

# Natriumthiosulfat (Vorbeugung von durch Cisplatin- Chemotherapie induzierter Ototoxizität)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-15

Version: 1.0

Stand: 28.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1987

DOI: 10.60584/A25-15

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Natriumthiosulfat (Vorbeugung von durch Cisplatin-Chemotherapie induzierter Ototoxizität) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

03.02.2025

## Interne Projektnummer

A25-15

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-15>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Natriumthiosulfat (Vorbeugung von durch Cisplatin-Chemotherapie induzierter Ototoxizität); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-15>.

**Schlagwörter**

Natriumthiosulfat, Ototoxizität, Cisplatin, Kleinkind, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT00652132, NCT00716976

**Keywords**

Sodium Thiosulfate, Ototoxicity, Cisplatin, Infant, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT00652132, NCT00716976

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Renate Pfeifer.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche Bonn e. V., der Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e. V. und der BAG SELBSTHILFE e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie der Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche Bonn e. V., die Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e. V. und die BAG SELBSTHILFE e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Lukas Gockel
- Simone Hess
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Max Oberste-Frielinghaus
- Sonja Schiller

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Natriumthiosulfat ist angezeigt für die Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der

gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.



## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.18
I 3.1 Studie ACCL0431 .....	I.18
I 3.2 Eingeschlossene Studien .....	I.23
I 3.3 Studiencharakteristika .....	I.24
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.40
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.40
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.46
I 4.3 Ergebnisse .....	I.47
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.51
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.52
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.52
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.55
I 6 Literatur .....	I.58
I Anhang A Suchstrategien.....	I.62
I Anhang B Charakterisierung der Studie ACCL0431.....	I.63
I Anhang C Childhood Hepatic tumour International Consortium (CHIC)- Hepatoblastom Risikogruppen.....	I.67
I Anhang D Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie SIOPEL 6 .....	I.68
I Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.69
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.72

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Natriumthiosulfat.....	I.7
Tabelle 3: Natriumthiosulfat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Natriumthiosulfat.....	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat vs. beobachtendes Abwarten .....	I.24
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin.....	I.25
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin.....	I.27
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin.....	I.33
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin .....	I.34
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin .....	I.37
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin.....	I.39
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin .....	I.41
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin .....	I.46
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin.....	I.47
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin .....	I.48
Tabelle 16: Hörverlust nach BROCK-Grad – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin .....	I.52
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Natriumthiosulfat vs. beobachtendes Abwarten .....	I.54
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Natriumthiosulfat vs. beobachtendes Abwarten .....	I.56
Tabelle 19: Natriumthiosulfat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.57
Tabelle 20: Charakterisierung der Studie ACCL0431 – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin.....	I.64

Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention in der Studie ACCL0431 – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin .....	I.65
Tabelle 22: Risikogruppen des Hepatoblastoms nach .....	I.67
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin .....	I.70
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin.....	I.71

# I Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie SIOPEL 6 . I.68



# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AdEERS	Adverse Event Expedited Reporting System
AFP	Alpha-Fetoprotein
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
CHIC	Children's Hepatic Tumors International Collaboration
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EFS	Event-free Survival (ereignisfreies Überleben)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mITT	modified Intention to treat
PRETEXT	Pre-treatment Tumor Extension
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIOP	International Society of Pediatric Oncology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WDF	Well differentiated fetal

## 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 <sup>a</sup>
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  $\geq 1$  bis  $\leq 18$  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  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup> 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 /  $\geq 5$  Jahre) und Dauer der geplanten Cisplatin-Infusion (< 2 /  $\geq 2$  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  $341 \text{ mg/kg}$  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  $\leq 10$  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 unbekanntem, 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 Cisplatinindosis 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  $\leq 18$  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  $\geq 2$  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  $80 \text{ mg/m}^2$  KOF dosiert. Bei Kindern  $\leq 10$  kg Körpergewicht erfolgte eine Dosierung nach Körpergewicht. Im Mittel erhielten die Patientinnen und Patienten eine kumulative Cisplatinindosis (inkl. der Gabe von Cisplatin + Doxorubicin) von  $364 \text{ mg/m}^2$  im Interventionsarm und  $363 \text{ mg/m}^2$  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  $\geq 1$ ). 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 Cisplatin-Dosis 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  $\geq 1$ ) 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 $\geq 1$ )*

Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad  $\geq 1$ ), 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 <sup>a</sup>	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.

## I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Natriumthiosulfat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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. Zur Studienrelevanz und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU identifizierten Studien siehe Abschnitt I 3.1 und I 3.2.

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.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Natriumthiosulfat (Stand zum 09.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Natriumthiosulfat (letzte Suche am 09.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Natriumthiosulfat (letzte Suche am 09.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Natriumthiosulfat (letzte Suche am 09.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Natriumthiosulfat (letzte Suche am 17.02.2025),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde die vom pU herangezogene Studie SIOPEL 6 identifiziert. Darüber hinaus schließt der pU die Studie ACCL0431 [2-5] 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.

#### I 3.1 Studie ACCL0431

Tabelle 20 und Tabelle 21 in I Anhang B beschreiben die vom pU vorgelegte 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. Nachfolgend wird zunächst die Studie beschrieben und im Anschluss erläutert warum die Studie nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

Die Studie ACCL0431 ist eine offene, tumorübergreifende RCT zum Vergleich von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat bei Patientinnen und Patienten zwischen  $\geq 1$  bis  $\leq 18$  Jahren mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Keimzelltumor, Hepatoblastom, Medulloblastom, Neuroblastom, Osteosarkom oder einem anderen Malignom, die eine Cisplatin-Chemotherapie erhalten. Die Patientinnen und

Patienten mussten zuerst in die Studie ACCL05C1 [6] eingeschlossen gewesen sein. Die Studie ACCL05C1 ist eine Beobachtungsstudie derselben Studiengruppe, in die Patientinnen und Patienten mit geplanter Cisplatin-Therapie im Alter von 1 bis 30 Jahren eingeschlossen wurden. Im Rahmen der Studie ACCL05C1 wurden Hörschäden – auch für die Patientinnen und Patienten der Studie ACCL0431 – erfasst. Die Patientinnen und Patienten verblieben daher parallel zur Studie ACCL0431 auch in der Studie ACCL05C1.

In der Studie ACCL0431 wurden Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien mit neu diagnostizierten Tumoren eingeschlossen. Gemäß Studienprotokoll galten Patientinnen und Patienten als neu diagnostiziert, wenn sie keine Vorbehandlung hatten oder derzeit eine Krebsbehandlung für den Tumor gemäß Einschlusskriterium der Studie erhielten. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorherige platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) erhalten haben, andere vorherige Chemotherapien waren jedoch erlaubt. 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. Weitere Einschlusskriterien waren normale Audiometrie-Ergebnisse sowie ein Performance-Status  $\geq 50$  (für Patientinnen und Patienten  $> 16$  Jahren gemäß Karnofsky-Skala und  $\leq 16$  Jahren gemäß Lansky-Skala).

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 ( $< 5 / \geq 5$  Jahre) und Dauer der geplanten Cisplatin-Infusion ( $< 2 / \geq 2$  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. Zur Behandlung mit Natriumthiosulfat siehe nachfolgender Abschnitt.

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  $> 10 \text{ kg}$  Körpergewicht mit  $12,8 \text{ g/m}^2$  KOF, bei 5 bis 10 kg mit  $9,6 \text{ g/m}^2$  KOF und bei  $< 5 \text{ kg}$  mit  $6,4 \text{ g/m}^2$  KOF Natriumthiosulfat behandelt werden [7]. 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  $341 \text{ mg/kg}$  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  $\leq 10$  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 unbekannt, 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 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 Cisplatin birgt. Im European Public Assessment Report (EPAR) wird dieser Aspekt der potenziellen tumorprotektiven Wirkungen von Natriumthiosulfat ausführlich diskutiert [8]. So zeigte sich bei Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung in der Studie ACCL0431 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Nachteil für Natriumthiosulfat + Cisplatin versus Cisplatin (HR: 2,96 [1,08; 8,06];  $p = 0,03$ ) [8]. Entsprechend wurde die Zulassung nur auf Patientinnen und Patienten mit nicht metastasierter Erkrankung eingeschränkt. Die Unsicherheit bezüglich möglicher tumorprotektiver Wirkungen von Natriumthiosulfat wird im EPAR auch durch eine abweichende Position von 2 Gutachtern, die kein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis sehen, deutlich.

### **Hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung**

Unabhängig von der nicht zulassungskonformen Dosierung von Natriumthiosulfat sind die vom pU vorgelegten Daten der Studie ACCL0431 nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Natriumthiosulfat ist ausschließlich zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht metastasierten Tumoren zugelassen. In der Studie ACCL0431 sind 21 Patientinnen und Patienten (34,4 %) im Interventionsarm und 26 Patientinnen und Patienten (40,6 %) im Vergleichsarm nicht von der Population gemäß Fragestellung umfasst, da sie eine metastasierte Erkrankung aufweisen.

### **Weitere Anmerkungen zur Studie ACCL0431**

#### ***Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich***

Die Erhebung von UEs erfolgte in der Studie ACCL0431 unvollständig und zwischen den Studienarmen unterschiedlich. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung ist somit auch aufgrund ungeeigneter Daten zu Nebenwirkungen nicht möglich.

Im Natriumthiosulfat-Arm erfolgte die Erhebung bestimmter UEs über das Adverse Event Expedited Reporting System (AdEERS). Die Erhebung erfolgte unterschiedlich je nach i) Schweregrad (gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]); ii) ob das UE als im Zusammenhang mit der Natriumthiosulfat-Gabe identifiziert wurde; iii) ob das UE erwartbar war und iv) ob es mit einer Hospitalisierung einherging. So wurden beispielsweise UEs vom Grad 1 gar nicht und UEs vom Grad 2 nur dokumentiert, wenn sie unerwartet waren und gleichzeitig als mit der Studienmedikation assoziiert (möglich, wahrscheinlich oder definitiv) bewertet wurden. UEs vom Grad 3 wurden dagegen nur dokumentiert, wenn sie mit einer Hospitalisierung einhergingen oder bei fehlender Hospitalisierung unerwartet waren und gleichzeitig als mit der Studienmedikation assoziiert (möglich, wahrscheinlich oder definitiv) bewertet wurden. In der Studie ACCL0431 wurden zudem alle UEs, welche über AdEERS berichtet wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) eingestuft. Somit können UEs, welche rein aufgrund ihrer Schwere kein SUE darstellen in den Ergebnissen zu SUEs umfasst sein. Darüber hinaus wurden SUEs nur für Patientinnen und Patienten im Natriumthiosulfat-Arm berichtet.

Neben der Erhebung über AdEERS im Natriumthiosulfat-Arm erfolgte eine Routineerhebung für beide Studienarme. Diese beinhaltete mit bestimmten Ausnahmen (z. B. Hybernatriämie  $\geq$  Grad 1 oder allergische Reaktionen jeglichen Grades) nur die Erhebung von nicht hämatologischen UEs vom Grad  $\geq$  3.

Abbrüche aufgrund von UEs wurden in der Studie ACCL0431 nicht systematisch erfasst.

Insgesamt sind die Auswertungen zu Nebenwirkungen aufgrund der zwischen den Studienarmen unterschiedlichen und unvollständigen Erhebung nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung wäre somit, unabhängig der von der Fachinformation abweichenden Dosierung des Natriumthiosulfats, für die Studie ACCL0431 nicht möglich.



***Unklare Angaben zu Datenschnitten***

Gemäß Studienbericht vom 07.02.2019 wurde die letzte Patientin bzw. der letzte Patient am 24.02.2012 in die Studie eingeschlossen. Die Auswertung des primären Endpunkts Hörverlust erfolgte 4 Wochen nach Therapieende. Eine Nachbeobachtung des Hörverlust war bis 1 Jahr nach Therapieende geplant. Für alle Patientinnen und Patienten erfolgte ein Follow-up des Tumorstatus über 10 Jahre nach Eintritt der Patientin oder des Patienten in die Studie. Es liegen Auswertungen zu 3 Datenschnitten vor:

- Datenschnitt vom 31.03.2015 in der Publikation Freyer et al. [2]
- Datenschnitt des Studienberichts: das Datum des Datenschnitts ist unklar, liegt nach Abgleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aber nach dem Datenschnitt in der Publikation Freyer et al. [2] und vor dem Datenschnitt in der Publikation Orgel et al. [9]
- Datenschnitt vom 31.12.2019 in der Publikation Orgel et al. [9]

Angaben dazu, aus welchen Gründen die genannten Datenschnitte jeweils erfolgten, liegen nicht vollständig vor.

Gemäß statistischem Analyseplan von 2018 sollte die finale Analyse erfolgen nachdem der letzte Patient bzw. die letzte Patientin die Studie abgeschlossen hatte. Dabei lässt sich den Unterlagen nicht entnehmen, auf welchen Endpunkt sich die finale Analyse bezieht bzw. ob sich die Angabe auf den Abschluss 1 Jahr nach Therapieende (Hörverlust) oder auf den Abschluss nach 10-jährigem Follow-up (Tumorstatus inkl. Gesamtüberleben) bezieht. Darüber hinaus erfolgte die Spezifizierung zur finalen Analyse erst nachdem die finale Analyse für den primären Endpunkt gemäß Publikation Freyer et al [2] von 2017 bereits erfolgt ist.

Eine finale Analyse zu Studienende nachdem alle Patientinnen und Patienten über 10 Jahre beobachtet wurden bzw. aus anderen Gründen nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung standen liegt nicht vor.

***Es liegen keine getrennten Ergebnisse zu relevanten Subgruppen vor***

In der vorliegenden Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität sind folgende Risikofaktoren der Ototoxizität und somit potenzielle Effektmodifikatoren von Bedeutung. Diese beinhalten [10,11]:

- eine hohe kumulative Cisplatindosis,
- das Applikationsintervall (Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> über 5 Tage ist weniger toxisch als über 3 Tage),
- junges Alter (insbesondere < 5 Jahren),

- die gleichzeitige Anwendung anderer ototoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside und Schleifendiuretika oder auch die Kombination von Vincristin und Cisplatin),
- eine vorausgegangene oder begleitende Strahlentherapie an der Cochlea oder dem Nervus vestibulocochlearis,
- eine vorbestehende Hörminderung,
- Niereninsuffizienz und
- spezifische genetische Varianten

Je nach Tumorentität können sich Risikofaktoren für die Ototoxizität, wie z. B. das Applikationsintervall, unterscheiden. Für die entitätenübergreifende Studie ACCL0431 liegen in Modul 4 A des Dossiers keine Ergebnisse nach Entitäten bzw. keine Subgruppenanalysen bezogen auf die oben beschriebenen Risikofaktoren (mit Ausnahme des Alters) vor. Neben dem Alter können sich unterschiedliche Entitäten insbesondere bezüglich der kumulativen Cisplatindosis und der entsprechenden Applikationsintervalle unterscheiden. So werden beispielsweise Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom (siehe Abschnitt I 3.2 zu eingeschlossenen Studien) mit einem 1-tägigen Cisplatin-Chemotherapieblock pro Zyklus behandelt. Die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit in der Studie ACCL0431 häufigen Entitäten wie bspw. Osteosarkome, Neuroblastome oder Keimzelltumore erfolgt mit mehrtägigen Chemotherapieblöcken von bis zu 10 konsekutiven Tagen beim Neuroblastom [12-14].

