

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Natriumthiosulfat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Natriumthiosulfat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.	

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten definiert. Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab, da er Best supportive Care anstelle von beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools unter Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ergab keine weiteren als die vom pU identifizierten Studien. Daher bleibt die abweichende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU ohne Konsequenz. Die Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde die vom pU herangezogene Studie SIOPEL 6 identifiziert. Darüber hinaus schließt der pU die Studie ACCL0431 in die Nutzenbewertung ein. Die Studie ACCL0431 ist zur Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat nicht geeignet. Allerdings könnte eine adäquate Auswertung der Daten unterstützende Informationen zu der Frage liefern, ob die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie SIOPEL 6 auf weitere Patientengruppen übertragen werden können. Die Studie ACCL0431 und deren Relevanz für die Nutzenbewertung wird nachfolgend erläutert.

Studie ACCL0431

Die Studie ACCL0431 ist aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Dosierung von Natriumthiosulfat nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität geeignet.

Die Studie ACCL0431 ist eine offene, tumorübergreifende RCT zum Vergleich von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Natriumthiosulfatgabe bei Patientinnen und Patienten zwischen ≥ 1 bis ≤ 18 Jahren mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Keimzelltumor, Hepatoblastom, Medulloblastom, Neuroblastom, Osteosarkom oder einem anderen Malignom, die Cisplatin-Chemotherapie erhalten. Für die Patientinnen und Patienten musste bei Studieneinschluss ein Behandlungsplan mit einer geplanten kumulativen Cisplatindosis von $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche (KOF) vorliegen.

125 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Natriumthiosulfat + Cisplatin (N = 61) oder Cisplatin (N = 64) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger kranialer Bestrahlung (ja/nein) und für Patientinnen und Patienten ohne vorherige kraniale Bestrahlung zusätzlich nach Alter (< 5 / ≥ 5 Jahre) und Dauer der geplanten Cisplatin-Infusion (< 2 / ≥ 2 Stunden).

Die Behandlung mit Cisplatin erfolgte gemäß krankheitsspezifischen Behandlungsprotokollen der Studienzentren. Neben der Cisplatin-Gabe durfte eine vorherige Chemotherapie fortgeführt werden. Angaben zur krankheitsspezifischen Therapie (bspw. als Mono- oder Kombinationstherapie) inkl. der Dosierung liegen nicht vor.

Primärer Endpunkt der Studie war der Hörverlust gemäß American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)-Kriterien. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Behandlung mit Natriumthiosulfat nicht gemäß Fachinformation

Patientinnen und Patienten sollen gemäß Zulassung bei > 10 kg Körpergewicht mit $12,8 \text{ g/m}^2$ KOF, bei 5 bis 10 kg mit $9,6 \text{ g/m}^2$ KOF und bei < 5 kg mit $6,4 \text{ g/m}^2$ KOF Natriumthiosulfat behandelt werden. Keine Patientin bzw. kein Patient wurde in der Studie ACCL0431 gemäß Zulassung dosiert. Die Patientinnen und Patienten erhielten eine Dosierung von $10,2 \text{ g/m}^2$ KOF oder 341 mg/kg Körpergewicht für Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihres jungen Alters oder ihrer geringen Körpergröße Cisplatin nach Körpergewicht dosiert erhielten. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach KOF bzw. nach Körpergewicht dosiert behandelt wurden, liegen nicht vor. Da gemäß Zulassungsunterlagen nur 6 Patientinnen und Patienten (4,8 %) ein Körpergewicht von ≤ 10 kg aufwiesen, wird davon ausgegangen, dass in der Studie ACCL0431 nur wenige junge Kinder bzw. Kinder mit einer geringen Körpergröße eingeschlossen waren und entsprechend nach Körpergewicht dosiert wurden. Daher wird insgesamt davon ausgegangen, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten mit $10,2 \text{ g/m}^2$ KOF Natriumthiosulfat dosiert wurde. Diese Patientinnen und Patienten haben im Vergleich zur Dosierung gemäß Fachinformation ($12,8 \text{ g/m}^2$ KOF für Kinder mit > 10 kg Körpergewicht) eine um 20,3 % zu niedrige Dosis erhalten. Für den unbekannten, aber vermutlich geringen Anteil an Patientinnen und Patienten, die nach Körpergewicht dosiert wurden ist unklar, wie hoch die Abweichung von der Dosis gemäß Fachinformation ist. Die Studie ACCL0431 wird daher aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Dosierung von Natriumthiosulfat nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren herangezogen. Die Unterdosierung von Natriumthiosulfat ist zum einen aufgrund der potenziellen Untererfassung der Nebenwirkungen von Natriumthiosulfat von Bedeutung. Zum anderen ist von besonderer Relevanz, dass durch die Unterdosierung eine mögliche tumorprotektive Wirkung von Natriumthiosulfat mit Auswirkungen auf das Gesamtüberleben übersehen werden kann. Dies ist darin begründet, dass Natriumthiosulfat aufgrund seiner Interaktion mit Cisplatin neben der Prävention von Cisplatin-induzierten Hörschäden auch die Gefahr einer möglichen Reduktion der Effektivität des Cisplatins birgt.

