

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Natriumtiosulfat (Pedmarqsi) til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster

1.1 Oppsummering

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1) og US Food and Drug Administration (FDA) (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) i USA (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
V03AF
Virkestoffnavn:
Natriumtiosulfat
Handelsnavn:
Pedmarqsi
Legemiddelform:
Infusjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver:
Fennec Pharmaceuticals

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Øre-, nese- og
halssykdommer

Kreftsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://OmMedNytt).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cisplatin er et platinabasert cytostatikum som brukes i behandling av flere ulike kreftformer. En vanlig bivirkning av cisplatin er ototoksisitet. Skadene ved cisplatinrelatert ototoksisitet oppstår i de ytre hårcellene i Cortis organ og det vaskulariserte epitelet i den laterale vegg av cochlea. Skaden er preget av et doseavhengig, typisk bilateralt, irreversibelt, høyfrekvent sensorineuralt hørselstap, ofte ledsaget av tinnitus. Ototoksisitet kan være spesielt alvorlig hos barn (4).

Insidensen er variabelt rapportert fordi den er relatert til flere aspekter som de spesifikke diagnostiske kriteriene som er brukt for å definere ototoksisitet, den totale dosen av cisplatin, bruken av samtidig ototoksisk behandling, populasjonen som er undersøkt, og muligens arvelige polymorfismer i legemiddelmetabolismegener (4).

Prevalensen av en hvilken som helst grad av ototoksisitet er i området fra 40 % - 56 %, og alvorlig ototoksisitet fra 7 % - 22% (5). Seksti prosent av barna behandlet med cisplatin utvikler permanent hørselsnedsettelse (6). Insidens og alvorlighetsgrad av ototoksisitet er høyest hos barn behandlet for medulloblastom, nevroblastom og osteosarkom (6, 7). Yngre alder (<5 år) og en kumulativ cisplatin-dose på ≥ 400 mg/m² øker risikoen for hørselstap (8, 9).

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn anbefaler audiometrikontroller underveis i behandlingsforløpet med cisplatinbehandling (10).

I henhold til nasjonal faglig retningslinje: «Hørsel hos små barn 0-3 år» er det viktig å foreta hørselsmålinger før eventuell oppstart med cytostatika. Oppfølgende hørselsmålinger ved bruk av platinabaserte cytostatika bør gjøres før hver kur, samt en oppfølgende kontroll 12-24 mnd. etter avsluttet behandling. Ved bruk av platina finnes det i den enkelte cytostatikaprotokoll vanligvis detaljerte maler for den audiologiske oppfølgingen (11). Det finnes per i dag ikke noen norske nasjonale behandlingsretningslinjer som omhandler forebygging eller behandling av cisplatinindusert ototoksisitet med legemidler.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen er ikke fullstendig kartlagt. Natriumtiosulfat kan virke på flere måter for å beskytte celler mot platinumtoksisitet:

- inaktivere platinakomplekser og gjøre dem ikke-cytotoksiske ved kovalent binding av platina med tiol, hvilket danner et stabilt Pt-tiosulfatkompleks som hemmer cellulært opptak og proteinbinding.
- fange opp og redusere reaktive oksygenradikaler og ved å øke nivåene av endogene reduksjonsmidler som GSH. I det indre øret kan cochlea samle natriumtiosulfat i perilymfe eller endolymfe og lokalt øke natriumtiosulfat-kjemoterapibeskyttelse mot ototoksisitet. Således er det foreslått at cisplatinmediert (via reaktive oksygenradikaler) død av hårceller i cochlea hindres av de reduserende egenskapene av natriumtiosulfat (12).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos pasienter fra 1 måned til < 18 år med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
 Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn > 1 måned ≤ 18 år nylig diagnostisert med hepatoblastom N=116	Cisplatin iv. over 6 timer + Natriumtiosulfat iv. over 15 min, 6 timer etter hver cisplatin-infusjon <u>Neoadjuvant:</u> dag 1 og hver 2. uke i 4 kurer <u>Adjuvant:</u> Innen 3 uker etter operasjon og hver 2. uke i 2 kurer	Cisplatin iv. over 6 timer <u>Neoadjuvant:</u> dag 1 og hver 2. uke i 4 kurer <u>Adjuvant:</u> Innen 3 uker etter operasjon og hver 2. uke i 2 kurer	Rate of Brock grade ≥ 1 hearing loss	NCT00652132 (SIOPEL6) , Fase III	Avsluttet 28. februar 2018
- Barn 1-18 år - Nylig diagnostisert med kjønnselletumor, hepatoblastom, medulloblastom, nevroblastom, osteosarkom eller annen malignitet. - Planlegger å motta et kjemoterapibehandlingsregime som inkluderer en kumulativ dose cisplatin ≥ 200 mg/m ² med individuelle cisplatin-infusjoner i løpet av ≤ 6 timer N=131	Natriumtiosulfat iv. over 15 min, 6 timer etter hver cisplatin-infusjon. Natriumtiosulfat-behandling fortsetter så lenge cisplatinbehandling fortsetter. Periodiske audiologiske vurderinger	Ikke noen legemiddelbehandling, kun periodiske audiologiske vurderinger	Insidens av hørselstap	NCT00716976 (COG-ACCL0431) , Fase III	Avsluttet april 2015

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (13, 14).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2, 15).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 22-25 June 2020. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-june-2020-meeting_en.pdf.
2. Specialist Pharmacy Service, NHS. Sodium thiosulfate. [oppdatert 30. april 2020]. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/sodium-thiosulfate/>.
3. U.S Food and Drug Administration. Orphan Drug Designations and Approvals: Sodium Thiosulfate. [Date Designated: 03/17/2004]. Hentet fra: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=20031773>.
4. Lee, EQ. Overview of neurologic complications of platinum-based chemotherapy. UpToDate. [Oppdatert: 6. februar 2020].
5. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. J Clin Oncol. 2007;25(10):1190-5.
6. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: Underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. J Clin Oncol. 2005;23(34):8588-96.
7. Landier W, Knight K, Wong FL, Lee J, Thomas O, Kim H, et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2014;32:527-534.
8. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. Eur J Cancer. 2004;40(16):2445-51.
9. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(1):144-8.
10. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. [Oppdatert: mai 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>.
11. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje: Hørsel hos små barn 0-3 år. [Sist faglig oppdatert: 24. mars 2017]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/horsel-hos-sma-barn-0-3-ar>.
12. Fennec Pharma. Pedmark: Mechanism of action. Hentet fra: <https://fennecpharma.com/product-candidates/pedmark/mechanism-of-action/>.
13. Freyer DR, Brock PR, Chang KW, et al. Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(2):141-150. doi:10.1016/S2352-4642(19)30336-0.
14. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;5(5):CD009219. Published 2019 May 7. doi:10.1002/14651858.CD009219.pub5.
15. Sodium thiosulfate for prevention of hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham; 2015. NIHR HSC ID: 7091. Hentet fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/sodium-thiosulfate-for-prevention-of-hearing-loss-in-children-receiving-cisplatin-chemotherapy/>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden