzuweisen und einen Zusatznutzen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V abzuleiten.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Verfahrensordnung des G-BA und der European Public Assessment Report (EPAR) von Pedmarqsi® sowie weitere, mittels einer orientierten Handsuche identifizierte Publikationen als Quellen herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.12.2024 B3, in Kraft getreten am 20. Dezember 2024.
3. European Medicines Agency (EMA) 2023. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi.
4. Hecker-Nolting, S. 2021. S1-Leitlinie Osteosarkome. *AWMF online*.
5. Rutkowski, S. 2018. S1-Leitlinie Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter. *AWMF online*.
6. von Schweinitz, D. & Becker, K. 2016. S1-Leitlinie Hepatoblastom. *AWMF online*.
7. Schuster, S., Langer, T., Gebauer, J., Hahn, B., Beck, J. D., Calaminus, G. & Am Zehnhoff-Dinnesen, A. 2021. S1-Leitlinie Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen.
8. Lindeborg, M. M., Jung, D. H., Chan, D. K. & Mitnick, C. D. 2022. Prevention and management of hearing loss in patients receiving ototoxic medications. *Bulletin of the World Health Organization*, 100, 789.

9. Bajorin, D. F., Sarosdy, M. F., Pfister, D. G., Mazumdar, M., Motzer, R. J., Scher, H. I., Geller, N. L., Fair, W. R., Herr, H. & Sogani, P. 1993. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *Journal of Clinical Oncology*, 11, 598-606.
10. Shaikh, F., Nathan, P. C., Hale, J., Uleryk, E. & Frazier, L. 2013. Is there a role for carboplatin in the treatment of malignant germ cell tumors? A systematic review of adult and pediatric trials. *Pediatric blood & cancer*, 60, 587-92.
11. Lokich, J. 2001. What is the “best” platinum: cisplatin, carboplatin, or oxaliplatin? *Cancer investigation*, 19, 756-60.
12. Kushner, B. H., Budnick, A., Kramer, K., Modak, S. & Cheung, N. K. V. 2006. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer*, 107, 417-22.
13. Landier, W., Knight, K., Wong, F. L., Lee, J., Thomas, O., Kim, H., Kreissman, S. G., Schmidt, M. L., Chen, L. & London, W. B. 2014. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales—a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 527.
14. TEVA GmbH 2018. Fachinformation für Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat, Stand: 12/2018.
15. HIKMA Farmaceutica (Portugal) S.A. 2018. Fachinformation für Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2018.
16. Pharma Resources GmbH 2018. Fachinformation für Cisplatin PhaRes 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 11/2018.
17. HIKMA Farmaceutica (Portugal) S.A. 2021. Fachinformation für Cisplatin Hikma 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 05/2021.
18. HAEMATO PHARM GmbH 2018. Fachinformation für Cisplatin HAEMATO 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2018.
19. Accord Healthcare B.V. 2023. Fachinformation für Cisplatin Accord 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 04/2023.
20. Al-Khatib, T., Cohen, N., Carret, A.-S. & Daniel, S. 2010. Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 74, 913-9.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

CIS stellt einen Eckpfeiler in der Behandlung pädiatrischer Patienten mit soliden Tumoren (u. a. Keimzelltumoren, Hepatoblastome, Medulloblastome, Neuroblastome und Osteosarkome) dar [2-4]. Trotz der Wirksamkeit der CIS-Behandlung können die auftretenden Nebenwirkungen, wie Ototoxizität, zu gravierenden Einschnitten im Leben der Patienten führen. Hinzu kommt, dass die Überlebensraten für Krebs im Kindesalter in den letzten Jahrzehnten deutlich von 10 % auf bis zu über 80 % angestiegen sind [5]. Die Beeinträchtigungen durch potenziell irreversible Nebenwirkungen der Krebstherapie – wie der Verlust der Hörfähigkeit durch eine Schädigung des Hörorgans – wären für die Überlebenden somit über einen Großteil der Lebensspanne spürbar oder könnten in Abhängigkeit des Alters bei Erkrankung zu erheblichen Entwicklungsstörungen führen. Die kumulative Inzidenz nach 30 Jahren an einer chronischen Erkrankung zu leiden wird für diese Patienten mit 73 % angegeben [6].

Dies unterstreicht die Notwendigkeit für effektive Therapiemöglichkeiten, den unerwünschten und lebenslangen Behandlungsfolgen wie CIS-induzierter Ototoxizität vorzubeugen.

CIS-induzierte Ototoxizität

CIS ist seit mehr als vier Jahrzehnten ein wichtiger Wirkstoff bei der Behandlung von diversen malignen Neoplasien [7; 8]. Nach intravenöser Verabreichung von CIS treten häufig akute Übelkeit und Erbrechen auf, außerdem können Nierenschäden, Neurotoxizität und Ototoxizität verursacht werden [9-14].

Während CIS bei Erwachsenen eher eine neurotoxische Wirkung aufweist, leiden Kinder sehr viel häufiger an Ototoxizität und sind von irreversibler Schädigung des Gehörs betroffen [15; 16]. 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 [17].

Ototoxizität entsteht aufgrund einer dosisabhängigen Schädigung der äußeren Haarzellen der Cochlea [18] und ist eine verbreitete Folge der CIS-Chemotherapie bei pädiatrischen Patienten [19; 20]. Die allgemeine Prävalenz der Ototoxizität wird mit einer Spanne von 20 % bis 80 % angegeben [21-23]. Sensorineuraler Hörverlust kann in der Folge permanent und bilateral auftreten und umfasst zunächst höhere Frequenzen und weitet sich mit bestehender Therapiedauer und CIS-Exposition auf mittlere Frequenzbereiche aus [24; 25]. In etwa 60 % der mit CIS behandelten Kinder entwickeln eine Art von permanentem Hörverlust [19; 26].

Die Inzidenz und Schwere der Ototoxizität ist am höchsten bei Kindern, welche aufgrund von Medulloblastom, Neuroblastom und Osteosarkom behandelt werden [22; 26]. In einer neueren Studie kommen die Autoren zu einem ähnlichen Ergebnis: Kinder, die an einem Tumor des zentralen Nervensystems leiden oder wegen eines Heptoblastoms oder Neuroblastoms behandelt werden, haben ein höheres Risiko, einen Hörverlust zu erleiden [23]. Jungen sowie Kinder unter 15 Jahren können stärker betroffen sein [26; 27] – insb. Kinder unter 5 Jahren und mit einer kumulativen CIS-Dosis von $\geq 400 \text{ mg/m}^2$ haben ein gesteigertes Risiko für einen Hörverlust [27; 28].

CIS induzierter Hörverlust kann sich bei Kindern auf die sprachliche und soziale Entwicklung auswirken sowie auf den Bildungserfolg, die kognitive Entwicklung und die Lebensqualität [29-32].

Pathophysiologie

Der Pathomechanismus des CIS induzierten Hörverlusts ist bisher nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass CIS via verschiedener Transporter in die Cochlea gelangen und hier Monate bis Jahre verbleiben kann. CIS kann Schädigungen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) bewirken, die Proteinsynthese hemmen und reaktive Sauerstoffspezies erzeugen, die wiederum Entzündungen und die Apoptose der äußeren Haarzellen bedingen und einen dauerhaften Hörverlust zur Folge haben können [33].

Die genaue Verteilungsweise von CIS innerhalb des Hörsystems, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Bekannt ist, dass das Kupfertransportenzym 1 (CTR1) und das organische Kationentransporter Enzym (OCT2) den Ausbreitungsweg von CIS begünstigen [34-36]. 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 [37; 38]. 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 [39; 40]. Vorherige Expositionen können die Barrierefunktion der Blut-Labyrinth-Barriere zudem schwächen (u. a. Entzündungen, Diuretika, Lärm und eine Reihe anderer Faktoren) [41]. In der Folge kann CIS mehrere Monate bis Jahre nach der Behandlung in der Cochlea verbleiben und so zeitverzögerte Schädigungen verursachen [42-44]. Die CIS-Schädigung in der Cochlea zielt auf drei wichtige Gewebereiche ab: das Corti-Organ, die Spiralganglienzellen und die Seitenwand (Stria vascularis und Spiralband) – dabei treten sowohl Schädigungen der äußeren Haarzellen als auch der Spiralganglienzellen auf [33]. Es ist anzumerken, dass sich Haarzellen in der Cochlea nach dem Absterben nicht regenerieren [45].

Ototoxizität kann frühzeitig nach Therapiebeginn auftreten und sich in der Folge wiederholter Anwendung verstärken [28; 46]. 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 [46-48].

Risikofaktoren

Alle Patienten die ototoxische Arzneimittel erhalten stehen unter dem potenziellen Risiko eines Hörverlusts.

Besonders junge Patienten (< 5 Jahre) stehen unter einem hohen Risiko einen Hörverlust zu erleiden, da das Ohr in diesem Alter anfälliger für toxischen Eigenschaften zu sein scheint als bei Jugendlichen und Erwachsenen [23; 49]. Demnach ist anzunehmen, dass die Dosis, die bereits erste Schädigungen verursacht, bei jüngeren Kindern niedriger ausfällt. So hatten Patienten unter 5 Jahren ein 21-fach höheres Risiko, verglichen mit Patienten im Alter von 15 bis 20 Jahren [50; 51].

Der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer CIS-induzierten Ototoxizität ist neben dem Alter, die kumulative Dosis von CIS [23; 28]. Eine hohe kumulative CIS-Dosis erhöht das Risiko eines irreversiblen Hörverlustes [51; 52]. Hierbei liegt der Grenzwert für ein erhöhtes Risiko bei Dosen $\geq 400 \text{ mg/m}^2$, allerdings kann sich ab $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ die erhöhte ototoxische Wirkung bereits abzeichnen [52-54]. Ab einer kumulativen Dosis, die dem Grenzwert 400 mg/m^2 nahekommt, sollten Kinder unter Langzeitbeobachtung gestellt werden, damit Hörschädigungen zeitnah festgestellt werden können [54].

Die kumulative CIS-Dosis zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Vorhersage eines mittelschweren bis schweren Hörverlusts bei Kindern, die mit CIS behandelt wurden [28]. Für eine möglichst normale sprachliche und soziale Entwicklung, muss daher sichergestellt werden, dass hohe, antineoplastische CIS-Dosen bei sich abzeichnendem Hörverlust ausgesetzt oder reduziert werden [51; 55]. Auch im Falle eines Absetzens der Behandlung kann sich die ototoxische Wirkung jedoch für bis zu sechs Monate fortsetzen, weshalb eine Nachbeobachtung bei ototoxischen CIS-Dosen empfohlen ist [55].

Weitere Faktoren beinhalten das Dosisschema, vorbestehende Schwerhörigkeit, gleichzeitige Nierenfunktionsstörung und vorherige kraniale Strahlentherapie, wenn sich die Cochlea im Strahlenfeld befindet [26; 28; 56], eine vorherige hohe Lärmexposition während oder nach der Behandlung [19; 27; 57], systematische Entzündungen, die die Cochlea und die Blut-Labyrinth-Barriere bereits geschwächt haben [19; 27], Hypoalbuminämie [58] sowie die Verabreichung weiterer ototoxischer Arzneimittel [59; 60].

Diagnose von Hörverlust

Während der Krebstherapie ist die Überwachung der Patienten abhängig vom Protokoll und den patientenspezifischen Umständen.

Die Leitlinien der internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) empfehlen ein sorgfältiges Monitoring des Gehörs der Patienten anhand einer für das Alter geeigneten Methode, während und nach der CIS-Behandlung [52]. Überlebende, die eine ototoxische Therapie erhalten haben, sollten jährliche Untersuchungen erhalten, einschließlich einer vollständigen audiologischen Überprüfung. Die Häufigkeit der Untersuchungen sollte erhöht werden, wenn eine Veränderung auftritt.

Audiometrische Verfahren

Die Funktion der äußeren Haarzellen in der Cochlea kann durch otoakustische Emissionen getestet werden [61]. Screenings, Verhaltenstests und Reintonaudiometrie nehmen für die Beurteilung von Kindern weiterhin eine entscheidende Rolle ein [52].

Bei der Reintonaudiometrie werden eine Reihe von verschiedenen Tonfrequenzen abgespielt und die wahrgenommenen Töne mit dem jeweils niedrigsten Schwellenwert (in Dezibel) vermerkt [17]. Vor der endgültigen Diagnosestellung finden weitere Tests statt, bspw. um ausschließen zu können, dass die Schallübertragung zur Cochlea beeinträchtigt wurde. Im Falle eines leitungsgebundener Hörverlust bspw. kann dieser verursacht werden, wenn der Schall nicht die Cochlea erreicht, etwa durch verstopfte Gehörgänge aufgrund von Cerumen, Flüssigkeit im Mittelohr nach einer Infektion oder Trommelfellperforationen [62].

Die Otoskopie erlaubt die visuelle Inspektion des Gehörgangs, des Trommelfells und Teilen des Mittelohrs. Mittels Tympanometrie, einer kurzen Sonde im Gehörgang, die den Luftdruck ändert und Töne erzeugt, können mechano-akustische Eigenschaften des Mittelohrsystems gemessen werden. Dadurch lassen sich Informationen über den Mittelohrzustand gewinnen und die Lage des Hörverlusts spezifizieren [63].

Ab dem sechsten Lebensmonat bis zum Alter von drei Jahren, wird das Reintonaudiogramm oft durch eine visuelle Komponente unterstützt [62]. Das Reintonaudiogramm erfordert das Verständnis und die Mitarbeit des Patienten, z. B. durch den Blick in Richtung einer visuellen Warteschlange (visuell evozierte Audiometrie), Platzierung einer Person im Bus (Spielaudiometrie) oder durch das Drücken eines Knopfes, sobald der Ton hörbar wird. Aus diesem Grund werden für Kinder unter fünf Jahren angepasste Verfahren angewandt – in Abhängigkeit des Alters, neurologischen Status sowie der Entwicklung und Motivation des Kindes.

Bis zum sechsten Lebensmonat wird auf objektive Testverfahren zurückgegriffen. Ein rasches Screening erfolgt mittels sog. otoakustischer Emissionen. Hierbei wird eine weiche Sonde im Gehörgang platziert, um akustische Reize aufzuzeichnen. Diese Emissionen reflektieren die Funktionalität der äußeren Haarzellen und treten nur in Ohren mit normalem Hörvermögen oder maximal leichtem Hörverlust auf. Das Fehlen einer Reaktion deutet auf einen möglichen Hörverlust hin. Aufgrund vorübergehender Faktoren (übermäßige Kopfbewegung; Mittelohrflüssigkeit), die die Rückstrahlung behindern können, sind oft Nachttests notwendig.

Wenn das Screening auf ein Problem hindeutet, sollte der auditorische Hirnstamm-Test (Auditory Brainstem Response, ABR) durchgeführt werden. Durch das Anbringen von

Elektroden am Kopf und die Exposition gegenüber akustischen Reizen ermöglicht der ABR die Einschätzung von Hörschwellen sowie die Differenzierung zwischen leitungsgebundenem und sensorineuralem Hörverlust. Idealweise erfolgt die ABR-Prüfung während des Schlafes, gegebenenfalls unter Einsatz von Sedierung [62]. Diese Tests können auch mit älteren Kindern/jungen Erwachsenen durchgeführt werden, wenn diese nicht in der Lage sind zu kooperieren.

Beurteilung des Schweregrads

Um den Schweregrad des Hörverlusts einzuschätzen, wird den audiologischen Messwerten ein bestimmter Grad zugeordnet. Die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde nutzt zu diesem Zweck verschiedene Skalen, die entweder auf eine Veränderung des Hörvermögens gegenüber einem Ausgangswert abstellen (z. B. WHO-Skala, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)-Kriterien) oder, die die absolute Hörschwelle messen (z. B. Brock) [19; 49; 52; 64; 65].

Mittels der ASHA-Skala können bereits in frühen Stadien erste Veränderungen im Hörbereich erfasst werden (Tabelle 3-1). Die ASHA-Skala ist unter den ausführenden Audiologen weit verbreitet und wird von diesen genutzt, um die behandelnden Ärzte frühzeitig auf einen Hörverlust hinzuweisen [66].

Tabelle 3-1: ASHA-Skala zur Bewertung von Hörverlust bei Kindern

Hörverlust	Grad
20 dB oder größere Abnahme der Reintonschwelle bei einer Testfrequenz	a
10 dB oder größere Abnahme bei zwei benachbarten Testfrequenzen	b
Ausbleiben der Reaktion bei drei aufeinanderfolgenden Testfrequenzen, bei denen zuvor eine Reaktion erzielt wurde	c
Hinweis: Das dritte Kriterium bezieht sich speziell auf die höchsten geprüften Frequenzen, bei denen die früheren Antworten nahe an den Grenzen der audiometrischen Leistung liegen und die späteren Antworten nicht an den Grenzen des Audiometers erreicht werden können [67].	

Eine Möglichkeit, den Hörverlust anhand absoluter Werte in Grade einzuteilen, ist die Brock-Skala. Mithilfe dieser konnte in einer multivariaten Analyse gezeigt werden, dass die CIS-Dosis ein signifikanter Prädiktor für einen Hörverlust ist [49]. Die Brock-Skala gibt neben dem Schweregrad ebenfalls den Grad der zu erwartenden Behinderung an. Dabei wird das typische Frequenzgefälle des ototoxischen Hörverlusts berücksichtigt (Tabelle 3-2) [52].

Tabelle 3-2: Brock-Skala zur Bewertung von Hörverlust bei Kindern

Bilateraler Hörverlust	Grad	Benennung
< 40 dB bei allen Frequenzen	0	Minimal
≥ 40 dB nur bei 8 000 Hz	1	Mild
≥ 40 dB bei 4 000 Hz und darüber	2	Moderat
≥ 40 dB bei 2 000 Hz und darüber	3	Fortgeschritten
≥ 40 dB bei 1 000 Hz und darüber	4	Schwer
Hinweis: Die Ergebnisse werden durch Reintonaudiometrie auf beiden Ohren erzielt; der Brock-Grad leitet sich vom "besseren" Ohr ab. Brock-Grad 0 ist nicht gleichbedeutend mit normalem Hörvermögen [49].		

Als normales Hörvermögen für Kinder gilt eine Hörschwelle von ≤ 15 dB hearing level (HL) über das gesamte Sprachspektrum (250 bis 8 000 Hz). Hörschwellen von mehr als 40 dB HL hingegen deuten auf einen Hörverlust hin, der zu einer unmittelbaren Behinderung für den Patienten führt [49; 52]. Ein Kind mit Brock-Grad < 3 leidet bereits unter einem Hochton-Hörverlust - ab einem Brock-Grad zwischen 3 und 4 verstärkt sich die Einschränkung weiter, ab einem Brock-Grad 4 wird ein Cochlea-Implantat benötigt, um der starken Beeinträchtigung durch den Hörverlust entgegenzuwirken [49; 52].

Ein Hörverlust der Grade 1, 2, 3 und 4 wird als klinisch bedeutsam angesehen und hat potenziell Auswirkungen auf die kommunikative und schulische Entwicklung.

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. Kinder mit einem Hörverlust im Hochfrequenzbereich bis einschließlich 4 000 Hz (Grad 2) haben mit hoher Wahrscheinlichkeit Schwierigkeiten, hochfrequente konsonante Sprachlaute zu hören. 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 2 000 Hz und darunter (Grade 3 und 4) benötigen Hörgeräte für die Sprachentwicklung und die Kommunikation [49; 52].

Neben der Brock-Skala existieren weitere, an das Konzept der Brock-Skala angelehnte Skalen, die jeweils geringfügige Modifikationen gegenüber dem Original-Instrument einführen, beispielsweise um die funktionellen Defizite zu berücksichtigen, die durch einen Hörverlust unter 40 dB HL verursacht werden [64] oder die frühzeitige Vorhersage des Bedarfs an Hörunterstützung zu ermöglichen [66]. Vom 21. bis 24. Oktober 2010 tagten in Boston internationale Grundlagenwissenschaftler, pädiatrische Onkologen, Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, onkologische Krankenschwestern, Audiologen und Neurochirurgen, um Forschung und klinische Studien zur Otoprotektion zu entwickeln und voranzutreiben. Es wurde eine Empfehlung für eine Skala ausgesprochen – die SIOP-Skala – die auf einer Modifikation der Children's Hospital Boston (CHB)-Funktionsskala basiert [68]. Die CHB-Skala wurde

wiederum mit Hilfe der Brock-Skala validiert. Die CHB-Skala wurde wegen ihrer Einfachheit und Objektivität herangezogen und es wurden zwei Modifikationen empfohlen. Die erste bestand darin, absolute Hörschwellen zu verwenden, die denen der Brock-Skala ähnelten. Die zweite bestand darin, einen Grad 4 hinzuzufügen, der dem Grad 3 der Brock-Skala entspricht [19]. In einer vergleichenden Publikation wurden die unterschiedlichen Skalen jeweils auf 3 799 Audiogramme von Patienten angewendet, die im Kindesalter mit einer CIS-Chemotherapie behandelt wurden. Untersucht wurde die Fähigkeit der Skalen, Hörverlust, der die Kommunikation im Alltag beeinträchtigt, zu detektieren. Insgesamt wurde eine gute Übereinstimmung zwischen den Skalen festgestellt [66].

Klinik und Langzeitfolgen

Die toxischen Eigenschaften auf das Hörsystem sind gekennzeichnet durch die zelluläre Degeneration innerhalb der Cochlea und/oder des Gleichgewichtsorgans. Die Folgen können einzeln oder in Kombination auftreten und sich durch Tinnitus, Schwindel, Hyperakusis, Ohrensausen, Vertigo oder Hörverlust manifestieren. Die Symptome reichen von leichter, vorübergehender Hörminderung bis hin zu vollständigem, irreversiblen Hörverlust.

Die ersten Anzeichen können schleichend oder als rasche Verschlechterung in den ersten Wochen auftreten. Die Symptomatik, Entstehung und der Verlauf nehmen aufgrund unterschiedlicher genetischer Faktoren, Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneimitteln oder unterschiedlich verlaufenden Komorbiditäten eine große Bandbreite ein [26; 69; 70].

Die Auswirkungen insbesondere der CIS-induzierten Hörschädigung, sind mit schwerwiegenden Folgen für Betroffene verbunden [31]. Sehr junge Kinder, die sich noch vor dem Spracherwerb befinden, haben bereits bei einem leichten Hörverlust im Hochtonbereich Schwierigkeiten, ihre sprachlichen Fähigkeiten zu entwickeln, was zu Kommunikationsproblemen und einer Beeinträchtigung der schulischen Leistungen führen kann [21]. Erworbenener Hörverlust bei Jugendlichen mit zuvor normalem Hörvermögen führt wiederum oft zu schwerwiegenden sozialen und emotionalen Problemen [71].

Beeinträchtigung der Sprachentwicklung

Der Hochfrequenzbereich der Cochlea scheint empfindlicher gegenüber CIS-induzierter Ototoxizität zu sein. Infolgedessen, ist die Sensibilität zum Hören hoher Frequenzen zuerst beeinträchtigt [72]. Mit anhaltender CIS-Belastung dehnt sich der nicht hörbare Frequenzbereich in der Folge auf tiefere Frequenzen aus [19].

Im Säuglingsalter und der frühen Kindheit entwickelt sich die Sprachfähigkeiten am schnellsten. Im Vergleich zu Erwachsenen und Jugendlichen benötigen Kinder in diesem Alter eine höhere Hörbarkeit für die Spracherkennung und das -verständnis. Junge Kinder verfügen nicht über die Sprachgrundlagen oder neurologische Reife, um Lücken zu füllen, wenn der akustische Zugang beeinträchtigt ist. Je mehr Sprachklänge wegfallen, desto schwieriger fällt es dem Kind, Informationen aus dem Gehörten zu extrahieren und adäquat zu reagieren. Dies erschwert die Kommunikation und das Miteinander und führt unbeabsichtigt zu einem

Ausschluss der Betroffenen [73; 74]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie unterstreicht diese Beobachtung. Hier vielen die Ergebnisse der Sprachkenntnisse hinsichtlich des Wortschatzes und akkuraten Betonung bzw. Aussprache beim lauten Vorlesen signifikant schlechter aus für Kinder mit ototoxischem Hörverlust als für Kinder ohne Hörverlust [75].

Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen führt zu Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von Konsonanten, insbesondere bei gleichzeitigen Hintergrundgeräuschen. Dies kann damit subtile, aber signifikante Auswirkungen auf die Sprachwahrnehmung, -produktion und Verständlichkeit haben [26; 32; 76]. Das Entfallen von hochfrequenten Sprachklängen (s, f, th, sh, h, k und t) und Frikativ-Phonemen (z. B. /s/) beeinträchtigt die phonologische und morphologische Entwicklung insbesondere bei sehr jungen Kindern mit Hörverlust, welche noch nicht selbst sprechen oder in der Phase des Spracherlernens sind. Die Kommunikationsmöglichkeiten dieser Patienten sind damit stark beeinträchtigt, was sich ebenfalls negativ auf die soziale Teilhabe auswirkt [76]. Insbesondere, weil gesprochene Sprache von Frauen und Kindern in höheren Frequenzbereichen liegt und somit schwieriger wahrgenommen wird. Die Kommunikation mit Gleichaltrigen und die soziale Entwicklung sind gestört [74]. Der Hörverlust beeinträchtigt zudem wesentliche grammatikalische Aspekte der Sprache, bspw. das Erkennen von Pluralformen wie /s/ in „Autos“ oder „Hotels“, sodass es zu sprachlichen Fehlern und Verzögerungen in der Sprachentwicklung kommen kann [77].

Im Kleinkindalter kann es zu einer verspäteten Diagnose kommen, sodass der Hörverlust möglicherweise bis zum Schuleintritt unbemerkt oder unbehandelt bleibt [78]. Verzögerungen in der Sprachentwicklung zu dieser Zeit können trotz angemessener Verstärkung und Sprachtherapie schwer umkehrbar sein [79].

Abbildung 3-1 veranschaulicht den stufenweisen Verlust der Hörfähigkeit für Sprachklänge und Frikativ-Phoneme in der deutschen Sprache gemäß der unterschiedlichen Grade auf der Brock-Skala und verdeutlicht, wie sich der CIS-induzierte Hörverlust somit auf die Sprachentwicklung der betroffenen Patienten auswirken kann.

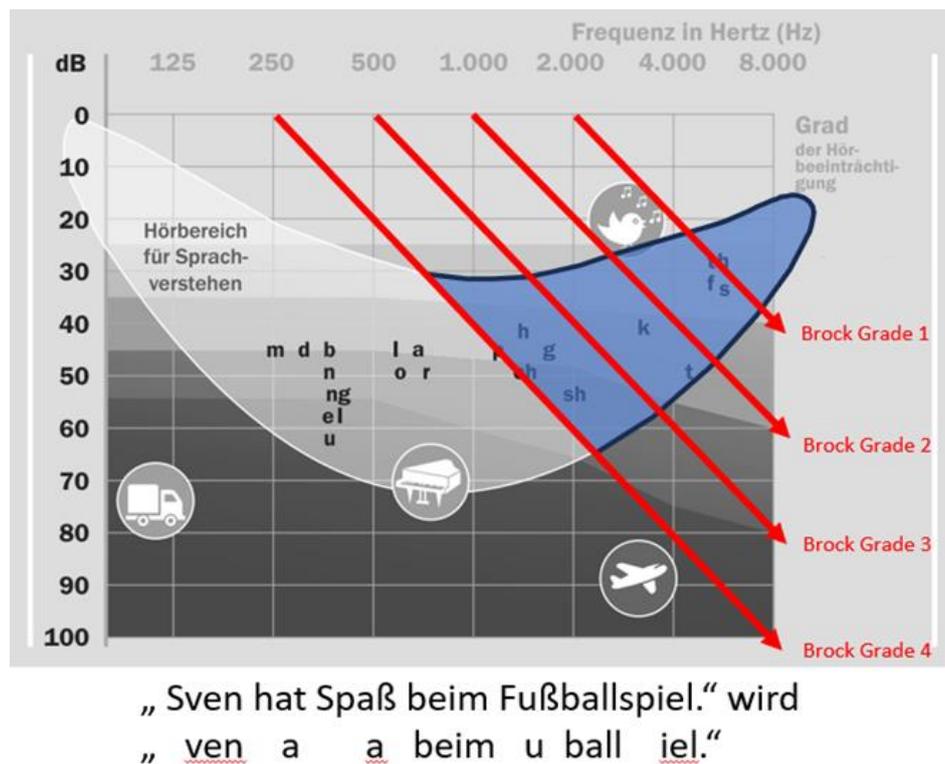


Abbildung 3-1: Anwendung von Grad 1 bis 4 der Brock-Skala auf den Hörbereich für Sprachverstehen anhand der Sprachfrequenzen und -klänge der deutschen Sprache (modifiziert nach Fördergemeinschaft gutes Hören [FGH])

Quelle: modifiziert nach: [80]

Einfluss auf die Kognition und Lebensqualität

Unabhängig vom Ausmaß des Hörverlusts weisen Kinder ein erhöhtes Risiko für soziale, emotionale und Verhaltensprobleme auf, was sich auch auf ihre Lebensqualität, Identität und ihr Selbstwertgefühl auswirken kann [73; 74].

Eine Literaturübersicht zu minimalem Hörverlust (bestehend aus 69 Artikeln, davon 6 Artikel mit Kindern mit Hochton-Hörverlust) ergab, dass Kinder, deren Testergebnisse im Bereich der Sprachkenntnisse und schulischen Leistungen im normalen Durchschnittsbereich lagen, dennoch unterdurchschnittliche Leistungen in Bezug auf ihr kognitives Potenzial (Intelligenzquotient) aufweisen konnten [78]. Dieses Ergebnis wird zusätzlich von zwei weiteren Studien unterstützt, welche die kognitive Funktion von Kindern untersuchten, die eine platinbasierte Chemotherapie (CIS oder Carboplatin) erhielten. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit CIS-induziertem Hörverlust einen signifikant niedrigeren Intelligenzwert aufweisen. Ähnliche Befunde ergaben sich für visuell-räumliches Denken, perzeptuelles Denken und das Arbeitsgedächtnis [81]. Die zweite Studie, untersuchte intellektuelle und schulische Ergebnisse. Die allgemeine Intelligenz, Lesefähigkeiten und mathematischen Fähigkeiten waren bei Patienten mit Hörverlust signifikant schlechter [29].

Kinder, die scheinbar nicht negativ durch den Hörverlust in Bezug auf Sprach- und akademische Entwicklung beeinflusst werden, können neben dem durchschnittlich schlechteren Abschneiden in standardisierten Leistungstests, zusätzlich erhebliche psychosoziale Probleme aufweisen. Durchschnittlich zeigten Kinder mit jedem weiteren Grad des Hörverlust – einschließlich minimaler Hörschädigung – höhere Raten von Verhaltensproblemen wie Ungehorsam, Aggression, Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit im Vergleich zu Gleichaltrigen mit normaler Hörfähigkeit. Ebenfalls traten emotionale Probleme wie niedrigere Vitalität, höherer Stress, ein schlechteres Selbstwertgefühl und die Neigung zur schnelleren Ermüdung im Lernumfeld häufiger auf [26; 78; 82].

Eine kürzlich durchgeführte Studie dokumentierte die nachteiligen Auswirkungen eines Hörverlusts auf die Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen, die infolge ototoxischer Behandlung Hörschäden erlitten, im Vergleich zu jenen, deren Hörfähigkeit unbeeinträchtigt blieb [31]. Alle bewerteten Bereiche waren betroffen, einschließlich der Fähigkeit zur Kommunikation mit Familie und Gleichaltrigen, des Grades der Unabhängigkeit, der Interaktionen mit Gleichaltrigen und des emotionalen Wohlbefindens.

Langzeituntersuchungen von Überlebenden mit Krebs im Kindesalter zeigen, dass der Hörverlust mit schlechteren Ergebnissen in den Bereichen Schule und Beschäftigung und einer Beeinträchtigung der Selbstständigkeit verbunden ist [83; 84].

Die Einschränkungen treten zudem nicht nur bei Kindern mit einem beidseitigem Hörverlust auf. Auch ein einseitiger Hörverlust kann sich nachteilig auf die Entwicklung der Kinder auswirken und ebenso akademische und soziale Probleme mit sich bringen [85; 86].

Fazit

Der Grad der Schädigungsfolge bei Hörstörungen wird maßgeblich über die Herabsetzung des Sprachgehörs bestimmt. Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie definiert eine Abweichung von > 95 dB gegenüber dem Referenzwert für ein gesundes Ohr (2 000 Hz und 0 dB) als Taubheit, d.h. einen Zustand, in dem Patienten *keinerlei* „Resttöne“ wahrnehmen können [87]. Wie weiter oben beschrieben, ist eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten auch vor Erreichen dieser Schwelle festzustellen. Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen hat insbesondere für Kinder, die sich vor oder in der Phase des Spracherwerbs befinden, signifikante und möglicherweise unumkehrbare Auswirkungen auf die Sprachentwicklung und in der Folge der sozialen Partizipation. Jugendliche mit erworbenem Hörverlust und zuvor normalem Hörvermögen leiden häufig unter schwerwiegenden sozialen und emotionalen Problemen. Unabhängig vom Ausmaß des Hörverlusts weisen Kinder ein erhöhtes Risiko für soziale, emotionale und Verhaltensprobleme auf, was sich auch auf ihre Lebensqualität, Identität und ihr Selbstwertgefühl auswirken kann.

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.

Zielpopulation von Pedmarqsi®

Die Zielpopulation besteht aus Kindern und Jugendlichen mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zwischen dem ersten Lebensmonat bis < 18 Jahren und somit einer besonders vulnerablen Patientengruppe [1]. 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. Insbesondere Kleinkinder sind anfällig für die mit der CIS-Chemotherapie assoziierten ototoxischen Effekte und aufgrund ihres Entwicklungs- und Lernstandes somit besonders gefährdet für eine beeinträchtigte Sprachentwicklung infolge des Hörverlusts [52].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Derzeit gibt es in der Europäischen Union keine zugelassene Behandlung zur Verhinderung oder Umkehrung einer CIS-induzierten Ototoxizität, mit Ausnahme von Pedmarqsi®.

Sobald der Hörverlust auditorisch diagnostiziert wird, kann zur Minimierung weiterer Schäden eine Dosisreduzierung oder das Absetzen der Chemotherapie empfohlen werden - allerdings gibt es keine ausreichende Evidenzbasis für die Auswirkungen der Dosisreduzierung, -absetzung oder des Ausweichens auf alternative Behandlungsmethoden auf die Ototoxizität. Der Wechsel zu anderen platinhaltigen Chemotherapeutika, wie Carboplatin oder Oxaliplatin, geht darüber hinaus mit einer geringeren antitumoralen Wirksamkeit einher [88; 89]. Eine Kombination der Chemotherapeutika mit CIS zur Steigerung der Wirksamkeit, hebt das Risiko der Ototoxizität gegenüber der alleinigen Gabe von CIS zudem an [22; 90; 91].

Empfehlungen (inter-)nationaler Leitlinien

Internationale und nationale Leitlinien - u. a. von der GPOH - betonen die ototoxische Wirkung von CIS-Chemotherapie und empfehlen regelmäßige Hörfähigkeitsprüfungen sowie den Einsatz von Hörhilfen, um Alltagseinschränkungen bei Kindern mit irreversiblen Hörschäden zu minimieren [51; 55; 92-94].

Die aktuelle S1-Leitlinie zur Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen [51] und die SIOP [94] empfehlen, dass während und nach der Behandlung auf eine Lärminderung geachtet wird und während der Zeit keine oder nur geringe Dosen weiterer Ototoxika verabreicht werden. Kommt es zu einer Hörschädigung, wird empfohlen, Kinder durch Hörgeräte, Rücksichtnahme und (Früh-)Fördereinrichtungen oder Förderzentren zu unterstützen [51; 94]. Generell wird darauf hingewiesen, dass insbesondere beim Vorliegen von

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Risikofaktoren (z. B. Nierenfunktionsstörungen, vorgeschädigtes Innenohr) oder bei Kindern < 5 Jahren [51] bzw. < 6 Jahren [94] der häufige Einsatz jeglicher Ototoxika und Langzeitmedikation vermieden werden sollte.

Die spezifische Leitlinie der WHO [55] zur Prävention und Behandlung von Hörverlust bei Patienten, die ototoxische Medikamente erhalten, empfiehlt als schadensbegrenzende Maßnahme das Absetzen der Arzneimittel, sobald das früheste Anzeichen einer Hörschwellenverschiebung im Rahmen der CIS-Chemotherapie auftritt. Infolgedessen rät die WHO zu einer frühen, regelmäßigen und sensitiven Audiometrie. Ein exemplarischer Algorithmus zu Monitoring und Behandlung CIS-indizierter Ototoxizität ist in Abbildung 3-2 dargestellt.

Allen Leitlinien ist gemein, dass keine spezifischen Maßnahmen zur *Prävention* CIS-induzierter Ototoxizität benannt werden. Die derzeitigen Alternativen konzentrieren sich somit ausschließlich auf die Behandlung der ototoxischen Symptome. Dieser Ansatz mindert die negativen Folgen des Hörverlusts, stellt aber das Hörvermögen nicht wieder her. Die Patienten müssen Hörgeräte und Sprachtherapie nutzen sowie neue Kommunikationsstrategien erlernen, die sie im Alltag unterstützen [19; 56].

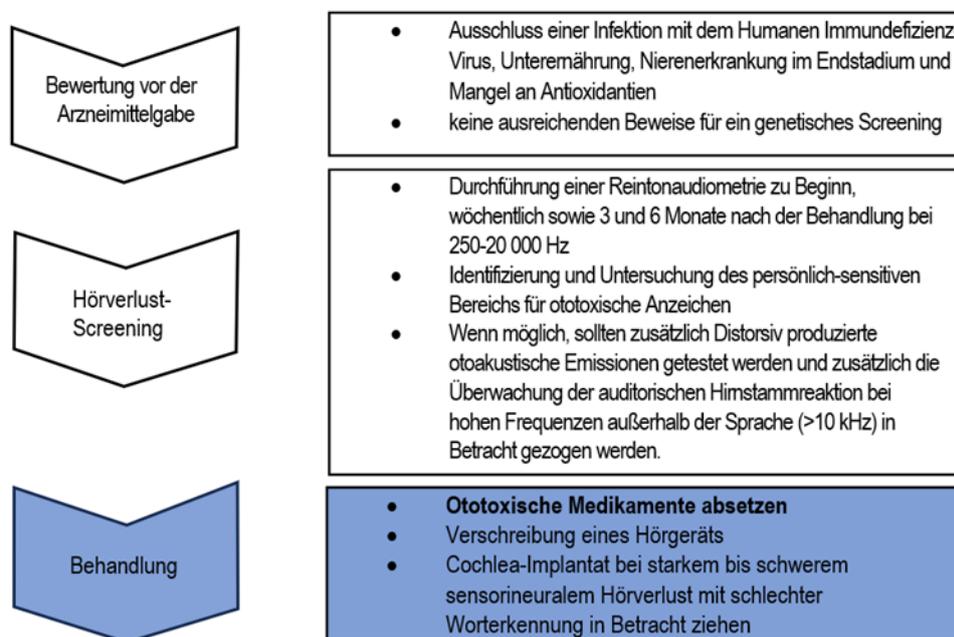


Abbildung 3-2: WHO-Ansatz zur Früherkennung und Behandlung von ototoxischem Hörverlust mit Beratung der ASHA & American Academy of Audiology

Quelle: modifiziert nach: [55]

Es ist anzumerken, dass regelmäßige Audiometrie-Messungen, gemäß Leitlinienempfehlungen, zwar eine frühzeitige Erkennung eines Hörverlusts ermöglicht, jedoch keine Möglichkeit zur

Behandlung des bereits aufgetretenen Schadens bietet. Die Empfehlung der WHO [55], ototoxische Medikamente beim ersten Anzeichen von Hörempfindlichkeitsveränderungen abzusetzen, greift zudem erst *nach* dem Eintritt einer Hörschädigung und bietet keine Garantie für die Verhinderung einer fortschreitenden Verschlechterung [42-44]. Zudem ist das Absetzen oder Ersetzen der Medikation nicht immer möglich oder empfehlenswert, da es auch das Ende der lebensnotwendigen Therapie bedeutet. Die SIOP betont in diesem Zusammenhang, dass es sich hierbei um eine patientenindividuelle Entscheidung handelt bzw. stark von der vorliegenden Situation des Patienten abhängt [94].

Sobald ein Hörverlust auftritt, ist es wichtig, dass Patienten angemessene Unterstützung mittels Hörhilfen und/oder Experten erhalten um Rückschläge in der Kommunikation sowie sozialen und schulischen Bereichen zu vermeiden [61]. Für eine adäquate Unterstützung ist es wichtig, dass Alter der Betroffenen, den Schweregrad und die Ausprägung der Hörschädigung zu berücksichtigen. Bei 30 % bis 40 % der Überlebenden von Krebserkrankungen im Kindesalter, die einen Hörverlust erleiden, wurden Hörgeräte empfohlen [61; 95].

Hörgeräte, die lebenslang benötigt werden, und Cochlea-Implantate, die operative Risiken mit sich bringen, werden als therapeutische Ansätze genutzt [96]. Diese verstärken Schall, sind jedoch vorwiegend effektiv für Töne unter 4 000 Hz und adressieren möglicherweise nicht den Hörverlust in den frühen Stadien der Ototoxizität [55]. Cochleaimplantate können das Hörvermögen in bestimmten Fällen verbessern, sind jedoch bei irreversibler Ototoxizität möglicherweise weniger wirksam, bedingt durch Schäden an Strukturen jenseits der Haarzellen, wie den Neuronen erster Ordnung in den Spiralganglienzellen [97]. Zusätzliche Hilfsmittel wie Telefonverstärker oder Geräte für Gehörlose werden teilweise eingesetzt, um bspw. den Schulalltag zu erleichtern [51].

Obwohl diese Interventionen die Kommunikation erleichtern können, sind sie nicht heilend, stellen kein normales Gehör wieder her und helfen nur begrenzt, sozialer Isolation aufgrund des CIS-induzierten Hörverlusts entgegenzuwirken.

Wechsel zu Carboplatin

Carboplatin wurde bei einigen hochgradig überlebensfähigen Tumoren anstelle von CIS eingesetzt. Die entsprechenden randomisierten Studien haben jedoch eine geringere Wirksamkeit von Carboplatin gezeigt, es sei denn, die Carboplatin-Dosis war höher als üblich, z. B. 500-600 mg/m², was mit einem höheren Maß an hämatopoetischer Toxizität verbunden ist. Ein Beispiel hierfür ist der Bericht von Bajorin *et al.* [88] über eine multizentrische, randomisierte klinische Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit von Etoposid plus Carboplatin (EC) gegenüber Etoposid plus CIS (EP) bei Patienten mit Keimzelltumoren untersucht wurde.