Unbenommen der fehlenden Eignung der Studie ACCL0431 aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung von Natriumthiosulfat bestehen weitere Limitationen der Studie. So umfasst die Studienpopulation einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung (34,4 % im Interventionsarm vs. 40,6 % im Vergleichsarm), für die eine Behandlung mit Natriumthiosulfat nicht zugelassen ist. Zudem liegen für die Nutzenbewertung aufgrund unvollständiger und zwischen den Studienarmen unterschiedlicher Erhebungen zu unerwünschten Ereignissen keine geeigneten Daten zu Nebenwirkungen vor, sodass eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich wäre. Trotz der zuvor beschriebenen

Limitationen könnten Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten (insbesondere Hörverlust) aber auch zum Gesamtüberleben und ggf. zum Scheitern eines kurativen Therapieansatzes unterstützende Informationen zu der Frage liefern, ob die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie SIOPEL 6 (siehe nachfolgender Abschnitt) auf weitere Patientengruppen übertragen werden können. Hierfür wären Auswertungen der Teilpopulation der nicht metastasierten Patientinnen und Patienten nach Entitäten bzw. relevanten Subgruppen (bspw. die Cisplatindosis oder das Applikationsintervall) erforderlich.

Studie SIOPEL 6

Für die Nutzenbewertung wird die Studie SIOPEL 6 herangezogen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom eingeschlossen. Die Studie ist damit ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Natriumthiosulfat für Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom, zu treffen.

Die Studie SIOPEL 6 ist eine offene RCT zum Vergleich von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat bei Patientinnen und Patienten zwischen > 1 Monat bis ≤ 18 Jahren mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Standardrisiko-Hepatoblastom, die eine Cisplatin-Chemotherapie erhalten. In der Studie SIOPEL 6 wird dabei Cisplatin als Teil der Studienmedikation beschrieben. Im Sinne der Fragestellung ist Cisplatin jedoch nicht Teil der Intervention bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Patientinnen und Patienten durften zuvor keine vorherige Chemotherapie erhalten haben.

114 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Natriumthiosulfat + Cisplatin (N = 61) oder Cisplatin (N = 53) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land (Kategorisierung unklar), Alter (< 15 / > 15 Monate) und Pre-treatment Tumor Extension (PRETEXT)-Klassifikation (I und II / III).

Die Patientinnen und Patienten erhielten präoperativ 4 Zyklen Cisplatin (jeweils an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus) mit einer Infusionsdauer von 6 Stunden. Daran schloss sich eine Operation an. Postoperativ folgten 2 weitere Zyklen Cisplatin (jeweils an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus). Bei einer Krankheitsprogression nach ≥ 2 Zyklen präoperativer Cisplatingabe wurde die Therapie abgebrochen und eine Behandlung mit 2 bis 4 Zyklen Cisplatin + Doxorubicin (ohne Natriumthiosulfat) empfohlen. Bei ausreichendem Ansprechen erfolgte die Operation gefolgt von 2 Zyklen Cisplatin + Doxorubicin.

Cisplatin wurde bei Kindern > 10 kg Körpergewicht mit 80 mg/m^2 KOF dosiert. Bei Kindern ≤ 10 kg Körpergewicht erfolgte eine Dosierung nach Körpergewicht. Im Mittel erhielten die Patientinnen und Patienten eine kumulative Cisplatindosis (inkl. der Gabe von Cisplatin + Doxorubicin) von 364 mg/m^2 im Interventionsarm und 363 mg/m^2 im Vergleichsarm. Zur Behandlungsstrategie der Patientinnen und Patienten in der Studie siehe nachfolgender Abschnitt.

Die Dosierung mit Natriumthiosulfat erfolgte entsprechend der Fachinformation als 15-minütige Infusion 6 Stunden nach Ende der jeweiligen Cisplatin-Infusion. Entsprechend der Fachinformation erfolgte im Interventionsarm, zusätzlich zur Cisplatin-assoziierten Antiemese eine antiemetische Therapie 30 Minuten vor der Gabe von Natriumthiosulfat.

Primärer Endpunkt der Studie war der Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und Endpunkte zu UEs.

Definition und Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Standardrisiko-Hepatoblastom in der Studie SIOPEL 6

Die Aussagesicherheit der Studie SIOPEL 6 ist vor dem Hintergrund des aktuellen Versorgungskontext eingeschränkt, da Patientinnen und Patienten der Studie SIOPEL 6 nicht nach aktueller Risikostratifizierung für das Hepatoblastom eingeteilt und somit ein unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten potenziell nicht nach den entsprechenden Interimsempfehlungen behandelt wurde. Alle Patientinnen und Patienten erhielten gemäß Protokoll eine präoperative Cisplatintherapie, gefolgt von einer Operation und einer postoperativen Cisplatintherapie. Inwiefern der Tumor bereits zu Studieneinschluss ohne präoperative Chemotherapie direkt operabel war ist unklar. Ebenso fehlen Informationen zur Ausdifferenzierung der fetalen Tumorzellen (well differentiated fetal [WDF]-Typ), die zur Therapieentscheidung für oder gegen eine postoperative Chemotherapie von Bedeutung sind. Darüber hinaus fehlen gemäß Studienunterlagen Angaben zu 2 anatomischen Risikofaktoren (extrahepatische abdominale Erkrankung und Beteiligung der Vena cava inferior und / oder der Lebervenen), welche für die Entscheidung zwischen einer Cisplatin-Monotherapie (niedriges Risiko) und einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Carboplatin + Doxorubicin (mittleres Risiko) herangezogen werden. Insgesamt ist insbesondere davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die nach heutigen Empfehlungen ausschließlich eine Operation ohne Cisplatin-Chemotherapie oder eine sehr viel geringere kumulative Dosis an Cisplatin (nur postoperative Cisplatintherapie) erhalten würden. Dies betrifft die Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem Risiko, die eine gute Prognose haben. Für Patienten und Patienten mit einer niedrigeren kumulativen Cisplatin-Exposition sinkt das Risiko für Hörschäden. Somit werden das Risiko für eine Ototoxizität und damit einhergehend die protektiven Effekte des Natriumthiosulfats in der Studie SIOPEL 6 für Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom potenziell überschätzt. Patientinnen und Patienten, die gemäß aktuellen Empfehlungen kein Cisplatin erhalten würden, sind nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Auf Basis der Studie SIOPEL 6 können insgesamt daher maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. Der Vergleichsarm der Studie SIOPEL 6 stellt eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten dar.

