

Medicinrådets vurdering af natriumthiosulfat til forebyggelse af ototoksicitet forårsaget af cisplatin kemoterapi

*Hos patienter i alderen 1 måned til 17 år med
lokaliserede solide tumorer*

Vurdering



Dokumentoplysninger

Godkendt	29. oktober 2025
Ikrafttrædelsesdato	29. oktober 2025
Dokumentnummer	230860
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel	Natriumthiosulfat (Pedmarqsi)
Indikation	Forebyggelse af ototoksicitet induceret af cisplatin kemoterapi hos patienter 1 måned til < 18 år gamle med lokaliserede, ikke-metastatiske, solide tumorer
Lægemiddelfirma	Norgine
ATC-kode	V03AB06

Sagsbehandling

Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	29. november 2024
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	24. april 2025
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	19. september 2025
Rådets anbefaling	29. oktober 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	26 uger (130 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende tværgående kræftlægemidler



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 31. oktober 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet natriumthiosulfat til forebyggelse af ototoksicitet forårsaget af cisplatin kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Norgine.

Forebyggelse af ototoksicitet forårsaget af cisplatin kemoterapi

Cisplatin-induceret ototoksicitet er en alvorlig bivirkning ved behandling med cisplatinbaseret kemoterapi. Bivirkningen medfører skade på det indre øre og kan resultere i permanent høretab. Natriumthiosulfat er godkendt til behandling af børn og unge i alderen 1 måned til 17 år med lokaliserede solide tumorer, der modtager cisplatin som led i behandling af solide kræftformer. Da cisplatin anvendes til sjældne kræfttyper hos børn, vurderes det samlede antal patienter i målgruppen årligt at være begrænset. Medicinrådet vurderer, at estimatet på 22 patienter er behæftet med usikkerhed, men har valgt at anvende det som udgangspunkt for den videre vurdering.

Natriumthiosulfat

Natriumthiosulfat tilhører lægemiddelklassen af cytoprotektive midler, som forebygger cisplatin-induceret ototoksicitet hos børn og unge med lokaliserede, ikke-metastatiske solide tumorer. Stoffet virker ved at inaktivere reaktive cisplatin-metabolitter og dermed reducere risikoen for ototoksicitet ved at beskytte cellerne i det indre øre. Natriumthiosulfat gives intravenøst over 15 minutter, præcis 6 timer efter patienten har modtaget cisplatin. For tidlig administration kan nedsætte effekten af cisplatinets kemoterapeutiske effekt mens for sen indgift kan medføre utilstrækkelig beskyttelse mod ototoksicitet.

Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen behandling, der kan forebygge høretab forårsaget af cisplatin-baseret kemoterapi. Fokus er derfor på tidlig identifikation af høretab gennem rutinemæssig monitorering af hørelsen før og under behandlingsforløbet. Hvis der opstår tegn på ototoksicitet, tilpasses kemoterapien ved enten dosisreduktion eller skift til carboplatin. Patienter hvor det ikke lykkes at afbøde høretabet kan tilbydes høreapparat eller anden lydforstærkende teknologi til brug i hjemmet og i skolen. Ved meget alvorligt høretab, hvilket kun ses sjældent i dansk praksis, kan cochlear implantat overvejes. Disse tiltag kan reducere følgerne af høretabet, men de kan ikke genetablere normal hørelse.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af natriumthiosulfat til forebyggelse af ototoksicitet er baseret på to fase III, ublindede, randomiserede kontrollerede studier (RCT): SIOPEL-6 og COG ACCL0431. Begge studier sammenlignede behandling med natriumthiosulfat (interventionen) efter cisplatinbaseret kemoterapi med cisplatin alene (komparator) hos børn og unge med solide tumore. SIOPEL-6 inkluderede kun børn med én type lokaliseret



tumor (hepatoblastom), mens COG ACCL0431 inkluderede børn med både lokaliseret og metastatisk sygdom og flere forskellige tumortyper.

Effekt: Resultaterne viser, at natriumthiosulfat reducerer både hyppighed og sværhedsgrad af høretab sammenlignet med cisplatin alene. I SIOPEL-6 udviklede 35 % af børnene i natriumthiosulfatarmen høretab mod 67 % i komparatorarmen (RR = 0,52; 95 % CI: 0,35; 0,78). I COG ACCL0431 var andelen med høretab 29 % i natriumthiosulfatarmen og 56 % i komparatorarmen (RR = 0,52; 95 % CI: 0,32; 0,84). Effekten på høretab vurderes som betydelig, men det er ukendt hvor stor betydning den målte effekt har for patienternes livskvalitet, da data om funktionelle konsekvenser og livskvalitet mangler.

Der er ikke dokumenteret statistisk signifikante forskelle i samlet overlevelse (OS) eller eventfri overlevelse (EFS) mellem patienter behandlet med og uden natriumthiosulfat i de inkluderede studier. For patienter med metastatisk sygdom er der en tendens til dårligere OS og EFS i natriumthiosulfatarmen.

Sikkerhed: Medicinrådet vurderer, at det er svært at adskille, hvilke uønskede hændelser der relaterer sig til cisplatin, og hvilke der relateres til natriumthiosulfat. De hyppigste bivirkninger er hæmatologiske og gastrointestinale, som også ses ved cisplatinbehandling uden natriumthiosulfat. Der blev dog i SIOPEL-6-studiet observeret flest uønskede hændelser i interventionsarmen, hvilket kan skyldes tilføjelsen af natriumthiosulfat. Uønskede hændelser, som relateres til natriumthiosulfat, er primært kvalme, opkastning, overfølsomhed og diverse elektrolytforstyrrelser. Alvorlige bivirkninger relateret til natriumthiosulfat var sjældne og førte kun i få tilfælde til seponering af behandlingen. Der blev ikke observeret dødsfald relateret til natriumthiosulfat i studierne. Samlet set vurderes natriumthiosulfat generelt veltolereret.

Vigtige usikkerheder: Studierne inkluderer få patienter og anvender forskellige skalaer til måling af høretab, som ikke nødvendigvis afspejler et funktionelt høretab. Der mangler data om livskvalitet, og studiedesignet (fx manglende blinding og små populationer) svækker tiltroen til studierne. Overførbareheden til dansk praksis er usikker, og det kan ikke udelukkes, at behandling med natriumthiosulfat kan nedsætte effekten af cisplatin på kræftbehandlingen. Derudover er der usikkerhed om, hvorvidt resultaterne kan generaliseres til alle relevante patientgrupper i Danmark.

Andre forhold: Effekten af natriumthiosulfat afhænger af præcis administration seks timer efter cisplatin, hvilket kan være en praktisk udfordring.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse baseret på et beslutningsstræ efterfulgt af en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af natriumthiosulfat til behandling af cisplatin-induceret ototoksicitet hos børn og unge i alderen 1 måned til 17 år med lokaliserede solide tumorer. Den sundhedsøkonomiske analyse er opstillet således at børn inddeles i 5 høretabskategorier; intet/minimalt høretab, mildt høretab, moderat høretab, markant høretab og svært høretab.



Analysen omfatter to scenarier, som adskiller sig ved valg af nytteværdier for børn med moderat, markant og svært høretab. Scenarierne er opstillet, fordi Medicinrådet vurderer, at der er betydelig strukturel usikkerhed forbundet med nytteværdisætningen for de forskellige grader af høretab, baseret på det tilgængelige datagrundlag. Medicinrådet varierer derfor nytteværdien for patienter med markant og svært høretab med en arbitrær værdi på $\pm 5\%$ i forhold til værdien angivet i Tabel 13. Da nytteværdien for moderat høretab er beregnet som et gennemsnit af værdierne for mildt og markant høretab, påvirkes denne også af justeringen. Medicinrådet bemærker, at den negative effekt af cisplatin-induceret høretab på livskvalitet fortsat kan være overvurderet. Medicinrådet har dog ikke et tilstrækkeligt evidensbaseret grundlag for at justere nytteværdierne yderligere.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata fra COG ACCL0431, et multicenter, ikke blindet, fase III RCT-studie samt ekstern studie af Knight et al. (2005) (1). Livskvalitetsdata er dels baseret på data om baggrundsbefolkningen og dels på et studie af Barton et al. (2006) (2). På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Det vedrører bl.a. ændringer i tilskrevne livskvalitet for forskellige høretabskategorier og den høreskala som anvendes til at kategorisere personer uden høretab.

Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyser viser, at de inkrementelle omkostninger mellem natriumthiosulfatarmen og komparatorarmen er ca. [REDACTED] DKK på tværs af de to scenarier, mens QALY-gevinsten er ca. 0,5 til 0,7 QALY i de to scenarier. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A og Tabel B.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, hvoraf de mest markante usikkerheder relaterer til usikkerhed vedr. overførbarheden af effektdata og livskvalitetsdata. Disse usikkerheder er nærmere beskrevet i afsnit 3.7.

Usikkerheden vedrørende effektdata omfatter dels parameterusikkerhed fra COG ACCL0431, dels den strukturelle usikkerhed forbundet med at overføre resultaterne fra Knight et al. (2005) (1) til dansk klinisk praksis. Retningen af parameterusikkerheden fra COG ACCL0431 kan ikke fastlægges, men er undersøgt i en følsomhedsanalyse.

For livskvalitetsdata vedrører usikkerheden primært overførbarheden af resultater fra Barton et al. (2006) (2) til den modellerede kohorte og dansk klinisk praksis. Det er heller ikke her muligt at fastslå retningen af usikkerheden på det samlede resultat.

De deterministiske følsomhedsanalyser viser, at ICER'en i scenarie 1 varierer fra ca. [REDACTED] DKK pr. QALY til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Tilsvarende varierer ICER'en i scenarie 2 fra ca. [REDACTED] DKK pr. QALY til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse scenarie 1, diskonterede tal

	Cisplatin- Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	20,7	20,7	0,0
Totale QALY	17,7	17,2	0,5
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: Ingen forskel i antal leveår Beregnet med SAIP: Ingen forskel i antal leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.840.941 Beregnet med SAIP: ■ DKK		

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse scenarie 2, diskonterede tal

	Cisplatin- Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	20,7	20,7	0,0
Totale QALY	17,7	17,0	0,7
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: Ingen forskel i antal leveår Beregnet med SAIP: Ingen forskel i antal leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.369.705 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at 22 patienter kan kandidere til behandling med natriumthiosulfat i år 1. I de efterfølgende år forventes det, at der tilkommer ca. 22 nye kandidater årligt.

I den sundhedsøkonomiske analyse vil anvendelsen af cisplatin med natriumthiosulfat resultere i budgetkonsekvenser i år 5 på ca. ■ i begge scenarier. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne i år 15,0 mio. DKK i begge scenarier.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Cisplatin-induceret ototoksicitet (høretab)	11
1.3	Natriumthiosulfat	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	SIOPEL-6	17
2.2.2	COG ACCL0431	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	19
2.3.1	Population	19
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	25
2.3.4.1	Skalaer for høretab	26
2.4	Sammenligning af effekt	27
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	27
2.4.2	Oversigt over effektestimater	28
2.4.3	Høretab	30
2.4.4	Samlet overlevelse	33
2.4.5	Eventfri overlevelse (EFS)	36
2.5	Sammenligning af sikkerhed	39
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	42
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	43
3.1	Analyseperspektiv	43
3.2	Model	44
3.2.1	Beslutningstræ	44
3.2.2	Markov model	46
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	47
3.3.1	Valg af instrument	47
3.3.2	Ekstern litteratur til livskvalitet	48
3.3.3	Nytteverdier	49
3.4	Omkostninger	53
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	53
3.4.2	Administrationsomkostninger	54
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	54
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	55
3.4.5	Patientomkostninger	55



3.4.6	Sygdomshåndtering	56
3.4.6.1	Omkostninger til behandling af angst og depression	56
3.4.6.2	Omkostninger til auditiv verbal terapi.....	56
3.4.6.3	Omkostninger til audiologiske test.....	57
3.4.6.4	Omkostninger til høreapparat og cochlear implantater.....	57
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	59
3.6	Resultater.....	60
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	60
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	62
3.7	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	67
4.	Budgetkonsekvenser.....	69
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	69
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	69
5.	Referencer.....	71
6.	Sammensætning af fagudvalg	74
7.	Versionslog.....	75
8.	Bilag	76
8.1	Bilag A - sikkerhedstabeller	76



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 74.



Begreber og forkortelser

AFP:	<i>Alfa-fetoprotein</i>
AIP:	<i>Apotekernes indkøbspris</i>
ALAT:	<i>Alaninaminotransferase</i>
ASHA:	<i>American Speech-Language-Hearing Association</i>
EFS:	<i>Eventfri overlevelse</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
KM:	<i>Kaplan-Meier</i>
OS:	<i>Samlet overlevelse</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
PRETEXT:	<i>Pretreatment Extent of Disease</i>
PSA:	<i>Probabilistisk følsomhedsanalyse</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SAE:	<i>Alvorlige hændelser</i>
SAIP:	<i>Sygehusapotekernes indkøbspris</i>
SLR:	<i>Systematisk litteratursøgning</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TLR:	<i>Måltrettet litteratursøgning</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet natriumthiosulfat som en behandling der kan forebygge ototoksicitet forårsaget af cisplatin kemoterapi hos patienter i alderen 1 måned til 17 år med lokaliserede solide tumorer.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Norgine.

Norgine fik markedsføringstilladelse af natriumthiosulfat til indikationen i Europa den 26. maj 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler og Rådet. Derudover har Medicinrådet indhentet ekstern ekspertviden, herunder fra audiologisk overlæge Jesper Borchorst Yde, for at sikre en dybdegående og specialiseret vurdering af høretab og relevante skalaer anvendt i studierne. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Cisplatin-induceret ototoksicitet (høretab)

Cisplatin, er en type kemoterapi, der anvendes til behandling af forskellige kræfttyper. Behandling med cisplatin kan dog forårsage betændelse i og skade af det indre øre, kendt som ototoksicitet (3). Ototoksicitet kan manifestere sig som tinnitus, svimmelhed, balanceproblemer og større eller mindre grad af irreversibelt høretab (4). Ototoksicitet antages at udvikle sig gennem flere mekanismer, herunder både direkte og indirekte påvirkninger. Den direkte påvirkning sker ved, at cisplatin trænger ind i cellerne og skader deres DNA, hvilket kan føre til, at cellerne i det indre øre dør. Cisplatin kan også aktivere bestemte proteiner, som sætter gang i celledød. Indirekte kan cisplatin aktivere enzymer, der danner skadelige iltstoffer (ROS), som skaber betændelse og yderligere celledød (gennemgået i (4,5)).

Cisplatin-induceret høretab forekommer som bivirkning både hos børn og voksne, men natriumthiosulfat er kun godkendt til børn og unge. Det er rapporteret, at omkring 60 % af børn og unge, der får cisplatinbaseret behandling, udvikler irreversibelt høretab (5). Risikofaktorer for alvorligt høretab hos børn der behandles med cisplatin inkluderer yngre alder (<5 år), den kumulative dosis af cisplatin (>200-400 mg/m²) og kranie bestråling (6,7). Tumortype, sygdomsstadie og genetiske faktorer spiller også en rolle for cisplatin-induceret høretab (6,7). Høretabet er irreversibelt, men der forventes ikke yderligere progression over tid efter afsluttet behandling.

Der findes ikke registerdata der kan vise det præcise antal danske patienter i aldersgruppen 1 måned til <18år, der årligt får cisplatinbehandling og heraf også høretab, da cisplatin anvendes til behandling af flere forskellige kræfttyper. Baseret på indkøb af cisplatin



til danske børneafdelinger og en antagelse om, at et barn i gennemsnit får fem behandlinger anslår Medicinrådet, at omkring 35-40 børn årligt får behandling med cisplatin til både lokaliseret og metastatisk kræftsygdom.

Når børn udvikler høretab kan det påvirke deres trivsel, og for især yngre børn, kan det påvirke deres tale- og sprogudvikling (6,8). Selv mildt høretab kan gøre det svært at høre stille samtaler, især når der er baggrundsstøj, som for eksempel i et klasseværelse (se yderligere afsnit 1.4).

1.3 Natriumthiosulfat

Natriumthiosulfat (PEDMARQSI) er indiceret til forebyggelse af ototoksicitet induceret af cisplatin kemoterapi hos patienter 1 måned til <18 år gamle med lokaliserede, ikke-metastatiske, solide tumorer.

Det aktive stof, vandfrit natriumthiosulfat er et uorganisk salt (der indeholder 1 thiosulfatanion og 2 natriumioner) og måden det beskytter mod cisplatin-induceret ototoksicitet, er ikke fuldt ud kortlagt. Det menes at fungere som en antioxidant, der neutraliserer de cisplatin-genererede reaktive oxygenarter (ROS) i det indre øre. Ydermere kan natriumthiosulfat binde sig direkte til cisplatin og danne inaktive komplekser, der reducerer cisplatinets toksicitet (7).

Natriumthiosulfat har opnået orphan drug-status hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). Stoffet er ikke tidligere blevet vurderet af Medicinrådet og har ingen andre godkendte indikationer. Natriumthiosulfat (Tiosulfat) anvendes dog allerede på danske hospitaler til behandling af cyanidforgiftning og indgår som en del af basislageret på alle akutmodtagelser i form af injektionsvæske (150 mg/ml) (9). Selvom PEDMARQSI endnu ikke er markedsført af virksomheden i Danmark, har danske hospitaler efter markedsføringstilladelsen i EU taget natriumthiosulfat i brug, idet det kan fremstilles magistrelt på sygehusapoteket. I 2024 offentliggjorde Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO) en behandlingsvejledning, hvor der anbefales rutinemæssig brug af natriumthiosulfat til at forebygge ototoksicitet ved cisplatinbehandling hos patienter fra 1 måned til 17 år med lokaliseret, ikke-metastatisk hepatoblastom. For øvrige ikke-metastatiske solide tumorer anbefales det, at hver patient drøftes ved national MDT-konference (10).

Natriumthiosulfat er formuleret som en infusionsvæske, og skal gives som en 15-minutters infusion præcis 6 timer efter cisplatininfusionen er afsluttet. Hvis det gives tidligere, kan natriumthiosulfat reducere effekten af cisplatin, og hvis det gives senere, kan det muligvis ikke forebygge høretab (11,12). Den anbefalede dosis af natriumthiosulfat opgives som g/m² og tilpasses patientens vægt i henhold til Tabel 1 (13) Den anbefalede dosis af natriumthiosulfat opgives som g/m² og tilpasses patientens vægt i henhold til Tabel 1 (13). Præmedicinering mod kvalme (ondansetron eller palonosetron) anbefales 30 min før administration af natriumthiosulfat. Derudover skal patienten under administration overvåges for anafylaksireaktioner og infusionsreaktioner, samt have foretaget blodtryksmålinger og væsketal (Na, K, fosfat, Mg, Ca og kreatinin) før, under og umiddelbart efter infusion af natriumthiosulfat samt igen 6 timer efter (10). Denne monitorering kan forlænge indlæggelsestid.



Tabel 1. Anbefalede dosis af natriumthiosulfat (PEDMARQSI 80 mg/ml infusionsvæske)

Kropsvægt	Dosis	Volumen
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 til 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Da cisplatin anvendes til behandling af flere forskellige kræfttyper, foreligger der ikke registerdata for det præcise antal danske patienter i alderen 1 måned til <18 år med lokaliseret kræft, som modtager cisplatinbehandling. Ansøger estimerer, at cirka 22 patienter årligt vil være kandidater til forebyggende behandling med natriumthiosulfat. På baggrund af indkøb af cisplatin til danske børneafdelinger vurderer Medicinrådet, at mellem 35 og 40 børn årligt modtager cisplatinbehandling til bådelokaliseret og metastatisk sygdom. Medicinrådet vurderer, at estimatet på 22 patienter er behæftet med usikkerhed, men har valgt at anvende det som udgangspunkt for den videre vurdering.

1.4 Nuværende behandling

Der findes ingen nuværende behandling, der kan forebygge eller genoprette høretab forårsaget af cisplatin kemoterapi. Cisplatin-induceret høretab hos børn og unge kan blive overset eller forsinket, da hørenedsættelsen ikke nødvendigvis er markant (6,7). På danske hospitaler, er der et særligt fokus på monitorering af hørelsen hos børn, der behandles med cisplatin. I henhold til internationale retningslinjer (14), udføres høreprøver rutinemæssigt både før og under behandlingsforløbet. Hvis høretab opdages, tilpasses behandlingen ofte, enten ved at reducere doseringen af cisplatin eller ved at skifte til carboplatin, som er forbundet med en lavere risiko for høretab (14,15). Cisplatin anses dog generelt for at være mere potent end carboplatin, og evidensen for tilsvarende effekt at carboplatin hos børn er begrænset (16,17). Justering af behandlingen kan ofte afværge tilfælde af høretab af svær grad og det er derfor sjældent, at cisplatinbehandling fører til markant høretab hos børn på danske afdelinger. Disse forebyggelsesstrategier anses for at være afgørende for at bevare livskvaliteten hos pædiatriske kræftoverlevende i forbindelse med cisplatinbehandling (18).

Behandlingen af patienter, der oplever ototoksicitet, er baseret på håndtering af de følger virkninger ototoksiciteten giver. Denne tilgang reducerer de negative konsekvenser af høretab, men genopretter ikke normal hørelse. Når et barn får alvorligt høretab, tilbydes vedkommende normalt høreapparat og anden teknologi til at forstærke lyden i hjemmet og i skolen. Børn med meget alvorligt høretab kan tilbydes et cochlear implantat, men det ses sjældent i dansk klinik. Disse hjælpemidler kan være en stor hjælp, men der er flere udfordringer forbundet med deres brug (for eksempel tilpasning, komfort, lyd kvalitet, baggrundsstøj, vedligeholdelse, stigma og omkostninger) (6,8). Ifølge ekstern rådgivende audiologisk ekspert oplever mange patienter med cisplatin-induceret høretab, at graden af høretabet ofte er mild. For mange vurderes høreapparater derfor mere som en gene end som en reel løsning på de hørevanskeligheder, de står overfor.



Ifølge ekstern rådgivende audiologiske ekspert anvendes der i dansk klinisk praksis audiometri til at måle graden af høretab, hvor resultaterne vises i et audiogram. Grad af høretab kan også vurderes ved hjælp af flere klassificeringsskalaer såsom Brockskalaen, International Society of Paediatric Oncology (SIOP)-Boston, og American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)-skalaen. Disse værktøjer måler høretabet ved bestemte decibelniveauer og frekvenser, men tilbyder ikke den samme detaljerede og nuancerede vurdering som et audiogram giver.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger baserer analysen af natriumthiosulfats effekt på to fase III, open label, randomiserede kontrollerede studier (RCT) SIOPEL-6, (NCT00652132) (19) og COG ACCL0431, (NCT00716976) (20). Studierne sammenlignede natriumthiosulfat-behandling i kombination med cisplatinbaseret kemoterapi versus cisplatinbaseret kemoterapi alene. Studierne er opsummeret i Tabel 2.