Zwischen Oktober 1986 und Dezember 1990 wurden 270 Patienten mit Keimzelltumoren mit hohem Risiko randomisiert, um entweder 4 Zyklen EP oder EC zu erhalten. Die Etoposid-Dosis betrug bei allen Patienten 100 mg/m² an den Tagen 1 bis 5. EP-Patienten erhielten CIS in einer Dosierung von 20 mg/m² an den Tagen 1 bis 5 und die Therapie wurde im Abstand von 21 Tagen wiederholt. Bei den EC-Patienten betrug die Carboplatin-Dosis 500 mg/m² an Tag 1

jedes Zyklus, und das EC-Recycling-Intervall betrug 28 Tage. Von den mit EC behandelten Patienten, erreichten 115 von 131 (88 %) ein vollständiges Ansprechen (complete response, CR), gegenüber 121 von 134 Patienten (90 %), die mit EP behandelt wurden ($p = 0,32$). 16 Patienten (12 %), die mit EC behandelt wurden, erlitten nach CR einen Rückfall, gegenüber 4 Patienten (3 %), die mit EP behandelt wurden. Somit kam es bei 32 Patienten (24 %), die Carboplatin erhielten, zu einem Ereignis (unvollständiges Ansprechen oder Rückfall), verglichen mit 17 von 134 Patienten (13 %), die CIS erhielten ($p = 0,02$). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,4 Monaten war das ereignisfreie und das rückfallfreie Überleben bei den mit EC behandelten Patienten schlechter ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,005$).

In einer Metaanalyse von Studien [89] bei Patienten mit malignen Keimzelltumoren wurden 2 131 Publikationen ausgewertet; 5 randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCTs) bei Erwachsenen (1 340 Patienten) und 4 Kohortenstudien bei Kindern (219 Patienten) erfüllten die Kriterien für die Aufnahme. In allen RCTs bei Erwachsenen wurden Carboplatin- und CIS-Therapien bei Männern mit metastasierten bösartigen Keimzellentumoren mit guter Prognose untersucht. Carboplatin-Therapien hatten ein höheres Risiko für Ereignisse ($RR = 2,51$, $p < 0,001$) und für Todesfälle ($RR = 2,21$, $p < 0,001$) als CIS-Therapien.

Ein Bericht der Children's Cancer Group aus dem Jahr 1994 über eine Phase-II-Studie mit Carboplatin deutet darauf hin, dass Carboplatin eine begrenzte Wirksamkeit bei Osteosarkomen, Lymphomen, Hepatoblastomen und anderen verschiedenen Tumoren hat, wobei festgestellt wurde, dass eine Myelosuppression häufig auftritt [98].

Es ist anzumerken, dass der Einsatz von Carboplatin (in Kombination mit Doxorubicin) als Notfallmedikation im Falle CIS bedingter Toxizitäten im Rahmen des Pedmarqsi®-Studienprogramms (SIOPEL-6) [99] zulässig war - dennoch konnten die berichteten Effekte im Hinblick auf die Vermeidung eines CIS induzierten Hörverlusts bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren manifestiert werden.

Pedmarqsi® deckt eine Versorgungslücke

Da viele lokalisierte solide Tumore mit einer Chemotherapie auf CIS-Basis hohe Überlebensraten haben (siehe Abschnitt 3.2.1) ist es von entscheidender Bedeutung, dass das Auftreten eines Hörverlusts von Beginn der Behandlung an verhindert wird – somit besteht ein hoher, bislang ungedeckter, therapeutischer Bedarf an effektiven Maßnahmen zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität – insbesondere vor dem Hintergrund der o. g. vulnerablen Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren).

Für Pedmarqsi® wurde am 6. Februar 2020 eine Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) gemäß Artikel 30 der Europäischen Kommission Nr. 1901/2006 im Rahmen des zentralisierten Verfahrens gemäß Artikel 31 der Europäische Kommission 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.

Bei Pedmarqsi[®] handelt es sich um ein anorganisches Salz, das als wasserlösliche Thiolverbindung wirkt und als chemisches Reduktionsmittel fungiert. Pedmarqsi[®] führt zu einer gesteigerten Konzentration endogener Antioxidantien, der Hemmung von intrazellulärem oxidativem Stress durch einen gesteigerten Gluthationlevel 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. Diese Reaktion ist irreversibel und führt zur Bildung inaktiver Platinspezies [52]. Pedmarqsi[®] konzentriert sich zudem im Innenohr und kann so die Chemoprotektion gegen Ototoxizität lokal verstärken [1]. Im Rahmen des European Public Assessment Reports (EPAR) wurde festgestellt, dass die beobachtete Nieren- und hämatologische Toxizität von CIS zwischen den Behandlungsarmen in beiden Studien vergleichbar war, was die Annahme stützt, dass Pedmarqsi[®] - bei einer Anwendung genau 6 Stunden nach Abschluss der Cisplatin-Infusion - bevorzugt auf das auditorische System wirkt, da CIS in der Mittelohrflüssigkeit eingeschlossen wird [52; 100].

Die EMA bestätigt, dass Pedmarqsi[®] einen CIS induzierten Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit bestimmten Krebsarten verhindert [52].

Durch eine gezielte Prävention von Hörschäden können potenziell weitreichende Auswirkungen auf die kognitive, sprachliche und soziale Entwicklung junger Krebspatienten minimiert oder gänzlich vermieden werden [73; 74]. Dies trägt dazu bei, dass Kinder und Jugendliche nach der Beendigung der Krebsbehandlung, ihr volles Potenzial insbesondere in Bezug auf kognitive Fähigkeiten entfalten können [29; 78; 81]. Darüber hinaus können so auch psychosoziale Probleme verhindert werden, die erheblichen Stress für die betroffenen Patienten während und unmittelbar nach der Krebsbehandlung sowie im späteren Leben bedeuten können [26; 78; 82]. Pedmarqsi[®] hat somit das Potenzial, die Lebensqualität der Patienten nachhaltig zu verbessern.

Pedmarqsi[®] ist das erste und einzige bei der FDA und EMA zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung von Ototoxizität bei CIS-Chemotherapie und deckt somit eine erhebliche Versorgungslücke bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der

Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Herleitung der Zielpopulation in Deutschland erfolgte in mehreren Schritten. Diese sind im Folgenden dargestellt.

Schritt 1: Identifikation relevanter Tumorarten

Solide Tumoren umfassen eine Vielzahl an unterschiedlichen Tumorarten, von denen nur ein Teil relevant für das Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® ist. Um die Recherche für die Herleitung der Zielpopulation zu fokussieren, wurden in einem ersten Schritt die relevanten Tumorarten für das Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® identifiziert. Dies erfolgte auf Basis folgender Informationsquellen:

1. CIS-Zulassung für solide Tumoren

CIS ist in Deutschland gemäß Fachinformation für die chemotherapeutische Behandlung folgender solider Tumoren zugelassen [9-14; 101]:

- fortgeschrittenes oder metastasiertes Hodenkarzinom
- fortgeschrittenes oder metastasiertes Ovarialkarzinom
- fortgeschrittenes oder metastasiertes Harnblasenkarzinom
- Karzinome des Kopf-Halsbereichs (inkl. fortgeschrittenes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich)
- fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes oder metastasiertes kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Zervixkarzinom (inkl. metastasierendes und lokal rezidivierendes Endometriumkarzinom)
- Osteosarkom
- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

Die Zulassung für CIS gilt für Erwachsene und Kinder gleichermaßen.

2. AWMF-Leitlinien zu soliden Tumoren im pädiatrischen Bereich

Unabhängig von der Zulassung wird die CIS-Chemotherapie auch bei weiteren soliden Tumoren eingesetzt. Damit der deutsche Versorgungskontext für die Herleitung der Zielpopulation angemessen dargestellt wird, wurden ergänzend relevante Leitlinien der

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) herangezogen. Auf Basis der AWMF-Leitlinien wurden weitere Tumorarten identifiziert, bei denen CIS-Chemotherapie im pädiatrischen Bereich empfohlen wird. Diese umfassen:

- Extrakranieller extragonadaler Keimzelltumor [102]
- Intrakranieller Keimzelltumor [103]
- Hepatoblastom [93]
- Hepatozelluläres und biliäres Karzinom [104]
- Medulloblastom [105]

3. Informationsportal von GPOH und KPOH

Die GPOH und das Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH) stellen auf dem Informationsportal www.kinderkrebsinfo.de Informationen zu Krebserkrankungen im pädiatrischen Bereich zur Verfügung. Die bereitgestellten Informationen für die Behandlung von soliden Tumoren wurden verwendet, um weitere relevante Tumorarten zu identifizieren, für die bislang keine AWMF-Leitlinien veröffentlicht wurden. Über das Informationsportal wurden folgende weitere Tumorarten identifiziert:

- Gliom (Astrozytom, Ependymom, andere Gliome) [106-108]
- Neuroblastom [109]

4. DKKR: häufigste Tumorarten

Um zu gewährleisten, dass alle relevanten soliden Tumoren berücksichtigt werden, wurde ein Abgleich mit den häufigsten Tumorarten im Kindesalter durchgeführt. Dafür wurde die Publikation vom Robert Koch-Institut herangezogen, in welcher die epidemiologischen Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) dargestellt werden [110]. Basierend auf der Publikation wurden folgende weitere Tumorarten identifiziert:

- Intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren
- Nephroblastom
- Ganglioneuroblastom
- Retinoblastom

– Rhabdomyosarkom

Die identifizierten relevanten Tumorarten bilden die Basis für die Herleitung der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet von Pedmarqsi®. Die vollständige Liste ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Schritt 2: Ermittlung der Inzidenz

Im zweiten Schritt wurden die Inzidenzen für die identifizierten relevanten Arten solider Tumoren ermittelt. Dafür wurde der Jahresbericht 2019 des DKKR herangezogen [111]. Das DKKR ist ein epidemiologisches Krebsregister, welches alle malignen Erkrankungen mit einer Diagnose vor dem 18. Lebensjahr in Deutschland erfasst. Das DKKR zeichnet sich nach eigenen Angaben durch eine hohe Datenqualität und eine Vollzähligkeit von über 95 % aus [110; 111]. In dem Jahresbericht werden Inzidenzen für die verschiedenen Tumorarten bei Kindern in einem Alter von < 18 Jahren in Deutschland für die Jahre 2009 – 2018 berichtet [111]. Somit bildet der DKKR-Jahresbericht eine optimale Basis für die Herleitung der Zielpopulation. Die Inzidenzen für die identifizierten relevanten Tumorarten können Tabelle 3-3 entnommen werden.

Tabelle 3-3: Übersicht aller identifizierten relevanten Tumorarten im Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® sowie deren jeweilige Inzidenz pro 1 000 000 Kinder < 18 Jahren

Relevante Tumorarten im Anwendungsgebiet von Pedmarqsi®	Inzidenz pro 1 000 000 Kinder < 18 Jahren [111]
ZNS-Tumoren	
Gliom (Astrozytom, Ependymom, andere Gliome)	26
Intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren	
Medulloblastom	5
Andere intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren	2
Keimzelltumoren	
Intrakranieller Keimzelltumor	2
Extrakranieller extragonadaler Keimzelltumor	2
Extrakranieller gonadaler Keimzelltumor	3
Lebertumoren	
Hepatoblastom	2
Hepatozelluläres und biliäres Karzinom	0
Bronchialkarzinom	
Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom	0
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	0
Weitere solide Tumoren	
Harnblasenkarzinom	0
Nephroblastom	8
Neuroblastom und Ganglioneuroblastom	11

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Relevante Tumorarten im Anwendungsgebiet von Pedmarqsi®	Inzidenz pro 1 000 000 Kinder < 18 Jahren [111]
Ösophaguskarzinom	0
Osteosarkom	4
Karzinom im Kopf- und Halsbereich	0
Retinoblastom	4
Rhabdomyosarkom	5
Zervixkarzinom	0
Hinweis: Eine Inzidenz von 0/1 000 000 Kinder bedeutet in der Regel nicht, dass in dem Beobachtungszeitraum keine Fälle aufgetreten sind. Jedoch war die Anzahl der Fälle so gering, dass gerundet eine Inzidenz von 0/1 000 000 Kinder berichtet wurde. Das DKKR stellt in ihrem Jahresbericht keine detaillierteren Inzidenzen zur Verfügung. [111] DKKR: Deutschen Kinderkrebsregisters, ZNS: Zentrales Nervensystem	

Von dem DKKR werden ausschließlich Inzidenzen ohne Nachkommastelle pro 1 000 000 Kinder berichtet. Da weitere Berechnungen basierend auf einer Inzidenz von 0/1 000 000 Kinder keinen Einfluss auf das Ergebnis haben würden, erfolgte das weitere Vorgehen ausschließlich für Tumorarten, welche eine Inzidenz > 0/1 000 000 Kindern < 18 Jahren (ohne Nachkommastelle) aufwiesen.

Schritt 3: Recherche zum Anteil der lokalisierten, nicht-metastasierten Tumoren bei Diagnose
Das Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® umfasst ausschließlich solide Tumoren im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium. Um den Anteil dieser an der ermittelten Gesamtinzidenz zu bestimmen, wurde eine Recherche in den relevanten AWMF-Leitlinien sowie auf dem Informationsportal von GPOH und KPOH durchgeführt. Für Gliome und andere intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren konnten keine spezifischen Anteile identifiziert werden. Da Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) selten metastasieren [112], wurde hier unter der Angabe von Unsicherheit eine Spannweite von 90 % – 100 % verwendet. Für extrakranielle Keimzelltumoren, Retinoblastome sowie Rhabdomyosarkome konnten ebenfalls keine spezifischen Angaben zu dem Anteil im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium bei Diagnose ermittelt werden. Daher wurde eine Spannweite von 0 % – 100 % für die weitere Berechnung verwendet. Die ermittelten Anteile nach Tumorart sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Schritt 4: Recherche zum Anteil der Behandlung mit CIS-Chemotherapie

Der Anteil der Behandlung mit CIS-Chemotherapie im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium für die relevanten Tumorarten wurde basierend auf den verfügbaren AWMF-Leitlinien sowie dem Informationsportal von GPOH und KPOH ermittelt. In den genannten Quellen wird beschrieben, wann eine chemotherapeutische Behandlung empfohlen wird und welche Zytostatika dabei eingesetzt werden. Basierend auf diesen Empfehlungen wurde der Anteil von CIS-Chemotherapie im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium unter der Angabe von Unsicherheit quantifiziert. Die ermittelten Anteile für die Behandlung mit CIS-Chemotherapie

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium der relevanten Tumorarten sowie deren Herleitung basierend auf den Empfehlungen sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Rechercheergebnisse zum Anteil der Behandlung mit CIS-Chemotherapie

	Empfehlungen für die chemotherapeutische Behandlung mit CIS im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium (basierend auf AWMF-Leitlinien und dem Informationsportal von GPOH und KPOH)	Anteil CIS-Chemotherapie im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium	
		Unter-grenze	Ober-grenze
ZNS-Tumoren			
Gliom (Astrozytom, Ependymom, andere Gliome)	<ul style="list-style-type: none"> – CIS-Chemotherapie nach AWMF-Leitlinie nicht empfohlen [113] – Nach dem Informationsportal von GPOH und KPOH wird CIS-Chemotherapie teilweise eingesetzt [106-108] 	0 %	10 %
Intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren			
Medulloblastom	<ul style="list-style-type: none"> – Basistherapie: primäre Resektion gefolgt von kraniospinaler Bestrahlung für Kinder > 3 – 5 Jahren und einer adjuvanten Chemotherapie [105] – Etablierte Zytostatika: Lomustin, Carmustin, CIS, Carboplatin, Vincristin [105] 	75 %	100 %
Andere intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> – Basistherapie: operative Resektion, gefolgt von kraniospinaler Bestrahlung und /oder einer adjuvanten Chemotherapie (keine Nennung spezifischer Zytostatika [114] 	0 %	100 %
Keimzelltumoren			
Intrakranieller Keimzelltumor	Germinom: <ul style="list-style-type: none"> – Gleichermaßen sensibel gegenüber Bestrahlung und Chemotherapie (keine Nennung spezifischer Zytostatika) [103] – Keine alleinige Chemotherapie aufgrund hoher Rezidivraten empfohlen [103] 	10 %	75 %
	Non-Germinom: <ul style="list-style-type: none"> – Standard: CIS-Chemotherapie, wenn notwendig gefolgt von operativer Resektion bzw. kraniospinaler Bestrahlung [103] 	90 %	100 %
Extrakranieller Keimzelltumor ^a	<ul style="list-style-type: none"> – Primäre Therapie bei lokal begrenzten Tumoren: operative Resektion [102] – Bei lokalisierten komplett entfernten Tumoren: watch & wait [102] – CIS als wichtigstes Zytostatikum [102] 	0 %	50 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

	Empfehlungen für die chemotherapeutische Behandlung mit CIS im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium (basierend auf AWMF-Leitlinien und dem Informationsportal von GPOH und KPOH)	Anteil CIS-Chemotherapie im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium	
		Untergrenze	Obergrenze
Weitere solide Tumoren			
Hepatoblastom	<ul style="list-style-type: none"> – Neoadjuvante Chemotherapie und operative Resektion [93; 115] – CIS als wichtigstes Zytostatikum [93; 115] 	90 %	100 %
Nephroblastom	<ul style="list-style-type: none"> – Standardtherapieelemente: Tumornephrektomie, prä-/postoperative Chemotherapie und Bestrahlung [116; 117] – Effektivste Zytostatika: Actinomycin-D und Vincristin; keine Empfehlung für CIS [116; 117] 	0 %	10 %
Neuroblastom und Ganglioneuroblastom	<p>Neuroblastom – niedrige Risikogruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Operative Resektion, Chemotherapie nur teilweise erforderlich (keine Empfehlung spezifischer Zytostatika) [118] – Polychemotherapie unter Auswahl von z. B. Carboplatin, CIS, Etoposid, Vindesin, Vincristin, Dacarbazin, Doxorubicin, Ifosfamid und Cyclophosphamid [109] <p>Neuroblastom – mittlere Risikogruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Operative Resektion, postoperative Chemotherapie (keine Empfehlung spezifischer Zytostatika) [118] – Polychemotherapie unter Auswahl von z. B. Carboplatin, CIS, Etoposid, Vindesin, Vincristin, Dacarbazin, Doxorubicin, Ifosfamid und Cyclophosphamid [109] <p>Ganglioneuroblastom:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Keine Identifikation von spezifischen Behandlungsempfehlungen 	0 %	50 %
Osteosarkom	<ul style="list-style-type: none"> – Standardtherapie: prä- und postoperative Chemotherapie, operative Resektion [92] – Empfohlene Zytostatika: Hochdosis-Methotrexat, Adriamycin, CIS und Ifosfamid (Kombination mit drei der vier genannten Zytostatika) [92] – Geringgradig/intermediär bösartig: alleinige OP kann ausreichend sein [119] 	75 %	100 %
Retinoblastom	<ul style="list-style-type: none"> – Standardtherapie: augenärztliche Lokalthherapie (Laser-, Kryo-, Thermo-, Brachytherapie), lokale oder systemische Chemotherapie (keine Empfehlung für CIS), Eukleation [120] 	0 %	10 %
Rhabdomyosarkom	<ul style="list-style-type: none"> – Standardtherapie: Chemotherapie (meist auf Basis von Vincristin und Actinomycin), lokale Kontrolle (operative Resektion und/oder Bestrahlung) bei Hochrisikopatienten [121] 	0 %	10 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

	Empfehlungen für die chemotherapeutische Behandlung mit CIS im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium (basierend auf AWMF-Leitlinien und dem Informationsportal von GPOH und KPOH)	Anteil CIS-Chemotherapie im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium	
		Unter-grenze	Ober-grenze
<p>a: Extrakranielle Keimzelltumoren umfassen sowohl extragonadale als auch gonadale Keimzelltumoren. AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; CIS: Cisplatin; GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; KPOH: Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; OP: Operation; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>			

Schritt 5: Berechnung der Inzidenz für die Zielpopulation

Die Berechnung der Inzidenz für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® erfolgte auf Basis der vorhergegangenen Recherchen (Schritt 1 – 4). Für alle identifizierten relevanten Tumorarten mit einer Inzidenz > 0/1 000 000 Kinder < 18 Jahren wurde jeweils die Gesamtinzidenz mit dem Anteil im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium bei Diagnosestellung sowie dem Anteil von CIS-Chemotherapie im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium multipliziert. In Summe wurde eine Inzidenz von CIS-Chemotherapie im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium von soliden Tumoren bei Kindern < 18 Jahren von 3,0 – 17,9/1 000 000 Kinder < 18 Jahren ermittelt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Herleitung der Inzidenz der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Pedmarqsi®

	<u>Schritt 2</u>	<u>Schritt 3</u>		<u>Schritt 4</u>		<u>Schritt 5</u>	
	Inzidenz pro 1 000 000 Kinder < 18 Jahren [111]	Anteil lokalisiertes, nicht-metastasiertes Stadium bei Diagnose		Anteil CIS-Chemotherapie im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium		Inzidenz pro 1 000 000 Kinder < 18 Jahren für das Anwendungsgebiet von Pedmarqsi®	
		Unter-grenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Ober-grenze
ZNS-Tumoren							
Gliom (Astrozytom, Ependymom, andere Gliome) [106-108; 113]	26	90 %	100 %	0 %	10 %	0,0	2,6
Intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren							
Medulloblastom [105]	5	25 %	58 %	75 %	100 %	0,9	2,9
Andere intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren [114]	2	90 %	100 %	0 %	100 %	0,0	2,0
Keimzelltumoren							
Intrakranieller Keimzelltumor (Germinom) ^a [103]	1,3	85 %	85 %	10 %	75 %	0,1	0,9

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

	Schritt 2	Schritt 3		Schritt 4		Schritt 5	
	Inzidenz pro 1 000 000 Kinder < 18 Jahren [111]	Anteil lokalisiertes, nicht-metastasiertes Stadium bei Diagnose		Anteil CIS-Chemotherapie im lokalisierten, nicht-metastasierten Stadium		Inzidenz pro 1 000 000 Kinder < 18 Jahren für das Anwendungsgebiet von Pedmarqsi®	
Intrakranieller Keimzelltumor (Non-Germinom) ^a [103]	0,7	80 %	80 %	90 %	100 %	0,5	0,5
Extrakranieller Keimzelltumor ^b [102]	5	0 %	100 %	0 %	50 %	0,0	2,5
Weitere solide Tumoren							
Hepatoblastom [93; 115]	2	80 %	90 %	90 %	100 %	1,4	1,8
Nephroblastom [116; 117]	8	89 %	89 %	0 %	10 %	0,0	0,7
Neuroblastom und Ganglioneuroblastom [118]	11	50 %	50 %	0 %	50 %	0,0	2,8
Osteosarkom [92; 119]	4	0 %	10 %	75 %	100 %	0,0	0,4
Retinoblastom [120]	4	0 %	100 %	0 %	10 %	0,0	0,4
Rhabdomyosarkom [121]	5	0 %	100 %	0 %	10 %	0,0	0,5
Summe Inzidenz	74					3,0	17,9
<p>a: Bei intrakraniellen Keimzelltumoren ist die Behandlung mit CIS-Chemotherapie davon abhängig, ob es sich um ein Germinom oder Non-Germinom handelt. Dementsprechend werden diese separat dargestellt. Nach der GPOH sind zwei Drittel aller intrakraniellen Keimzelltumoren Germinome und ein Drittel Non-Germinome [102; 103].</p> <p>b: Extrakranielle Keimzelltumoren umfassen sowohl extragonadale als auch gonadale Keimzelltumoren.</p> <p>CIS: Cisplatin; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)	43 – 259 (pro Jahr)	38 – 228 (pro Jahr)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Basis für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bildete die unter Abschnitt 3.2.3 ermittelte Inzidenz gemäß dem Anwendungsgebiet von Pedmarqsi®. Das Vorgehen ist in Tabelle 3-7 beschrieben. Bezogen auf die Gesamtpopulation von 14 378 100 Kindern < 18 Jahren in Deutschland zeigen sich somit 43 – 259 Neuerkrankungen für das Bezugsjahr 2023 (siehe Tabelle 3-6).

Im Jahr 2023 lebten laut statistischem Bundesamt 84 475 500 Personen in Deutschland [122]. Laut GKV-Jahresdurchschnitt waren im selben Jahr 74 256 932 Personen und somit ein Anteil von 87,90 % gesetzlich krankenversichert [123]. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Pedmarqsi® liegt dementsprechend bei 38 – 228 Patienten für das Bezugsjahr 2023 (siehe Tabelle 3-6). Da es sich um das erste Nutzenbewertungsverfahren in diesem Anwendungsgebiet handelt, ist eine Einordnung der Patientenzahlen gegenüber vorherigen Beschlüssen nicht möglich.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Die Berechnungen unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [124].

Tabelle 3-7: Vorgehen für die Herleitung der Patientenzahlen

Schritt	Vorgehen
1	<u>Identifikation relevanter Tumorarten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Quellen: <ol style="list-style-type: none"> 1. CIS-Zulassung für solide Tumoren 2. AWMF-Leitlinien zu soliden Tumoren im pädiatrischen Bereich 3. Informationsportal von GPOH und KPOH 4. DKKR: häufigste Tumorarten [110]
2	<u>Ermittlung der Inzidenz</u> <ul style="list-style-type: none"> – Basis: identifizierte relevante Arten solider Tumoren (siehe Schritt 1) – Quelle: Jahresbericht 2019 des DKKR [111]
3	<u>Recherche zum Anteil der lokalisierten, nicht-metastasierten Tumoren bei Diagnose</u> <ul style="list-style-type: none"> – Basis: identifizierte relevante Arten solider Tumoren mit Inzidenz > 0/1 000 000 Kinder < 18 Jahre (siehe Schritt 1) – Quellen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Relevante AWMF-Leitlinien 2. Informationsportal von GPOH und KPOH
4	<u>Recherche zum Anteil der Behandlung mit CIS-Chemotherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> – Basis: identifizierte relevante Arten solider Tumoren mit Inzidenz > 0/1 000 000 Kinder < 18 Jahre (siehe Schritt 1) – Quellen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Relevante AWMF-Leitlinien 2. Informationsportal von GPOH und KPOH
5	<u>Berechnung der Inzidenz für die Zielpopulation</u> <ul style="list-style-type: none"> – Basis: vorhergegangene Recherchen (siehe Schritt 1 – 4) – Vorgehen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Berechnung der Inzidenz pro Tumorart durch Multiplikation der Gesamtinzidenz mit den identifizierten Anteilen 2. Berechnung der Summe aller tumorspezifischen Inzidenzen: 3,0 – 17,9/1 000 000 Kinder < 18 Jahren
6	<u>Berechnung der Anzahl der Patienten für die Zielpopulation</u> <ul style="list-style-type: none"> – Basis: ermittelte Inzidenz (siehe Schritt 5) – Vorgehen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Berechnung der Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung: 43 – 259 Patienten pro Jahr 2. Berechnung der Anzahl der GKV-versicherten Patienten in der Gesamtbevölkerung: 38 – 228 Patienten pro Jahr
<p>AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; CIS: Cisplatin; DKKR: Deutsches Kinderkrebsregister; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; KPOH: Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</p>	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Laut dem DKKR betrug die Inzidenz aller Krebserkrankungen in dem Beobachtungszeitraum 2009 – 2018 zwischen 164 – 177/1 000 000 Kinder < 18 Jahre und war somit in der Vergangenheit sehr stabil [111]. Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass sich in der Inzidenz der identifizierten relevanten Tumoren auch in den nächsten fünf Jahren keine signifikanten Veränderungen zeigen werden. Dementsprechend wurde auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung für die kommenden fünf Jahre mit einer stabilen Inzidenz die Prognose der Neuerkrankungen pro Jahr in dem Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® berechnet. Da in den kommenden fünf Jahren keine großen Veränderungen bezüglich der Bevölkerungsgröße in der bewertungsrelevanten Altersgruppe erwartet werden, ist davon auszugehen, dass die Größe der Zielpopulation vorerst auf einem vergleichbaren Niveau bleibt (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prognostizierte 5-Jahresentwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

	2026	2027	2028	2029	2030
Bevölkerung im Alter zwischen 0 – < 18 Jahren	14 618 700	14 690 400	14 741 000	14 799 300	14 839 600
Anzahl der Patienten pro Jahr ^a					
Untergrenze	44	44	44	44	45
Obergrenze	263	264	265	266	267
Anzahl der GKV-Patienten pro Jahr ^{a,b}					
Untergrenze	39	39	39	39	40
Obergrenze	232	233	233	234	235
a: Berechnung unter Annahme einer stabilen Inzidenz von 3,0 – 17,9/1 000 000 Kinder < 18 Jahren.					
b: Berechnung unter Annahme von 87,90 % Anteil GKV-Versicherte (siehe Abschnitt 3.2.4)					
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pedmarqsi®	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht-metastasierten soliden Tumoren, welche eine CIS-Chemotherapie erhalten	Beträchtlich	38 – 228 pro Jahr
CIS: Cisplatin, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Pedmarqsi® profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Identifikation relevanter Quellen für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurde eine Handsuche auf verschiedenen Suchportalen (z. B. MEDLINE via PubMed, Google Scholar) durchgeführt. Anhand der Schneeball-Methode wurden weitere relevante Quellen identifiziert.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® in den Abschnitten 3.2.3 – 3.2.5 erfolgte auf Basis der publizierten epidemiologischen Daten des DKKR, der relevanten Leitlinien der AWMF sowie des Informationsportals www.kinderkrebsinfo.de von GPOH und KPOH.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. Brock, P., Meijer, A., Kogner, P., Ansari, M., Capra, M., Geller, J., van den Heuvel-Eibrink, M., Knight, K., Kruger, M. & Lindemulder, S. 2023. Sodium thiosulfate as cisplatin otoprotectant in children: The challenge of when to use it. *Pediatric blood & cancer*, 70, e30248.
3. Einhorn, L. H. 2002. Curing metastatic testicular cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 4592-5.
4. Rybak, L. P., Mukherjea, D., Jajoo, S. & Ramkumar, V. 2009. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 219, 177-86.
5. O'Leary, M., Krailo, M., Anderson, J. R. & Reaman, G. H. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. Seminars in oncology, 2008. Elsevier, 484-93.
6. Oeffinger, K. C., Mertens, A. C., Sklar, C. A., Kawashima, T., Hudson, M. M., Meadows, A. T., Friedman, D. L., Marina, N., Hobbie, W. & Kadan-Lottick, N. S. 2006. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *New England journal of medicine*, 355, 1572-82.
7. Macdonald, M. R., Harrison, R. V., Wake, M., Bliss, B. & Macdonald, R. E. 1994. Ototoxicity of carboplatin: comparing animal and clinical models at the Hospital for Sick Children. *The Journal of otolaryngology*, 23, 151-9.