Einordnung der Patientenpopulation der Studie SIOPEL 6 vor dem Hintergrund des Anwendungsgebietes

Bei Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 1,5 Jahren bei Diagnosestellung handelt es sich generell um eine sehr junge Patientengruppe. Die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets mit lokalisiertem, nicht metastasiertem Hepatoblastom befinden sich in einer potenziell kurativen Therapiesituation. Die Patientinnen und Patienten werden prinzipiell zur Entfernung des Lebertumors operiert und erhalten fast immer eine Chemotherapie. Bezüglich der Risikofaktoren für eine durch Cisplatin-Chemotherapie induzierte Ototoxizität handelt es sich insbesondere durch das junge Erkrankungsalter und die einmalige Cisplatindosis pro Zyklus, die nicht mehrtägig verteilt verabreicht wird, um Patientinnen und Patienten mit vergleichsweise hohem Risiko für eine durch Cisplatin induzierte Ototoxizität.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SIOPEL 6 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hörverlust (Brock-Grad ≥ 1) wird aufgrund eines potenziell relevanten Unterschieds im Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen als hoch bewertet. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte schwere UEs sowie weitere spezifische UEs (Hypokaliämie [schwere UEs] und Hypophosphatämie [schwere UEs] jeweils als niedrig bewertet. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Erbrechen (UEs) und Übelkeit (UEs) haben aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte Scheitern des kurativen Therapieansatzes, SUEs und Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit der Studie SIOPEL 6 (siehe oben) können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich weder ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen noch für einen geringeren Nutzen von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich weder ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen noch für einen geringeren Nutzen von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist damit nicht belegt.

Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)

Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1), beurteilt anhand der BROCK-Skala, zeigt sich für beide dargestellten Analysen (Ersetzung fehlender Werte als Hörverlust-Responder bzw. -Non-Responder) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Natriumthiosulfat + Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Je nach Ersetzungsstrategie unterscheidet sich dabei das Ausmaß des Zusatznutzen (Ersetzung fehlender Werte als Hörverlust-Responder: Ausmaß beträchtlich; Ersetzung fehlender Werte als Hörverlust-Non-Responder: Ausmaß gering).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erbrechen (UEs)

Für den Endpunkt Erbrechen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Natriumthiosulfat + Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Übelkeit (UEs)

Für den Endpunkt Übelkeit (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Hypokaliämie und Hypophosphatämie (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte Hypokaliämie und Hypophosphatämie (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Natriumthiosulfat + Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Natriumthiosulfat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf der Studie SIOPEL 6 nur Aussagen zu Kindern mit lokalisiertem, nicht metastasiertem Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität getroffen werden. Patientinnen und Patienten mit lokalisiertem, nicht metastasiertem Hepatoblastom sind charakterisiert durch ein junges Patientenkollektiv in einer potenziell kurativen Therapiesituation. Es handelt sich insbesondere durch das junge Erkrankungsalter und der einmaligen Cisplatindosis pro Zyklus, die nicht über mehrere Tage verteilt verabreicht wird, um Patientinnen und Patienten mit vergleichsweise hohem Risiko für eine durch Cisplatin induzierte Ototoxizität.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit anderen lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität, liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für diese beiden Patientengruppen.

Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zeigt sich für den Endpunkt Hörverlust ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von maximal beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von jeweils geringem Ausmaß bei schweren und nicht schweren Nebenwirkungen wie Erbrechen sowie schweren Hypokaliämien und Hypophosphatämien. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die negativen Effekte verschiedener teils schwerer spezifischer Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt beim Hörverlust nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für Kinder mit lokalisiertem, nicht metastasiertem Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit anderen lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität, liegen keine geeigneten Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Natriumthiosulfat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat.

Tabelle 3: Natriumthiosulfat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	beobachtendes Abwarten	Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren: Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.