Ydermere har ansøger udført en systematisk litteratursøgning (SLR), som ikke identificerede yderligere relevante studier end COG ACCL0431 og SIOPEL-6. Medicinrådet vurderer, at den udførte SLR er tilfredsstillende.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2. Overblik over de kliniske studier inkluderet i Medicinerådets vurdering af natriumthiosulfat

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
SIOPEL-6 [NCT00652132] Ref: Brock et al. 2018 (19)	Børn/unge i alderen >1 måned til <18 år med hepatoblastom (lokaliseret ikke-metastatisk sygdom).	Natriumthiosulfat efter cisplatinbaseret kemoterapi (n = 57) Dosering: Cisplatin: Børn > 10 kg: 80 mg/m ² intravenøs infusion over 6 timer Børn ≥ 5 kg and ≤ 10 kg: 2.7 mg/kg intravenøs infusion over 6 timer Børn < 5 kg: 1.8 mg/kg intravenøs infusion over 6 timer Natriumthiosulfat: Børn > 10 kg: 20 g/m ² intravenøs infusion over 15 min 6 timer efter afslutningen af cisplatininfusionerne.	Cisplatinbaseret kemoterapi alene (n = 52)	Primært effektmål: Høretab målt ved Brock-skalaen (graderet 0 for ingen høretab til 4 for det mest alvorlige høretab). Sekundære effektmål: • Samlet overlevelse (OS) • Eventfri overlevelse (EFS) • Sygdomsstatus (komplet remission, delvis remission, stabil sygdom, progression, ikke-evaluerbar) • Langtidsnyrefunktion (målt som kreatininclearance ≥ 60 mL/min/1.73 m²) • Ændring i alpha-fetoprotein (AFP) (log10-ændring fra baseline, vurderet individuelt pr. barn)	Ikke anvendt



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Børn ≥ 5 kg and ≤ 10 kg: 15 g/m ² intravenøs infusion over 15 min 6 timer efter afslutningen af cisplatininfusionerne.		Ændring i høretærskler ved specifikke frekvenser (500-8000 Hz)	
		Børn < 5 kg 10 g/m ² intravenøs infusion over 15 min 6 timer efter afslutningen af cisplatininfusionerne.		Hæmatologisk og renal toksicitet	
COG ACCL0431 [NCT00716976] Ref: Freyer et al. 2017 (20); Orgel et al. 2022 (21); Orgel et al. 2023 (22).	Børn 1 år til 18 år med kimcelletumor, hepatoblastom, medulloblastom, neuroblastom, osteosarkom eller anden solid malignitet (lokaliseret og metastatisk sygdom).	Natriumthiosulfat efter cisplatinbaseret kemoterapi (n = 61) Cisplatin: Cisplatin blev administreret i henhold til stødernes sygdomsspecifikke kræftbehandlingsprotokoller. Natriumthiosulfat: 16 g/m ² (533 mg/kg når cisplatin dosis blev bestemt af kropsvægt) natriumthiosulfat intravenøst over en periode på 15 minutter 6 timer efter afslutningen af cisplatininfusion på hver dag det blev givet. For deltagere, der modtog flerdages cisplatinregimer, var en dokumenteret serum-natriumkoncentration på mindre end 145 mEq/L påkrævet før ny natriumthiosulfatdosis, og der skulle være gået mindst 10 timer mellem natriumthiosulfat og den næste cisplatindosis.	Cisplatinbaseret kemoterapi alene (n = 64)	Primært effekt mål: Høretab, målt ved ASHA-kriterierne og re-evaluert med SIOP graderingsskalaen. Sekundære effekt mål: - OS - EFS - Ændring i høretærskler ved specifikke frekvenser (500–8000 Hz) - Hæmatologisk og renal toksicitet	OS, ændring i høretærskler og sikkerhed



2.2.1 SIOPEL-6

SIOPEL-6 er et multicenter, ikke blindet, fase III RCT-studie som undersøgte om behandling med natriumthiosulfat i kombination med cisplatin kemoterapi reducerede forekomsten og sværhedsgraden af cisplatin-induceret høretab hos børn i alderen fra 1 måned til yngre end 18 år (gennemsnitsalder 18,5 måneder (1.54 år)) med hepatoblastom (lokaliseret sygdom), uden at kompromittere den samlede og eventfri overlevelse. Studiet inkluderede 114 patienter fra 12 lande. Medianopfølgningen var 3,5 år, og det primære effektmål var forekomst af høretab, målt på Brock-skalaen (grad 0 for intet høretab til 4 for det mest alvorlige høretab). Sekundære effektmål omfattede samlet overlevelse (OS), eventfri overlevelse (EFS), sygdomsstatus, langtidsnyrefunktion, ændringer i alpha-fetoprotein (AFP)-niveauer, ændringer i høretærskler ved specifikke frekvenser (500–8000 Hz), samt hæmatologisk og renal toksicitet.

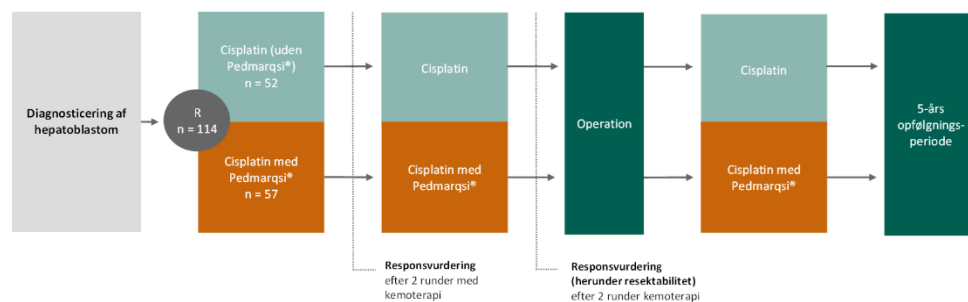
De vigtigste inklusionskriterier var:

- Børn ældre end 1 måned og yngre end 18 år med standard-risiko hepatoblastom (≤ 3 involverede leversektorer, ingen metastatisk sygdom, og en alfa-fetoprotein (AFP) niveau > 100 ng pr. milliliter).

De vigtigste eksklusionskriterier var:

- Børn med en glomerulær filtrationsrate på mindre end 75 % af den nedre grænse for normalområdet for alder (< 60 ml pr. minut pr. 1.73 m^2 hos børn > 2 år).
- Børn med Pretreatment Extent of Disease (PRETEXT) IV hepatoblastom.

Studiedesignet for SIOPEL-6 inkl. tidspunkter for opfølgning og kliniske vurderinger er vist i Figur 1.



Figur 1. Overblik over studiedesign for SIOPEL-6

2.2.2 COG ACCL0431

COG ACCL0431 er et multicenter, ikke blindet, fase III RCT-studie designet med det formål at undersøge om behandling med natriumthiosulfat i kombination med cisplatin kemoterapi reducerede forekomsten af cisplatin-induceret høretab hos børn og unge med ny-diagnosticeret lokalisere og metastatisk kræft. Studiet omfattede 125 børn i alderen 1 til 18 år (gennemsnit 9,2 år) med kimcelletumor, hepatoblastom, medulloblastom, neuroblastom, osteosarkom eller anden solid tumor (lokaliseret og metastatisk sygdom) der fik cisplatinbaseret kemoterapi. Studiet er udført på 38 hospitaler i USA og Canada. Medianopfølgningen var 5,33 år, og det primære effektmål var forekomst af høretab, målt



ved brug af ASHA-kriterier. Sekundære effektmål var OS, EFS og uønskede hændelser. ASHA-skalaen kan bruges til at måle grader af høretab, men i denne undersøgelse blev den brugt som et binært mål for om høretab var sket eller ej. Audiologidata fra COG ACCL0431 blev senere reevalueret ved SIOP ototoksicitets graderingsskalaen (grad 0 for intet høretab til 4 for det mest alvorlige høretab) (beskrevet i Orgel et al. 2023 (22)).