8. Kelland, L. 2007. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7, 573-84.
9. HAEMATO PHARM GmbH 2018. Fachinformation für Cisplatin HAEMATO 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2018.
10. HIKMA Farmaceutica (Portugal) S.A. 2018. Fachinformation für Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2018.
11. HIKMA Farmaceutica (Portugal) S.A. 2021. Fachinformation für Cisplatin Hikma 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 05/2021.
12. Pharma Resources GmbH 2018. Fachinformation für Cisplatin PhaRes 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 11/2018.
13. Accord Healthcare B.V. 2023. Fachinformation für Cisplatin Accord 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 04/2023.
14. Hexal AG 2023. Fachinformation für Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 06/2023.
15. Clemens, E., van der Kooi, A.-L. F., Broer, L., van Dulmen-den Broeder, E., Visscher, H., Kremer, L., Tissing, W., Loonen, J., Ronckers, C. M. & Pluijm, S. M. 2018. The influence of genetic variation on late toxicities in childhood cancer survivors: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 126, 154-67.
16. Dolan, M. E., Newbold, K. G., Nagasubramanian, R., Wu, X., Ratain, M. J., Cook Jr, E. H. & Badner, J. A. 2004. Heritability and linkage analysis of sensitivity to cisplatin-induced cytotoxicity. *Cancer research*, 64, 4353-6.
17. 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.
18. Laurell, G. & Skedinger, M. 1990. Changes of stapedius reflex and hearing threshold in patients receiving high-dose cisplatin treatment. *Audiology*, 29, 252-61.
19. 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.
20. Knight, K. R., Chen, L., Freyer, D., Aplenc, R., Bancroft, M., Bliss, B., Dang, H., Gillmeister, B., Hendershot, E. & Kraemer, D. F. 2017. Group-wide, prospective study of ototoxicity assessment in children receiving cisplatin chemotherapy (ACCL05C1): a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 35, 440.

21. Knight, K. R., Kraemer, D. F., Winter, C. & Neuwelt, E. A. 2007. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 1190-5.
22. Landier, W., Knight, K., Wong, F. L., Lee, J., Thomas, O., Kim, H., Kreissman, S. G., Schmidt, M. L., Chen, L. & London, W. B. 2014. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales—a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 527.
23. Moke, D. J., Luo, C., Millstein, J., Knight, K. R., Rassekh, S. R., Brooks, B., Ross, C. J., Wright, M., Mena, V. & Rushing, T. 2021. Prevalence and risk factors for cisplatin-induced hearing loss in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional North American cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5, 274-83.
24. Neuwelt, E. A. & Brock, P. 2010. Critical need for international consensus on ototoxicity assessment criteria. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 1630-2.
25. McHaney, V., Thibadoux, G., Hayes, F. & Green, A. 1983. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *The Journal of pediatrics*, 102, 314-7.
26. 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.
27. Yancey, A., Harris, M. S., Egbelakin, A., Gilbert, J., Pisoni, D. B. & Renbarger, J. 2012. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatric blood & cancer*, 59, 144-8.
28. 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.
29. Schreiber, J. E., Gurney, J. G., Palmer, S. L., Bass, J. K., Wang, M., Chen, S., Zhang, H., Swain, M., Chapieski, M. L. & Bonner, M. J. 2014. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric medulloblastoma. *Neuro-oncology*, 16, 1129-36.
30. Dirks, E., Ketelaar, L., van der Zee, R., Netten, A. P., Frijns, J. H. & Rieffe, C. 2017. Concern for others: A study on empathy in toddlers with moderate hearing loss. *The Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 22, 178-86.
31. Rajput, K., Edwards, L., Brock, P., Abiodun, A., Simpkin, P. & Al-Malky, G. 2020. Ototoxicity-induced hearing loss and quality of life in survivors of paediatric cancer. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 138, 110401.
32. Gurney, J. G., Tersak, J. M., Ness, K. K., Landier, W., Matthay, K. K. & Schmidt, M. L. 2007. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term

- neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, 120, e1229-e36.
33. Rybak, L. P., Mukherjea, D. & Ramkumar, V. 2019. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Prevention. *Seminars in hearing*, 40, 197-204.
 34. Ciarimboli, G., Deuster, D., Knief, A., Sperling, M., Holtkamp, M., Edemir, B., Pavenstädt, H., Lanvers-Kaminsky, C., am Zehnhoff-Dinnesen, A. & Schinkel, A. H. 2010. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *The American journal of pathology*, 176, 1169-80.
 35. Hellberg, V., Gahm, C., Liu, W., Ehrsson, H., Rask-Andersen, H. & Laurell, G. 2015. Immunohistochemical localization of OCT2 in the cochlea of various species. *The Laryngoscope*, 125, E320-E5.
 36. More, S. S., Akil, O., Ianculescu, A. G., Geier, E. G., Lustig, L. R. & Giacomini, K. M. 2010. Role of the copper transporter, CTR1, in platinum-induced ototoxicity. *Journal of Neuroscience*, 30, 9500-9.
 37. Hilder, T. A. & Hill, J. M. 2007. Modelling the encapsulation of the anticancer drug cisplatin into carbon nanotubes. *Nanotechnology*, 18, 275704.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.

44. 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.
45. Sheth, S., Mukherjea, D., Rybak, L. P. & Ramkumar, V. 2017. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotection. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 338.
46. Berg, A. L., Spitzer, J. B. & Garvin Jr, J. H. 1999. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *The Laryngoscope*, 109, 1806-14.
47. 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.
48. Punnett, A., Bliss, B., Dupuis, L. L., Abdoell, M., Doyle, J. & Sung, L. 2004. Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective cohort study. *Pediatric blood & cancer*, 42, 598-603.
49. 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.
50. Nageswara, R. A., Wallace, D. J., Billups, C., Boyett, J. M., Gajjar, A. & Packer, R. J. 2014. Cumulative cisplatin dose is not associated with event-free or overall survival in children with newly diagnosed average-risk medulloblastoma treated with cisplatin based adjuvant chemotherapy: Report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*, 61, 102-6.
51. Schuster, S., Langer, T., Gebauer, J., Hahn, B., Beck, J. D., Calaminus, G. & Am Zehnhoff-Dinnesen, A. 2021. S1-Leitlinie Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen.
52. European Medicines Agency (EMA) 2023. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi.
53. Warriar, R., Chauhan, A., Davluri, M., Tedesco, S. L., Nadell, J. & Craver, R. 2012. Cisplatin and cranial irradiation-related hearing loss in children. *Ochsner Journal*, 12, 191-6.
54. Patatt, F. S. A., Gonçalves, L. F., Paiva, K. M. d. & Haas, P. 2022. Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88, 130-40.
55. Lindeborg, M. M., Jung, D. H., Chan, D. K. & Mitnick, C. D. 2022. Prevention and management of hearing loss in patients receiving ototoxic medications. *Bulletin of the World Health Organization*, 100, 789.

56. Whelan, K., Stratton, K., Kawashima, T., Leisenring, W., Hayashi, S., Waterbor, J., Blatt, J., Sklar, C. A., Packer, R. & Mitby, P. 2011. Auditory complications in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatric blood & cancer*, 57, 126-34.
57. Bokemeyer, C., Berger, C., Hartmann, J., Kollmannsberger, C., Schmoll, H., Kuczyk, M. & Kanz, L. 1998. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *British journal of cancer*, 77, 1355-62.
58. Schacht, J., Talaska, A. E. & Rybak, L. P. 2012. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 295, 1837-50.
59. Jiang, M., Karasawa, T. & Steyger, P. 2017. Aminoglycoside-induced cochleotoxicity: a review. *Front Cell Neurosci* 11: 308.
60. Lanvers-Kaminsky, C., Zehnhoff-Dinnesen, A. a., Parfitt, R. & Ciarimboli, G. 2017. Drug-induced ototoxicity: mechanisms, pharmacogenetics, and protective strategies. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 101, 491-500.
61. 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-e50.
62. Sabo, D. L. 1999. The audiologic assessment of the young pediatric patient: the clinic. *Trends in amplification*, 4, 51-60.
63. Ting, C.-S., Huang, K.-W. & Tzeng, Y.-C. 2016. Correlation between video-otoscopic images and tympanograms of patients with acute middle ear infection. *Indian Journal of Otolaryngology*, 22, 10-3.
64. Chang, K. W. & Chinosornvatana, N. 2010. Practical grading system for evaluating cisplatin ototoxicity in children. *J Clin Oncol*, 28, 1788-95.
65. Schmidt, C. M., Bartholomäus, E., Deuster, D., Heinecke, A. & Dinnesen, A. G. 2007. Die „Münsteraner Klassifikation“. *HNO*, 55, 299-306.
66. Clemens, E., Brooks, B., de Vries, A. C. H., van Grotel, M., van den Heuvel-Eibrink, M. M. & Carleton, B. 2019. A comparison of the Muenster, SIOP Boston, Brock, Chang and CTCAEv4.03 ototoxicity grading scales applied to 3,799 audiograms of childhood cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *PloS one*, 14, e0210646.
67. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) 1994. Audiologic Management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy. <https://www.asha.org/policy/GL1994-00003/>.
68. Lewis, M. J., DuBois, S. G., Fligor, B., Li, X., Goorin, A. & Grier, H. E. 2009. Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. *Pediatric blood & cancer*, 52, 387-91.

69. Cianfrone, G., Pentangelo, D., Cianfrone, F., Mazzei, F., Turchetta, R., Orlando, M. P. & Altissimi, G. 2011. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 15.
70. Arslan, E., Orzan, E. & Santarelli, R. 1999. Global problem of drug-induced hearing loss. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 884, 1-14.
71. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) & U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2019. The Voice of the Patient - Childhood Cancer Hearing Loss. *A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative*.
72. McAlpine, D. & Johnstone, B. M. 1990. The ototoxic mechanism of cisplatin. *Hearing research*, 47, 191-203.
73. Boothroyd, A. 1970. Developmental factors in speech recognition. *International Audiology*, 9, 30-8.
74. Stelmachowicz, P. G., Hoover, B. M., Lewis, D. E., Kortekaas, R. W. & Pittman, A. L. 2000. The relation between stimulus context, speech audibility, and perception for normal-hearing and hearing-impaired children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 43, 902-14.
75. L'Hotta, A. J., Spence, A., Varughese, T. E., Felts, K., Hayashi, S. S., Jones-White, M., LaFentes, E., Lieu, J. E., Hayashi, R. J. & King, A. A. 2024. Children with non-central nervous system tumors treated with platinum-based chemotherapy are at risk for hearing loss and cognitive impairments. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1341762.
76. Spratford, M., McLean, H. H. & McCreery, R. 2017. Relationship of grammatical context on children's recognition of s/z-inflected words. *Journal of the American Academy of Audiology*, 28, 799-809.
77. Finitzo-Hieber, T. & Tillman, T. W. 1978. Room acoustics effects on monosyllabic word discrimination ability for normal and hearing-impaired children. *Journal of speech and hearing research*, 21, 440-58.
78. Winiger, A. M., Alexander, J. M. & Diefendorf, A. O. 2016. Minimal hearing loss: From a failure-based approach to evidence-based practice. *American journal of audiology*, 25, 232-45.
79. Tomblin, J. B., Harrison, M., Ambrose, S. E., Walker, E. A., Oleson, J. J. & Moeller, M. P. 2015. Language outcomes in young children with mild to severe hearing loss. *Ear and hearing*, 36, 76S.
80. Fördergemeinschaft gutes Hören (FGH) 2016. Gut hören, aber weniger verstehen? – die „Sprachbanane“ zeigt warum.

81. Orgel, E., O'Neil, S. H., Kayser, K., Smith, B., Softley, T. L., Sherman-Bien, S., Counts, P. A., Murphy, D., Dhall, G. & Freyer, D. R. 2016. Effect of sensorineural hearing loss on neurocognitive functioning in pediatric brain tumor survivors. *Pediatric blood & cancer*, 63, 527-34.
82. Hindley, P. 1997. Psychiatric aspects of hearing impairments. *Journal of child psychology and psychiatry*, 38, 101-17.
83. 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. 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.
84. Bass, J. K., Wang, F., Thaxton, M. E., Warren, S. E., Srivastava, D. K., Hudson, M. M., Ness, K. K. & Brinkman, T. M. 2024. Association of hearing loss with patient-reported functional outcomes in adult survivors of childhood cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 116, 596-605.
85. Lieu, J. E. C. 2004. Speech-language and educational consequences of unilateral hearing loss in children. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 130, 524-30.
86. Purcell, P. L., Shinn, J. R., Davis, G. E. & Sie, K. C. 2016. Children with unilateral hearing loss may have lower intelligence quotient scores: A meta-analysis. *The Laryngoscope*, 126, 746-54.
87. Bundesministerium für Justiz (BMJ) 2008. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008.
88. Bajorin, D. F., Sarosdy, M. F., Pfister, D. G., Mazumdar, M., Motzer, R. J., Scher, H. I., Geller, N. L., Fair, W. R., Herr, H. & Sogani, P. 1993. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *Journal of Clinical Oncology*, 11, 598-606.
89. Shaikh, F., Nathan, P. C., Hale, J., Uleryk, E. & Frazier, L. 2013. Is there a role for carboplatin in the treatment of malignant germ cell tumors? A systematic review of adult and pediatric trials. *Pediatric blood & cancer*, 60, 587-92.
90. Lokich, J. 2001. What is the “best” platinum: cisplatin, carboplatin, or oxaliplatin? *Cancer investigation*, 19, 756-60.
91. Kushner, B. H., Budnick, A., Kramer, K., Modak, S. & Cheung, N. K. V. 2006. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer*, 107, 417-22.
92. Hecker-Nolting, S. 2021. S1-Leitlinie Osteosarkome. *AWMF online*.

93. von Schweinitz, D. & Becker, K. 2016. S1-Leitlinie Hepatoblastom. *AWMF online*.
94. Meijer, A. J., Van Den Heuvel-Eibrink, M. M., Brooks, B., Am Zehnhoff-Dinnesen, A. G., Knight, K. R., Freyer, D. R., Chang, K. W., Hero, B., Papadakis, V. & Frazier, A. L. 2021. Recommendations for age-appropriate testing, timing, and frequency of audiologic monitoring during childhood cancer treatment: an International Society of Paediatric Oncology Supportive Care Consensus Report. *JAMA oncology*, 7, 1550-8.
95. Laverdière, C., Cheung, N. K. V., Kushner, B. H., Kramer, K., Modak, S., LaQuaglia, M. P., Wolden, S., Ness, K. K., Gurney, J. G. & Sklar, C. A. 2005. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*, 45, 324-32.
96. Ganesan, P., Schmiedge, J., Manchaiah, V., Swapna, S., Dhandayutham, S. & Kothandaraman, P. P. 2018. Ototoxicity: a challenge in diagnosis and treatment. *Journal of audiology & otology*, 22, 59.
97. Seddon, J. A., Godfrey-Faussett, P., Jacobs, K., Ebrahim, A., Hesselning, A. C. & Schaaf, H. S. 2012. Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 40, 1277-86.
98. Ettinger, L. J., Gaynon, P. S., Krailo, M. D., Ru, N., Baum, E. S., Siegel, S. E. & Denman Hammond, G. 1994. A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer*, 73, 1297-301.
99. Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited 2019. Sodium Thiosulfate for infusion siopel 6 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.
100. Meijer, A. J. M., Diepstraten, F. A., Ansari, M., Bouffet, E., Bleyer, A., Fresneau, B., Geller, J. I., Huitema, A. D. R., Kogner, P., Maibach, R., O'Neill, A. F., Papadakis, V., Rajput, K. M., Veal, G. J., Sullivan, M., van den Heuvel-Eibrink, M. M. & Brock, P. R. 2024. Use of Sodium Thiosulfate as an Otoprotectant in Patients With Cancer Treated With Platinum Compounds: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Oncology*, 42, 2219-32.
101. TEVA GmbH 2018. Fachinformation für Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat, Stand: 12/2018.
102. Heimbrodt, M., Seitz, G., Schönberger, S. & Calaminus, G. 2021. S1-Leitlinie Extrakranielle Keimzelltumoren. *AWMF online*.
103. Calaminus, G., Heimbrodt, M., Bison, B. & Czech, T. 2021. S1-Leitlinie Keimzelltumoren des Zentralnervensystems (ZNS). *AWMF online*.

104. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF), 2023. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome. *AWMF online*.
105. Rutkowski, S. 2018. S1-Leitlinie Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter. *AWMF online*.
106. Yiallouros, M. & Tallen, G. 2018. Niedriggradig maligne Gliome.
107. Yiallouros, M. 2020. Hochmaligne Gliome.
108. Tallen, G. & Yiallouros, M. 2015. Ependymom.
109. Yiallouros, M. 2022. Neuroblastom.
110. Robert Koch-Institut 2021. Krebs bei Kindern. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*.
111. Deutsches Kinderkrebsregister 2020. Jahresbericht 2019 (1980-2018).
112. Varan, A., Sari, N., Akalan, N., Söylemezoğlu, F., Akyüz, C., Kutluk, T. & Büyükpamukçu, M. 2006. Extranearal metastasis in intracranial tumors in children: the experience of a single center. *Journal of neuro-oncology*, 79, 187-90.
113. Wick, W. 2021. S2k-Leitlinie Gliome. *AWMF online*.
114. Yiallouros, M. 2021. Embryonale, nicht-rhabdoide ZNS-Tumoren (früher ZNS-PNET) und Pineoblastom (Kurzinformation).
115. Yiallouros, M. 2024. Hepatoblastom – Kurzinformation.
116. Graf, N. 2016. S1-Leitlinie Nephroblastom (Wilms-Tumor). *AWMF online*.
117. Yiallouros, M. 2022. Wilms-Tumor (Nephroblastom) - Kurzinformation.
118. Simon, T. 2019. S1-Leitlinie Neuroblastom. *AWMF online*.
119. Yiallouros, M. & Tallen, G. 2022. Osteosarkom (Kurzinformation).
120. Yiallouros, M. 2024. Retinoblastom – Kurzinformation.
121. Bisogno, G., Brack, E., Merks, J. H., Sparber-Sauer, M. & Ebinger, M. 2023. Clinical practice guidelines for patients with rhabdomyosarcoma. Document version 2.0 11/07/2023.
122. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024. 15. *koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2)* [Online].
123. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023.

124. Norgine GmbH 2025. Excel-Tabelle zur Herleitung der Patientenzahlen.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Einmalige Anwendung 6 h nach Beendigung der jeweiligen CIS-Infusion (abhängig von KG und KO)	Variabel ^a	1 ^a	1 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>^a: Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten CIS-Chemotherapiezyklen. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Tumorart variieren. Die Behandlungsdauer je Behandlung bezieht sich daher auf eine einmalige Gabe.</p> <p>CIS: Cisplatin; KG: Körpergewicht; KO: Körperoberfläche</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pedmarqsi® ist zugelassen zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität für Patienten im Alter von 1 Monat < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren. Pedmarqsi® wird in Abhängigkeit des CIS-Therapieschemas

verabreicht. Laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) soll Pedmarqsi® einmalig 6 Stunden nach jeder beendeten CIS-Gabe als 15-minütige Infusion gegeben werden. Bis zur nächsten CIS-Gabe nach Pedmarqsi® soll weitere 6 Stunden gewartet werden [1]. Die Anzahl der Chemotherapie-Zyklen mit CIS hängt von patientenindividuellen Faktoren ab und variiert je nach Tumorart. Zur vorliegenden Kostendarstellung wird daher der Bezug von einer einmaligen Gabe pro Patient pro Jahr hergestellt.

Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, liegen derzeit keine vorbeugenden Behandlungsoptionen zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität vor. In der klinischen Praxis stehen Patienten, die eine CIS-Chemotherapie erhalten, im Rahmen einer BSC verschiedene unterstützende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, um die negativen Auswirkungen durch CIS zu minimieren. Hörhilfen oder Cochlea-Implantate können eingesetzt werden, um nachträglich den Hörverlust auszugleichen, wenn er bereits eingetreten ist [2; 3]. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Pedmarqsi® wird daher Best Supportive Care in seiner individuellen Ausprägung herangezogen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	1 ^a	1-3 Durchstechflaschen	1-3 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
<p>^a: Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten CIS-Chemotherapiezyklen. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Tumorart variieren. Die Behandlungsdauer je Behandlung bezieht sich daher auf eine einmalige Gabe. CIS: Cisplatin</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Verbrauch pro Gabe und Jahresverbrauch

Die Behandlungsdauer von Pedmarqsi[®] ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten CIS-Chemotherapiezyklen [1]. Diese kann patientenindividuell sowie je nach Tumorart variieren. Die dargestellten Verbräuche beziehen sich daher auf eine einmalige Gabe.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Pedmarqsi[®] wurde gemäß den Angaben der SmPC ermittelt. Gemäß SmPC richtet sich die empfohlene Dosis von Pedmarqsi[®] zur Prävention einer CIS-induzierten Ototoxizität nach dem Körpergewicht und wird mit der Körperoberfläche normalisiert [1]:

Körpergewicht > 10 kg, Dosis 12,8 g/m², Menge 160 ml/m²;

Körpergewicht 5 bis 10 kg, Dosis 9,6 g/m², Menge 129 ml/m²;

Körpergewicht < 5kg, Dosis 6,4 g/m², Menge 80 ml.

Je nach Körpergewicht ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von im Minimum 1 Durchstechflasche und im Maximum 3 Durchstechflaschen pro Patient (pro Gabe). Ein potenziell entstehender Verwurf ist in der Spanne von 1 bis 3 Durchstechflaschen abgebildet.

Jede Durchstechflasche Pedmarqsi[®] enthält 80 mg Natriumthiosulfat [1]. Gemäß der Zulassungsstudie COG ACCL0431 beträgt das mediane Alter der Patienten 9,5 Jahre, was einem Körpergewicht von 35,6 kg sowie einer Körperoberfläche von 1,19 m² gemäß Mikrozensus entspricht [4; 5]. Der Gesamtverbrauch pro Patient pro Gabe beträgt für diese Patienten 2 Durchstechflaschen. Da die COG ACCL0431 Studie im Vergleich zur Studie SIOPEL 6 ein breiteres Spektrum an Tumorarten einschließt sowie eine breite Altersspanne zwischen 1 Monat bis unter 18 Jahren abdeckt, kann davon ausgegangen werden, dass die Studie einen realistischen Versorgungskontext darstellt und das voraussichtliche Maximum in der klinischen Praxis bei einem Verbrauch von 2 Durchstechflaschen (pro Gabe) liegt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®) PZN: 19377291	10.533,00 € ^a (1 Packung entspricht einer Durchstechflasche mit je 8 g Natriumthiosulfat)	10.533,00 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best Supportive Care	Patientenindividuell	Patientenindividuell
^a : Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ^b : Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

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

Die Kostenangaben des Arzneimittels wurden gemäß Herstellerangaben gelistet.

Pedmarqsi® wird gemäß SmPC ausschließlich an stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Daher beträgt der relevante Preis für die GKV dem in der Lauer-Taxe hinterlegten Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. Da die Kosten von Pedmarqsi® nicht im Rahmen der diagnosebezogenen Fallpauschalen (Diagnosis Related Group, DRG) abgedeckt sind, wird eine Vergütung über NUB angestrebt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
CIS: Cisplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß SmPC soll 5,5 Stunden nach Beendigung der CIS-Infusion, und 30 Minuten vor der Gabe von Pedmarqsi® eine hochwirksame kombinierte intravenöse antiemetische Therapie verabreicht werden [1]. Da die antiemetische Therapie auch im Rahmen der CIS-Chemotherapie stattfindet, sind die Kosten bereits über die Chemotherapie abgedeckt. Neben der antiemetischen Therapie soll der Zugang der Infusion mit einer

Natriumchlorid (NaCl)-Lösung 0,9 % vor und nach der Gabe von Pedmarqsi® gespült werden [1]. Da es sich bei diesem Vorgang nicht um eine Leistung handelt, die über das Maß der üblichen Behandlung hinaus geht, wird diese nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung veranschlagt. Zudem findet die Therapie mit Pedmarqsi® ausschließlich in stationären Behandlungseinrichtungen statt [1]. Sofern zusätzliche Leistungen im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels notwendig sind, sind diese in der DRG enthalten. Auf Basis dessen werden für Pedmarqsi® keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen veranschlagt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Nicht zutreffend
G-KV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die Behandlung mit antiemetischer Medikation, sowie die Spülung des Zugangs mit einer NaCl-Lösung stellen lediglich geringfügige Kosten dar, die im Krankenhaus und im Rahmen der CIS-Chemotherapie regelhaft anfallen und nicht über das Maß der üblichen Behandlung hinaus gehen.

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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Patientenindividuell	Patientenindividuell
CIS: Cisplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	10.533,00 € - 31.599,00 € ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	10.533,00 € - 31.599,00 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
^a : Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. Die Angabe bezieht sich auf eine Gabe (je 1-3 Durchstechflaschen) von Pedmarqsi®. CIS: Cisplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet, kommen rechnerisch 38 bis 228 Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität für die Behandlung mit Pedmarqsi® infrage. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der jeweiligen Zielpopulation entspricht dabei der Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch ein theoretisches, maximales Patientenpotenzial in Deutschland dar. Es lässt sich derzeit keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Pedmarqsi® in Deutschland treffen.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Gemäß der aktuellen SmPC ist Pedmarqsi® bei Früh- und Neugeborenen bis zu einem Alter von weniger als 1 Monat, während der Stillzeit sowie bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung kontraindiziert [1].

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Pedmarqsi® im Versorgungsalltag existieren nicht [1].

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

Eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der damit verbundenen Änderung der beschriebenen Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien

geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entstammen der SmPC von Pedmarqsi® [1]. Die Kosten für Pedmarqsi® wurden der Lauer-Taxe entnommen [6].

Alle Berechnungsschritte zur Ermittlung der Kosten der Therapie sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [7].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. Kushner, B. H., Budnick, A., Kramer, K., Modak, S. & Cheung, N. K. V. 2006. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer*, 107, 417-22.
3. Lokich, J. 2001. What is the “best” platinum: cisplatin, carboplatin, or oxaliplatin? *Cancer investigation*, 19, 756-60.
4. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe-bund) 2017. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht* [Online]. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/isdgbe.startseite?p_uid=gast&p_aid=28732457&p_sprache=D.

5. Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited 2019. Sodium thiosulfate for infusion acc10431 a randomized phase 3 study of sodium thiosulfate (ind #72877, nsc #45624) for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children.
6. Lauer-Fischer, G. 2025. LAUER TAXE® Online 4.0 [Online]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff am 02.01.2025].
7. Norgine GmbH 2025. Excel-Tabelle zur Herleitung der Kosten.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der SmPC entnommen (25.07.2024) [1]:

Dosierung und Art der Anwendung

Pedmarqsi® ist nur zur Anwendung im Krankenhaus unter fachärztlicher Aufsicht bestimmt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Natriumthiosulfat zur Prävention einer Cisplatin-induzierten Ototoxizität richtet sich nach dem Körpergewicht und wird gemäß der nachstehenden Tabelle mit der Körperoberfläche normalisiert:

Tabelle 3-17: Dossierungsempfehlung Pedmarqsi®

Körpergewicht	Dosis	Menge
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 bis 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Eine Vorbehandlung mit Antiemetika wird empfohlen, um das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Frühgeborene und Neugeborene bis zu einem Alter von weniger als 1 Monat

Natriumthiosulfat ist bei Frühgeborenen und Neugeborenen bis zu einem Alter von weniger als 1 Monat kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund des Natriumgehalts von Natriumthiosulfat besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Aufgrund der hypertonen Formulierung wird eine zentralvenöse Verabreichung empfohlen.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Natriumthiosulfat wird als 15-minütige Infusion verabreicht.

Zeitpunkt der Verabreichung im zeitlichen Verhältnis zur Gabe von Cisplatin

Der Zeitpunkt der Verabreichung von Natriumthiosulfat im zeitlichen Verhältnis zur Durchführung der Cisplatin-Chemotherapie ist entscheidend.

Die Verabreichung von Natriumthiosulfat:

- Weniger als 6 Stunden nach Beendigung der Cisplatin-Infusion: kann die tumorhemmende Wirkung von Cisplatin verringern
- Mehr als 6 Stunden nach Beendigung der Cisplatin-Infusion: zeigt für die Vorbeugung von Ototoxizität möglicherweise keine Wirkung

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

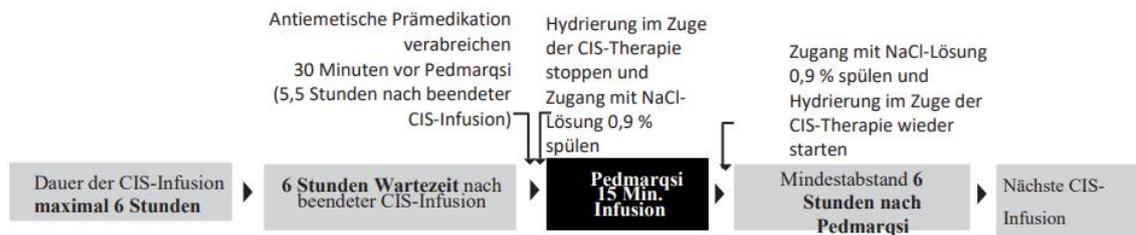
- die Cisplatin-Infusion länger als 6 Stunden dauert oder
- innerhalb der nächsten 6 Stunden eine weitere Cisplatin-Infusion geplant ist.

Wenn Cisplatin an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wird, ist nach der Natriumthiosulfat-Infusion ein Mindestabstand von 6 Stunden vor Gabe der nächsten Cisplatin-Infusion einzuhalten.

Nach Beendigung der Cisplatin-Infusion:

- 30 Minuten vor der Gabe von Natriumthiosulfat ist eine hochwirksame kombinierte intravenöse antiemetische Therapie zu verabreichen, d. h. 5,5 Stunden nach Abschluss der Cisplatin-Infusion
- Dieses Arzneimittel ist eine gebrauchsfertige Infusionslösung.
- Die erforderliche Menge Natriumthiosulfat (80 mg/ml) in einer Spritze aufziehen oder in einen leeren, sterilen Infusionsbeutel geben.
- Hydrierung im Zuge der Cisplatin-Therapie stoppen und Zugang mit NaCl-Lösung 0,9 % spülen
- Natriumthiosulfat über einen Zeitraum von 15 Minuten (6 Stunden nach Abschluss der Cisplatin-Infusion) infundieren
- Zugang mit Natriumchlorid 0,9 % spülen und Hydrierung im Zuge der Cisplatin-Therapie unmittelbar im Anschluss fortsetzen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V



CIS = Cisplatin

Abbildung 3-3: Zeitlicher Verlauf der Intervention

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Neugeborene unter 1 Monat, aufgrund des Risikos von Hypernatriämie (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

In klinischen Studien nach Verabreichung von Natriumthiosulfat (siehe Abschnitt 4.8) wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet. Zu den Symptomen zählten Hautausschlag, Tachykardie, Schüttelfrost und Dyspnoe.

Natriumthiosulfat kann Spuren von Natriumsulfit enthalten. Es kann in seltenen Fällen verschiedene Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen. Sulfitempfindlichkeit tritt bei asthmatischen Patienten häufiger auf als bei nicht-asthmatischen Patienten.

Antihistamine (z. B. Diphenhydramin und Steroide) sollten im Falle einer allergischen Reaktion sofort verfügbar sein. Sollte die Reaktion des Patienten so ausfallen, dass die Gabe von Natriumthiosulfat nach der nächsten Cisplatin-Infusion fortgesetzt werden kann, sollte eine Prämedikation mit Antihistaminika verabreicht und der Patient sorgfältig beobachtet werden.

Störung des Elektrolytgleichgewichtes

Eine Dosis von $12,8 \text{ g/m}^2$ führt zu einer Natriumbeladung von 162 mmol/m^2 , eine Dosis von $9,6 \text{ g/m}^2$ zu einer Natriumbeladung von 121 mmol/m^2 und eine Dosis von $6,4 \text{ g/m}^2$ zu einer Natriumbeladung von 81 mmol/m^2 . Elektrolythaushalt und Blutdruck sollten sorgfältig überwacht werden, und Natriumthiosulfat sollte nicht gegeben werden, wenn das Serumnatrium

zu Behandlungsbeginn vor der Gabe von Natriumthiosulfat innerhalb eines Behandlungszyklus > 145 mmol/Liter beträgt.

Patienten im Alter von < 1 Monat haben eine weniger gut entwickelte Natriumhomöostase; daher ist Natriumthiosulfat bei Neugeborenen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Magnesium-, Kalium- und Phosphatspiegel im Serum sollten ebenfalls überwacht und bei Bedarf sollten Ergänzungen vorgenommen werden, da die Kombination aus Flüssigkeitsbeladung in Verbindung mit einer Chemotherapie auf Cisplatin-Basis und der Verabreichung von Natriumthiosulfat vorübergehende Elektrolytstörungen verursachen kann.

Übelkeit und Erbrechen

Vorübergehende Zunahmen der Inzidenz und Schwere von Übelkeit und Erbrechen können bei Natriumthiosulfat-Infusion aufgrund der über einen kurzen Zeitraum verabreichten hohen Natriumkonzentrationen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich zu allen prophylaktischen Antiemetika, die vor der Verabreichung von Cisplatin verabreicht werden, sollten in den 30 Minuten vor der Verabreichung von Natriumthiosulfat weitere Antiemetika kombiniert verabreicht werden. Übelkeit und Erbrechen enden tendenziell kurz nach Abschluss der Natriumthiosulfat-Infusion.

Nierenfunktionsstörung

Es ist bekannt, dass Natriumthiosulfat im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.2), und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann das Nebenwirkungsrisiko von Natriumthiosulfat höher sein. Da eine Cisplatin-Chemotherapie mit Nierentoxizität einhergeht, sollte die Nierenfunktion überwacht und der Elektrolythaushalt genau beobachtet werden, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min/1,73 m² fällt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,25 mg/ml Borsäure als Puffer. Borsäure kann die Fertilität beeinträchtigen, wenn sie dauerhaft in Dosen über 0,2 mg/kg/Tag verabreicht wird. Dieses Arzneimittel wird über einen Zeitraum von 6 Monaten zwischen 6 und 30 Mal intermittierend in Verbindung mit einer Cisplatin-Chemotherapie verabreicht. Zusammen mit der im Trinkwasser enthaltenen Borsäure summiert sich dies je nach Alter und Größe des Kindes auf 0,17–0,22 mg/kg/Tag.

Dieses Arzneimittel enthält 23 mg Natrium pro ml, entsprechend 1,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahmemenge mit der Nahrung von 2 g. Dies entspricht auch 1,15–2,1 % der von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für Kinder im Alter von 1 bis 17 Jahren festgelegten sicheren täglichen Höchstmenge von 1,1–2 g Natrium und 11,5 % der von der EFSA festgelegten

sicheren täglichen Höchstmenge von 0,2 g für Säuglinge im Alter von 7 bis 11 Monaten. Dies ist bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen, zu berücksichtigen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Natriumthiosulfat sollte frühestens 6 Stunden nach Beendigung einer Cisplatin-Infusion verabreicht werden. Natriumthiosulfat sollte nicht verabreicht werden, wenn die Infusion mit Cisplatin länger als 6 Stunden dauert oder wenn innerhalb der nächsten 6 Stunden eine weitere Infusion mit Cisplatin geplant ist (siehe Abschnitt 4.2). Die verzögerte Verabreichung verhindert eine potenzielle Beeinflussung der tumorhemmenden Wirkung der Cisplatin-Chemotherapie.

Es wurden keine weiteren Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen sind unwahrscheinlich, da Thiosulfat nur selten und nur in Verbindung mit Cisplatin verabreicht wird und Thiosulfat binnen weniger Stunden nach der Verabreichung eliminiert wird. Natriumthiosulfat kann CYP2B6 induzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eingeschränkte Daten aus der Verwendung von Natriumthiosulfat bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität bei intravenöser Infusion von Natriumthiosulfat vor (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Anwendung von Natriumthiosulfat während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.

Natriumthiosulfat ist nur zur Verabreichung in Verbindung mit einer Cisplatin-Chemotherapie bestimmt. Cisplatin wird während der Schwangerschaft nicht angewendet, es sei denn, der Arzt hält das Risiko bei einer einzelnen Patientin für klinisch gerechtfertigt. Patienten, die Cisplatin erhalten, werden darauf hingewiesen, dass während der Behandlung und für 6 Monate nach der Behandlung mit Cisplatin eine angemessene Kontrazeption erforderlich ist, da Cisplatin embryotoxisch und fetotoxisch ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Natriumthiosulfat/Metaboliten in menschlicher Milch ausgeschieden werden. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Anwendung von Natriumthiosulfat während des Stillens zu vermeiden.

Natriumthiosulfat ist nur zur Verabreichung in Verbindung mit einer Cisplatin-Chemotherapie bestimmt, bei der das Stillen oder Füttern mit Muttermilch kontraindiziert ist.

Fertilität

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Zu den Auswirkungen von Natriumthiosulfat auf die Fertilität liegen keine klinischen Daten vor. Es liegen keine ausreichenden Informationen aus tierexperimentellen Studien vor, um die Auswirkungen einer intravenösen Infusion von Natriumthiosulfat auf die Fertilität zu beurteilen.

Natriumthiosulfat ist nur zur Verabreichung in Verbindung mit einer Cisplatin-Chemotherapie bestimmt. Es ist bekannt, dass die Behandlung mit Cisplatin die Fertilität beeinträchtigt.

Dieses Arzneimittel enthält 0,25 mg/ml Borsäure, die bei dauerhafter Verabreichung in Dosen von mehr als 0,2 mg/kg/Tag die Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Natriumthiosulfat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist Überempfindlichkeit, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 Fall pro 10 Patienten (11 %) beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von ≥ 1 Fall pro 10 Patienten sind Erbrechen (44 %), Übelkeit (23 %), Hypermatriämie (19 %), Hypophosphatämie (18 %) und Hypokaliämie (21 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehende Tabelle 1 richtet sich nach der Organklassifikation gemäß MedDRA (SOC und Preferred Term Level) und der Häufigkeit. Dabei wurden die Häufigkeiten wie folgt aufgeschlüsselt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-18: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Sehr häufig (11 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Sehr häufig (21 %)
	Hypernatriämie	Sehr häufig (19 %)
	Hypophosphatämie	Sehr häufig (18 %)
	Metabolische Azidose	Häufig (3 %)
	Hypokalzämie	Häufig (7 %)
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig (2 %)
	Hypotonie	Häufig (2 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Sehr häufig (44 %)
	Übelkeit	Sehr häufig (23 %)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Übelkeit und Erbrechen

Die Verabreichung von Natriumthiosulfat geht mit einer hohen Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen einher. Übelkeit und Erbrechen enden tendenziell kurz nach Beendigung der Natriumthiosulfat-Infusion (siehe Abschnitt 4.4).

Hypernatriämie

Eine Dosis von 12,8 g/m² führt zu einer Natriumbeladung von 162 mmol/m², eine Dosis von 9,6 g/m² zu einer Natriumbeladung von 121 mmol/m² und eine Dosis von 6,4 g/m² zu einer Natriumbeladung von 81 mmol/m². In klinischen Studien führten vergleichbare Natriumthiosulfat-Dosen zu einem leichten, vorübergehenden Anstieg der Natriumspiegel im Serum, unabhängig von Alter, Körperoberfläche, Körpergewicht, Gesamt-Tages-Natriumthiosulfat-Dosis oder Cisplatin-Zyklus. Die Natriumspiegel sinken 18 Stunden bzw. 24 Stunden nach der Verabreichung wieder auf die Ausgangswerte.

Störung des Elektrolytgleichgewichtes

Hypophosphatämie und Hypokaliämie treten nach einer Behandlung mit Natriumthiosulfat sehr häufig auf. Elektrolythaushalt und Blutdruck sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es kann davon ausgegangen werden, dass zu hohe Dosen von Natriumthiosulfat zu schwerer Übelkeit und Erbrechen sowie zu Elektrolytstörungen, Blutdruckveränderungen und Azidose führen. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Verabreichung von Flüssigkeiten und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Für eine Überdosierung mit Natriumthiosulfat gibt es kein spezifisches Gegenmittel.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Annex IIB des EPAR handelt es bei Pedmarqsi® um ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

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

Nicht zutreffend.

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

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

Für Pedmarqsi® liegt kein Annex IV vor. Es finden sich jedoch entsprechende Angaben in Annex II [1]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MHA) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Informationen zum Risk-Management-Plan wurden dem EPAR entnommen [2].

Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	keine
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaktische Reaktionen • Medikationsfehler
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeit-Sicherheit

Plan zur Pharmakovigilanz

Es sind keine weiteren Pharmakovigilanz-Aktivitäten geplant.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Anaphylaktische Reaktionen	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Siehe</p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC-Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • SmPC-Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • PL-Abschnitt 2.2 Empfohlene Prämedikationen • PL-Abschnitt 2.3 Dosierungsanpassung bei unerwünschten Reaktionen • PL-Abschnitt 4 Kontraindikation • PL-Abschnitt 5 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <p>Routinemäßige Aktivitäten zu den spezifischen klinischen Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung die über die Produktinformation hinausgehen: Rechtsstatus</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>
Medikationsfehler	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Siehe</p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC-Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • PL-Abschnitt 1 Indikation und Anwendung • PL-Abschnitt 2 Dosierung und Verabreichung <p>Routinemäßige Aktivitäten zu den spezifischen klinischen Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung die über die Produktinformation hinausgehen: Rechtsstatus</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>
PL: Packungsbeilage, SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	

Schlussfolgerung

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) kommt zu dem Schluss, dass der RMP-Version 0.91 akzeptabel ist.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf dem EPAR einschließlich seiner Anhänge [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die SmPC ist auf dem Stand vom 25.07.2024 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben. Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt. Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufende n Studien: Datum LPI/LPF V	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfung s-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfung s-teil-nehmer an deutsche n Prüf-stellen
1	COG ACCL0431	Sodium Thiosulfate in Preventing Hearing Loss in Young Patients Receiving Cisplatin for Newly Diagnosed Germ Cell Tumor, Hepatoblastoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, or Other Malignancy; Nct00716976	Abge-schlossen	-	Ja	[1]	125	0
2	SIOPEL 6	Cisplatin With or Without Sodium Thiosulfate in Treating Young Patients With Stage I, II, or III Childhood Liver Cancer; Nct00652132	Abgeschl ossen	-	Ja	[1]	109	0
Gesamt							234	0
In Prozent (%)								0
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen

1. Norgine GmbH 2024. Prüfungsteilnehmer der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 nach Land.