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.

### **I 3.2 Eingeschlossene Studien**

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
SIOPEL 6	ja	nein <sup>d</sup>	ja <sup>d</sup>	ja [5,15]	ja [16,17]	ja [8,18,19]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Es handelt sich hierbei um eine klinische Studie, die von der University of Birmingham durchgeführt wurde. Der pU war nicht Sponsor der Studie, hat jedoch im März 2024 die Vermarktungsrechte des zu bewertenden Arzneimittels für Europa, Australien und Neuseeland vom Zulassungsinhaber erworben.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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 (siehe nachfolgender Abschnitt I 3.3 und I 5.2).

### I 3.3 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin<sup>a</sup> vs. Cisplatin<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
SIOPEL 6	RCT, offen, parallel	Patientinnen und Patienten (> 1 Monat bis ≤ 18 Jahren) mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem, Hepatoblastom<sup>c</sup></li> <li>▪ mit Cisplatin-Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Natriumthiosulfat + Cisplatin (N = 61)<sup>d</sup></li> <li>▪ Cisplatin (N = 53)<sup>d</sup></li> </ul>	Screening: k. A. Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>präoperativ</u><sup>e</sup>: 4 Zyklen Cisplatin ± Natriumthiosulfat</li> <li>▪ <u>Operation</u></li> <li>▪ <u>postoperativ</u>: 2 Zyklen Cisplatin ± Natriumthiosulfat</li> </ul> Beobachtung <sup>f</sup> : endpunktspezifisch, bis zu 5 Jahre nach Studieneinschluss <sup>g</sup>	52 Studienzentren in: Australien, Belgien, Dänemark, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Japan, Neuseeland, Schweiz, Spanien, USA  12/2007–02/2018 <sup>h</sup>	primär: Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1) sekundär: Gesamtüberleben, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin<sup>a</sup> vs. Cisplatin<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<p>a. Cisplatin wird als Teil der Studienmedikation in der Studie SIOPEL 6 beschrieben. Im Sinne der Fragestellung ist Cisplatin jedoch nicht Teil der Intervention bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Standardrisiko Hepatoblastom definiert nach 2005 PRETEXT revised staging system [20]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ PRETEXT I, II oder III</li> <li>▫ Serum-AFP &gt; 100 ng/ml</li> <li>▫ keine zusätzlichen PRETEXT Kriterien (extrahepatische abdominale Erkrankung (E1, E1a, E2, E2a), intraperitoneale Blutung oder Tumorruptur (H1), Fernmetastasen, unabhängig von der Lokalisation (M1), Lymphknotenmetastasen (N1, N2), Befall der Hauptfortader (P2, P2a), Befall der Vena cava inferior und / oder der Lebervenen (V3, V3a))</li> </ul> <p>d. Davon haben 4 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 1 Patientin oder Patient im Vergleichsarm keine Therapie begonnen.</p> <p>e. Bei Verzögerung des Operationstermins konnten bis zu 2 weitere Zyklen vor der Operation ergänzt werden (Tag 57 und 71).</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 12 beschrieben.</p> <p>g. Eine Nachbeobachtung war bis zu 5 Jahre nach Studieneinschluss geplant. Nach Ablauf der 5 Jahre, wurden Nachsorgeuntersuchungen wie klinisch indiziert und gemäß den jeweiligen nationalen Richtlinien durchgeführt.</p> <p>h. finale Analyse zu Studienende; geplant, sobald für 102 Patientinnen und Patienten Audiometrie-Ergebnisse für den primären Endpunkt Hörverlust vorlagen, oder spätestens 3 Jahre nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient eingeschlossen wurde. Die letzte Patientin bzw. der letzte Patient hat die Behandlung am 14.04.2015 und das Follow-up am 28.02.2018 abgeschlossen.</p> <p>AFP: Alpha-Fetoprotein; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PRETEXT: Pre-treatment Tumor Extension; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin<sup>a</sup> vs. Cisplatin<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
SIOPEL 6	<p><u>präoperativ 4 Zyklen<sup>b</sup></u>: jeweils an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus (i. v.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin (Infusion über 6 Stunden) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &gt; 10 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> KOF</li> <li>▫ ≥ 5 kg und ≤ 10 kg: 2,7 mg/kg KG</li> <li>▫ &lt; 5 kg: 1,8 mg/kg KG</li> </ul> </li> <li>▪ Natriumthiosulfat<sup>c</sup> (15-minütige Infusion, 6 Stunden nach Ende der Cisplatin-Infusion) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &gt; 10 kg: 12,8 g/m<sup>2</sup> KOF</li> <li>▫ ≥ 5 kg und ≤ 10 kg: 9,6 g/m<sup>2</sup> KOF</li> <li>▫ &lt; 5 kg: 6,4 g/m<sup>2</sup> KOF</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Operation</u></p> <p><u>postoperativ 2 Zyklen</u>: jeweils an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus, spätestens innerhalb von 21 Tagen nach der Operation (i. v.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin (Infusion über 6 Stunden) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zur Dosierung siehe Angaben bei präoperativer Gabe oben</li> </ul> </li> <li>▪ Natriumthiosulfat (15-minütige Infusion, 6 Stunden nach Ende der Cisplatin-Infusion) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zur Dosierung siehe Angaben bei präoperativer Gabe oben</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>präoperativ 4 Zyklen<sup>b</sup></u>: jeweils an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus (i. v.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin (Infusion über 6 Stunden) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &gt; 10 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> KOF</li> <li>▫ ≥ 5 kg und ≤ 10 kg: 2,7 mg/kg KG</li> <li>▫ &lt; 5 kg: 1,8 mg/kg KG</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Operation</u></p> <p><u>postoperativ 2 Zyklen</u>: jeweils an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus, spätestens innerhalb von 21 Tagen nach der Operation (i. v.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin (Infusion über 6 Stunden) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zur Dosierung siehe Angaben bei präoperativer Gabe oben</li> </ul> </li> </ul>
<p>Therapie- bzw. Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei Krankheitsprogression nach ≥ 2 Zyklen wurde die Therapie abgebrochen und eine Behandlung mit 2–4 Zyklen Cisplatin + Doxorubicin (ohne Natriumthiosulfat) empfohlen. Bei ausreichendem Ansprechen erfolgte die Operation gefolgt von 2 Zyklen Cisplatin + Doxorubicin.</li> <li>▪ Natriumthiosulfat: Abbruch der Therapie bei Toxizitäten CTCAE-Grad ≥ 3<sup>d</sup></li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche vorherige Chemotherapie</li> </ul>		
<p><b>Prämedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antiemetische Therapie (5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoragonist + Dexamethason ± weitere Antiemetika wie z. B. Chlorphenamin oder Metoclopramid)</li> </ul>		
<p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ototoxische Medikamente: z. B. Schleifendiuretika (z. B. Furosemid), Aminoglykoside, Vancomycin waren erlaubt, sollten jedoch vermieden werden</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin<sup>a</sup> vs. Cisplatin<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Cisplatin wird als Teil der Studienmedikation in der Studie SIOPEL 6 beschrieben. Im Sinne der Fragestellung ist Cisplatin jedoch nicht Teil der Intervention bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei Verzögerung des Operationstermins konnten bis zu 2 weitere Zyklen vor der Operation verabreicht werden.</p> <p>c. Die Dosierungsangaben sind in den Studienunterlagen für Natriumthiosulfat Pentahydrat angegeben. Die in der Tabelle genannten Angaben sind äquivalente Dosisangaben von wasserfreien Natriumthiosulfat entsprechend der Fachinformation (Umrechnungsfaktor 0,64).</p> <p>d. Abbruch der Studienmedikation bei Auftreten von Toxizitäten CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> (metabolische, vaskuläre, neurologische, renale oder andere Toxizitäten, welche als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend, eingestuft wurden)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 5-HT3: 5-Hydroxytryptamin; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

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  $\leq 18$  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. Das Standardrisiko-Hepatoblastom wurde in der Studie SIOPEL 6 anhand des Pre-treatment Tumor Extension (PRETEXT) revised staging system von 2005 [20] wie folgt definiert:

- PRETEXT I (1 Abschnitt der Leber betroffen, 3 zusammenhängende Abschnitte krankheitsfrei), II (1 oder 2 Abschnitte der Leber betroffen, 2 zusammenhängende Abschnitte krankheitsfrei) oder III (2 oder 3 Abschnitte der Leber betroffen, und keine 2 zusammenhängende Abschnitte krankheitsfrei)
- Serum- Alpha-Fetoprotein (AFP) > 100 ng/ml
- keine zusätzlichen PRETEXT Kriterien (extrahepatische abdominale Erkrankung [E1, E1a, E2, E2a], intraperitoneale Blutung oder Tumorrupturn [H1], Fernmetastasen, unabhängig von der Lokalisation [M1], Lymphknotenmetastasen [N1, N2], Befall der Hauptpfortader [P2, P2a], Befall der Vena cava inferior und / oder der Lebervenen [V3, V3a])

Zur Definition der Patientinnen und Patienten in Standardrisiko-Hepatoblastom und deren Behandlung in der Studie SIOPEL 6 siehe nachfolgenden Abschnitt.

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 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  $\geq 2$  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  $80 \text{ mg/m}^2$  KOF dosiert. Bei Kindern  $\leq 10 \text{ kg}$  Körpergewicht erfolgte eine Dosierung nach Körpergewicht. Im Mittel erhielten die Patientinnen und Patienten eine kumulative Cisplatinosis (inkl. der Gabe von Cisplatin + Doxorubicin) von  $364 \text{ mg/m}^2$  im Interventionsarm und  $363 \text{ mg/m}^2$  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 [7]. 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  $\geq 1$ ). 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**

Bei der Studie SIOPEL 6 handelt es sich um eine ältere Studie, die bereits im Jahr 2007 gestartet ist. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Standardrisiko-Hepatoblastom gemäß damals gültigen PRETEXT-Kriterien aus dem Jahr 2005 [20]. Diese Einteilung sah 2 Gruppen vor: Standardrisiko (Definition siehe oben) und Hochrisiko (PRETEXT IV oder AFP-Level <  $100 \text{ ng/ml}$  oder zusätzliche PRETEXT-Kriterien [Definition siehe oben]). Gemäß aktueller Kriterien der Children's Hepatic Tumors International Collaboration (CHIC), der auch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) angehört werden Patientinnen und Patienten mittlerweile in 4 Risikogruppen (sehr niedrig, niedrig, mittel, hoch) eingeteilt (siehe Tabelle 22 in I Anhang C) [21-23]. Die in der Studie SIOPEL 6 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fallen potenziell in die Risikogruppen sehr niedrig, niedrig und mittel. Je nach Risikogruppe unterscheiden sich die Behandlungen der Patientinnen und Patienten gemäß Interimsempfehlungen [21]. So wird beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem Risiko (Patientinnen und Patienten, deren



Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose operabel ist) eine Operation ohne präoperative Chemotherapie empfohlen [21]. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist bei gut differenzierten fetalen Tumorzellen (well differentiated fetal [WDF]-Typ) die Behandlung nach der Operation beendet. Eine postoperative Chemotherapie wird nur bei anderer Histologie (keine WDF-Histologie) empfohlen. Dagegen erhalten Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko (Patientinnen und Patienten, deren Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose [noch] nicht operabel ist) eine Behandlung entsprechend der Therapie in der Studie SIOPEL 6 mit prä- und postoperativer Cisplatin-Monotherapie. Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko werden dagegen mit einer prä- und postoperativen Kombinationstherapie aus wechselnden Cisplatin- und Carboplatin + Doxorubicin-Blöcken behandelt [21]. Insgesamt ist unklar wie sich die Patientinnen und Patienten der Studie SIOPEL 6 auf die Risikogruppen sehr niedriges, niedriges und mittleres Risiko aufteilen. Es ist davon auszugehen, dass einige Patientinnen und Patienten der Studie SIOPEL 6 in die Gruppe mit sehr niedrigem Risiko fallen und gemäß Interimsempfehlungen direkt eine Operation ohne präoperative Chemotherapie hätten erhalten sollen [21]. Inwiefern bei diesen Patientinnen und Patienten eine postoperative Chemotherapie notwendig war ist aufgrund fehlender Angaben zum WDF-Typ unklar. Darüber hinaus entfallen Patientinnen und Patienten der Studie SIOPEL 6 potenziell auch auf die Gruppe mit mittlerem Risiko, da gemäß Einschlusskriterien auch Patientinnen und Patienten mit anatomischen Risikofaktoren (bei Befall der Hauptpfortader [P1], oder Befall der Vena cava inferior und / oder der Lebervenen [V1, V2]) eingeschlossen werden konnten. Diese Patientinnen und Patienten würden gemäß aktuellen Interimsempfehlungen eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und Carboplatin/Doxorubicin erhalten [21].

Unbenommen davon besteht eine weitere Unsicherheit in der Studie SIOPEL 6, da für Patientinnen und Patienten gemäß Studienunterlagen keine Informationen zum anatomischen Risikofaktor extrahepatische abdominale Erkrankung (100 % fehlende Werte) sowie nur für 15 % der Patientinnen und Patienten Informationen zum Risikofaktor Beteiligung der Vena cava inferior und / oder der Lebervenen vorliegen (siehe Tabelle 9).

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Studie SIOPEL 6 vor dem Hintergrund des aktuellen Versorgungskontexts eingeschränkt, da Patientinnen und Patienten der Studie SIOPEL 6 nicht nach aktueller Risikostratifizierung 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 (WDF-Typ), die zur Therapieentscheidung für oder gegen eine postoperative Chemotherapie von Bedeutung sind. Darüber hinaus fehlen gemäß Studienunterlagen Angaben zu 2 anatomischen Risikofaktoren, welche für die Entscheidung zwischen einer

Cisplatin-Monotherapie (niedriges Risiko) und einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Carboplatin + Doxorubicin (mittleres Risiko) herangezogen werden [21]. 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. Dies wird im Folgenden erläutert:

In der Studie SIOPEL 6 wurden zur Erfassung von Hörschädigungen Audiogramme nach jedem zweiten Cisplatin-Zyklus und zum Ende der Behandlung durchgeführt. Nach dem Ende der Behandlung erfolgten jährliche Höruntersuchungen bis zur Messung bei einem Alter von 3,5 Jahren (primärer Endpunkt der Studie) (siehe Tabelle 8). Bei Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung bereits 3,5 Jahre alt waren, erfolgte die Audiometrie sechs bis zwölf Wochen nach der letzten Cisplatin-Dosis. Eine weitere Nachbeobachtung war, wenn klinisch indiziert und nach nationalen Richtlinien, möglich.

