

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

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

Berlin, den 23. Mai 2025

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Natriumthiosulfat (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz: Vorbeugung von Ototoxizität durch Cisplatin-Chemotherapie, solide Tumoren, 1 Monat bis < 18 Jahre) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1987,

Vorbeugung von durch Cisplatin-Chemotherapie induzierter Ototoxizität

Auftrag: A25-15, Version 1.0, Stand: 28.04.2025

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8371/2025-02-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Natriumthiosulfat\\_D-1154.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8371/2025-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Natriumthiosulfat_D-1154.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1154

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

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Einleitung .....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .....	4
Eingeschlossene Studien.....	5
Mortalität.....	6
Gesamtüberleben.....	6
Morbidity.....	6
Hörverlust (BROCK Grad >1).....	6
UE.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
Fazit .....	8
Literaturverzeichnis .....	9

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

Platinderivate sind effektive Antineoplastika mit Anwendung bei einer Vielzahl von Tumoren. In der pädiatrischen Onkologie werden diese unter anderem bei der Behandlung von Neuroblastomen, Hepatoblastomen, Medulloblastomen, Osteosarkomen, Weichteilsarkomen und Keimzelltumoren verschrieben.

Allerdings induzieren Platinderivate, insbesondere Cisplatin, auch dosislimitierende Toxizitäten, wovon besonders die Nephrotoxizität und die Ototoxizität Langzeitfolgen für die behandelten Kinder und Jugendlichen bergen können.

Die Ototoxizität von Cisplatin kann durch Induktion einer bleibenden Schwerhörigkeit Kommunikationsvermögen, Sprachentwicklung, soziale Interaktionen, schulische Leistung und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beeinflussen (1). Otoprotektive Substanzen, die die Ototoxizität von Platinderivaten abmildern, sind daher von großer Bedeutung.

Mit Natriumthiosulfat wurde nun erstmalig eine solche Substanz zugelassen (2).

Wie Natriumthiosulfat gegen Ototoxizität schützt, ist noch nicht vollständig geklärt, der Mechanismus kann jedoch steigende Konzentrationen endogener Antioxidantien, die Hemmung des intrazellulären oxidativen Stresses und direkte Wechselwirkungen zwischen Cisplatin und der Thiol-Gruppe in Natriumthiosulfat zur Bildung inaktiver Platinspezies umfassen (3). Es wird jedoch postuliert, dass dies auch zu einer Abnahme der Konzentration der Platinspiegel und einer Abnahme der Antitumoreffizienz führen könnte.

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

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** 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.

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Der G-BA hat als ZVT beobachtendes Abwarten festgelegt. Das IQWiG stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) von der Festlegung des G-BA etwas abweicht, da er Best Supportive Care anstelle von beobachtendem Abwarten als ZVT festlegt. Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools unter Berücksichtigung der ZVT beobachtendes Abwarten ergab keine weiteren als die vom pU identifizierten Studien. Daher bleibt die abweichende Festlegung der ZVT des pU ohne Konsequenz. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.17]

### Eingeschlossene Studien

Es wurden zwei Studien identifiziert, welche potenziell für die vorliegende Fragestellung relevant wären.

Die Studie **ACCL043** ist eine binationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie der Phase III zum Vergleich von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat bei Patientinnen und Patienten zwischen  $\geq 1$  bis  $\leq 18$  Jahren mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Keimzelltumor, Hepatoblastom, Medulloblastom, Neuroblastom, Osteosarkom oder einem anderen Malignom, die eine Cisplatin-Chemotherapie erhalten (2, 4).

Diese Studie zeigt mehrere Limitationen und wurde deshalb vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen. Unter anderem wurde in dieser Studie Natriumthiosulfat nicht entsprechend der in Deutschland gültigen Zulassung dosiert und es wurden Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung eingeschlossen, für die Natriumthiosulfat nicht zugelassen ist.

Die Studie hat eine kleine, sehr heterogene Patientenpopulation. Es wurden 125 Patienten und Patientinnen rekrutiert, davon 32 mit Keimzelltumoren, 29 mit Osteosarkom, 26 mit Medulloblastom, 26 mit Neuroblastom, sieben mit Hepatoblastom und fünf mit anderen Tumoren. Die niedrigen Patientenzahlen in den einzelnen Entitäten erlauben keine belastbare Bewertung. Es bestehen zudem unklare Angaben zu den Datenschnitten. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) erfolgte unvollständig und zwischen den Studien-armen unterschiedlich.

Die AkdÄ stimmt dem Ausschluss der Studie ACCL043 aus der Bewertung zu.

Die Studie **SIOPEL 6** ist eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie der Phase III zum Vergleich von Natriumthiosulfat gegenüber keiner Gabe von Natriumthiosulfat bei Patientinnen und Patienten zwischen  $> 1$  Monat bis  $\leq 18$  Jahren mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Standardrisiko-Hepatoblastom, die eine Cisplatin-Chemotherapie erhalten (5). Diese Studie zeigt ebenfalls methodische Limitationen, jedoch stellt der Vergleichsarm der Studie eine hinreichende Annäherung an die ZVT beobachtendes Abwarten dar, so dass diese in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden kann.

Die Studie begann 2007 mit der Rekrutierung und nutzte eine aus heutiger Sicht veraltete Risikostratifizierung des Hepatoblastoms, was Fragen zum Verzerrungspotenzial, zur Übertragbarkeit und zur Repräsentativität der Studienpopulation aufwirft.

Es wurden insgesamt 109 Patientinnen und Patienten mit einem medianen Alter von 13 Monaten eingeschlossen, wovon 101 für den primären Endpunkt evaluiert werden konnten. Der primäre Endpunkt der Studie war Hörverlust (BROCK Grad  $\geq 1$ ), ermittelt nach der BROCK-Skala.

Der Hörverlust wurde sechs bis zwölf Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat) bestimmt. Die Kinder hatten bei Studienbeginn ein medianes Alter von 13 Monaten, sodass die Mehrheit der Kinder mindestens zwei Jahre (bis zu einem Alter von 3,5 Jahren) nachbeobachtet wurde. Diese Nachbeobachtungszeit erscheint inadäquat. Eine Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren aller Kinder wäre adäquater gewesen.

Das Verzerrungspotenzial für den primären Endpunkt wird aufgrund eines potenziell relevanten Unterschieds im Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen als hoch bewertet (s. u.). Es fehlten nämlich Audiometrie-Daten von acht Patientinnen und Patienten, und zwar von zwei im Natriumthiosulfat + Cisplatin-Arm und sechs im Cisplatin-Vergleichsarm. Je nachdem, ob diese Fälle in der Analyse als „Responder“ oder „Non-Responder“ betrachtet werden ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse für die Wirksamkeit von Natriumthiosulfat für die Abmilderung der Cisplatin-induzierten Ototoxizität.

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sprachentwicklung erhoben, was eine weitere Limitation darstellt.

Ferner erfolgte die Erhebung von schwerwiegenden UE (SUE) nicht anhand anerkannter internationaler Kriterien und teilweise unterschiedlich zwischen den Therapiearmen, so dass die Daten hier-zu nicht verwertbar sind. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.45–I.46]

## **Mortalität**

### **Gesamtüberleben**

#### *Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten*

- Natriumthiosulfat + Cisplatin nicht erreicht (n. e.) vs. Cisplatin n. e. (Hazard ratio [HR] 0,44;  $p = 0,332$ )

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen bezüglich des Gesamtüberlebens.

## **Morbidität**

### **Hörverlust (BROCK Grad >1)**

#### *Patientinnen und Patienten mit Ereignis*

- Responder-Imputation: Natriumthiosulfat + Cisplatin 20 (35,1 %) vs. Cisplatin 35 (67,3 %) (Relatives Risiko [RR] 0,36;  $p < 0,001$ )
- Non-Responder-Imputation: Natriumthiosulfat + Cisplatin 18 (31,6 %) vs. Cisplatin 29 (55,8 %) (RR 0,60;  $p = 0,020$ )

Für den Endpunkt Hörverlust (BROCK-Grad  $\geq 1$ ), beurteilt anhand der BROCK-Skala, zeigt sich für beide dargestellten Analysen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Natriumthiosulfat + Cisplatin im Vergleich zu Cisplatin. Dabei unterscheidet sich das Ausmaß zwischen den beiden Imputationsmethoden erheblich.

## UE

Bezüglich der UE findet sich im Natriumthiosulfat + Cisplatin-Arm signifikant häufigeres Auftreten von Erbrechen (84,9 % vs. 53,6 %) und Übelkeit (39,6 % vs. 30,4 %), sowie für schwere (Grad  $\geq 3$ ) Hypokaliämie (9,4 % vs. 0 %) und Hyperphosphatämie (9,4 % vs. 0 %).

Die intrazelluläre Cisplatin-Zytotoxizität beruht vor allem auf dem raschen Austausch seiner Chlorliganden unter Bildung von sehr reaktiven Aquokomplexen. Ungünstig für die Nieren ist in diesem Zusammenhang, dass Cisplatin über den OCT2-Carrier der basolateralen Membran in die proximalen Tubuluszellen aufgenommen wird, während der Efflux aus der Tubuluszelle über die MATE1- bzw. MATE2K-Carrier deutlich langsamer abläuft. Hierdurch kann es zu einer dosisabhängigen Anreicherung des nephrotoxischen Cisplatin in den Tubuluszellen kommen (6). Das könnte erklären warum die Nephrotoxizität, aber nicht die Behandlungseffektivität des Cisplatin durch Natriumthiosulfat zunimmt.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Bei Patientinnen und Patienten mit Hepatoblastom mit einem medianen Erkrankungsalter von 13 Monaten bei Diagnosestellung handelt es sich generell um eine sehr junge Patientengruppe. Bezüglich der Risikofaktoren für eine durch Cisplatin-Chemotherapie induzierte Ototoxizität handelt es sich insbesondere durch das junge Erkrankungsalter und die einmalige Cisplatinosis pro Zyklus, die nicht mehrtägig verteilt verabreicht wird, um Patientinnen und Patienten mit vergleichsweise hohem Risiko für eine durch Cisplatin induzierte Ototoxizität. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.56]

Der Hörverlust nach Cisplatin-Therapie im Kindesalter ist eine relevante Spätfolge mit erheblichem Belastungspotenzial. Hörgeräte sind potenziell stigmatisierend und Cochleaimplantate invasiv.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossene Studie SIOPEL 6 erlaubt nur Aussagen für Kinder und Jugendliche mit Hepatoblastom.

Natriumthiosulfat kann nur eingesetzt werden, wenn das Cisplatin als relativ kurze Infusion verabreicht wird, und nicht als Dauerinfusion. Damit reduziert sich die Zahl der Patienten und Patientinnen erheblich, da viele Chemotherapie-Protokolle Cisplatin-Dauerinfusionen einsetzen. Dauerinfusionen sind mit der Natriumthiosulfat-Gabe jedoch nicht vereinbar. Natriumthiosulfat kann primär bei Kindern mit Standard-Risiko Medulloblastomen und Hepatoblastomen eingesetzt werden. Gerade Kinder mit Medulloblastomen leiden unter schwersten Spätfolgen ihrer Therapie, eine Abmilderung Cisplatin-induzierter Ototoxizität wäre von hohem Wert. Entsprechende Studien wären zu begrüßen.

Auch andere Fragestellungen in Verbindung mit Natriumthiosulfat wären zu untersuchen. Bei Auftreten einer Hörminderung unter Cisplatin erfolgt eine Umstellung auf das weniger

toxische Carboplatin. Interessant wäre der Vergleich der Gabe von Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Gabe von Cisplatin mit Umstellung auf Carboplatin bei Hörminderung.

In der Studie MAKEI V (7) besteht bereits eine Randomisierung Cisplatin vs. Carboplatin im Hinblick auf Wirksamkeit und Spätfolgen. Es wäre auch der Vergleich Natriumthiosulfat + Cisplatin vs. Carboplatin interessant.

Trotz der Limitationen der Studie SIOPEL 6 konnte demonstriert werden, dass der Zusatz von Natriumthiosulfat zur Cisplatin-Chemotherapie eine Abmilderung der Cisplatin-induzierten Ototoxizität erreicht. Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an und sieht für Natriumthiosulfat bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisiertem, nicht metastasiertem Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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.

### **Fazit**

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisiertem, nicht metastasiertem, Hepatoblastom mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität besteht aus Sicht der AkdÄ für Natriumthiosulfat ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit anderen lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren mit Indikation zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

## **Literaturverzeichnis**

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