



## Natriumtiosulfat för att minska risken för hörselskador vid behandling med cisplatin hos barn

Tidig bedömningsrapport 2020-11-17

Läkemedlet	
<b>Substans (läkemedel)</b>	Natriumtiosulfat (pentahydrat)
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Ny indikation för en substans som för närvarande är godkänd för behandling av akut cyanidförgiftning [1, 2] och som sedan tidigare har använts vid flertalet andra förgiftningstillstånd orsakade av bland annat arsenik [3], bly, kvicksilver och vismut, samt vid kalcifylaxi [4].
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: V03AB06 Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
<b>Företag</b>	Fennec Pharmaceuticals (Adherex).
<b>Indikation, förväntad</b>	Förebyggande av ototoxicitet i anslutning till cisplatin-kemoterapi hos barn (1 månad till < 18 år) med lokaliserade, solida tumörer utan metastaser [5].
<b>Verkningsmekanism</b>	Natriumtiosulfat antas skydda mot cisplatintoxicitet genom att binda fri platina. Det har tidigare befarats att den antitumoral effekten av cisplatin därigenom skulle kunna minska [4]. Genom att separera tillförseln av natriumtiosulfat från infusionen av cisplatin antas den avsedda terapeutiska effekten bättre kunna bibehållas, se nedan under administreringsätt.
<b>Dosering, förväntad</b>	Natriumtiosulfat 20 gram/m <sup>2</sup>
<b>Administreringsätt</b>	Intravenös infusion, påbörjad sex timmar efter avslutad cisplatintillförsel.
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020 februari Tidpunkt för förväntat godkännande: 2020 höst PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelererad assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var?
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Slutenvård inom barnonkologi
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
<b>Pris/läkemedelskostnad</b>	Den apotekstillverkade produkten Natriumtiosulfat APL infusionsvätska, lösning 150 mg/ml tiosulfat, 100 ml Påse (d.v.s. motsvarande 15 gram natriumtiosulfat) marknadsförs enligt apoteket.se till priset av 943 kr [6].
<b>Annan påverkan</b>	En minskad förekomst av hörselskador hos barn som behandlas med cisplatin skulle kunna minska behovet av hjälpmedel och habiliteringsinsatser hos denna patientgrupp.



<b>Sjukdomen</b>	
<b>Förekomst</b>	<p>Den globala pediatrika incidensen av hörselnedsättning till följd av cisplatinbehandling är ofullständigt kartlagd men har rapporterats till mellan ett par procent upp till så mycket som 90 procent av behandlade barn i befintliga studier enligt en Cochraneöversikt från 2016 [7]. Låg ålder (under fem år) och hög kumulativ cisplatinexponering utgör kända riskfaktorer för utvecklande av ototoxiska manifestationer [8].</p> <p>I Stockholm är uppskattningsvis ett knappt 30-tal nya fall med barn varje år aktuella för cisplatinbehandling mot olika typer av solida tumörer [9].</p>
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	<p>Typen av sensorineural hörselnedsättning som vanligen orsakas av cisplatin och liknande platinaföreningar är företrädesvis permanent och i många fall progredierande från att involvera främst höga ljudfrekvenser till att även omfatta de lägre frekvenser som innefattar exempelvis normalt tal [8]. Detta får inte sällan konsekvenser för det drabbade barnets språkliga och kognitiva utveckling [8].</p>
<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input type="checkbox"/></p> <p>Ingen aktiv behandling med det specifika syftet att förebygga cisplatininducerad hörselnedsättning har tidigare rekommenderats i internationellt vedertagna behandlingsriktlinjer [10].</p>



Vetenskaplig dokumentation		
	SIOPEL-6, NCT00652132 [11, 12]	COG (ACCL0431), NCT00716976 [13, 14]
Typ av studie	Fas III öppen, randomiserad multicenterstudie	Fas III öppen, randomiserad multicenterstudie
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	n=109 Natriumtiosulfat (n=57) Kontrollgrupp (n=52)	n=125 Natriumtiosulfat (n=61) Kontrollgrupp (n=64)
Patientpopulation	Barn 1 mån–8 år i ITT-populationen (medianålder 13 månader vid studiestart). Nydiagnostiserat hepatoblastom av standard-risk ( $\leq 3$ involverade leversektorer, inga metastaser, S-AFP > 100 $\mu\text{g/L}$ ).	Barn 1–18 år med nydiagnostiserad tumör planerad för $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ kumulativ cisplatindos; De vanligaste diagnoserna i ITT-populationen var germinal-cellstumör (26%), osteosarkom (23%), neuroblastom (21%), medulloblastom/CNS-PNET (21%) och hepatoblastom (6%).
Inklusion, urval		
Exklusion, urval	Tidigare kemoterapi, nedsatt njurfunktion, behandlingsstart >15 dagar från biopsiutlåtande.	Tidigare platinuminnehållande kemoterapi, känd hörselpåverkan.
Interventions-behandling	Natriumtiosulfat 20 g/m <sup>2</sup> i.v. under 15 min, med start 6 timmar efter varje fullföljd 6 timmars-infusion av i.v. cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> . Totalt sex behandlingstillfällen (fyra preop., två postop.) med 14 dagars mellanrum.	Natriumtiosulfat 16 g/m <sup>2</sup> i.v. under 15 min, med start 6 timmar efter varje fullföljd infusion av cisplatin i enlighet med individuellt beslutad behandlingsplan (max 6 timmars infusionstid tilläts).
Jämförelse-arm/-ar	Enbart cisplatin, i samma regim som interventionsgruppen enligt ovan.	Enbart cisplatin, enligt individuell behandlingsplan.
Resultat	Andelen patienter med <b>hörselpåverkan</b> enligt den så kallade Brock-skalan, registrerad vid tonaudiometri utförd vid $\geq 3,5$ års ålder.	Andelen patienter med <b>hörselpåverkan</b> enligt så kallade ASHA-kriterier [15] vid utvärdering fyra veckor efter sista dosen cisplatin.
Primär utfallsvariabel	Av patienterna som erhöll natriumtiosulfat efter cisplatin drabbades 33% (n=18/55) av hörselpåverkan med studiens definition, jämfört med 63% (n=29/46) i gruppen som enbart erhöll cisplatin (P=0,002). Detta motsvarade en relativ risk (RR) om 0,52 (95% KI: 0,33–0,81), till fördel för natriumtiosulfat.	Av patienterna som erhöll natriumtiosulfat efter cisplatin drabbades 29% (n=14/49) av hörselpåverkan med studiens definition, jämfört med 56% (n=31/55) i gruppen som enbart erhöll cisplatin (P=0,0002). Oddsquoten (OR) efter justering för stratifieringsvariabler var 0,31 (95% KI: 0,13–0,73; p=0,0036), till fördel för natriumtiosulfat.
Sekundära utfallsvariabler (urval)	Total överlevnad (OS) tre år efter randomisering uppgick till 98% (95% KI: 88–100%) i interventionsgruppen respektive 92% (95% KI: 81–97) i kontrollgruppen.  Överlevnad utan negativa händelser (EFS) tre år efter randomisering uppgick till 82% (95% KI: 69–90%) i interventionsgruppen respektive 79% (95% KI: 65–88%) i kontrollgruppen.	Total överlevnad (OS) tre år efter randomisering uppgick till 70% (95% KI: 56–80%) i interventionsgruppen respektive 87% (95% KI: 76–93%) i kontrollgruppen. Detta motsvarade en relativ hasardkvot (RHR) om 1,3 (95% KI: 0,75–2,26) till nackdel för natriumtiosulfat.  Efterföljande stratifiering (post-hoc) med avseende på tumörutbredning indikerade att överlevnads-skillnaden (OS) sannolikt främst härrörde från patienter med spridd tumörsjukdom vid studieinklusion.



Vetenskaplig dokumentation	
<b>Säkerhet</b>	<p>Åtta av totalt 16 rapporterade allvarliga läkemedelsrelaterade reaktioner (SAR:s) bedömdes potentiellt, sannolikt eller definitivt relaterade till behandling med natriumtiosulfat, varav ett fall av metabol acidosis som föranledde studieavbrott. Hypokalemi (grad 3-4) och hypofosfatemi (grad 3) sågs endast i natriumtiosulfatgruppen och drabbade 10 patienter totalt (18%).</p> <p>Bortfall (avseende analys av den primära utfallsvariabeln) om två av 57 patienter (3,5%) i interventionsgruppen respektive sex av 52 patienter (12%) i kontrollgruppen. Av dessa totalt fem dödsfall (varav fyra i kontrollgruppen), två ej audiometriundersökta "av hälsokäl" respektive en på grund av föräldrarna avböjt.</p> <p>Tjugo av totalt 194 allvarliga negativa händelser (SAE:s) bedömdes potentiellt relaterade till behandling med natriumtiosulfat, utan att specificeras av författarna. Hypofosfatemi och hypokalemi var vanligare i natriumtiosulfatgruppen. Inga skillnader noterades mellan grupperna avseende hematologiska avvikelser.</p> <p>Bortfall (avseende analys av den primära utfallsvariabeln) om 6 av 61 patienter (9,8%) i interventionsgruppen respektive 9 av 64 patienter (14%) i kontrollgruppen. Samtliga bortfall härrörde från uteblivna, ofullständiga eller icke bedömbara hörseltester. Orsaken till att totalt fem hörseltestningar uteblev (varav tre i interventionsgruppen) kommenteras ej av författarna.</p>
<b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b>	<p>Studiepopulationen i SIOPEL-6 var mer homogen än i COG avseende såväl grunddiagnos som tumörutbredning och ålder. Mer långtgående slutsatser torde därmed kunna dras avseende nyttan av natriumtiosulfat vid icke-metastaserat hepatoblastom specifikt än vid övriga solida tumörsjukdomar respektive vid hepatoblastom av annat än standardrisk.</p>
Pipeline	
<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	<p>Många olika substanser har under årens lopp utvärderats, för såväl systemisk som intratympanisk administrering [8, 10]. Inga pågående, relevanta kliniska interventionsstudier med den aktuella indikationen och patientgruppen kan dock identifieras för närvarande på <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>.</p>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	<p>Totalt åtta rekryterande fas II-studier och en fas III-studie involverande natriumtiosulfat är registrerade på <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> [16]. De studerade indikationerna spänner över ett vitt skilda diagnosgrupper inkluderande kardiologiska, reumatologiska och onkologiska sjukdomstillstånd. En av de åtta fas II-studierna involverar barn, och utvärderar natriumtiosulfat mot kalcinos vid juvenil dermatomyositis [17].</p>
Referenser	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Läkemedelsverket. <i>Produktresumé Natriumtiosulfat Hope 250 mg/ml injektionsvätska, lösning</i>. 2019 [cited 2020-06-12]; Available from: <a href="https://docetp.mpa.se/LMF/Natriumtiosulfat%20Hope%20solution%20for%20injection%20mPC_09001bee807a4b1b.pdf">https://docetp.mpa.se/LMF/Natriumtiosulfat%20Hope%20solution%20for%20injection%20mPC_09001bee807a4b1b.pdf</a>.</li> <li>2. Giftinformationscentralen. <i>Antidotregistret, Natriumtiosulfat</i>. 2020 [cited 2020-06-12]; Available from: <a href="https://giftinformation.se/Antidot/20100315000017?utgangspunktId=0">https://giftinformation.se/Antidot/20100315000017?utgangspunktId=0</a>.</li> <li>3. Halliday, H.M. and C.E. Sutherland, <i>Arsenical Poisoning Treated by Sodium Thiosulphate</i>. Br Med J, 1925. <b>1</b>(3348): p. 407.</li> <li>4. McGeer, P.L., E.G. McGeer, and M. Lee, <i>Medical uses of Sodium thiosulfate</i>. J. Neurol. Neuromed, 2016. <b>4</b>(3): p. 28-30.</li> <li>5. Specialist Pharmacy Service NHS. <i>Sodium Thiosulfate</i>. 2020 [cited 2020-07-01]; Available from: <a href="https://www.sps.nhs.uk/medicines/sodium-thiosulfate/">https://www.sps.nhs.uk/medicines/sodium-thiosulfate/</a>.</li> </ol>	