Gemäß Konsultationsfassung der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen sollte zur Beurteilung einer möglichen Ototoxizität bei Patientinnen und Patienten, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten, vor Start der Therapie und bei Auftreten subjektiver Beschwerden eine Audiometrie erfolgen [10]. Die S1-Leitlinie „Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“ empfiehlt ein präoperatives Ausgangs-Audiogramm und Audiogramm-Kontrollen innerhalb von 24 Stunden vor jedem neuen Cisplatin-Block [24]. Darüber hinaus sollten Hörtests alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren nach Ende der Chemotherapie und dann jährliche Kontrollen für mindestens 3 weitere Jahre erfolgen.

Insgesamt wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie SIOPEL 6 ausreichend engmaschig und gezielt zur Erkennung von Hörschäden untersucht, sodass das die

angewandten Untersuchungsintervalle als eine hinreichende Annäherung an eine sachgerechte Operationalisierung von beobachtendem Abwarten in Bezug auf die Erkennung von Hörschäden gewertet wird.

### **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 [25] 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 [25]. Bezüglich der Risikofaktoren für eine durch Cisplatin-Chemotherapie induzierte Ototoxizität (zu den Risikofaktoren siehe Abschnitt I 3.1) handelt es sich insbesondere durch das junge Erkrankungsalter und die einmalige Cisplatin-Dosis pro Zyklus, die nicht mehrtägig verteilt verabreicht wird, um Patientinnen und Patienten mit vergleichsweise hohem Risiko für eine durch Cisplatin induzierte Ototoxizität (siehe hierzu auch Abschnitt I 5.2 zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen).

### **Datenschnitt**

Die Studie SIOPEL 6 begann im Dezember 2007 und ist bereits abgeschlossen. Weder für die Analysen in der Publikation Brock et al [18] noch für die in Modul 4 A und den Studienunterlagen dargestellten Auswertungen liegen Angaben zum Anlass des Datenschnitts vor. Die finale Analyse für den primären Endpunkt Hörverlust war geplant, sobald für 102 Patientinnen und Patienten Audiometrie-Ergebnisse für den primären Endpunkt Hörverlust vorlagen, oder spätestens 3 Jahre nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient eingeschlossen wurde. Für den Endpunkt Gesamtüberleben war ein Follow-up bis 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten geplant (siehe nachfolgende Tabelle). Die letzte Patientin bzw. der letzte Patient hat die Behandlung am 14.04.2015 abgeschlossen. Das Follow-up wurde durch die letzte Patientin bzw. den letzten Patienten am 28.02.2018 abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt lag für das Gesamtüberleben eine mediane Beobachtungsdauer von 4,6 Jahren im Interventionsarm und 4,2 Jahren im Vergleichsarm vor (siehe Tabelle 10). Unabhängig davon, dass es keine Informationen zum Anlass des Datenschnitts gibt, ist davon auszugehen, dass es sich bei den vorliegenden Analysen um die finale Analyse nach 5-Jahren Follow-up handelt. Dies ist darin begründet, dass die tatsächlichen Beobachtungsdauern nahe an den geplanten Follow-up-Zeiten von 5 Jahren liegen.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:  
Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>SIOPEL 6</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten <sup>a</sup>
Morbidität	
Hörverlust (BROCK-Grad $\geq 1$ )	▪ bis 12 Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung oder bis zu einem Alter von mindestens 3,5 Jahren, je nachdem, was später eintrat <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung <sup>b</sup>
a. eine weitere Nachverfolgung war möglich, wenn klinisch indiziert und nach nationalen Richtlinien empfohlen	
b. SUEs, welche als mit den Studienabläufen im Zusammenhang stehend eingestuft wurden, wurden darüber hinaus bis zu 5 Jahre nachbeobachtet	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Die Beobachtungszeit für den Endpunkt Hörverlust ist systematisch verkürzt, da der Endpunkt nur bis 12 Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung oder bis zu einem Alter von mindestens 3,5 Jahren, je nachdem, was später eintrat, erhoben wurde. Auch die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen, mit Ausnahme der SUEs, die im Zusammenhang mit den Studienabläufen stehen, sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

### Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Natriumthiosulfat + Cisplatin	Cisplatin
Charakteristikum	N = 57	N = 52
Kategorie		
<b>SIOPEL-6</b>		
Alter [Monate]		
MW (SD)	19 (17)	18 (15)
Median [Min; Max]	13 [1; 99]	13 [3; 70]
Geschlecht [w / m], %		
	47 / 53	44 / 56
geografische Region, n (%)		
Europa	49 (86)	45 (87)
USA	1 (2)	1 (2)
Japan	2 (4)	3 (6)
andere	5 (9)	3 (6)
Abstammung, n (%)		
weiß	32 (56)	32 (62)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	2 (4)
asiatisch	6 (11)	7 (14)
andere	8 (14)	5 (10)
unbekannt	11 (19)	6 (12)
Körpergewicht [kg], MW (SD)		
	10,2 (3,8)	10,3 (3,3)
AFP bei Diagnose [ng/ml]		
MW (SD)	496 085 (888 294)	374 405 (565 679)
Median [Min; Max]	181 500 [273; 5 489 165]	79 252 [187; 2 632 585]
AFP-Kategorie, n (%)		
< 1000 ng/ml	4 (7)	4 (8)
1000 bis < 1 000 000 ng/ml	45 (79)	42 (81)
> 1 000 000 ng/ml	8 (14)	6 (12)
PRETEXT-Klassifikation <sup>a, b</sup> , n (%)		
I	11 (19)	0 (0)
II	30 (53)	31 (60)
III	16 (28)	21 (40)
Fernmetastasen (M <sup>b</sup> ), n (%)		
ja	0 (0)	0 (0)
nein	55 (97)	52 (100)
unklar	2 (4)	0 (0)
Lymphknotenmetastasen (N <sup>b</sup> ), n (%)		
ja	0 (0)	0 (0)
nein	56 (98)	51 (98)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Natriumthiosulfat + Cisplatin</b>	<b>Cisplatin</b>
<b>Charakteristikum</b>	<b>N = 57</b>	<b>N = 52</b>
<b>Kategorie</b>		
unklar	1 (2)	1 (2)
Beteiligung der Vena cava inferior und / oder der Lebervenen (V <sup>b</sup> )		
fehlend	50 (88)	43 (83)
Informationen vorhanden <sup>c</sup>	7 (12) <sup>d</sup>	9 (17) <sup>d</sup>
Beteiligung der Pfortader (P <sup>b</sup> ), n (%)		
ja	5 (9)	8 (15)
nein	50 (88)	41 (79)
unklar	2 (4)	3 (6)
extrahepatische abdominale Erkrankung (E <sup>b</sup> ), n (%)		
fehlend	57 (100)	52 (100)
Tumorfokalität (F <sup>b</sup> ), n (%)		
F0 (solitärer Tumor)	53 (93)	45 (87)
F1 (≥ 2 Tumore <sup>e</sup> )	4 (7)	7 (14)
Tumorruptur oder intraperitoneale Blutung (H <sup>b</sup> ), n (%)		
ja	0 (0)	0 (0)
nein	55 (97)	51 (98)
unklar	2 (4)	1 (2)
Beteiligung des Caudatlappens (C <sup>b</sup> ), n (%)		
ja	4 (7)	5 (10)
nein	49 (86)	40 (77)
unklar	4 (7)	7 (14)
Therapieabbruch, n (%) <sup>f</sup>	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) <sup>g</sup>	2 (4)	6 (12)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Natriumthiosulfat + Cisplatin	Cisplatin
Charakteristikum	N = 57	N = 52
Kategorie		
a. PRETEXT-Klassifikation: I: 1 Abschnitt der Leber betroffen, 3 zusammenhängende Abschnitte krankheitsfrei; II: 1 oder 2 Abschnitte der Leber betroffen, 2 zusammenhängende Abschnitte krankheitsfrei; III: 2 oder 3 Abschnitte der Leber betroffen, und keine 2 zusammenhängende Abschnitte krankheitsfrei		
b. zusätzliche PRETEXT-Kriterien nach PRETEXT-Klassifikation von 2005 [20]		
c. darunter: Beteiligung, keine Beteiligung der Vena cava inferior und / oder der Lebervenen und unklar		
d. eigene Berechnung		
e. Unabhängig von der Größe des Knötchens oder der PRETEXT-Klassifizierung		
f. Es haben 7 % vs. 2 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Außerdem sind 0 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 2 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben.		
g. Der Abschluss der Studie wurde als Teilnahme an der audiometrischen Untersuchung nach der letzten Cisplatin-Behandlung oder ab einem Alter $\geq 3,5$ Jahre (je nachdem, was später eintrat) definiert. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben): Andere Gründe (2 % vs. 4 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 2 % vs. Kontrollarm: 8 %).		
AFP: Alpha-Fetoprotein; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; PRETEXT: Pre-treatment Tumor Extension; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika der Studie SIOPEL 6 sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren in beiden Armen im Median 13 Monate alt. Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend weiß (56 % vs. 62 %) und der Anteil Jungen und Mädchen weitestgehend ausgeglichen. Entsprechend der Einschlusskriterien lagen keine Fern- oder Lymphknotenmetastasen vor. Zu fehlenden Angaben bestimmter anatomischer Risikofaktoren (Beteiligung der Vena cava inferior und / oder der Lebervenen sowie extrahepatische abdominale Erkrankung) siehe Abschnitt I 3.2. Unterschiede, die vermutlich auf die kleinen Fallzahlen zurückzuführen sind, zeigen sich bei der PRETEXT-Klassifikation (19 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 0 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Hepatoblastom vom Typ PRETEXT I).

Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch liegen keine Daten vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch betrug im Interventionsarm 4 % und im Vergleichsarm 12 %. Häufigster Grund für den Studienabbruch war das Versterben der Patientinnen und Patienten.

## Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

Studie	Natriumthiosulfat + Cisplatin	Cisplatin
Dauer Studienphase	N <sup>a</sup> = 53	N <sup>a</sup> = 56
Endpunktkategorie / Endpunkt		
<b>SIOPEL 6</b>		
Gesamte Behandlungsdauer <sup>b, c</sup> [Tage]		
Median [Min; Max]	94,0 [63; 158]	94,5 [54; 181]
Mittelwert (SD)	97,7 (16,1)	97,5 (21,7)
Behandlungsdauer vor Operation <sup>b, d</sup> [Tage]		
Median [Min; Max]	44,0 [15; 88]	43,0 [14; 58]
Mittelwert (SD)	44,6 (7,6)	42,6 (7,0)
Beobachtungsdauer [Jahre]		
Gesamtüberleben <sup>e</sup>		
Median [Min; Max]	N <sup>f</sup> = 57 4,6 [1,2; 9,3]	N <sup>f</sup> = 52 4,2 [0,2; 8,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity (Hörverlust [BROCK-Grad ≥ 1])		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.</p> <p>b. von erster Dosis des ersten Zyklus bis zur letzten Dosis des letzten Zyklus oder bis zum Datum der Operation, wenn keine postoperative Chemotherapie gegeben wurde</p> <p>c. inklusive Cisplatin + Doxorubicin-Gabe bei Therapieabbruch wegen Krankheitsprogression</p> <p>d. von erster Dosis des ersten Zyklus bis zur letzten Dosis des letzten Zyklus vor Operation</p> <p>e. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.</p> <p>f. Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die mediane und mittlere gesamte Behandlungsdauer inkl. präoperativer Chemotherapie, Operation und postoperative Chemotherapie liegt in beiden Studienarmen bei knapp



100 Tagen (Median 94,0 vs. 94,5 Tage; Mittelwert 97,7 vs. 97,5 Tage). Die mediane und mittlere Behandlungsdauer vor Operation betrug in beiden Studienarmen etwas über 40 Tage.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben war im Interventionsarm geringfügig höher als im Vergleichsarm (4,6 vs. 4,2 Jahre). Für die weiteren Endpunkte liegen keine Daten zur Beobachtungsdauer vor. Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad  $\geq 1$ ) ergibt sich die Beobachtungsdauer aus der Endpunktdefinition (Hörverlust nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren [je nachdem, was später eintrat], siehe Abschnitt I 4.1). Bei einem medianen Alter von 13 Monaten zu Studienbeginn ist somit von einer medianen Beobachtungsdauer von ca. 29 Monaten auszugehen. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen war die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt (siehe Tabelle 8). Daher ist davon auszugehen, dass für diese Endpunkte die Beobachtungsdauern gegenüber derjenigen zum Gesamtüberleben verkürzt sind.

### **Antineoplastische Folgetherapien**

In der vorliegenden kurativen Therapiesituation spielen antineoplastische Folgetherapien nur in wenigen Fällen eine Rolle. Alle Patientinnen und Patienten der Studie SIOPEL wurden operiert oder transplantiert (partielle Hepatektomie: 93,0 % vs. 92,3 %, Lebertransplantation 7,0 % vs. 7,7 %). Die Patientinnen und Patienten erhielten im Anschluss an die Operation eine postoperative Chemotherapie, die den Behandlungsabschluss darstellt. Ein Rezidiv trat lediglich bei 5 [8,8 %] vs. 2 [3,8 %] der Patientinnen und Patienten auf.

Bei Krankheitsprogression nach  $\geq 2$  Zyklen wurde in der Studie SIOPEL 6 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. Gemäß Angaben im Dossier (Prozentangaben jeweils bezogen auf Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ausgewertet nach der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation [N = 53 vs. N = 56]) erhielten 4 (7,5 %) vs. 5 (8,9 %) Patientinnen und Patienten Doxorubicin, 3 (5,7 %) vs. 5 (8,9 %) Patientinnen und Patienten Carboplatin und 1 Patientin oder Patient im Interventionsarm (1,9 %) Irinotecan.

### **Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SIOPEL 6	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SIOPEL 6 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in seinem Dossier, dass von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SIOPEL 6 auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann, ohne dies näher zu begründen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie SIOPEL 6 siehe auch Abschnitt I 3.2.

## **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
  - Hörverlust (BROCK-Grad  $\geq 1$ ), erhoben mittels Reintonaudiometrie, beurteilt anhand der BROCK-Skala
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Erbrechen (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
  - Übelkeit (PT, UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Hörverlust (BROCK-Grad $\geq 1$ )	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Erbrechen (PT, UEs)	Übelkeit (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs <sup>b</sup>
SIOPEL 6	ja	nein <sup>c</sup>	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Hypokaliämie (PT, schwere UEs), Hypophosphatämie (PT, schwere UEs)</p> <p>c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext</p> <p>d. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

### Messung des Hörverlusts anhand der BROCK-Skala

Der Hörverlust wurde in der Studie SIOPEL 6 über die BROCK-Skala definiert. Die BROCK-Skala ist eine 1991 konzipierte Skala zur Messung von Cisplatin induzierten Hörschäden bei Kindern [26]. Während andere Skalen Veränderungen zwischen 2 Zeitpunkten messen, wurde die BROCK-Skala vor allem für jüngere Kinder entwickelt, bei denen Baseline-Messungen aufgrund des jungen Alters oft keine reliablen Hörmessungen liefern. Die BROCK-Skala misst den Hörverlust anhand absoluter Werte zu einem bestimmten Zeitpunkt, wenn die Kinder alt genug sind, um mittels Reintonaudiometrie das Hörvermögen zu bestimmen [26].

Da der Hörverlust unter Cisplatin zunächst die höheren Frequenzen betrifft und bei Fortschreiten des Hörverlustes dann auch niedrigere Frequenzen betroffen sind, wird anhand der BROCK-Skala das Hörvermögen bei unterschiedlichen Frequenzen beginnend bei 8000 Hz und nachfolgend bei 4000, 2000 und 1000 Hz beurteilt. Als Schwelle für den jeweiligen Hörverlust wird eine Grenze von 40 dB angesetzt. Daraus leiten sich die folgenden Schweregrade des Hörverlusts der BROCK-Skala ab:

- Grad 0 (minimal): < 40 dB bei allen Frequenzen
- Grad 1 (mild):  $\geq 40$  dB nur bei 8000 Hz
- Grad 2 (moderat):  $\geq 40$  dB bei 4000 Hz und darüber

- Grad 3 (fortgeschritten):  $\geq 40$  dB bei 2000 Hz und darüber
- Grad 4 (schwer):  $\geq 40$  dB bei 1000 Hz und darüber

Für die Bestimmung des Hörverlusts wird das Bessere der beiden vermessenen Ohren verwendet [26]. Der Schweregrad der BROCK-Skala geht einher mit der zu erwartenden Beeinträchtigung im Alltag. Dabei ist anzumerken, dass bereits ein BROCK-Grad 0 nicht gleichbedeutend mit einem normalen Hörvermögen ist. Kinder mit einem Hörverlust vom Grad 1 benötigen einen bevorzugten Sitzplatz im Klassenzimmer und ein Monitoring [8]. Kinder mit einem Hörverlust vom Grad 2 haben voraussichtlich Schwierigkeiten, hochfrequente konsonante Sprachlaute zu hören. Außerdem haben sie Schwierigkeiten, Sprache bei (Umgebungs-)Lärm oder aus der Ferne zu verstehen, und benötigen möglicherweise Hörhilfen, insbesondere in den ersten Jahren des Spracherwerbs. Kinder mit Hörverlust vom Grad 3 und 4 benötigen Hörhilfen für die Sprachentwicklung und die Kommunikation [8,26].

In der Studie SIOPEL 6 wurde der Hörverlust 6 bis 12 Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat) bestimmt. Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass erst ab ca. diesem Alter reliable Messungen über eine Reintonaudiometrie möglich sind [26]. Durch die Definition des Endpunkts wird bei der Mehrheit der Kinder ein adäquates Follow-up zur Erkennung von Hörschäden gewährleistet. Die Kinder hatten bei Studienbeginn ein medianes Alter von 13 Monaten, sodass die Mehrheit der Kinder mindestens 2 Jahre (bis zu einem Alter von 3,5 Jahren) nachbeobachtet wurde.

Insgesamt ist die BROCK-Skala eine valide Skala zur Messung des Hörverlustes bei Kindern unter einer Cisplatintherapie. Die Definition des Hörverlustes ab einem BROCK-Grad 1 ( $\geq 40$  dB nur bei 8000 Hz) wird als patientenrelevant erachtet, da gerade in der Phase der Sprachentwicklung auch geringgradige Hörverluste von Relevanz sind. Der Normalbereich des Hörens liegt bei Kindern unterhalb von 20 dB [27]. Kritisch anzumerken ist, dass in der Studie SIOPEL 6 ein normales Hörvermögen kein Einschlusskriterium war und in den Studienunterlagen trotz geplanter Erhebung keine Informationen zum Hörvermögen zu Studienbeginn vorliegen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die in die Studie SIOPEL 6 eingeschlossenen jungen Kinder zu Studienbeginn ein normales Hörvermögen hatten und die BROCK-Skala entsprechend adäquat Hörverluste messen kann. Darüber hinaus waren gemäß Studienunterlagen 2 weitere Instrumente zur Beurteilung des Hörverlustes geplant, für die jedoch weder im Dossier des pU (inklusive Modul 5) noch in den Zulassungsunterlagen Ergebnisse vorliegen. Gemäß Studienprotokoll war die Beurteilung des Hörverlustes gemäß ASHA-Kriterien geplant, insofern Messungen zu Studienbeginn vorlagen, da diese Skala Veränderungen des Hörens im Vergleich zu Studienbeginn bestimmt. Darüber hinaus wurde im statistischen Analyseplan von 2017 aufgrund der Weiterentwicklung von Instrumenten zur Beurteilung von Hörschäden die Auswertung anhand einer neueren Skala, der International

Society of Pediatric Oncology (SIOP) BOSTON-Skala [28], die bereits ab 20 dB und somit sensitiver Hörverluste ermittelt, aufgenommen. Insgesamt sprechen die fehlenden Daten jedoch nicht gegen die Verwertbarkeit der primären Analyse mittels BROCK-Skala. Für die Nutzenbewertung wird der Hörverlust ermittelt anhand der BROCK-Skala mit einem BROCK-Grad  $\geq 1$  herangezogen.

### ***Umgang mit fehlenden Werten***

Gemäß statistischem Analyseplan Version 1.0 (vom 04.06.2017) war für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad  $\geq 1$ ) als primäre Analyse zunächst eine Auswertung präspezifiziert, welche ausschließlich Patientinnen und Patienten mit auswertbaren audiometrischen Erhebungen umfasst (modified Intention to treat [mITT]-Population des pU, N = 55 vs. N = 46 Patientinnen und Patienten). Zusätzlich zur primären Analyse waren verschiedene Sensitivitätsanalysen vorgesehen um den Effekt fehlender Werte zu untersuchen. Nach Rückmeldung der Food and Drug Administration (FDA) im Zulassungsprozess wurde die primäre Analyse dahingehend im statistischen Analyseplan Version 1.1 (vom 12.07.2017) präspezifiziert, dass die Auswertungspopulation auch die Patientinnen und Patienten umfasst, für die keine auswertbaren audiometrischen Erhebungen vorliegen (Intention to treat [ITT]-Population des pU, N = 57 vs. N = 52 Patientinnen und Patienten). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bezogen auf die ITT-Population des pU lag bei n = 2 [3,5 %] vs. n = 6 [11,5 %] Patientinnen und Patienten. Welche Ersetzungsstrategie für die primäre Analyse verwendet werden sollte wurde nicht präspezifiziert. In seinen Sensitivitätsanalysen hat der pU für die ITT-Population 2 Analysen präspezifiziert, die Imputation der fehlende Werte als Hörverlust-Responder und die Imputation als Hörverlust-Non-Responder. Der pU hat die geplante Hörverlust-Responder-Imputation final als primäre Analyse verwendet. In der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass das Ergebnis für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad  $\geq 1$ ) bei Vorliegen von auswertbaren audiometrischen Erhebungen für alle Patientinnen und Patienten zwischen den beiden Analysen (Imputation als Hörverlust-Responder bzw. Hörverlust-Non-Responder) gelegen hätte. Im Folgenden werden daher beide Analysen dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

### **Scheitern des kurativen Therapieansatzes**

Für die in die Studie SIOPEL 6 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Hepatoblastom ist eine kurative Therapie über eine vollständige Tumorentfernung (Resektion) grundsätzlich möglich und das Ziel der Behandlung. Wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben, birgt Natriumthiosulfat aufgrund seiner Interaktion mit Cisplatin neben der Prävention von Cisplatin-induzierten Hörschäden die Gefahr einer möglichen Reduktion der Effektivität des Cisplatins und somit einer tumorprotektiven Wirkung. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine spätere Kuration zwar weiterhin möglich, jedoch

deutlich weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. In der Studie SIOPEL 6 wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise sollen für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet werden, die im Rahmen des sekundären Endpunkts der Studie SIOPEL 6, dem kombinierten Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS), erfasst wurden.

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

- Progression
- Rezidiv
- Sekundärmalignom
- Tod

In der vorliegenden Operationalisierung bildet die Teilkomponente Progression des EFS das Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht zwangsläufig ab. In der Studie traten 11 versus 11 EFS-Ereignisse auf. Angaben zu den für den Endpunkt qualifizierenden Ereignissen mit entsprechender Aufteilung der Teilkomponenten liegen nicht vor. Jeweils 5 Patientinnen und Patienten hatten in beiden Studienarmen eine Progression im Rahmen der präoperativen Chemotherapie. Für diese Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression wurde eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit Doxorubicin empfohlen und bei ausreichendem Ansprechen erfolgte die Operation mit einer postoperativen Kombinationstherapie. Nach Progress war somit weiterhin eine kurative Behandlung mittels Operation möglich. Dies zeigt sich auch darin, dass alle Patientinnen und Patienten eine Operation mit kurativer Absicht erhalten haben (partielle Hepatektomie: 93,0 % vs. 92,3 %, Lebertransplantation 7,0 % vs. 7,7 %). Der Anteil an präoperativen Progressionsereignissen bezogen auf die EFS Ereignissen beträgt in beiden Studienarmen 45,5 % (5 von 11), wobei unklar ist, ob alle Progressionsereignisse als qualifizierende Ereignisse in den Endpunkt EFS eingegangen sind. Insgesamt ist somit nicht sichergestellt, dass der Endpunkt EFS das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbildet. Davon unbenommen zeigen sich in der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Progression vor Operation (5 [8,8 %] versus 5 [9,6 %] Patientinnen und Patienten, p-Wert aus eigener Berechnung, unbedingter exakter Test [CSZ-Methode] = 0,921) bzw. Rezidive (5 [8,8 %] vs. 2 [3,8 %] Patientinnen und Patienten, p-Wert = 0,441). Trotz Fehlen einer geeigneten Operationalisierung für den Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes ist in der vorliegenden Datensituation (auch in Verbindung mit den Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben,

siehe Tabelle 14) insgesamt nicht von nachteiligen, tumorprotektiven Effekten von Natriumthiosulfat in der Studie SIOPEL 6 auszugehen.

## Endpunkte zu Nebenwirkungen

### **SUEs**

In der Studie SIOPEL 6 wurde ein UE als SUE definiert, wenn es eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- zum Tod führte,
- lebensbedrohlich war,
- einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden stationären Krankenhausaufenthalts erforderte,
- Progress der Erkrankung war,
- eine Überdosierung war,
- ein zweites primäres Malignom war,
- zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung oder Invalidität führte,
- eine kongenitale Anomalie / einen Geburtsfehler darstellte oder
- eine unerwartete Toxizität des Grades 3 oder 4 war

Erwartbare Toxizitäten vom Grad 3 oder 4 wurden (als Abgrenzung zu den unerwarteten Toxizitäten) nicht als SUE gewertet. Diese beinhalteten:

- vorübergehende Hypernatriämie im Natriumthiosulfat-Arm
- hämatologische Toxizität, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie mit Sondenernährung, Alopezie, Hypomagnesiämie und renale Toxizität in beiden Armen

Neben dem internationalen Protokoll gab es in der Studie SIOPEL 6 ein eigenständiges Protokoll für Patientinnen und Patienten in Großbritannien (36 % der gesamten Studienpopulation [19]) mit leicht abweichender Definition der erwartbaren UEs, die nicht als SUE gewertet werden sollten.

Zusammenfassend liegen für SUEs aufgrund von Unter- und Übererfassung sowie zwischen den Studienarmen unterschiedlicher Erfassung in der Studie SIOPEL 6 keine geeigneten Daten vor. Zum einen wurden UEs als SUE erfasst, die potenziell gar keine SUEs gemäß gängiger SUE-Definition sind (unerwartete UEs vom Grad 3 und 4). Zum anderen wurden erwartbare UEs definiert, die per se nicht als SUE dokumentiert werden sollten, obwohl sie potenziell ein SUE gemäß gängiger SUE-Definition sein könnten (beispielsweise erwartbare Toxizitäten, die mit einer Hospitalisierung einhergehen, gemäß britischem Protokoll). Darüber hinaus wurde das



UE vorübergehende Hypernatriämie (Grad 3 oder 4) nur im Vergleichsarm nicht aber im Interventionsarm als SUE erfasst.

### Abbruch wegen UEs

In der Studie SIOPEL 6 wurden Abbrüche wegen UEs nur für SUEs dokumentiert. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen somit keine geeigneten Daten vor. Insgesamt wurde in der Studie SIOPEL 6 nur 1 Abbruch (wegen Überempfindlichkeit [PT]) im Interventionsarm dokumentiert. Darüber hinaus ist unklar, ob Abbrüche wegen UEs nur den Abbruch von Natriumthiosulfat umfassen und somit nur im Interventionsarm dokumentiert wurden.

## I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Hörverlust (BROCK-Grad $\geq 1$ )	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Erbrechen (PT, UEs)	Übelkeit (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs <sup>b</sup>
SIOPEL 6	N	N	L <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	L <sup>e</sup>	L <sup>c</sup>	N	L <sup>c</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	N

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Hypokaliämie (PT, schwere UEs), Hypophosphatämie (PT, schwere UEs)  
c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
d. potenziell relevanter Unterschied im Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen (3,5 % im Interventionsarm vs. 11,5 % im Vergleichsarm).  
e. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.  
f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hörverlust (Brock-Grad  $\geq 1$ ) 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 (siehe Abschnitt I 4.1). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

### I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Natriumthiosulfat + Cisplatin mit Cisplatin 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 zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang D dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs und schweren UEs sind in I Anhang E dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Natriumthiosulfat + Cisplatin		Cisplatin		Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SIOPEL 6</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	57	n. e. 2 (3,5)	52	n. e. 4 (7,7)	0,44 [0,08; 2,41]; 0,332 <sup>b</sup>
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; nicht stratifiziert  b. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und Studienbericht; dargestellt ist der p-Wert aus dem Studienbericht</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Natriumthiosulfat + Cisplatin		Cisplatin		Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SIOPEL 6</b>					
<b>Morbidität</b>					
Hörverlust (BROCK-Grad ≥ 1)					
Responder- Imputation <sup>c</sup>	57	20 (35,1)	52	35 (67,3)	0,52 [0,36; 0,76]; < 0,001 <sup>d</sup>
Non-Responder- Imputation <sup>e</sup>	57	18 (31,6)	52	29 (55,8)	0,60 [0,39; 0,93]; 0,020
Scheitern des kurativen Therapieansatzes			keine geeigneten Daten <sup>f</sup>		
<b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	53	51 (96,2)	56	49 (87,5)	–
SUEs			keine geeigneten Daten <sup>f</sup>		
schwere UEs <sup>g</sup>	53	35 (66,0)	56	34 (60,7)	1,09 [0,82; 1,45]; 0,564
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten <sup>f</sup>		
Erbrechen (PTs, UEs)	53	45 (84,9)	56	30 (53,6)	1,58 [1,21; 2,07]; < 0,001
Übelkeit (PT, UEs)	53	21 (39,6)	56	17 (30,4)	1,31 [0,78; 2,19]; 0,310
Hypokaliämie (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	53	5 (9,4)	56	0 (0,0)	– <sup>h</sup> ; 0,021 <sup>i</sup>
Hypophosphatämie (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	53	5 (9,4)	56	0 (0,0)	– <sup>h</sup> ; 0,021 <sup>i</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Natriumthiosulfat + Cisplatin		Cisplatin		Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Endpunkt Hörverlust: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.</p> <p>b. Endpunkt Hörverlust: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Ländergruppen (Kategorisierung unklar), Alter (&lt; 15 vs. &gt; 15 Monate) und PRETEXT-Klassifikation (I und II vs. III); Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: KI: Methode nach Wald; p-Wert: Pearsons Chi<sup>2</sup>-Test, unstratifiziert</p> <p>c. Patientinnen und Patienten ohne Hördaten (n = 2 [3,5 %] vs. n = 6 [11,5 %]) wurden als Hörverlust-Responder betrachtet</p> <p>d. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und Studienbericht; dargestellt sind die Angaben aus dem Studienbericht</p> <p>e. Patientinnen und Patienten ohne Hördaten (n = 2 [3,5 %] vs. n = 6 [11,5 %]) wurden als Hörverlust-Non-Responder betrachtet</p> <p>f. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>h. keine Darstellung von RR und KI, da nicht informativ</p> <p>i. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [29])</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PRETEXT: Pre-treatment Tumor Extension; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Wie in Abschnitt I 3.3 beschrieben können für alle Endpunkte auf Basis der Ergebnisse der Studie SIOPEL 6 maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## 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 (siehe Abschnitt I 4.1). 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 $\geq 1$ )***

Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad  $\geq 1$ ), beurteilt anhand der BROCK-Skala, zeigt sich für beide dargestellten Analysen (Ersetzung fehlender Werte als Hörverlust-Responder bzw. -Non-Responder) jeweils 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 (siehe Abschnitt I 4.1). 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.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 15 Monate vs. > 15 Monate)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- PRETEXT-Klassifikation (I und II vs. III)

Subgruppenanalysen waren in der Studie SIOPEL 6 nicht präspezifiziert. Die Subgruppenmerkmale Alter und PRETEXT-Klassifikation waren jedoch als Stratifizierungsfaktoren a priori definiert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich keine Effektmodifikationen für die betrachteten Subgruppenmerkmale.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [30].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

#### Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad $\geq 1$ )

Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad  $\geq 1$ ) geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt / diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Der pU legt keine Informationen zur Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Hörverlust nach BROCK-Schwergraden vor. Die nachfolgende Tabelle 16 zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit jeweiligem Schweregrad bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit Hörverlust in der Studie SIOPEL 6 entnommen aus der Publikation Brock et al. [18].

Tabelle 16: Hörverlust nach BROCK-Grad – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

BROCK-Grad	Natriumthiosulfat + Cisplatin N <sup>a</sup> = 55	Cisplatin N <sup>a</sup> = 46
<b>SIOPEL 6</b>		
Grad 0 (minimal)	37	17
Grad 1 (mild)	10 (55,6 <sup>b</sup> )	12 (41,4 <sup>b</sup> )
Grad 2 (moderat)	6 (33,3 <sup>b</sup> )	11 (37,9 <sup>b</sup> )
Grad 3 (fortgeschritten)	1 (5,6 <sup>b</sup> )	5 (17,2 <sup>b</sup> )
Grad 4 (schwer)	1 (5,6 <sup>b</sup> )	1 (3,4 <sup>b</sup> )
Hörverlust-Responder (BROCK-Grad $\geq 1$ )	18	29
a. Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die Informationen zum Hörverlust vorliegen		
b. bezogen auf die Hörverlust-Responder (BROCK-Grad $\geq 1$ ) je Behandlungsgruppe		
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU legt auch keine Informationen dazu vor, ab welchem Grad der Hörschädigung nach BROCK von einem schweren oder schwerwiegenden Ereignis der Hörschädigung auszugehen ist. Kinder mit einem Hörverlust vom Grad 2 ( $\geq 40$  dB bei 4000 Hz und darüber) haben voraussichtlich Schwierigkeiten, hochfrequente konsonante Sprachlaute zu hören. Außerdem haben sie Schwierigkeiten, Sprache bei (Umgebungs-)Lärm oder aus der Ferne zu verstehen, und benötigen möglicherweise Hörhilfen, insbesondere in den ersten Jahren des Spracherwerbs. Kinder mit Hörverlust vom Grad 3 und 4 ( $\geq 40$  dB bei 2000 Hz und darüber bzw.  $\geq 40$  dB bei 1000 Hz und darüber) benötigen Hörhilfen für die Sprachentwicklung und die Kommunikation [8,26]. Für eine Abschätzung ob der Endpunkt der Endpunktkategorie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet wird, wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Grad 2 bis 4 bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit Hörverlust berechnet. Dieser lag bei 44,4 % (8 Patientinnen und Patienten) im Interventions- und bei 58,6 % (17 Patientinnen und Patienten) im Vergleichsarm.

In der vorliegenden Situation wird der Endpunkt Hörverlust der Endpunktkategorie schwer / schwerwiegend zugeordnet. Dies ist darin begründet, dass es sich bei den Kindern mit einer potenziell kurativen Therapiesituation in der Indikation Hepatoblastom um sehr junge Kinder handelt, die sich in der Sprachentwicklung befinden und bei denen auch bereits irreversible Hörverluste von moderatem Ausmaß von besonderer Bedeutung für die Sprachentwicklung und sozialen Teilhabe sind [27].



Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Natriumthiosulfat vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,08; 2,41]; p = 0,332	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Hörverlust (BROCK-Grad $\geq 1$ )	<u>Responder-Imputation:</u> 35,1 % vs. 67,3 % RR: 0,52 [0,36; 0,76]; p < 0,001 <u>Non-Responder-Imputation:</u> 31,6 % vs. 55,8 % RR: 0,60 [0,39; 0,93]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 $\leq$ KI <sub>o</sub> < 0,90 bzw. 0,90 $\leq$ KI <sub>o</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich <sup>c</sup>
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	66,0 % vs. 60,7 % RR: 1,09 [0,82; 1,45]; P = 0,564	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erbrechen (UEs)	84,9 % vs. 53,6% RR: 1,58 [1,21; 2,07]; RR: 0,63 [0,48; 0,83] <sup>e</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 $\leq$ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Natriumthiosulfat vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Übelkeit (UEs)	39,6 % vs. 30,4 % RR: 1,31 [0,78; 2,19]; p = 0,310	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hypokaliämie (schwere UEs)	9,4 % vs. 0 % RR: - <sup>f</sup> p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering <sup>g</sup>
Hypophosphatämie (schwere UEs)	9,4 % vs. 0 % RR: - <sup>f</sup> p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering <sup>g</sup>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. je nach Ersetzungsstrategie für fehlende Hörtestwerte unterschiedliches Ausmaß; Ersetzung fehlender Werte als Hörverlust-Responder: Ausmaß beträchtlich; Ersetzung fehlender Werte als Hörverlust-Non-Responder: Ausmaß gering</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. keine Darstellung von RR und KI, da nicht informativ</p> <p>g. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich; es wird vom geringstmöglichen Ausmaß ausgegangen, d. h. das Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Natriumthiosulfat vs. beobachtendes Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
-	-
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hörverlust (BROCK-Grad <math>\geq 1</math>): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich</li> </ul>	-
-	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypokaliämie (schwere UEs), Hypophosphatämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erbrechen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>
Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor	
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

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 Cisplatinosis pro Zyklus, die nicht über mehrere Tage verteilt verabreicht wird, um Patientinnen und Patienten mit vergleichsweise hohem Risiko für eine durch Cisplatin induzierte Ototoxizität (vgl. I 3.1 und I 3.3).

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 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Natriumthiosulfat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Natriumthiosulfat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten im gesamten Anwendungsgebiet auf Basis der Studien SIOPEL 6 und ACCL0431 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Freyer DR, Chen L, Krailo MD et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 63-74. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30625-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30625-8).
3. Fennec Pharmaceuticals. A randomized phase 3 study of sodium thiosulfate (IND #72877, NSC #45624) for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children; study ACCL0431; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
4. Children's Oncology Group. Sodium Thiosulfate in Preventing Hearing Loss in Young Patients Receiving Cisplatin for Newly Diagnosed Germ Cell Tumor, Hepatoblastoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, or Other Malignancy [online]. 2023 [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00716976>.
5. Norgine. Statistische Zusatzanalysen der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 gemäß den Vorgaben des G-BA; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.
6. Knight KR, Chen L, Freyer D et al. Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2017; 35(4): 440-445. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2319>.
7. Norgine. Pedmarqsi 80 mg/ml Infusionslösung [online]. [Zugriff: 13.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. European Medicines Agency. Pedmarqsi; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pedmarqsi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pedmarqsi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
9. Orgel E, Villaluna D, Krailo MD et al. Sodium thiosulfate for prevention of cisplatin-induced hearing loss: updated survival from ACCL0431. *Lancet Oncol* 2022; 23(5): 570-572. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00155-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00155-3).
10. Leitlinienprogramm Onkologie. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Supportive\\_Therapie\\_Langversion\\_2.01\\_Konsultationsfassung.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Supportive_Therapie_Langversion_2.01_Konsultationsfassung.pdf).

11. Jordan B, Margulies A, Cardoso F et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1306-1319. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003>.
12. Yiallourous M. Neuroblastom [online]. 2022 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: [https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77083/e104562/Neuroblastom-Langinfo25032022\\_ger.pdf](https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77083/e104562/Neuroblastom-Langinfo25032022_ger.pdf).
13. Yiallourous M, Riabowol G. Osteosarkom – Kurzinformation [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: [https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77088/e63957/e74483/Osteosarkom-Kurzinfo29102024\\_ger.pdf](https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77088/e63957/e74483/Osteosarkom-Kurzinfo29102024_ger.pdf).
14. Diezi M, Pizer B, Murray M. Childhood Intracranial Germ Cell Tumours [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: <https://siope.eu/media/documents/escp-childhood-intracranial-germ-cell-tumours.pdf>.
15. Fennec Pharmaceuticals. 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; study SIOPEL 6; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
16. University of Birmingham. Cisplatin With or Without Sodium Thiosulfate in Treating Young Patients With Stage I, II, or III Childhood Liver Cancer (SIOPEL6) [online]. 2018 [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00652132>.
17. University of Birmingham. A multi-centre open label randomised phase III trial of the efficacy of sodium thiosulphate in reducing ototoxicity in patients receiving cisplatin chemotherapy for standard risk hepatoblastoma [online]. [Zugriff: 06.03.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-002402-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002402-21).
18. Brock PR, Maibach R, Childs M et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med* 2018; 378(25): 2376-2385. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801109>.
19. Food and Drug Administration. Pedmark; multi-discipline review [online]. 2022 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2023/212937Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/212937Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
20. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007; 37(2): 123-132. <https://doi.org/10.1007/s00247-006-0361-5>.

21. Yiallourous M. Behandlung von Patienten mit Hepatoblastom gemäß Interims-Empfehlungen [online]. 2024 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/weitere\\_solide\\_tumoren/lebertumoren/behandlung\\_nach\\_interims\\_empfehlung/index\\_ger.html](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/lebertumoren/behandlung_nach_interims_empfehlung/index_ger.html).
22. O'Neill AF, Meyers RL, Katzenstein HM et al. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Liver tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70(Suppl 6): e30576. <https://doi.org/10.1002/pbc.30576>.
23. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 122-131. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30598-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30598-8).
24. Schuster S, Hahn B, Beck JD. Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen [online]. 2021 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-003I\\_S1\\_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-003I_S1_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen_2021-05.pdf).
25. Yiallourous M. Hepatoblastom – Kurzinformation [online]. 2024 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: [https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77085/e63973/e260797/Hepatoblastom27052024\\_mitHeader\\_ger.pdf](https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77085/e63973/e260797/Hepatoblastom27052024_mitHeader_ger.pdf).
26. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC et al. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19(4): 295-300. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950190415>.
27. Brock P, Rajput K, Edwards L et al. Cisplatin Ototoxicity in Children. In: Wang T-C (Ed). *Hearing Loss - From Multidisciplinary Teamwork to Public Health*. London: IntechOpen; 2021. S. 51-75.
28. Brock PR, Knight KR, Freyer DR et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol* 2012; 30(19): 2408-2417. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.1110>.
29. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden; Version 7.0* [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

31. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol 2006; 24(18): 2932-2947.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.9591>.



## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Natriumthiosulfat**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(sodium thiosulfate OR thiosulfuric acid) AND (Ototoxicity OR hearing loss OR cisplatin) [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(sodium thiosulfate) OR (thiosulfuric acid)

##### **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

<b>Suchstrategie</b>
thiosulfate, thiosulfuric [Contain any of these terms]

## **I Anhang B Charakterisierung der Studie ACCL0431**

Tabelle 20: Charakterisierung der Studie ACCL0431 – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ACCL0431 <sup>b</sup>	RCT, offen, parallel	<p>Patientinnen und Patienten (≥ 1 bis ≤ 18 Jahren) mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ neu diagnostiziertem<sup>c</sup>, histologisch bestätigtem, Keimzelltumor, Hepatoblastom, Medulloblastom, Neuroblastom, Osteosarkom oder einem anderen Malignom</li> <li>▪ mit geplanter Cisplatin-Behandlung</li> <li>▪ Performance Status: ≥ 50<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Natriumthiosulfat + Cisplatin (N = 61)</li> <li>▪ Cisplatin (N = 64)</li> </ul>	<p>Screening: k. A.</p> <p>Behandlung: Behandlungsdauer abhängig von der individuellen Cisplatin-Therapie gemäß der krankheitsspezifischen Behandlungsprotokolle der Studienzentren</p> <p>Beobachtung: endpunktspezifisch, bis zu 10 Jahre ab Studieneinschluss</p>	<p>38 Studienzentren in Kanada und USA</p> <p>10/2008–k. A.<sup>e</sup></p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 31.03.2015<sup>f</sup></li> <li>▪ Datenschnitt Studienbericht<sup>g</sup></li> <li>▪ 31.12.2019<sup>h</sup></li> </ul>	<p>primär: Hörverlust (ASHA-Kriterien)</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, UEs</p>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten mussten zuerst in die Studie ACCL05C1 eingeschlossen gewesen sein. Die Studie ACCL05C1 ist eine parallel durchgeführte Beobachtungsstudie derselben Studiengruppe, welche Hörschäden einer Cisplatin-Therapie erfassen soll.</p> <p>c. neu diagnostiziert definiert als Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung oder derzeitige Krebsbehandlung für den Tumor gemäß Einschlusskriterium der Studie</p> <p>d. Performance Status für Patientinnen und Patienten &gt; 16 Jahren gemäß Karnofsky-Skala und ≤ 16 Jahren gemäß Lansky-Skala</p> <p>e. Gemäß Studienbericht vom 07.02.2019 wurde die letzte Patientin bzw. der letzte Patient am 24.02.2012 eingeschlossen und die letzte Patientin bzw. der letzte Patient hat die Studie am 21.08.2013 abgeschlossen. Für alle Patientinnen und Patienten erfolgte ein Follow-up des Tumorstatus über 10 Jahre.</p> <p>f. Datenschnitt der Publikation Freyer et al. [2]</p> <p>g. Der Studienberichts ist vom 07.02.2019. Der Datenschnitt des Studienberichts ist unklar, liegt nach Abgleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aber nach dem Datenschnitt vom 31.03.2015 in der Publikation Freyer et al. [2] und vor dem Datenschnitt in der Publikation Orgel et al. [9]</p> <p>h. Datenschnitt der Publikation Orgel et al. [9]</p> <p>ASHA: American Speech-Language-Hearing Association; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention in der Studie ACCL0431 – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ACCL0431	<p><u>Cisplatin</u> (i. v., Infusion über <math>\leq 6</math> Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gemäß krankheitsspezifischen Behandlungsprotokollen der Studienzentren, mit einer geplanten kumulativen Cisplatindosis von <math>\geq 200 \text{ mg/m}^2</math> KOF (Wenn mehrere Cisplatin-Infusionen geplant waren, mussten zwischen der Natriumthiosulfat-Gabe und der nächsten Cisplatin-Infusion mindestens 10 Stunden liegen)</li> </ul> <p><u>Natriumthiosulfat<sup>a</sup></u> (i. v., 15-minütige Infusion, 6 Stunden nach Ende jeder Cisplatin-Infusion):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>10,2 \text{ g/m}^2</math> oder <math>341 \text{ mg/kg KG}</math>, wenn Cisplatin pro kg KG gegeben wurde (bei sehr jungen Kindern oder geringer Körpergröße)</li> </ul>	<p><u>Cisplatin</u> (i. v., Infusion über <math>\leq 6</math> Stunden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gemäß krankheitsspezifischen Behandlungsprotokollen der Studienzentren, mit einer geplanten kumulativen Cisplatindosis von <math>\geq 200 \text{ mg/m}^2</math> KOF</li> </ul>
	<p>Dosisanpassungen:</p> <p><u>Natriumthiosulfat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hybernatriämie: Liegt die Serumnatriumkonzentration vor der Cisplatin-Gabe bei einem mehrtägigen Cisplatin-Dosierungsschema <math>&gt; 145 \text{ mmol/l}</math> wurde Natriumthiosulfat an diesem Tag ausgesetzt.</li> <li>allergische Reaktion: bei allergischer Reaktion Grad 2, die möglicherweise mit Natriumthiosulfat zusammenhing, wurde Natriumthiosulfat abgesetzt. Wenn eine allergische Reaktion Grad 1 auftrat, welche möglicherweise mit Natriumthiosulfat zusammenhing, wurde die Patientin oder der Patient vor den nachfolgenden Natriumthiosulfat-Behandlungen mit Diphenhydramin behandelt. Wenn sich die Symptome bei den nachfolgenden Behandlungen verschlimmerten, wurde Natriumthiosulfat abgesetzt.</li> </ul> <p><u>Cisplatin</u>: Dosisanpassungen waren bei Toxizitäten gemäß krankheitsspezifischer Behandlungsprotokolle erlaubt</p>	
	<p><b>Erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kraniale Bestrahlung vor der systemischen Chemotherapie, sofern bei Studieneinschluss ein normales Hörvermögen vorlag</li> <li>hämatopoetische Stammzelltransplantation <math>\geq 6</math> Monate vor Studieneinschluss</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teilnahme an anderer Studie der Children's Oncology Group für die krankheitsspezifische Behandlung</li> <li>platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin), andere vorherige Chemotherapien waren zulässig</li> </ul>	

Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention in der Studie ACCL0431 – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Prämedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antiemetische Therapie gemäß ASCO-Richtlinien [31] und klinischer Erfahrung</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ neben der Cisplatin-Gabe durfte eine vorherige Chemotherapie fortgeführt werden</li> <li>▪ hämatopoetische Stammzelltransplantation nach Induktionsphase mit Cisplatin möglich (z. B.: bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom)</li> <li>▪ supportive Behandlung: Antibiotika, Blutprodukte, Flüssigkeitszufuhr, Elektrolyte soweit notwendig und / oder gemäß der krankheitsspezifischen Behandlungsprotokolle der Studienzentren</li> <li>▪ Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Bumetanid, Etacrynsäure) und Aminoglykoside waren zwar erlaubt, sollten jedoch vermieden werden</li> </ul>	
<p>a. Die Dosierungsangaben sind in den Studienunterlagen für Natriumthiosulfat Pentahydrat angegeben. Die in der Tabelle genannten Angaben sind äquivalente Dosisangaben von wasserfreien Natriumthiosulfat entsprechend der Fachinformation (Umrechnungsfaktor 0,64).</p> <p>5-HT3: 5-Hydroxytryptamin; ASCO: American Society of Clinical Oncology; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

## I Anhang C Childhood Hepatic tumour International Consortium (CHIC)- Hepatoblastom Risikogruppen

Tabelle 22: Risikogruppen des Hepatoblastoms nach [21]

Risikogruppe	Hauptkriterien
sehr niedriges Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PRETEXT I-II</li> <li>▪ keine Fernmetastasen oder sonstigen anatomischen Risikofaktoren,</li> <li>▪ Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose operabel</li> <li>▪ bei PRETEXT II zusätzlich Alter unter 8 Jahre, AFP über 100 ng/ml</li> </ul>
niedriges Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PRETEXT I-III</li> <li>▪ keine Fernmetastasen oder sonstigen anatomischen Risikofaktoren</li> <li>▪ AFP über 100 ng/ml</li> <li>▪ Alter unter 8 Jahre</li> <li>▪ Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose (noch) nicht operabel</li> </ul>
mittleres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PRETEXT I-III</li> <li>▪ keine Fernmetastasen, aber Vorliegen anatomischer Risikofaktoren (P+, V+, E+, F+, R+, oder N+)</li> <li>▪ bei PRETEXT II zusätzlich Alter unter 8 Jahre und AFP über 100 ng/ml</li> <li>▪ bei PRETEXT III zusätzlich Alter unter 8 Jahre und AFP über 1000 ng/ml oder</li> <li>▪ PRETEXT IV, ohne Fernmetastasen, mit oder ohne anatomische Risikofaktoren, Alter unter 3 Jahre und AFP über 100 ng/ml</li> <li>▪ Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose nicht operabel</li> </ul>
hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PRETEXT I-IV mit Fernmetastasen oder</li> <li>▪ PRETEXT I ohne Fernmetastasen, aber mit zusätzlichen anatomischen Risikofaktoren (P+, V+, E+, F+, R+, oder N+) und Alter ab 8 Jahren oder</li> <li>▪ PRETEXT II und III ohne Fernmetastasen, aber Alter ab 8 Jahren oder AFP-Wert bis 100 ng/ml, oder</li> <li>▪ PRETEXT IV ohne Fernmetastasen, aber Alter ab 3 Jahren oder AFP-Wert bis 100 ng/ml</li> </ul>
<p>P: Thrombose in Pfortader oder deren Ummauerung durch Tumor; V: Thrombose in Lebervenen oder unterer Hohlvene oder Ummauerung derselben durch Tumor; E: Ausdehnung außerhalb der Leber; F: multifokale Tumorausdehnung; R: Tumorruptur; N: Befall von Lymphknoten; AFP: Alpha-Fetoprotein</p>	

## I Anhang D Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie SIOPEL 6

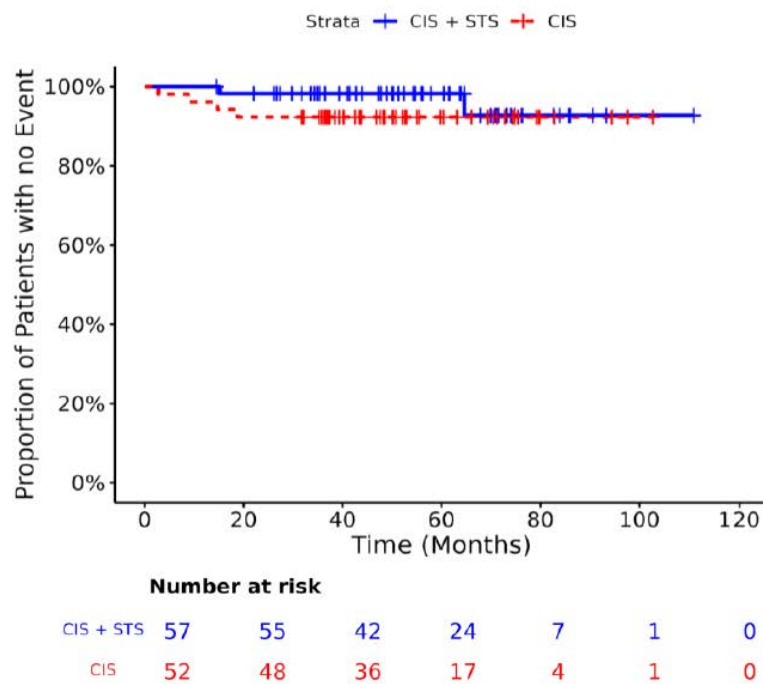


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie SIOPEL 6

## I Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für SUEs und Abbrüche wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1)



Tabelle 23: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Natriumthiosulfat + Cisplatin N = 53	Cisplatin N = 56
<b>SIOPEL 6</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	51 (96)	49 (88)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (43)	23 (41)
Infektion	22 (42)	22 (39)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (19)	12 (21)
Febrile Neutropenie	8 (15)	11 (20)
Erkrankungen des Immunsystems	7 (13)	6 (11)
Überempfindlichkeit	7 (13)	6 (11)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (57)	21 (38)
Hypermagnesiämie	6 (11)	3 (5)
Hypernatriämie	14 (26)	2 (4)
Hypokaliämie	8 (15)	1 (2)
Hypomagnesiämie	17 (32)	16 (29)
Hypophosphatämie	8 (15)	1 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	47 (89)	33 (59)
Diarrhö	5 (9)	6 (11)
Übelkeit	21 (40)	17 (30)
Erbrechen	45 (85)	30 (54)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (6)	6 (11)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (21)	10 (18)
Fieber	8 (15)	5 (9)
Untersuchungen	33 (62)	29 (52)
Akustische Stimulationstests	11 (21)	12 (21)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (11)	12 (21)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (17)	10 (18)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	4 (8)	7 (13)
Hämoglobin erniedrigt	18 (34)	16 (29)
Neutrophilenzahl erniedrigt	12 (23)	12 (21)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich:  
Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Cisplatin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Natriumthiosulfat + Cisplatin N = 53	Cisplatin N = 56
<b>SIOPEL 6</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	35 (66)	34 (61)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (26)	15 (27)
Infektion	14 (26)	15 (27)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (15)	10 (18)
Febrile Neutropenie	8 (15)	9 (16)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (25)	6 (11)
Hyperkaliämie	0 (0)	3 (5)
Hypermagnesiämie	5 (9)	2 (4)
Hypokaliämie	5 (9)	0 (0)
Hypophosphatämie	5 (9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (13)	8 (14)
Übelkeit	2 (4)	3 (5)
Erbrechen	4 (8)	2 (4)
Untersuchungen	20 (38)	19 (34)
Akustische Stimulationstests	3 (6)	5 (9)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (2)	5 (9)
Hämoglobin erniedrigt	10 (19)	9 (16)
Neutrophilenzahl erniedrigt	12 (23)	9 (16)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen.  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis;  N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der SmPC entnommen (25.07.2024).“*

### **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 (Tabelle 1-14). Eine Vorbehandlung mit Antiemetika wird empfohlen, um das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zu verringern.*

*Tabelle 1-14: Dossierungsempfehlung Pedmarqsi*

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

#### Besondere Patientengruppen

- *Natriumthiosulfat ist bei Frühgeborenen und Neugeborenen bis zu einem Alter von weniger als 1 Monat kontraindiziert.*
- *Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Aufgrund des Natriumgehalts von Natriumthiosulfat besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen*
- *Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.*

#### 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.*

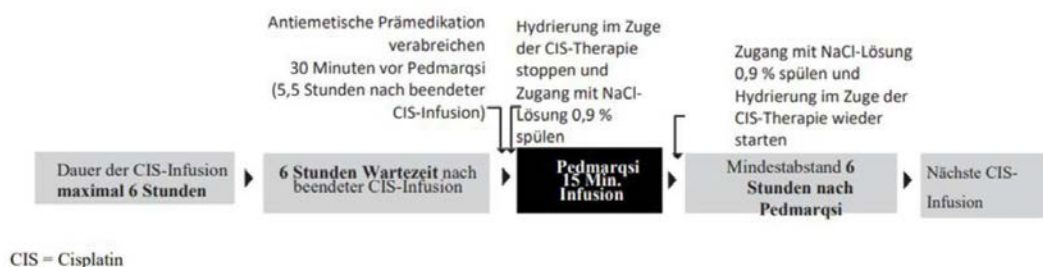
*Natriumthiosulfat darf nur nach Cisplatin-Infusionen mit einer Dauer von bis zu 6 Stunden angewendet werden. Natriumthiosulfat darf nicht angewendet werden, wenn*

- *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*



**Abbildung 1-1: Zeitlicher Verlauf der Intervention**

### Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff*
- *Neugeborene unter 1 Monat, aufgrund des Risikos von Hypernatriämie*

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*In klinischen Studien nach Verabreichung von Natriumthiosulfat wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gemeldet. Zu den Symptomen zählten Hautausschlag, Tachykardie, Schüttelfrost und Dyspnoe.*

*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*

*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. 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.*

*Es ist bekannt, dass Natriumthiosulfat im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden wird und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann das Nebenwirkungsrisiko von Natriumthiosulfat höher sein.*

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*Natriumthiosulfat sollte frühestens 6 Stunden nach Beendigung einer Cisplatin-Infusion verabreicht werden. 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.*

### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Es liegen keine oder nur eingeschränkte Daten aus der Verwendung von Natriumthiosulfat bei Schwangeren vor. Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Anwendung von Natriumthiosulfat während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.*

*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.*

*Zu den Auswirkungen von Natriumthiosulfat auf die Fertilität liegen keine klinischen Daten vor. 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. 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.*

*Natriumthiosulfat ist nur zur Verabreichung in Verbindung mit einer Cisplatin-Chemotherapie bestimmt, bei der das Stillen oder Füttern mit Muttermilch kontraindiziert ist. Cisplatin wird während der Schwangerschaft nicht angewendet, es sei denn, der Arzt hält das Risiko bei einer einzelnen Patientin für klinisch gerechtfertigt. Es ist bekannt, dass die Behandlung mit Cisplatin die Fertilität beeinträchtigt.*

### 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

*Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist Überempfindlichkeit, die mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  Fall pro 10 Patienten (11 %) beobachtet wurde.*

*Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  Fall pro 10 Patienten sind Erbrechen (44 %), Übelkeit (23 %), Hypernatriämie (19 %), Hypophosphatämie (18 %) und Hypokaliämie (21 %). Übelkeit und Erbrechen enden tendenziell kurz nach Beendigung der Natriumthiosulfat-Infusion. Die Natriumspiegel sinken 18 Stunden bzw. 24 Stunden nach der Verabreichung wieder auf die Ausgangswerte. Hypophosphatämie und Hypokaliämie treten nach einer Behandlung mit*

*Natriumthiosulfat sehr häufig auf. Elektrolythaushalt und Blutdruck sollten sorgfältig überwacht werden.*

### 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.*

### Risk Management Plan (RMP)

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

*Die weiteren Vorgaben sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) zu entnehmen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**



## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.13
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.14</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.19</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.13
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
KOF	Körperoberfläche
KPOH	Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die durch Cisplatin-Chemotherapie induzierte Ototoxizität bei Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Natriumthiosulfat [1]. Natriumthiosulfat ist angezeigt für die Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass bisher keine zugelassene Behandlung zur Verhinderung oder Umkehrung einer Cisplatin-induzierten Ototoxizität in der Europäischen Union existiert. Es bestehe ein hoher bislang ungedeckter, therapeutischer Bedarf an effektiven Maßnahmen zur Vorbeugung einer durch Cisplatin induzierten Ototoxizität – insbesondere für die Patientenpopulation mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Identifizierung relevanter solider Tumoren bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit Inzidenzrate > 0	Schritt 2: Inzidenzrate <sup>a</sup> (< 18 Jahre)	Schritt 3: lokalisierte, nicht metastasierte Tumoren	Schritt 4: Behandlung mit Cisplatin- Chemotherapie	Schritt 5: Ergebnis zur Zielpopulation im Jahr 2023		Schritt 6: GKV-Zielpopulation im Jahr 2023 (GKV-Anteil:87,90 %)	
				Rate <sup>a</sup>	Anzahl		
<i>ZNS-Tumoren</i>							
▪ Gliome (Astrozytome, Ependymome, andere Gliome)	26	90 %–100 %	0 %–10 %	0–2,6	0–37	38–228	
<i>intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren</i>							
▪ Medulloblastom	5	25 %–58 %	75 %–100 %	0,9–2,9	13–42		
▪ andere intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren	2	90 %–100 %	0 %–100 %	0–2,0	0–29		
<i>Keimzelltumoren</i>							
▪ intrakranieller Keimzelltumor (Germinom)	1,3 <sup>b</sup>	85 %	10 %–75 %	0,1–0,9	2–12		
▪ intrakranieller Keimzelltumor (Non-Germinom)	0,7 <sup>b</sup>	80 %	90 %–100 %	0,5	7–8		
▪ extrakranieller Keimzelltumor	5	0 %–100 %	0 %–50 %	0–2,5	0–36		
<i>weitere solide Tumoren</i>							
▪ Hepatoblastom	2	80 %–90 %	90 %–100 %	1,4–1,8	21–26		
▪ Nephroblastom	8	89 %	0 %–10 %	0–0,7	0–10		
▪ Neuroblastom und Ganglioneuroblastom	11	50 %	0 %–50 %	0–2,8	0–40		
▪ Osteosarkom	4	0 %–10 %	75 %–100 %	0–0,4	0–6		
▪ Retinoblastom	4	0 %–100 %	0 %–10 %	0–0,4	0–6		
▪ Rhabdomyosarkom	5	0 %–100 %	0 %–10 %	0–0,5	0–7		
<p>a. Inzidenzrate pro 1 Million Personenjahre; altersstandardisiert gemäß der Altersgruppen der Weltbevölkerung für Kinder und Jugendliche &lt; 18 Jahren</p> <p>b. Inzidenzrate des intrakraniellen Keimzelltumors (2 pro 1 Million Personenjahre) wird zu 2/3 auf das Germinom und zu 1/3 auf das Non-Germinom verteilt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZNS: Zentralnervensystem</p>							

### **Schritt 1: Identifizierung relevanter solider Tumoren bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit Inzidenzrate > 0**

Der pU erläutert, dass er zur Ermittlung relevanter solider Tumoren bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren verschiedene Quellen herangezogen hat:

- Fachinformationen von Cisplatin mit deren Anwendungsgebieten [2-8],
- Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), in denen laut pU eine Therapie mit Cisplatin im pädiatrischen Bereich empfohlen wird [9-13],
- Patienteninformationen des Informationsportals „kinderkrebsinfo“ [14-17] der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH) und
- eine Publikation des Deutschen Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2021 mit den häufigsten Krebserkrankungen bei Kindern [18].

Der pU identifiziert daraufhin die in Tabelle 1 dargestellten Tumoren. Daneben nennt er weitere solide Tumoren (hepatozelluläres und biliäres Karzinom, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Harnblasenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Karzinom im Kopf- und Halsbereich, Zervixkarzinom). Für diese ermittelt er im nächsten Schritt eine Inzidenz von 0 pro 1 Million Kinder und Jugendliche < 18 Jahren, sodass sie keine Relevanz für die weiteren Berechnungsschritte der Zielpopulation haben und nicht weiter dargestellt werden.

### **Schritt 2: Inzidenz (< 18 Jahre)**

Für die Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren der relevanten soliden Tumoren aus Schritt 1 zieht der pU den Jahresbericht 2019 des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) heran [19]. Der Bericht weist für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren unterschiedliche durchschnittliche Inzidenzraten pro 1 Million Personenjahre für die Jahre 2009 bis 2018 aus. Der pU entnimmt die altersstandardisierten Inzidenzangaben gemäß der Altersgruppen für die Weltbevölkerung von 0 bis einschließlich 17 Jahren. Diese sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Inzidenzrate des intrakraniellen Keimzelltumors (2 pro 1 Million Personenjahre) verteilt der pU anhand Ausführungen der Leitlinie der AWMF [10] zu 2/3 auf das Germinom und zu 1/3 auf das Non-Germinom.

### **Schritt 3: lokalisierte, nicht metastasierte Tumoren**

Der pU führt aus, dass er für die Ermittlung der Anteile für lokalisierte, nicht metastasierte Tumoren Leitlinien der AWMF und Patienteninformationen des Informationsportals der GPOH

und des KPOH heranzieht. Für folgende Tumorentitäten seien anhand dieser Quellen keine spezifischen Anteile zu ermitteln:

- Gliome
- andere intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren
- extrakranieller Keimzelltumor
- Retinoblastom
- Rhabdomyosarkom

Der pU erläutert mit Verweis auf eine Publikation von Varan et al. (2006) [20], dass Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) nur selten metastasieren. Daher setzt er für „Gliome“ als auch für „andere intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren“ jeweils eine Anteilsspanne von 90 % bis 100 % für lokalisierte, nicht metastasierte Tumoren an. Für die verbliebenen 3 der obigen Tumorentitäten ohne spezifische Anteilswerte legt der pU jeweils eine Anteilsspanne von 0 % bis 100 % zugrunde.

Für die weiteren Tumoren lassen sich den Quellen jeweils Anteilswerte für metastasierte Tumoren bei Diagnose entnehmen. Der pU ermittelt daraus im Umkehrschluss Anteilswerte für lokalisierte, nicht metastasierte Tumoren, siehe Tabelle 1.

Im Einzelnen sind folgende Leitlinien und Patienteninformationen für die spezifischen Anteilswerte herangezogen worden:

- Leitlinie der AWMF für Medulloblastom [13], intrakranielle Keimzelltumoren (Germinom und Non-Germinom) [10] sowie Neuroblastom [21] und
- Patienteninformation des Informationsportals der GPOH und des KPOH für Hepatoblastom [22], Nephroblastom [23], Neuroblastom [17] sowie Osteosarkom [24].

#### **Schritt 4: Behandlung mit Cisplatin-Chemotherapie**

Der pU zieht für diesen Schritt die Leitlinien der AWMF und / oder Patienteninformationen der GPOH und des KPOH der verschiedenen Tumorentitäten heran. Er schätzt die Höhe des jeweiligen Anteilswertes auf Basis von deskriptiven Empfehlungen in den Quellen (siehe Angabe zu den Quellen in Tabelle 3-4 in Modul 3A des Dossiers inklusive extrahierte Textpassagen). Die zugrunde gelegten spezifischen Anteilswerte sind Tabelle 1 zu entnehmen.

#### **Schritt 5: Ergebnis zur Zielpopulation im Jahr 2023**

Der pU ermittelt ausgehend von den Inzidenzraten in Schritt 2 und durch Übertragung der Anteilswerte aus den Schritten 3 und 4 Inzidenzraten für Kinder und Jugendliche < 18 Jahre, die von dem Anwendungsgebiet von Natriumthiosulfat umfasst sind (Ergebnisse siehe Tabelle 1).

Der pU zieht den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2023 angegebenen Bevölkerungsstand von 14 378 000 für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren heran. Er basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [25]. Anschließend überträgt er die jeweiligen Inzidenzraten auf den Bevölkerungsstand für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren (Einzelergebnisse siehe Tabelle 1). In der Summe ergibt sich eine Anzahl von 43 bis 259 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für das Jahr.

### **Schritt 6: GKV-Zielpopulation im Jahr 2023**

Der pU überträgt einen GKV-Anteil in Höhe von 87,90 % [25,26] auf die Gesamtanzahl der Personen aus Schritt 5 und ermittelt somit eine Anzahl von 38 bis 228 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar und aufgrund verschiedener Aspekte insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die relevanten Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zur methodischen Ermittlung der Zielpopulation**

Der pU berücksichtigt ausschließlich neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Das Anwendungsgebiet von Natriumthiosulfat gemäß Fachinformation [1] ist jedoch nicht explizit auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten eingegrenzt.

#### **Zu Schritt 1: Identifizierung relevanter solider Tumoren bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit Inzidenzrate > 0**

Anhand des Jahresberichts des DKKR [19] lassen sich weitere solide Tumoren identifizieren, die zwar jeweils eine geringe Inzidenz aufweisen, jedoch in der Summe für diesen Schritt maßgeblich sind. Es handelt sich überwiegend um Tumoren, die keiner spezifischen Gruppe zugeordnet werden können, wie „andere spezifizierte intrakranielle und intraspinale Neoplasien“, „unspezifizierte intrakranielle und intraspinale Neoplasien“, „andere spezifizierte Weichteilsarkome“, „unspezifizierte Weichteilsarkome“, „andere maligne epitheliale Neoplasien und maligne Melanome“.

#### **Zu Schritt 2: Inzidenz (< 18 Jahre)**

Der pU erläutert nicht, aus welchem Grund er die Angaben zur Inzidenzrate heranzieht, die gemäß der Weltbevölkerung für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren standardisiert sind. Der vom pU zugrunde gelegte Bericht des DKKR [19] weist zusätzlich altersspezifische Inzidenzraten aus, die für die Berechnung der Fallzahlen zur Inzidenz in Deutschland besser geeignet sind. Eine eigene Berechnung der Inzidenz mithilfe der altersspezifischen



Inzidenzraten versus der altersstandardisierten Inzidenzraten des pU und der Anzahl der Kinder / Jugendlichen in den entsprechenden Altersgruppen mithilfe der Bevölkerungsvorberechnung für das Jahr 2023 [25] ergibt eine etwas niedrigere Anzahl von Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren für die vom pU ausgewählten Tumoren (964 Patientinnen und Patienten versus 1064 Patientinnen und Patienten).

### **Zu Schritt 3: lokalisierte, nicht metastasierte Tumoren**

Der pU verweist bei seinen Erläuterungen zur Seltenheit von Metastasen bei Tumoren des ZNS auf eine Publikation von Varan et al. (2006) [20]. Eine Patientengruppe wurde hinsichtlich der Bildung von extraneuralen Metastasen im Krankheitsverlauf untersucht (Anteilswert für Bildung von Metastasen: 0,98 %). Vermutlich schließt der pU daraus auf die Seltenheit von Metastasen für dieser Tumorentität. Allerdings bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen aufweisen, die zudem nicht nur extraneural sondern auch an anderen Lokalisationen auftreten können [27].

In den verschiedenen Leitlinien der AWMF und Patienteninformationen des Informationsportals der GPOH und des KPOH werden die spezifischen Anteilswerte zu einer Metastasierung bei Diagnose ohne eine Quellenangabe lediglich erwähnt. Daraus resultiert Unsicherheit. Weitere Unsicherheit liegt für folgende Anteilswerte bei einem Abgleich mit den Ausführungen in der jeweilig herangezogenen Quelle vor:

- Laut der Leitlinie zum Medulloblastom metastasiert der Tumor im Kindes- und Jugendalter „in den gesamten Liquorraum, sodass in Abhängigkeit vom Alter bei bis zu einem Drittel der Patienten bereits primär solide ZNS-Metastasen und bei einem Viertel der Patienten initial maligne Zellen im lumbal gewonnenen Liquor nachgewiesen werden“ [13]. Anhand dieser Aussage lässt sich die vom pU ermittelte Anteilsspanne von 25 % bis 58 % für ein lokalisiertes, nicht metastasiertes Medulloblastom nicht nachvollziehen.
- Laut der Patienteninformation zum Hepatoblastom [22] erfolgt eine Streuung des Tumors über die Blutbahn in entfernte Körperregionen mit Bildung von Tochtergeschwülsten (Fernmetastasen) meist erst bei fortgeschrittener Erkrankung; häufig ist die Lunge betroffen. „So haben etwa 10 bis 20 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Lungenmetastasen“ [22]. Der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert (80 % bis 90 %) ist auf Basis von Lungenmetastasen ermittelt. Metastasen mit anderen Lokalisationen sind von diesem Anteilswert nicht umfasst.
- Laut der Patienteninformation zum Osteosarkom [24] findet man bei etwa 10 % bis 20 % der Kinder und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Diagnose sichtbare Metastasen. „Aber auch bei allen anderen Patienten mit einem hochgradig bösartigen Osteosarkom ist immer davon auszugehen, dass der Tumor bereits über den Blut- und Lymphweg

kleinste Tochtergeschwülste – so genannte Mikrometastasen – in anderen Organen gebildet hat. Sie können lediglich aufgrund ihrer geringen Größe noch nicht nachgewiesen werden" [24]. Der pU legt einen Anteil von 0 % bis 10 % für lokalisierte, nicht metastasierte Osteosarkome zugrunde ohne dies näher zu erläutern.

- Den Anteilswert für das Neuroblastom bezieht der pU auf die Tumoren „Neuroblastom und Ganglioneuroblastom“. Die Übertragbarkeit ist mit Unsicherheit behaftet.

#### **Zu Schritt 4: Behandlung mit Cisplatin-Chemotherapie**

Der pU erläutert nicht näher die Schätzung der Anteilswerte, die er auf Basis der Empfehlungen der Leitlinien der AWMF und / oder Patienteninformationen zugrunde gelegt hat. Es kann eine Gruppierung der Anteilsspannen und der entsprechenden Empfehlungen identifiziert werden, die vermutlich die Schätzungen des pU beeinflusst hat:

- 1) Anteilsspanne von 0 % bis 10 %, siehe Gliome, Nephroblastom, Retinoblastom und Rhabdomyosarkom in Tabelle 1: Bei einem Großteil der Quellen wird Cisplatin als Chemotherapeutikum nicht oder nicht als 1. Wahl erwähnt, wenn eine Chemotherapie empfohlen wird.
- 2) Anteilsspanne von 0 % bis 50 %, siehe extrakranieller Keimzelltumor sowie Neuroblastom in Tabelle 1: Eine Chemotherapie mit Cisplatin wird für bestimmte Patientengruppen im Rahmen der Behandlung empfohlen, teils neben anderen Wirkstoffen.
- 3) Anteilsspannen von 75 % bzw. 90 % bis 100 %, siehe Medulloblastom, Osteosarkom, intrakranieller Keimzelltumor (Non-Germinom) sowie Hepatoblastom in Tabelle 1: Eine Chemotherapie mit Cisplatin wird im Rahmen der Behandlung in der Regel empfohlen, teils neben anderen Wirkstoffen.

Die übrigen zugrunde gelegten Anteilswerte für „andere intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren“ in Höhe von 0 % bis 100 % sowie für „intrakranielle Keimzelltumoren (Germinom)“ in Höhe von 10 % bis 75 % lassen sich keiner dieser Gruppen zuordnen und zeichnen sich jeweils durch eine sehr breite Spannweite aus.

Anhand der oben vorgenommenen Gruppierung lassen sich die Größenverhältnisse der Anteile zueinander zu einem gewissen Grad nachvollziehen. Dennoch stellen die Anteilswerte nur eine grobe Schätzung dar, da sie weder auf einer Datenbasis noch zumindest auf einer Nennung in den Quellen, sondern ausschließlich auf deskriptiven Empfehlungen beruhen. Zudem sind unter anderem folgende Aspekte zu beachten:

- Zur Anteilsspanne von 0 % bis 10 %:
  - Es ist unklar, aus welchem Grund der pU für das Ependyom keinen separaten Anteilswert schätzt, sondern dieser von dem Anteilswert der Gliome (0 % bis 10 %) umfasst ist. Für das Ependyom wird in der Patienteninformation der GPOH und des KPOH [16] ein Behandlungskonzept beschrieben, das eine neurochirurgische Tumorentfernung, eine Strahlentherapie und für die meisten Kinder auch eine Chemotherapie umfasst. Cisplatin wird als Bestandteil neben anderen Substanzen aufgeführt.
  - In der Quelle zum Retinoblastom [28] wird erläutert, dass eine systemische Chemotherapie oft in Ergänzung zu anderen Therapieverfahren eingesetzt wird. In diesem Zusammenhang wird eine Polychemotherapie erwähnt ohne diese näher zu spezifizieren. Es bleibt unklar, ob Cisplatin ein Bestandteil ist.
- Zur Anteilsspanne von 0 % bis 50 %:
  - Für das Neuroblastom erscheint die Untergrenze zu gering, wenn die Patienteninformation [17] für Hochrisikopatientinnen und -patienten eine Standard-Induktionstherapie mit alternierenden Zytostatikakombinationen empfiehlt, die unter anderem Cisplatin enthält. Zudem werden für das Ganglioneuroblastom als Teil der Gruppe „Neuroblastom und Ganglioneuroblastom“ keine spezifischen Behandlungsoptionen beschrieben.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation unterteilt in Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom und Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren.

Der pU gibt für die oben genannten Patientengruppen in der GKV keine Patientenzahlen an. Jedoch ist seinem Vorgehen für das Hepatoblastom eine Anzahl von 21 bis 26 Patientinnen und Patienten (vor Veranschlagung eines GKV-Anteils) zu entnehmen (siehe Tabelle 1). Bei einem GKV-Anteil von 87,90 % ergibt dies eine Anzahl von 18 bis 23 Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom in der GKV. Dementsprechend stellt die Differenz zwischen dieser Spanne und derjenigen der gesamten vom pU angegebenen GKV-Zielpopulation (38 bis 228 Patientinnen und Patienten) die Anzahl von 20 bis 205 Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren dar. Für alle Spannen gelten die Unsicherheiten, die bereits für die Gesamtpopulation in Abschnitt II 1.3.2 beschrieben wurden.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich die Inzidenz der identifizierten relevanten Tumoren in den nächsten 5 Jahren nicht signifikant ändert. Auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung für die Jahre 2026 bis 2030 [25] prognostiziert er relativ stabile Anzahlen an neu erkrankten Fällen, die von dem Anwendungsgebiet von Natriumthiosulfat umfasst sind.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Natriumthiosulfat	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, davon	38–228 <sup>a</sup>	Die Anzahl ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert aus <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der ausschließlichen Berücksichtigung von neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten,</li> <li>▪ der fehlenden Berücksichtigung potenziell relevanter Tumordiagnosen,</li> <li>▪ einer Überschätzung, da nicht die geeigneteren relevanten altersspezifischen Inzidenzraten zugrunde gelegt werden und</li> <li>▪ Unsicherheiten, da valide Daten zu den Anteilswerten der lokalisierten, nicht metastasierten Tumoren und zu der Behandlung mit einer Cisplatin-Chemotherapie fehlen.</li> </ul>
	Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom	k. A.	Aus den Einzelergebnissen zur Zielpopulation des pU ergibt sich eine Anzahl von 18 bis 23 Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom in der GKV.
	Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren	k. A.	Anhand der Differenz zwischen dieser Spanne und derjenigen der gesamten vom pU angegebenen GKV-Zielpopulation (38 bis 228 Patientinnen und Patienten) resultiert eine Anzahl von 20 bis 205 Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren. Für alle Spannen gelten die Unsicherheiten, die bereits für die Gesamtpopulation beschrieben wurden.
a. Angabe des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Davon abweichend legt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care zugrunde. Für beobachtendes Abwarten, für das der pU keine Angaben liefert, sind die Kosten nicht bezifferbar.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU stellt die Kosten für eine einmalige Verabreichung von Natriumthiosulfat dar, da die Anzahl an Gaben von Cisplatin patientenindividuell sei. In klinischen Studien betrug die mittlere Behandlungsdauer mit Cisplatin + Natriumthiosulfat 5,6 Zyklen [29] bzw. die mittlere Anzahl an Tagen, an denen Natriumthiosulfat verabreicht wurde, betrug 7,3 [30]. Auf dieser Basis wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer regelhaft über eine einmalige Gabe hinausgeht.

### II 2.2 Verbrauch

Gemäß Fachinformation von Natriumthiosulfat [1] ist die empfohlene Dosis abhängig vom Körpergewicht. Folgende Kategorien zum Körpergewicht sind in der Fachinformation ausgewiesen: < 5 kg, 5 bis 10 kg sowie > 10 kg [1]. Die jeweilige Dosis in der Kategorie ist als Einheit g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) angegeben.

Der pU setzt als Verbrauch 1 bis 3 Durchstechflaschen an, ohne dies näher zu erläutern.

Zum Abgleich des vom pU zugrunde gelegten Verbrauchs wird die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland [31] mit den Angaben zu den medianen Körpergewichten und -größen für Mädchen und Jungen herangezogen. Für das Alter von 1 Monat (Untergrenze) sowie für das Alter von 17,5 Jahren (Obergrenze) werden Mittelwerte zum Körpergewicht und zur Körpergröße über beide Geschlechter gebildet. Unter Beachtung der obigen Kategorien zum Körpergewicht und der entsprechenden Dosierungen pro KOF ist die vom pU zugrunde gelegte Spanne zum Verbrauch für das Alter von 1 Monat bis 17,5 Jahren inklusive Verwurf pro Gabe nachvollziehbar.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Natriumthiosulfat ist gemäß Fachinformation für die Anwendung im Krankenhaus bestimmt. [1]. Die vom pU veranschlagten Kosten pro Packung ergeben sich aus dem aufgeführten Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer in der Lauer-Taxe mit Stand der erstmaligen Listung vom 01.02.2025.

Der pU gibt an, dass die Kostenerstattung über ein Neue-Untersuchungs-und-Behandlungsmethoden-Entgelt angestrebt ist.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, da davon ausgegangen wird, dass die bei der Anwendung von Natriumthiosulfat anfallenden stationären zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen über die diagnosebezogene Fallgruppe abgegolten sind.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Natriumthiosulfat pro Gabe und pro Patientin bzw. Patient Kosten in Höhe von 10 533,00 € bis 31 599,00 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Unter Berücksichtigung eines Klinikeinkaufspreises ohne Mehrwertsteuer sind die Kosten pro Gabe plausibel. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass die Behandlung regelhaft über 1 Gabe hinausgeht, sodass dann entsprechend höhere Kosten entstehen.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Natriumthiosulfat	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	pro Gabe: 10 533,00–31 599,00 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	pro Gabe: 10 533,00–31 599,00 <sup>a</sup>	Unter Berücksichtigung eines Klinikeinkaufspreises ohne Mehrwertsteuer sind die Arzneimittelkosten pro Gabe plausibel. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass die Behandlung regelhaft über 1 Gabe hinausgeht, sodass dann entsprechend höhere Kosten entstehen.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Beobachtendes Abwarten	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	keine Angabe				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
<p>a. Angabe des pU, die sich auf 1 Gabe von Natriumthiosulfat bezieht. Die Anzahl an Gaben sei patientenindividuell.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert unter anderem Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1] von Natriumthiosulfat und führt aus, dass derzeit keine verlässlichen Aussagen zum Versorgungsanteil von Natriumthiosulfat zu treffen seien.



### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuches (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt über die relevanten Studien (SIOPEL 6 und COG ACCL0431) den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0 % an. Diese Angabe ist nachvollziehbar.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Norgine. Fachinformation: Pedmarqsi 80 mg/ml Infusionslösung [online]. [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Haemato Pharm. Fachinformation für Cisplatin HAEMATO 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 12.2018.
3. Hikma Farmaceutica. Fachinformation für Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 12.2018.
4. Hikma Farmaceutica. Fachinformation für Cisplatin Hikma 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 05.2021.
5. Pharma Resources. Fachinformation für Cisplatin PhaRes 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 11.2018.
6. Accord Healthcare. Fachinformation für Cisplatin Accord 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 04.2023.
7. Hexal. Fachinformation für Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 06.2023.
8. Teva. Fachinformation für Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat. 12.2018.
9. Heimbrodt M, Seitz G, Schönberger S, Calaminus G. S1-Leitlinie Extrakranielle Keimzelltumoren. 2021.
10. Calaminus G, Heimbrodt M, Bison B, Czech T. S1-Leitlinie Keimzelltumoren des Zentralnervensystems (ZNS). AWMF online 2021.
11. von Schweinitz D, Becker K. S1-Leitlinie Hepatoblastom. AWMF online 2016.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome. AWMF online 2023.
13. Rutkowski S. S1-Leitlinie Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter. AWMF online 2018.
14. Yiallourous M, Tallen G. Niedriggradig maligne Gliome. 2018.
15. Yiallourous M. Hochmaligne Gliome. 2020.
16. Tallen G, Yiallourous M. Ependymom. 2015.
17. Yiallourous M. Neuroblastom. 2022.
18. Robert Koch-Institut. Krebs bei Kindern. In: Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.

19. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2019 (1980-2018). 2020.
20. Varan A, Sari N, Akalan N et al. Extraneural metastasis in intracranial tumors in children: the experience of a single center. J Neurooncol 2006; 79(2): 187-190.  
<https://doi.org/10.1007/s11060-006-9123-3>.
21. Simon T. S1-Leitlinie Neuroblastom. AWMF online 2019.
22. Yiallourous M. Hepatoblastom – Kurzinformation. 2024.
23. Yiallourous M. Wilms-Tumor (Nephroblastom) - Kurzinformation. 2022.
24. Yiallourous M, Tallen G. Osteosarkom (Kurzinformation). 2022.
25. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2). 2024.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023. 2024.
27. Gesellschaft für Neuropädiatrie, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter [online]. 2024 [Zugriff: 26.03.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-022|\\_S1\\_Leitsymptome-Diagnostik-ZNS-Tumoren-Kinder-Jugendliche\\_2024-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-022|_S1_Leitsymptome-Diagnostik-ZNS-Tumoren-Kinder-Jugendliche_2024-06.pdf).
28. Yiallourous M. Retinoblastom – Kurzinformation. 2024.
29. Fennec Pharmaceuticals. 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; study SIOPEL 6; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
30. Fennec Pharmaceuticals. A randomized phase 3 study of sodium thiosulfate (IND #72877, NSC #45624) for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children; study ACCL0431; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
31. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS et al. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3254>.