

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)

Norgine GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CIS	Cisplatin
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Natriumthiosulfat
Handelsname:	Pedmarqsi®
ATC-Code:	V03AB06

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19377291	EU/1/23/1734/001	8g	100ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Anwendungsgebiet

Pedmarqsi® ist das erste und bisher einzige zugelassene Arzneimittel für die Vorbeugung einer durch eine Cisplatin (CIS)-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten¹ im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren [1].

CIS induziert bei einer üblichen Dossierung und Verabreichung häufig eine Ototoxizität infolge des voranschreitenden Verlusts der äußeren und inneren Haarzellen im Corti-Organ. Der genaue Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt – es ist jedoch bekannt, dass die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies und der Abbau von Antioxidation zu dem Prozess beitragen [2-4]. Bereits nach der ersten CIS-Gabe konnte ein irreversibler Hörverlust, typischerweise im hohen (4 000 bis 8 000 Hz) bzw. sehr hohen Frequenzbereich (9 000 bis 20 000 Hz), dokumentiert werden [5; 6]. Mit anhaltender CIS-Gabe kommt es i. d. R. zu einer weiteren, dosisabhängigen Verschlechterung der Hörfähigkeit, welche sich zunehmend auf niedrigere Frequenzen ausweitet [7-10]. CIS-induzierter Hörverlust ist klinisch bedeutsam, insbesondere bei Kleinkindern, die im Hinblick auf ihre weitere kognitive, psychosoziale und sprachliche Entwicklung auf eine normale Hörfähigkeit angewiesen sind [11-13] – bei älteren Kindern konnten u. a. Beeinträchtigungen des Funktions- und des kognitiven Status sowie Symptome einer Depression nachgewiesen werden [14].

Bei Pedmarqsi® handelt es sich um ein anorganisches Salz, das als wasserlösliche Thiolverbindung wirkt und als chemisches Reduktionsmittel fungiert. Weitere Bestandteile des Arzneimittels sind Wasser zur Infusion, Borsäure als Pufferkomponente sowie Salzsäure und Natriumhydroxid für den pH-Wert [1].

Wirkmechanismus

Thiosulfate sind körpereigene Verbindungen, die als Stoffwechselprodukte in allen Zellen und Organen vertreten sind und eine entgiftende Funktionsweise gegenüber Zyanid, Arsen und

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

Platinkomplexen ausüben [15; 16]. Darüber hinaus weisen Thiosulfate ein geringes Toxizitätslevel auf, verursachen keinen Zelltod [17-20], sind nicht in der Lage die Blut-Labyrinth-Barriere zu überwinden und sind nicht ohne Hilfe zellgängig [1].

Die Erklärung zur Wirkweise von Pedmarqsi® zur Vorbeugung CIS-induzierter Ototoxizität folgt verschiedenen Ansätzen. CIS akkumuliert in der Endolymphe und Perilymphe, welche die äußeren Haarzellen umspülen, und verursacht so Schäden, die noch lange nach dem Austreten von CIS aus dem Blutkreislauf bestehen bleiben [21]. Pedmarqsi® führt zu einer gesteigerten Konzentration endogener Antioxidantien, der Hemmung von intrazellulärem oxidativem Stress durch einen gesteigerten Gluthationspiegel sowie einer direkten Wechselwirkung zwischen CIS und der Thiol-Gruppe von Pedmarqsi®, indem freies, nicht proteingebundenes Platin komplexiert und die weitere Aufnahme in Zellen verhindert wird. Diese Reaktion ist irreversibel und führt zur Bildung inaktiver Platinspezies [1].

Wenn Pedmarqsi® gleichzeitig zu CIS verabreicht wird, kommt es zu einer direkten Interaktion, die sich limitierend auf die zytotoxische Wirkung des freien (nicht proteingebundenen) CIS auswirken kann. Ohne die gleichzeitige Gabe von Pedmarqsi® sinkt die Konzentration von bioaktivem, freiem CIS im Plasma schnell ab. Bereits 60 Minuten nach intravenöser Verabreichung konnte ein Rückgang um den Faktor 10 von freiem, bioaktivem CIS beobachtet werden [22]. In den klinischen Studien wurde Pedmarqsi® 6 Stunden nach dem Ende der CIS-Infusion verabreicht. Es kann somit von einer marginalen Interaktion von Pedmarqsi® und CIS im Plasma ausgegangen werden, in Relation zur Exposition gegenüber freiem CIS bis zu diesem Zeitpunkt.