6. Apoteket.se. *Natriumtiosulfat APL*. 2020 [cited 2020-07-01]; Available from: <https://www.apoteket.se/produkt/natriumtiosulfat-apl-injektionsvatska-losning-150-mg-per-ml-10-x-10-milliliter-ampull-228948/>.
7. van As, J.W., H. van den Berg, and E.C. van Dalen, *Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **2016**(8): p. Cd010181.
8. Romano, A., et al., *Assessment and Management of Platinum-Related Ototoxicity in Children Treated for Cancer*. Cancers (Basel), 2020. **12**(5).
9. Söderhäll Stefan, *Barnonkolog Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm; Bedömning vid personlig kommunikation 15 juni 2020*.
10. Freyer, D.R., et al., *Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline*. Lancet Child Adolesc Health, 2020. **4**(2): p. 141-150.
11. Brock, P.R., et al., *Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss*. N Engl J Med, 2018. **378**(25): p. 2376-2385.
12. Clinicaltrials.gov. *NCT00652132 Cisplatin With or Without Sodium Thiosulfate in Treating Young Patients With Stage I, II, or III Childhood Liver Cancer (SIOPEL6)*. 2018 [cited 2020-06-10]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00652132?term=sodium+thiosulphate&draw=2&rank=19>.
13. Freyer, D.R., 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): p. 63-74.
14. Clinicaltrials.gov. *NCT00716976 Sodium Thiosulfate in Preventing Hearing Loss in Young Patients Receiving Cisplatin for Newly Diagnosed Germ Cell Tumor, Hepatoblastoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, or Other Malignancy*. 2018 [cited 2020-06-10]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00716976?term=sodium+thiosulphate&draw=2&rank=14>.
15. American Speech-Language-Hearing Association. *Audiologic Management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy [Guidelines]*. 1994 [cited 2020-06-25]; Available from: <https://www.asha.org/policy/GL1994-00003.htm>.
16. Clinicaltrials.gov. *Recruiting interventional studies of sodium thiosulfate phase II-III*. 2020 [cited 2020-06-26]; Available from: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sodium+thiosulfate&recrs=a&age\\_v=&gndr=&type=Intr&rslt=&phase=1&phase=2&Search=Apply](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sodium+thiosulfate&recrs=a&age_v=&gndr=&type=Intr&rslt=&phase=1&phase=2&Search=Apply).
17. Clinicaltrials.gov. *NCT03267277 Sodium Thiosulfate for Treatment of Calcinosis Associated With Juvenile and Adult Dermatomyositis*. 2020 [cited 2020-06-26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03267277?term=sodium+thiosulfate&recrs=a&type=Intr&age=0&phase=12&draw=2&rank=1>.

## Författare

Gustaf Beijer, ST-läkare Klinisk farmakologi  
Carl-Olav Stiller, Docent, Överläkare Klinisk farmakologi  
Båda är verksamma vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Författarna har lämnat jävsdeklaration.



## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne.