

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)

Norgine GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 01.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie COG ACCL0431	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SIOPEL 6....	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-14: Dossierungsempfehlung Pedmarqsi®	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Zeitlicher Verlauf der Intervention	27

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Bestmögliche unterstützende Therapie (Best Supportive Care)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CIS	Cisplatin
COG	Children's Oncology Group
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision der German Modification
ITT	Intention to treat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SIOPEL	International Childhood Liver Tumor Strategy Group
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SR-HB	Standardrisiko-Hepatoblastoms
STS	Sodium Thiosulfate (Natriumthiosulfat)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Norgine GmbH
Anschrift:	Im Westpark 14 35435 Wettenberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Norgine B.V.
Anschrift:	Antonio Vivaldistraat 150 1083 HP Amsterdam Netherlands

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Natriumthiosulfat
Handelsname:	Pedmarqsi®
ATC-Code:	V03AB06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	12726
Pharmazentralnummer (PZN)	19377291
ICD-10-GM-Code	H91.0
Alpha-ID	I79729 H91.0 Ototoxische Schwerhörigkeit I79730 H91.0 Ototoxische Taubheit I4893 H91.0 Ototoxischer Hörverlust I79854 H91.0 Schwerhörigkeit durch toxisches Agens I79855 H91.0 Taubheit durch toxisches Agens I98202 H91.0 Toxische Innenohrschwerhörigkeit

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren	26.05.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren	Bestmögliche unterstützende Therapie (Best Supportive Care, BSC)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Pedmarqsi[®] ist das erste und einzige bei der Food and Drug Administration (FDA) und Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung von Ototoxizität bei CIS-Chemotherapie. Es existieren keine vorbeugenden, nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen. Hörhilfen oder Cochlear-Implantate können eingesetzt werden, um die Beeinträchtigung durch einen bereits eingetretenen Hörverlust auszugleichen.

Die spezifische Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) zur Prävention und Behandlung von Hörverlust bei Patienten, die ototoxische Medikamente erhalten, empfiehlt als schadensbegrenzende Maßnahme das Absetzen ototoxischer Medikamente, sobald das früheste Anzeichen einer Hörschwellenverschiebung auftritt. Es ist anzumerken, dass ein Absetzen der CIS-Behandlung für den Patienten gleichzeitig den Abbruch der lebensnotwendigen, onkologischen Therapie bedeutet. Der Wechsel zu anderen platinhaltigen Chemotherapeutika, wie Carboplatin oder Oxaliplatin, geht darüber hinaus mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer geringeren antitumoralen Wirksamkeit einher. Eine Kombination der Chemotherapeutika mit CIS zur Steigerung der Wirksamkeit, hebt das Risiko der Ototoxizität gegenüber der alleinigen Gabe von CIS zudem an.

Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) weisen auf die ototoxische Wirkung einer CIS-Chemotherapie hin und empfehlen die regelhafte Überprüfung der Hörfähigkeit sowie unter anderem den Einsatz von Hörhilfen, um die Alltagseinschränkungen bei Kindern unter CIS-basierter Chemotherapie durch irreversible Schäden am Hörorgan zu minimieren – es werden jedoch keine Maßnahmen zur *Prävention* des Hörverlustes genannt. In der klinischen Praxis stehen Patienten, die eine CIS-Chemotherapie erhalten, im Rahmen der BSC verschiedene supportive Maßnahmen zur Verfügung, um die negativen Auswirkungen durch CIS potenziell zu minimieren. Hierzu zählen u. a. die Hydrierung mit Natriumchlorid- oder Glukoselösung, Mannitol oder einem Diuretikum sowie der Einsatz von Anti-Emetika.

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

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Behandlung mit CIS aufgrund einer Krebserkrankung, ist eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Hörschädigung oder Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen und daher ausschlaggebend für potenzielle Einschnitte in ihrer Entwicklung.

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

Da viele lokalisierte solide Tumore mit einer Chemotherapie auf CIS-Basis hohe Überlebensraten haben, ist es von entscheidender Bedeutung, dass das Auftreten eines Hörverlusts von Beginn der Behandlung an verhindert wird. Pedmarqsi[®] ist das bislang erste und einzige bei der Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) und Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung von Ototoxizität bei CIS-Chemotherapie.

Der Evidenzkörper von Pedmarqsi[®] beruht auf den pivotalen Phase-III-Studien der Children's Oncology Group (COG): COG ACCL0431 und der International Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL): SIOPEL 6. Die Studien sind für die zu bewertende Indikation aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und Wahl der Endpunkte relevant und damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Pedmarqsi[®] geeignet.

Bei der Studie COG ACCL0431 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 16 g/m² STS+CIS (äquivalent zu 10,2 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi[®]) vs. CIS allein. Die Studie COG ACCL0431 wurde entworfen, um die CIS-induzierte Ototoxizität unabhängig des Tumortyps und Krankheitsstadiums zu untersuchen. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von ≥ 1 und ≤ 18 Jahren mit unterschiedlichen Tumorarten und Risikogruppen.

Bei der Studie SIOPEL 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Open-Label Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pedmarqsi[®] zur Reduzierung von Ototoxizität bei Patienten, die zur Behandlung eines Standardrisiko-Hepatoblastoms (SR-HB) eine CIS-Chemotherapie erhalten. Die Dosierung von Pedmarqsi[®] erfolgte abhängig vom Körpergewicht: > 10 kg: 20 g/m² STS; ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

15 g/m² STS; < 5 kg: 10 g/m² STS (äquivalent zu 12,8; 9,6 bzw. 6,4 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi®). Die Studie SIOPEL 6 wurde entworfen, um die CIS-induzierte Ototoxizität- und das Gesamtüberleben bei vergleichbaren Behandlungs- und Risikogruppen zu untersuchen. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von > 1 Monat und ≤ 18 Jahren mit lokalisiertem Hepatoblastom.

In den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 konnten jeweils in beiden Studienarmen bei Bedarf weitere supportive BSC-Maßnahmen durchgeführt werden. Hierzu zählten u. a. die Hydrierung mit Natriumchlorid- oder Glukoselösung, Mannitol oder einem Diuretikum, der Einsatz von Anti-Emetika sowie regelmäßige audiometrische Kontrollen vor jedem (COG ACCL0431) bzw. jedem zweiten (SIOPEL 6) CIS-Zyklus.

Die nachfolgenden Tabelle 1-7 bzw. Tabelle 1-8 beschreiben die Ergebnisse für CIS induzierten Hörverlust ermittelt anhand der American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) Kriterien (COG ACCL0431) sowie der Brock-Skala (SIOPEL 6); außerdem werden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse einer Behandlung mit Pedmarqsi® im Rahmen einer CIS-Chemotherapie gegenüber einer BSC dargestellt.

In den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 wurde eine Reihe weiterer Endpunkte u.a. zum ereignisfreien Überleben und Tumoransprechen (u. a. Gesamtansprechen) untersucht. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde festgestellt, dass Pedmarqsi® die Anti-Tumor-Wirksamkeit der CIS-Chemotherapie nicht signifikant beeinträchtigt und onkologische Outcomes nicht negativ beeinflusst. Die Ergebnisse werden im Hinblick auf das o. g. Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® (Vermeidung CIS-induzierter Ototoxizität) nicht im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers vorgelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie COG ACCL0431

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Morbidität			
Anteil der Patienten mit Hörverlust (ASHA-Kriterien) ^a	CIS+STS* (N = 61) vs. CIS (N = 64) 26 (43 %) vs. 40 (62 %) RR: 0,69 [0,491; 0,966]; p = 0,0310	31 % geringeres Risiko einen Hörverlust zu erleiden unter Pedmarqsi®	Gering
Sicherheit^{b,c} (inkl. Überleben)			
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) ^a	CIS+STS* (N = 61) vs. CIS (N = 64) 18 (30 %) vs. 12 (19 %) HR: 1,79 [0,862; 3,724]; p = 0,1137	Kein signifikanter Unterschied der Behandlungsarme.	-
Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)	CIS+STS* (N = 61) vs. CIS (N = 64) 18 (30 %) vs. 12 (19 %) RR: 1,57 [0,829; 2,987]; p = 0,1592		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	CIS+STS* (N = 59) vs. CIS (N = 64) 55 (93 %) vs. 57 (89 %) RR: 1,05 [0,938; 1,168]; p = 0,4195		
Gesamtrate SUE	CIS+STS* (N = 59) 21 (36 %)		
<p>*Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: Patienten ohne Hördaten wurden als Hörverlust-Responder betrachtet.</p> <p>b: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,95 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,28 Jahre) und im CIS-Arm bei 5,60 Jahren (Spanne: 0,57 bis 8,27 Jahre).</p> <p>c: Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden in der Studie COG ACCL0431 nicht systematisch erfasst.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SIOPEL 6

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Morbidität			
Anteil der Patienten mit Hörverlust (Brock-Grad ≥ 1) ^a	CIS+STS* (N = 57) vs. CIS (N = 52) 20 (35 %) vs. 35 (67 %) RR: 0,54; [0,372; 0,791]; p = 0,0015	46 % geringeres Risiko einen Hörverlust zu erleiden unter Pedmarqsi®	Beträchtlich
Sicherheit^{b,c} (inkl. Überleben)			
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod)	CIS+STS* (N = 57) vs. CIS (N = 52) 2 (4 %) vs. 4 (8 %) HR: 0,44; [0,081; 2,410]; p = 0,3291	Kein signifikanter Unterschied der Behandlungsarme.	-
Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)	CIS+STS* (N = 57) vs. CIS (N = 52) 2 (4 %) vs. 4 (8 %) RR: 0,46; [0,087; 2,388]; p = 0,3388		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	CIS+STS* (N = 53) vs. CIS (N = 56) 51 (96 %) vs. 49 (88 %) RR: 1,10 [0,983; 1,231], p = 0,0980		
Gesamtrate SUE ^c	CIS+STS* (N = 53) vs. CIS (N = 56) 21 (40 %) vs. 19 (34 %) RR: 1,17 [0,713; 1,914], p = 0,5376		
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	CIS+STS* (N = 53) vs. CIS (N = 56) 1 (2 %) vs. 0 (0 %) RR: 3,17 [0,132; 76,064], p = 0,4518		
<p>*Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: Patienten ohne Hördaten wurden als Hörverlust-Responder betrachtet.</p> <p>b: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,56 Jahren (Spanne: 1,21 bis 9,25 Jahre) und im CIS-Arm bei 4,17 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,56 Jahre).</p> <p>c: Ein SUE im CIS-Arm trat während des Follow-ups auf.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Hörverlust

Die Behandlung mit CIS aufgrund einer Krebserkrankung, ist eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Hörschädigung oder Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen und daher ausschlaggebend für potenzielle Einschnitte in ihrer Entwicklung. Sensorineuraler Hörverlust kann in der Folge permanent und bilateral auftreten und umfasst zunächst höhere Frequenzen und weitet sich mit bestehender Therapiedauer und CIS-Exposition auf mittlere Frequenzbereiche aus. Etwa 60 % der mit CIS behandelten Kinder entwickeln eine Art von permanentem Hörverlust.

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie definiert eine Abweichung von > 95 Dezibel (dB) gegenüber dem Referenzwert für ein gesundes Ohr (2 000 Hz und 0 dB) als Taubheit, d.h. einen Zustand, in dem Patienten *keinerlei* „Resttöne“ wahrnehmen können – eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten ist jedoch bereits vor Erreichen dieser Schwelle festzustellen. Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen führt zu Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von Konsonanten, insbesondere bei gleichzeitigen Hintergrundgeräuschen. Dies kann subtile, aber signifikante Auswirkungen auf die Sprachwahrnehmung, -produktion und Verständlichkeit haben. Das Entfallen von hochfrequenten Sprachklängen (s, f, th, sh, h, k und t) und Frikativ-Phonemen (z. B. /s/) beeinträchtigt die phonologische und morphologische Entwicklung insbesondere bei sehr jungen Kindern mit Hörverlust, welche noch nicht selbst sprechen oder in der Phase des Spracherlernens sind. Die Kommunikationsmöglichkeiten dieser Patienten sind damit stark beeinträchtigt, was sich ebenfalls negativ auf die soziale Teilhabe auswirkt. Im Kleinkindalter kann es zudem zu einer verspäteten Diagnose kommen, sodass der Hörverlust möglicherweise bis zum Schuleintritt unbemerkt oder unbehandelt bleibt. Verzögerungen in der Sprachentwicklung zu dieser Zeit können trotz angemessener Verstärkung und Sprachtherapie schwer umkehrbar sein.

In der primären Analyse der Studie COG ACCL0431 wurde der Anteil der Patienten mit Hörverlust erfasst. Zur Ermittlung des Hörverlusts wurde die Hörschwelle zu Baseline mit dem Follow-up vier Wochen nach Behandlungsende anhand der ASHA-Kriterien verglichen. Mittels der ASHA-Skala können bereits in frühen Stadien erste Veränderungen im Hörbereich erfasst werden. Die ASHA-Skala ist unter den ausführenden Audiologen weit verbreitet und wird von diesen genutzt, um die behandelnden Ärzte frühzeitig auf einen Hörverlust hinzuweisen.

In der ITT-Population der Studie COG ACCL0431 (n = 125) lag der Anteil von Patienten mit Hörverlust (ASHA-Kriterien) bei 43 % (n = 26) im CIS+STS-Arm gegenüber 62 % (n = 40) im CIS-Arm (RR (95 %-KI): 0,69 (0,491; 0,966), p = 0,0310.) – somit zeigte sich ein um 31 % geringeres Risiko unter Pedmarqsi® einen Hörverlust zu erleiden.

In der Studie SIOPEL 6 war der primäre Endpunkt definiert als der Anteil der Patienten mit Brock-Grad ≥ 1 nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat). Die Brock-Skala ist die erste pädiatrische Skala für ototoxischen Hörverlust und gibt neben dem Schweregrad, ebenfalls den Grad der zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erwartenden Behinderung an. Dabei wird das typische Frequenzgefälle eines ototoxischen Hörverlusts berücksichtigt. Den einzelnen Graden der Brock-Skala können Implikationen für den Alltag der Kinder zugeordnet werden. Es ist anzumerken, dass ein Brock-Grad 0 nicht gleichbedeutend mit einem normalen Hörvermögen ist. Kinder mit einem Hörverlust des Grades 1 benötigen einen bevorzugten Sitzplatz im Klassenzimmer und pädagogische Betreuung. Kinder mit einem Hörverlust im Hochfrequenzbereich bis einschließlich 4 kHz (Grad 2) haben mit hoher Wahrscheinlichkeit Schwierigkeiten, hochfrequente konsonante Sprachlaute zu hören. Außerdem haben sie Schwierigkeiten, Sprache bei (Umgebungs-)Lärm oder aus der Ferne zu verstehen, und benötigen möglicherweise Verstärkungs- oder Hörhilfen, insbesondere in den ersten Jahren des Spracherwerbs. Kinder mit einem Hörverlust im Bereich der Sprachfrequenzen von 2 kHz und darunter (Grade 3 und 4) benötigen Hörgeräte für die Sprachentwicklung und die Kommunikation. Die EMA schreibt dem primären Endpunkt im Rahmen der Zulassung eine hohe klinische Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet zu.

In der ITT-Population der Studie SIOPEL 6 (n = 109) lag der Anteil der Patienten mit Hörverlust Grad ≥ 1 (Brock-Skala) im CIS+STS-Arm bei 35 % (n = 20) im Vergleich zu 67 % (n = 35) im CIS-Arm. Das relative Risiko und das 95 %-KI betragen 0,54 (0,372; 0,791); p = 0,0015 – somit zeigte sich ein um 46 % geringeres Risiko unter Pedmarqsi® einen Hörverlust zu erleiden.

Die Zielpopulation von Pedmarqsi® besteht aus Kindern und Jugendlichen mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zwischen dem 1 Lebensmonat bis < 18 Jahren und somit einer besonders vulnerablen Patientengruppe. In der Gesamtschau ist für die Nutzendimension Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abzuleiten.

Sicherheit (inkl. Überleben)

Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population für COG ACCL0431 im CIS+STS-Arm bei 4,95 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,28 Jahre) und im CIS-Arm bei 5,60 Jahren (Spanne: 0,57 bis 8,27 Jahre) und für SIOPEL 6 im CIS+STS bei 4,56 Jahren (Spanne: 1,21 bis 9,25 Jahre) und im CIS-Arm bei 4,17 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,56 Jahre).

Es zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen im Gesamtüberleben und in den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, Schwerwiegendes UE (SUE) und Therapieabbrüche wegen UE. Die EMA bestätigt, dass die häufigsten im Rahmen der Pedmarqsi®-Behandlung auftretenden UE (Erbrechen und Übelkeit) transient sind und somit kurz nach der Infusion wieder aufhörten – die erhöhte Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen hängt sehr wahrscheinlich mit dem erhöhten Natriumspiegel (Hypernatriämie) nach der Pedmarqsi®-Infusion zusammen.

Darüber hinaus wurde im Rahmen des European Public Assessment Reports (EPAR) festgestellt, dass die beobachtete Nieren- und hämatologische Toxizität von CIS zwischen den Behandlungsarmen in beiden Studien vergleichbar war, was die Annahme stützt, dass Pedmarqsi® - bei einer Anwendung genau 6 Stunden nach Abschluss der Cisplatin-Infusion - bevorzugt auf das auditorische System wirkt, da CIS in der Mittelohrflüssigkeit eingeschlossen wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Potenzielle Effektmodifikatoren

Alle Patienten, die ototoxische Arzneimittel erhalten, stehen unter dem potenziellen Risiko für einen Hörverlust. Es konnten keine potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert werden, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen oder eine Auswirkung auf den Zusatznutzen haben.

Sensitivitätsanalysen

Die präspezifizierten, im Studienbericht gezeigten Sensitivitätsanalysen für Hörverlust und Gesamtüberleben bestätigten jeweils die o. g. Analysen. Insgesamt sind die Ergebnisse somit als robust einzuschätzen.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Pedmarqsi[®] ist das erste und einzige bei der FDA und EMA zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung einer CIS-induzierten Ototoxizität. Bis zur Zulassung von Pedmarqsi[®] war die Behandlung auf den Einsatz supportiver Maßnahmen sowie von Maßnahmen zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

engmaschigen Monitoring der Hörfähigkeit beschränkt. Die spezifische Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) zur Prävention und Behandlung von Hörverlust bei Patienten, die ototoxische Medikamente erhalten, empfiehlt als schadensbegrenzende Maßnahme das Absetzen ototoxischer Medikamente, sobald das früheste Anzeichen einer Hörschwellenverschiebung auftritt. Es ist anzumerken, dass ein Absetzen der CIS-Behandlung für den Patienten gleichzeitig den Abbruch der lebensnotwendigen, onkologischen Therapie bedeutet. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen umfassen bis zum aktuellen Zeitpunkt den Einsatz von Hörhilfen oder Cochlea-Implantaten bei *bereits eingetretenem* Hörverlust. Der Wechsel zu anderen platinhaltigen Chemotherapeutika, wie Carboplatin oder Oxaliplatin, geht darüber hinaus mit einer geringeren antitumoralen Wirksamkeit einher. Eine Kombination der Chemotherapeutika mit CIS zur Steigerung der Wirksamkeit, hebt das Risiko der Ototoxizität gegenüber der alleinigen Gabe von CIS zudem an.

Die bewertungsrelevanten Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 untersuchten patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit (inkl. Überleben). Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus RCTs (Evidenzstufe 1b) mit akzeptablem Verzerrungspotenzial beruht.

Obwohl es Unterschiede zwischen den Studien in Bezug auf das Studiendesign und die untersuchte Patientenpopulationen gab, waren die Ergebnisse zur Prävention des CIS-induzierten Hörverlusts durch Pedmarqsi® konsistent. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Wirkung von Pedmarqsi® unabhängig von der Art des Tumors ist. Es ist darüber hinaus anzumerken, dass das mediane Alter der Kinder im CIS+STS-Arm der Studie SIOPEL 6 zum Zeitpunkt der CIS-Behandlung 12,8 Monate betrug und die Erhebung des primären Endpunkts ab einem Mindestalter von 3,5 Jahren erfolgte, was auf einen Langzeit-Benefit in Bezug auf die Hörfähigkeit hinweist.

Durch eine gezielte Prävention von Hörschäden können potenziell weitreichende Auswirkungen auf die kognitive, sprachliche und soziale Entwicklung junger Krebspatienten minimiert oder gänzlich vermieden werden

Somit trägt Pedmarqsi® im Zusammenhang mit einer CIS-Behandlung dazu bei, dass Kinder und Jugendliche nach der Beendigung der Krebsbehandlung, ihr volles Potenzial insb. in Bezug auf ihre kognitiven Fähigkeiten entfalten können.

Zusammenfassend ist in der Gesamtschau der Ergebnisse somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Pedmarqsi® für Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren abzuleiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

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

Die Inzidenz und Schwere der Ototoxizität ist am höchsten bei Kindern, welche aufgrund von Medulloblastom, Neuroblastom und Osteosarkom behandelt werden. Jungen sowie Kinder unter 15 Jahren können stärker betroffen sein – insb. Kinder unter 5 Jahren und mit einer kumulativen CIS-Dosis von $\geq 400 \text{ mg/m}^2$ haben ein gesteigertes Risiko für einen Hörverlust.

Ototoxizität kann frühzeitig nach Therapiebeginn auftreten und sich in der Folge wiederholter Anwendung verstärken. Bereits nach der ersten CIS-Dosis, konnte ein irreversibler Hörverlust im hohen Frequenzbereich (4 000 bis 8 000 Hz) und sehr hohen Frequenzbereich (9 000 bis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

20 000 Hz) dokumentiert werden. Aufgrund der kumulativen und dosisabhängigen Wirkung weitet sich der Hörverlust aufzunehmend tiefere Frequenzen aus.

Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen hat insbesondere für Kinder, die sich vor oder in der Phase des Spracherwerbs befinden, signifikante und möglicherweise unumkehrbare Auswirkungen auf die Sprachentwicklung und in der Folge der sozialen Partizipation. Jugendliche mit erworbenem Hörverlust und zuvor normalem Hörvermögen leiden häufig unter schwerwiegenden sozialen und emotionalen Problemen. Unabhängig vom Ausmaß des Hörverlusts weisen Kinder ein erhöhtes Risiko für soziale, emotionale und Verhaltensprobleme auf, was sich auch auf ihre Lebensqualität, Identität und ihr Selbstwertgefühl auswirken kann.

CIS-induzierter Hörverlust kann sich bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet somit auf die sprachliche und soziale Entwicklung auswirken sowie auf den Bildungserfolg, die kognitive Entwicklung und die Lebensqualität.

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

Die Zielpopulation besteht aus Kindern und Jugendlichen mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zwischen dem ersten Lebensmonat bis < 18 Jahren und somit einer besonders vulnerablen Patientengruppe. Die Mehrzahl (60 %) der aufgrund ihrer Krebserkrankung mit CIS behandelten Kinder und Jugendlichen entwickeln im Verlauf ihrer Behandlung eine Form des permanenten Hörverlusts – mit vielfältigen und schwerwiegenden Folgen für die Betroffenen. Insbesondere Kleinkinder sind anfällig für die mit der CIS-Chemotherapie assoziierten ototoxischen Effekte und aufgrund ihres Entwicklungs- und Lernstandes somit besonders gefährdet für eine beeinträchtigte Sprachentwicklung infolge des Hörverlusts.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

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

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

Allen Leitlinien ist gemein, dass keine spezifischen Maßnahmen zur *Prävention* CIS-induzierter Ototoxizität benannt werden. Die derzeitigen Alternativen konzentrieren sich somit ausschließlich auf die Behandlung der ototoxischen Symptome. Dieser Ansatz mindert die negativen Folgen des Hörverlusts, stellt aber das Hörvermögen nicht wieder her.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Sobald ein Hörverlust auftritt, ist es wichtig, dass Patienten angemessene Unterstützung mittels Hörhilfen und/oder Experten erhalten um Rückschläge in der Kommunikation, sozialen und schulischen Bereichen zu vermeiden. Hörgeräte, die lebenslang benötigt werden, und Cochlea-Implantate, die operative Risiken mit sich bringen, werden als therapeutische Ansätze genutzt. Obwohl diese Interventionen die Kommunikation erleichtern können, sind sie nicht heilend, stellen kein normales Gehör wieder her und helfen nur begrenzt, sozialer Isolation aufgrund des CIS-induzierten Hörverlusts entgegenzuwirken.

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

Pedmarqsi[®] ist das erste und einzige bei der FDA und EMA zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung von Ototoxizität bei CIS-Chemotherapie und deckt somit eine erhebliche Versorgungslücke bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren. Die EMA hat bei ihrer Zulassungsempfehlung darauf hingewiesen, dass der durch CIS verursachte Hörverlust ein wichtiges klinisches Problem sei und es derzeit keine Behandlungsmöglichkeiten gibt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren	38 – 228 (pro Jahr)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht-metastasierten soliden Tumoren, welche eine CIS-Chemotherapie erhalten	Beträchtlich	38 – 228 (pro Jahr)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren	10.533,00 € - 31.599,00 € ¹
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹ : Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. Die Angabe bezieht sich auf eine Gabe (je 1-3 Durchstechflaschen) von Pedmarqsi®.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren.	Best Supportive Care	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zur Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Patienten-individuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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: Dosierungsempfehlung Pedmarqsi®

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

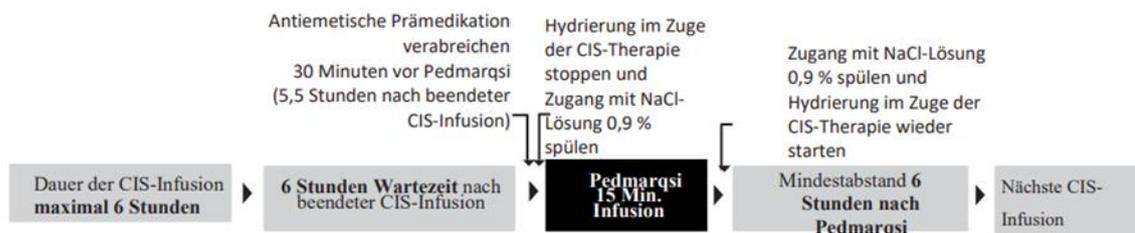
Natriumthiosulfat darf nur nach Cisplatin-Infusionen mit einer Dauer von bis zu 6 Stunden angewendet werden. Natriumthiosulfat darf nicht angewendet werden, wenn

- 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



CIS = Cisplatin

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ≥ 1 Fall pro 10 Patienten (11 %) beobachtet wurde.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von ≥ 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.