Nach Verabreichung von Pedmarqsi® über 15 Minuten kommt es zu einem vorübergehenden deutlichen Anstieg des Plasmaspiegels; 3 – 6 Stunden nach der intravenösen Gabe von Pedmarqsi® liegt der Plasmaspiegel jedoch wieder auf dem Ausgangswert. Pedmarqsi® wird vorwiegend (95 %) über den Urin ausgeschieden. Die verbleibenden 5 % werden entweder in der Leber oder anderen Geweben zu Sulfat abgebaut und letztlich über die Nieren ausgeschieden oder in endogene schwefelhaltige Verbindungen eingebettet und sind so Teil anderer Stoffwechselprozesse [16; 23-25]. Aufgrund dessen ist nicht von einer Plasmaakkumulation auszugehen, wenn Pedmarqsi® an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wird. Der Abbau von Pedmarqsi® im Blut ist unabhängig vom Alter der Patienten [1].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	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	nein	26.05.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Pedmarqsi[®] zugrunde [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der ATC-Code des Arzneimittels ist V03AB06. Die Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels stammen aus der SmPC von Pedmarqsi® sowie weiteren mittels einer orientierten Handsuche identifizierten Quellen. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten vergeben. Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die SmPC von Pedmarqsi® zugrunde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi - Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).
2. Blakley, B. W., Cohen, J. I., Doolittle, N. D., Muldoon, L. L., Campbell, K., Dickey, D. T. & Neuwelt, E. A. 2002. Strategies for Prevention of Toxicity Caused by Platinum-Based Chemotherapy: Review and Summary of the Annual Meeting of the Blood–Brain Barrier Disruption Program, Gleneden Beach, Oregon, March 10, 2001. *The Laryngoscope*, 112, 1997-2001.
3. Rybak, L. P., Whitworth, C. A., Mukherjea, D. & Ramkumar, V. 2007. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing research*, 226, 157-67.
4. Rybak, L. & Somani, S. 1999. Ototoxicity. Amelioration by protective agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 884, 143-51.
5. Dickey, D. T., Wu, Y. J., Muldoon, L. L. & Neuwelt, E. A. 2005. Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 314, 1052-8.
6. Dickey, D. T., Muldoon, L. L., Kraemer, D. F. & Neuwelt, E. A. 2004. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model. *Hearing research*, 193, 25-30.
7. Berg, A. L., Spitzer, J. B. & Garvin Jr, J. H. 1999. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *The Laryngoscope*, 109, 1806-14.
8. Li, Y., Womer, R. & Silber, J. 2004. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *European Journal of Cancer*, 40, 2445-51.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Punnett, A., Bliss, B., Dupuis, L. L., Abdoell, M., Doyle, J. & Sung, L. 2004. Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective cohort study. *Pediatric blood & cancer*, 42, 598-603.
10. Bertolini, P., Lassalle, M., Mercier, G., Raquin, M. A., Izzi, G., Corradini, N. & Hartmann, O. 2004. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 26, 649-55.
11. Fausti, S. A., Henry, J. A., Schaffer, H. I., Olson, D. J., Frey, R. H. & Bagby, G. C. 1993. High-frequency monitoring for early detection of cisplatin ototoxicity. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 119, 661-6.
12. Knight, K. R. G., Kraemer, D. F. & Neuwelt, E. A. 2005. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 8588-96.
13. Hindley, P. 1997. Psychiatric aspects of hearing impairments. *Journal of child psychology and psychiatry*, 38, 101-17.
14. Brock, P. R., Knight, K. R., Freyer, D. R., Campbell, K. C., Steyger, P. S., Blakley, B. W., Rassekh, S. R., Chang, K. W., Fligor, B. J. & Rajput, K. 2012. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 2408.
15. Gast, J. H., Aral, K. & Aldrich, F. L. 1952. Quantitative studies on urinary thiosulfate excretion by healthy human subjects. *Journal of Biological Chemistry*, 198, 875-84.
16. Ivankovich, A. D., Braverman, B., Stephens, T. S., Shulman, M. & Heyman, H. J. 1983. Sodium thiosulfate disposition in humans: relation to sodium nitroprusside toxicity. *Anesthesiology*, 58, 11-7.
17. Environmental Protection Agency (EPA) 2000. Notice of filing a pesticide petition to establish a tolerance for a certain pesticide chemical in or on food. *Federal Register*.
18. Environmental Protection Agency (EPA) 2001. Sodium thiosulfate; Exemption from the requirement of a tolerance. *Federal Register*.
19. Baskin, S. I., Horowitz, A. M. & Nealley, E. W. 1992. The antidotal action of sodium nitrite and sodium thiosulfate against cyanide poisoning. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 32, 368-75.
20. Dennis, D. & Fletcher, W. 1966. Toxicity of sodium thiosulfate (NSC-45624), a nitrogen mustard antagonist, in the dog. *Cancer Chemotherapy Reports*, 50, 255-7.
21. Breglio, A. M., Rusheen, A. E., Shide, E. D., Fernandez, K. A., Spielbauer, K. K., McLachlin, K. M., Hall, M. D., Amable, L. & Cunningham, L. L. 2017. Cisplatin is

retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nature communications*, 8, 1654.

22. Iwamoto, Y., Kawano, T., Uozumi, J., Aoki, K. & Baba, T. 1984. Two-route chemotherapy” using high-dose ip cisplatin and iv sodium thiosulfate, its antidote, for peritoneally disseminated cancer in mice. *Cancer Treat Rep*, 68, 1367-73.
23. Shea, M., Koziol, J. A. & Howell, S. B. 1984. Kinetics of sodium thiosulfate, a cisplatin neutralizer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 35, 419-25.
24. Szczepkowski, T. W., Skarżyński, B. & Weber, M. 1961. The metabolic state of thiosulphate. *Nature*, 189, 1007-8.
25. Schulz, V. 1984. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clinical Pharmacokinetics*, 9, 239-51.