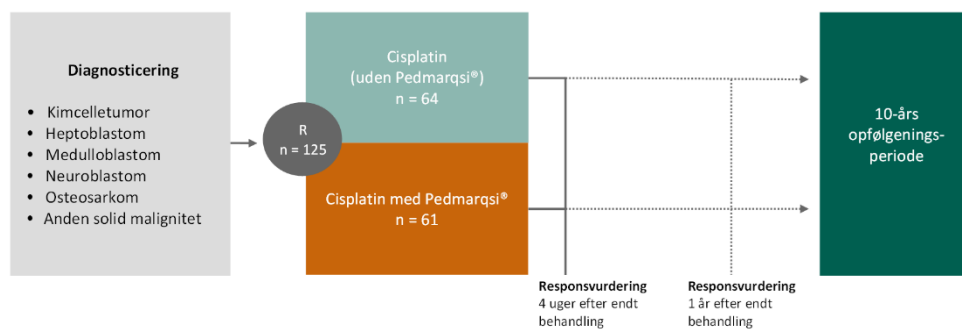
De vigtigste inklusionskriterier var:

- Deltagere i alderen 1-18 år med nyopdaget kræft og normal audiometri.
- Planlagt kumulativ cisplatin dosis på 200 mg/m² eller mere og infusionsvarighed på 6 timer eller mindre.
- Performance score på 50 eller mere ifølge Karnofsky (>16 år) eller Lansky (≤16 år) skalaer.
- Ingen tidligere behandling med cisplatin eller carboplatin.
- Ingen kendt thiol hypersensitivitet.
- Normale laboratorieværdier for hæmatologisk, renal og hepatisk funktion.
- Normal hørelse ved baseline.

De vigtigste eksklusionskriterier var:

- Tidligere kranial bestråling (oprindeligt ikke tilladt, men senere tilladt ved en protokolændring).
- Deltagere registreret på en cancerrettet COG terapeutisk undersøgelse.

Studiedesignet for COG ACCL0431 inkl. tidspunkter for opfølgning og kliniske vurderinger er vist i Figur 2.



Figur 2. Overblik over studiedesign for COG ACCL0431



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter i alderen 1 måned til 17 år med isolerede eller metastatiske tumorer, som fik cisplatinbaseret kemoterapi.	<i>SIOPEL-6 inkluderede kun patienter med én type lokaliseret tumor, og ingen patienter > 8 år, hvilket betyder, at Medicinrådet ikke kan anvende SIOPEL-6 til at udtale sig om en effekt af natriumthiosulfat i en population > 8 år med lokaliseret kræft og kan heller ikke sige noget om effekten ved andre kræftformer.</i> <i>Patienterne i COG ACCL0431 havde en blanding af lokaliserede og metastatiske sygdom, og de havde forskellige typer kræft, såsom germinalcelletumorer, hepatoblastom, medulloblastom, neuroblastom og osteosarkom. Populationen i COG ACCL0431 er derfor bredere end indikationen givet af EMA, som er lokaliseret, ikke-metastatisk kræft.</i>	<i>Populationen fra COG ACCL0431.</i>
Intervention	Natriumthiosulfat der administreres efter cisplatin kemoterapi i henhold til EMAs produkt-resumé.	<i>Medicinrådet vurderer, at interventionen i dansk klinisk praksis vil blive anvendt som i studiet.</i>	<i>Natriumthiosulfat administreres efter cisplatin kemoterapi</i>
Komparator	Cisplatinbaseret kemoterapi alene	<i>Medicinrådet vurderer, at valg af komparator i ansøgningen er korrekt.</i>	<i>Cisplatinbaseret kemoterapi alene</i>
Effektmål	Høretab, samlet overlevelse, eventfri overlevelse og uønskede hændelser	<i>Medicinrådet anvender høretab, samlet overlevelse, eventfri overlevelse og uønskede hændelser i vurderingen.</i>	<i>Høretab, samlet overlevelse og sikkerhed.</i>

2.3.1 Population

Populationerne og baselinekarakteristika i SIOPEL-6 samt COG ACCL0431 (samlet population og gruppe med lokaliseret sygdom) er opsummeret i Tabel 4.



Tabel 4. Oversigt over baselinekarakteristika i SIOPEL-6 og COG ACCL0431

	SIOPEL-6		COG ACCL0431		COG ACCL0431 Lokal sygdomsgruppe	
	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 57)	Cisplatin alene (n = 52)	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 61)	Cisplatin alene (n = 64)	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 39)	Cisplatin alene (n = 38)
Alder, median (min-max)	12.8 (1.2–98.6) måneder	13.4 (3.0–70.2) måneder	NR	NR		
Alder, gennemsnit ± SD	1,6 ± 1.4 år	1,5 ± 1,3 år	8,9 ± 5,9 år	9,4 ± 6,0 år		
Køn (mand), %	53 %	56 %	57 %	64 %		
Kaukaser, %	56 %	62 %	69 %	61 %		
Metastaser tilstede ved diag- nose, %	0 %	0 %	34 %	41 %		
Tidligere kraniel bestråling	-	-	6,6 %	8 %		
Tumorhistologi						
Kimcelletumor	0	0	26 %	25 %		
Hepatoblastom	100 %	100 %	3 %	8 %		
Medulloblastom	0	0	20 %	22 %		



	SIOPEL-6		COG ACCL0431		COG ACCL0431 Lokal sygdomsgruppe	
	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 57)	Cisplatin alene (n = 52)	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 61)	Cisplatin alene (n = 64)	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 39)	Cisplatin alene (n = 38)
Neuroblastom	0	0	23 %	19 %	■	■
Osteosarkom	0	0	23 %	23 %	■	■
Anden	0	0	5 %	3 %	■	■
AFP-niveau (median)	181,500 (273–5,489,165) ng/mL	79,251.50 (187– 2,632,584.9) ng/mL	-	-	-	-
AFP-niveau (gennemsnit ± SD)	496084.69 ± 888294.08 ng/mL	374405.06 ± 565678.77 ng/mL	-	-	-	-
PRETEXT score I	19 %	0 %	-	-	-	-
PRETEXT score II	53 %	60 %	-	-	-	-
PRETEXT score III	28 %	40 %	-	-	-	-

AFP = alfa-fetoprotein.

PRETEX = Pretreatment Extent of Disease.



Medicinrådets vurdering af population

Den primære forskel mellem populationerne i studierne SIOPEL-6 og COG ACCL0431 er typen og udbredelsen af kræftsygdommen.

Populationen i SIOPEL-6-studiet består kun af patienter med én type lokaliseret tumor, standardrisiko hepatoblastom. I modsætning hertil bestod patientgruppen i COG ACCL0431-studiet af både patienter med lokaliseret og metastatisk sygdom, og de havde forskellige typer kræft, såsom germinalcelletumorer, hepatoblastom, medulloblastom, neuroblastom og osteosarkom tumortyper.

Populationen i COG ACCL0431 er derfor bredere end indikationen givet af EMA, som er lokaliseret, ikke-metastatisk kræft. Medicinrådet vurderer, at natriumthiosulfats evne til at forebygge høretab sandsynligvis ikke afhænger af, om patienterne har lokaliseret eller metastatisk kræftsygdom, da den farmakologiske virkningsmekanisme er lokal og uafhængig af kræftens udbredelse. Natriumthiosulfat virker ved at neutralisere cisplatin-inducerede frie radikaler i det indre øre, hvilket beskytter cochlea mod ototoksicitet. Denne beskyttende effekt er relateret til stoffets direkte kemiske egenskaber og ikke til tumorstatus.

Dog bemærkes det, at behandlingen potentielt kan påvirke cisplatins effekt, hvilket kan have en negativ indflydelse på både OS og EFS. Efter Medicinrådets anmodning, har ansøgeren indsendt særskilte effektdata fra en post hoc analyse for undergruppen af patienter med lokaliseret kræft i COG ACCL0431-studiet, som udgør 62 % af populationen, så disse kan supplere resultaterne for den samlede population.

De interne sammenligninger mellem studiearmene i de to studier fremstår overordnet afbalancerede. I SIOPEL-6 er patienterne generelt yngre end i COG-studiet, og der findes ingen patienter > 8 år, hvilket betyder, at Medicinrådet ikke kan anvende SIOPEL-6 til at udtale sig om en effekt af natriumthiosulfat i en population > 8 år med lokaliseret kræft. Subgruppedata for patienter med lokaliseret kræft i COG-studiet inkluderer dog patienter omfattet af hele aldersindikationen, men antal patienter er få og introducerer derfor en usikkerhed i analysen for de lidt ældre børn og unge. Ydermere vurderer Medicinrådet, at patienterne i komparatorarmene i begge studier kan have haft mere fremskreden kræftsygdom ved baseline, hvilket potentielt stiller dem dårligere end interventionsarmene og dermed kan medføre en overvurdering af interventionens effekt. I SIOPEL-6 ses dette ved en større andel patienter med højere PRETEXT-score i komparatorarmen, og i COG ACCL0431 fik patienterne fik ofte andre typer kemoterapi ud over cisplatin, afhængigt af deres kræftdiagnose ved en lidt højere andel med metastatisk sygdom i komparatorarmen.

Vurdering af studiepopulationer ift. patienterne i dansk klinisk praksis

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed om, hvor repræsentative studiepopulationerne er i forhold til patienterne i dansk klinisk praksis. Studierne inkluderer primært meget unge børn, og gennemsnitsalderen i studierne er lavere end den forventede gennemsnitsalder blandt danske patienter. Ydermere er det usikkert, om sygdomsstadie og risikokategorier repræsenterer danske patienter, og det er ukendt om patienterne i studierne fik andre typer kemoterapi end anvendte i dansk klinisk praksis. I SIOPEL-6-studiet



fik 21 patienter tillægsbehandling med doxorubicin (19), og i COG ACCL0431-studiet fremgår det, at patienterne ofte modtog andre typer kemoterapi ud over cisplatin, afhængigt af diagnose og behandlingsregime, dog uden en detaljeret opgørelse over præcis hvilke stoffer (16). Det er desuden almindelig praksis i Danmark at reducere dosis eller skifte behandling til carboplatin ved observation af høretab. Det fremgår ikke, at dette blev praktiseret for patienterne i SIOPEL-6 eller COG ACCL0431, hvilket kan have betydning for både udviklingen af ototoksicitet og for overførbareheden af studierne resultater til dansk klinisk praksis.

I de inkluderede studier er andelen af kaukasere omkring 60 %, den andel vil sandsynligvis være højere i Danmark. Genetiske faktorer kan have indflydelse på risikoen for ototoksicitet (6,7), og variationer mellem etniske grupper kan derfor påvirke overførbareheden af studierne resultater. Denne betydning vurderes dog at være begrænset. Endvidere kan forskelle i opfølgingspraksis og behandlingsregimer mellem lande påvirke, hvordan resultater fra internationale studier kan anvendes i en dansk kontekst.

2.3.2 Intervention

Natriumthiosulfat skal ifølge EMA's produktresumé administreres som en 15-minutters infusion præcis 6 timer efter afslutningen af cisplatininfusionen. I SIOPEL-6 og COG ACCL0431 blev natriumthiosulfat administreret på samme måde. EMA's anbefalede dosis af natriumthiosulfat er baseret på patientens vægt og normaliseret til kropsoverflade. En oversigt over EMA's anbefalede vægtbaserede doser, samt dem der blev anvendt i henholdsvis SIOPEL-6 og COG ACCL0431, er anført i Tabel 5. Både i SIOPEL-6 og COG ACCL0431-studierne blev der anvendt en pentahydratiseret lægemiddelformuleringen, hvilket adskiller sig fra den vandfri formulering af PEDMARQSI, som EMA's dosisanbefaling er baseret på, og som vil blive brugt i dansk klinisk praksis. Dosis anvendt i SIOPEL-6 svarer derfor til den EMA-anbefalede dosis, mens dosis i COG ACCL0431 var ca. 25 % lavere for patienter over 10 kg (16 g/m² af pentahydreret natriumthiosulfat (Na₂S₂O₃·5H₂O) svarer til cirka 10,19 g/m² af vandfri natriumthiosulfat (Na₂S₂O₃)).

Tabel 5. EMA's anbefalede dosis af natriumthiosulfat (PEDMARQSI 80 mg/ml infusionsvæske) og dosis anvendt i studierne SIOPEL-6 og COG ACCL043116

Kropsvægt	EMA	SIOPEL-6	COG ACCL043116
> 10 kg	12,8 g/m ²	12,7 (20*) g/m ²	10,2 (16*) g/m ²
5 til 10 kg	9,6 g/m ²	9,6 (15*) g/m ²	10,2 (16*) g/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	6,4 (10*) g/m ²	10,2 (16*) g/m ²

* Den pentahydratiserede form af natriumthiosulfat anvendt i stedet for den vandfrie form.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at den afgørende præcise timing og snævre administrationsvindue af natriumthiosulfat, kan udgøre en udfordring i klinisk praksis. Natriumthiosulfat skal administreres som en 15-minutters infusion præcis seks timer efter afslutningen af cisplatin-infusionen. Afvigelse fra det angivne administrationsvindue kan potentielt redu-



cere cisplatin's terapeutiske effekt og kompromittere behandlingsformål herunder forebyggelsen af cisplatin-induceret ototoksicitet. Det er vigtigt at kliniske vejledninger tydeligt informere klinikerne om administrationsforhold, herunder dokumenteret tidsramme og acceptable afvigelser, for at understøtte sikker og korrekt behandling. Derudover bør behandling med natriumthiosulfat ikke gives, såfremt cisplatin administreres over længere tidsperioder end 6 timer. I SIOPEL-6 og COG ACCL043116 blev cisplatin givet over maksimalt 6 timer.

I forhold til brugen af interventionen i studierne, vurderer Medicinrådet, at forskel i natriumthiosulfat dosis anvendt i COG ACCL043116 sammenlignet med EMA's anbefalede dosis ikke har betydelig indvirkning på forebyggelsen af cisplatin-induceret ototoksicitet. Studierne anvender samme administrationstidspunkt for natriumthiosulfat i forhold til cisplatinosis, hvilket er afgørende for optimal behandling og sikkerhed ved kombinationsbehandlingen.

2.3.3 Komparator

Ansøger anvender i studierne behandling med cisplatin alene som komparator. Der findes ingen anden behandling end natriumthiosulfat, som kan forebygge eller reducere cisplatin-induceret høretab hos spædbørn, børn og unge med lokaliserede solide tumorer. Efter markedsføringstilladelsen til PEDMARQSI er der i Danmark, i visse tilfælde, anvendt magistrielt fremstillet natriumthiosulfat til at forebygge ototoksicitet på enkelte hospitaler.

Cisplatin-dosis anvendt i studierne er ens mellem behandlingsarmene; I SIOPEL-6-studiet blev cisplatin administreret med 80 mg/m² til børn over 10 kg, 2,7 mg/kg til børn mellem 5-10 kg og 1,8 mg/kg til børn under 5 kg. I COG ACCL0431-studiet fulgte cisplatinadministration de sygdomsspecifikke protokoller, typisk med doser på 80–100 mg/m² pr. cykler, afhængigt af tumortype og gældende protokol. Varighed af cisplatinbehandling var i SIOPEL-6 fire præoperative omgange og to postoperative omgange i 14 dages intervaller. Tumorrespons blev vurderet efter 2. og 4. behandlingsomgang.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at valget af cisplatin alene som komparator er hensigtsmæssig. Det bemærkes dog, at både effekten af cisplatin og risikoen for høretab kan variere afhængigt af administrationsmåden af cisplatin (dosis, infusionshastighed, varighed og behandlingsintervaller). I dansk klinisk praksis varierer doseringen af cisplatin fra 3,5 mg/kg til cirka 3.2 mg/kg, svarende til 80 mg/m² når man anvender en gennemsnitlig BSA-tilvægt-ratio på 0,04 m²/kg), og der er forskelle i både administrationshastighed, patientgrupper og behandlingsintervaller. Disse variationer afspejler, hvordan behandlingen tilpasses de forskellige patientgrupper, der modtager cisplatinkemoterapi.

I SIOPEL-6 og COG ACCL0431-studierne blev cisplatinbehandlingen ikke reduceret eller ændret til carboplatin ved tegn på høretab, sådan som det gøres i dansk klinisk praksis.



2.3.4 Effektmål

Tabel 6 giver en oversigt over de effektmål, som ansøger har indsendt data for i studierne SIOPEL-6 og COG ACCL0431, samt de anvendte målemetoder og tidspunkter.

Tabel 6. Oversigt over effektmål fra SIOPEL-6 og COG ACCL0431 studierne

Effektmål	Studie	Målemetode/ Skala	Beskrivelse	Måletidspunkt
Høretab	SIOPEL-6	Brock-skala (grad 0-4)	Audiometri ved 500–8000 Hz. Grad 1: ≥ 40 dB ved 8 kHz, Grad 2: ≥ 40 dB ved ≥ 4 kHz osv.	Under behandling, samt hos alle børn i live ved 3,5 år eller ældre. Centralt vurderet.
Høretab	COG ACCL0431	ASHA-kriterier (binært), SIOP-skala (grad 0- ≥ 2)	Audiometri ved 500–8000 Hz. ASHA: ja/nej, SIOP: graderet sværhedsgrad.	4 uger efter sidste cisplatin-dosis
Samlet overlevelse (OS)	SIOPEL-6 og COG ACCL0431	Kaplan-Meier kurver, Hazard Ratio (HR)	Tid fra randomisering til død. Opgjort som andel i live ved opfølgning.	SIOPEL-6: Indtil hændelse eller op til 5 år efter randomisering COG ACCL0431: 4 år efter inklusion.
Eventfri overlevelse (EFS)	SIOPEL-6 og COG ACCL0431	Kaplan-Meier kurver, Hazard Ratio (HR)	Tid fra randomisering til første hændelse: progression, tilbagefald, anden primær kræftsygdom, død.	SIOPEL-6: Indtil første hændelse eller op til 5 år efter randomisering COG ACCL0431: 4 år efter inklusion.
Sygdomsstatus	SIOPEL-6	Klinisk vurdering	Komplet remission, delvis remission, stabil sygdom, progression, ikke-evaluerbar.	Ved afslutning af forsøgsbehandling
Nyreclearance	SIOPEL-6	Kreatininclearance ≥ 60 mL/min/1.73 m ²	Målt via standard laboratorieværdier.	Ved afslutning af forsøgsbehandling og ved



Effekt mål	Studie	Målemetode/ Skala	Beskrivelse	Måletidspunkt
				opfølgning op til 5 år.
Alfa-fetoprotein (AFP)	SIOPEL-6	Log10-ændring fra baseline	Tumorbiomarkør, målt i ng/mL.	Ved baseline, efter hver kemoterapicyklus, ved afslutning og ved opfølgning.
Hæmatologisk/renal toksicitet	SIOPEL-6 og COG ACCL0431	CTCAE grad ≥ 3 , laboratorieværdier	Registrering af bivirkninger og toksicitet.	Efter hver cisplatin-cyklus.

Der blev ikke indsamlet data om helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) i studierne. Til den sundhedsøkonomiske model har ansøger gennemført en systematisk litteraturnemgang (SLR) samt en målrettet litteratursøgning (TLR) for at finde relevante livskvalitetsdata (yderligere beskrevet i afsnit 3.3).

2.3.4.1 Skalaer for høretab

I vurderingen anvendes tre forskellige høretabsskalaer (se Tabel 6), med varierende klassificering af høretab. En oversigt over disse skalaer findes i Tabel 7.

Tabel 7. Forskellige høretabsskalaer

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ASHS-skala	≤ 20 dB på enhver frekvens eller ≤ 10 dB på to hinanden efterfølgende test	> 20 dB ved enhver frekvens eller > 10 dB på to hinanden efterfølgende test			
SIOP-skala	≤ 20 dB på enhver frekvens	> 20 dB ved > 4 kHz	> 20 dB ved ≥ 4 kHz	> 20 dB ved 2-3 kHz	> 40 dB ved ≥ 2 kHz
Brock-skala	< 40 dB all	≥ 40 dB ved 8 kHz	≥ 40 dB ved ≥ 4 kHz	≥ 40 dB ved ≥ 2 kHz	≥ 40 dB ved ≥ 1 kHz

Tabellen viser tre forskellige skalaer til vurdering af høretab: ASHS, SIOP og Brock. Hver skala har sine egne kriterier for, hvordan høretab klassificeres i grader fra 0 til 4, og der er forskelle i både tilgang og detaljeringsgrad.

ASHS-skalaen er den mest enkle og binære. Den skelner primært mellem tilstedeværelse og fravær af høretab, uden at graduere sværhedsgraden yderligere. Den anvender enten



en tærskel på 20 dB ved én frekvens eller 10 dB på to efterfølgende tests som grænse for grad 1, men har ikke definerede kriterier for højere grader.

SIOP-skalaen er mere detaljeret og frekvensbaseret. Den definerer høretab ud fra hvilke frekvenser der påvirkes og i hvilket omfang. Grad 1 starter ved høretab over 20 dB ved frekvenser over 4 kHz, og sværhedsgraden øges i takt med at høretabet bevæger sig mod lavere frekvenser og højere dB-niveauer.

Brock-skalaen anvender en fast tærskel på 40 dB og vurderer graden af høretab ud fra hvilke frekvenser der er påvirket. Grad 1 starter ved 8 kHz, og som graden stiger, inkluderes lavere frekvenser, hvilket indikerer mere alvorligt høretab.

Der er en vis korrelation mellem SIOP og Brock, da begge vurderer høretab ud fra frekvens og decibelniveau. Dog anvender de forskellige tærskler og definitioner, hvilket kan føre til variationer i klassificeringen af samme patient. Brock-skalaen anvender en højere tærskel for høretab (≥ 40 dB), mens SIOP er mere følsom over for milde høretab ved høje frekvenser.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at de mest relevante effektmål er høretab, OS og EFS. De kliniske biomarkørdata for nyrefunktion (kreatinclearance) samt tumorbiomarkør data (alpha-fetoprotein), anses for mindre centrale og indgår derfor ikke i vurderingen.

For de centrale effektmål, høretab, OS og EFS, er data baseret på både patienter med lokaliseret sygdom (SIOPEL-6), hvilket svarer til indikationen for lægemidlet, dog kun én kræftsygdom (hepatoblastom), samt på patienter med både lokaliseret og metastatisk sygdom (COG ACCL043116), der indgik flere forskellige kræfttyper. Denne forskel betyder, at data fra de to studier ikke kan sammenlignes direkte. Medicinerådet anser det som relevant, også at se på den selekterede population med lokaliseret sygdom i COG ACCL043116 for en mere præcis vurdering. Derfor har Medicinerådet bedt ansøgeren om at fremsende supplerende data, hvilket er blevet imødekommet med indsendelse af de ønskede oplysninger om [REDACTED], OS og EFS fra en post hoc-analyse af data fra COG ACCL043116.

Livskvalitetsdata har ikke været en del af effektmålene i nogen af studierne. Derfor kan helbredsrelateret livskvalitet ikke vurderes direkte.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgers analysemetode indebærer en direkte sammenligning mellem behandling med cisplatin efterfulgt af interventionen natriumthiosulfat og cisplatin alene som komparator.



Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af analysemetode, men da natriumthiosulfat kun er godkendt til patienter med lokaliseret kræftsygdom, vurderes det som relevant at inkludere subgruppedata fra COG ACCL043116, for denne specifikke patientgruppe. Medicinrådet vurderer, at natriumthiosulfats effekt på forebyggelse af høretab sandsynligvis ikke påvirkes af sygdommens udbredelse, men at behandlingen kan have betydning for cisplatins effekt, hvilket potentielt kan påvirke både OS og EFS negativt. Denne påvirkning kan variere afhængigt af, om patienterne har lokaliseret eller metastatisk sygdom, samt af typen af kræft og den tilhørende prognose.

Af den grund har Medicinrådet anmodet ansøger om data for subgruppen af patienter med lokaliseret sygdom, og ansøger har efterfølgende indsendt resultater fra en post hoc analyse for høretab, OS og EFS. Data for OS og EFS er tidligere præsenteret i Orgel et al. (21), hvor median opfølgningstid var 3,5 år, mens de aktuelle analyser er baseret på en median opfølgningstid på 5,6 år. Medicinrådet gør dog opmærksom på at opdeling af data i subgrupper, som ikke var stratificeret ved randomisering, bryder studiedesignet og øger risikoen for bias, hvorfor disse data må tolkes med forsigtighed.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

De samlede effektestimater er opsummeret i Tabel 8.



Tabel 8. Oversigt over effektestimater for vurderingen af natriumthiosulfat. Se tabel for information om målemetode og tidspunkt Tabel 6

SIOPEL-6			COG ACCL0431			COG ACCL0431 Lokaliseret sygdom			
Effektmål	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 57)	Cisplatin alene (n = 52)	Forskel	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 49)	Cisplatin alene (n = 55)	Forskel	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = XXXX)	Cisplatin alene (n = XXXX)	Forskel
Høretab	20/57, 35 %	35/52, 67 %	RR = 0, 52 (95 % CI: 0,349; 0,778)	14/49, 29 % (95 % CI: 16,6; 43,3)	31/55, 56 % (95 % CI: 42,3; 69)	OR = 0,31 (95 % CI: 0,1; 0,73) RR = 0,5 (95 % CI: 0,32; 0,84)	XXXX	XXXX	XXXX
Samlet overle- velse	55/57, 97 %	48/52, 92 %	HR = 0.44, 95 % CI 0,08; 2,41	43/49, 71 %	52/55, 81 %	HR = 1,79 (95 % CI: 0,86; 3,72)	82 %	84 %	HR = 0,81 (95 % CI: 0,26–2,45)
Eventfri overle- velse	46/57, 81 %	41/52, 79 %	HR = 0,89 (95 % CI: 0,39; 2,05)	25/49, 56 %	39/55, 61 %	HR = 1, 27 (95 % CI: 0,73; 2,18)	63 %	64 %	0,98 (95 % CI: 0,46; 2,06)

RR = relative risiko, CI = konfidensinterval, HR = Hazard rat.

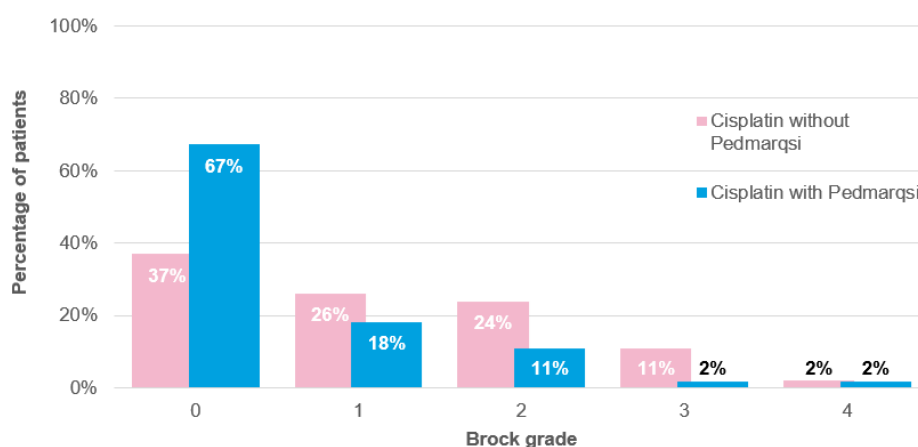


2.4.3 Høretab

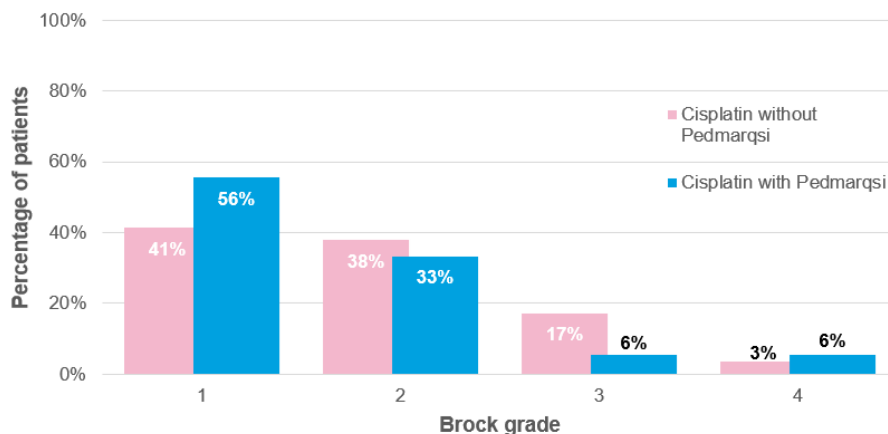
Høretab i SIOPEL-6 blev evalueret ved afslutning af forsøgsbehandling eller ved en alder af 3,5 år, alt efter hvad der indtraf senest. I intention-to-treat (ITT)-populationen i SIOPEL-6, der omfatter alle randomiserede patienter uanset om de gennemførte behandlingen eller ej, blev høretab observeret hos 67 % (n = 35) af de børn, der blev behandlet med cisplatin, mens det forekom hos 35 % (n = 20) af de børn, der fik natriumthiosulfat efter cisplatinbehandling. Den relative risiko (RR) for høretab blev estimeret til 0,52 (95 % CI: 0,35; 0,78).

Resultaterne i ansøgers analyse af modified intention-to-treat (mITT)-populationen, var sammenlignelige med resultaterne rapporteret af Brock et al. (19), hvor kun de børn, der havde en hørevurdering ved det relevante endepunkt, indgik i analysen. I denne analyse blev høretab observeret hos 63 % af de børn, der blev behandlet med cisplatin alene, mens det forekom hos 33 % af de børn, der fik natriumthiosulfat efter cisplatinbehandling.

SIOPEL-6 viste også, at høretabet var mindre alvorligt hos børn, der fik natriumthiosulfat. Figur 3 illustrerer andelen af børn (mITT population), der oplevede høretab (Brock grad 0 svarer til intet høretab). Figur 4 viser fordeling af graden af høretab (Brock grad 1-4) blandt patienter med registreret høretab i SIOPEL-6-studiet (mITT population), fordelt på behandling med cisplatin med og uden natriumthiosulfat.



Figur 3. Andel af børn i SIOPEL-6 (mITT-population) der oplevede høretab. De blå kolonner viser natriumthiosulfatgruppen, mens den lyserøde viser komparatorgruppen.



Figur 4. Fordeling af graden af høretab (Brock grade) blandt patienter med registreret høretab i SIOPEL-6-studiet (mITT population), fordelt på behandling med cisplatin med og uden natriumthiosulfat. De blå kolonner viser natriumthiosulfatgruppen, mens den lyserøde viser komparatorgruppen.

Høretab i COG ACCL0431 blev evalueret 4 uger efter sidste cisplatin-dosis. Data viste, at høretab, forekom hos 56 % (n = 31) af de børn, som blev behandlet med cisplatin alene, sammenlignet med 29 % (n = 14) af børnene, der fik natriumthiosulfat. Dette svarer til en RR på 0,52 (95 % CI 0,32; 0,84) svarende til en 48 % lavere risiko for høretab ved at anvende natriumthiosulfat. For patienter under 5 år, var forekomsten af høretab desuden markant lavere ved behandling med natriumthiosulfat sammenlignet med kontrolgruppen.

Da ASHA-skalaen ikke fanger sværhedsgraden af høretab, blev der udført en post hoc-analyse, hvor de audiologiske data blev reanalyseret ved hjælp af SIOP-skalaen (Orgel et al. 2023) (22). Denne analyse viste, at SIOP grad ≥ 2 høretab blev observeret hos 27 % af de patienter der ikke fik natriumthiosulfat, mens kun 4 % af de patienter der fik natriumthiosulfat oplevede samme grad af høretab (22).

Medicinerådets vurdering af høretab

De to kliniske studier brugte forskellige skalaer til at måle høretab, men begge viste, at børn og unge, der fik natriumthiosulfat efter cisplatin kemoterapi, havde en statistisk signifikant lavere forekomst og sværhedsgrad af høretab. Analysen er begrænset af, at der er anvendt forskellige skalaer i de to studier. Brock-skalaen, anvendt i SIOPEL-6, opfanger høretab på minimum 40 dBs, mens ASHA-skalaen, anvendt i COG ACCL0431, kun vurderer høretab binært (ja/nej) og fanger ikke sværhedsgraden.



Medicinrådet vurderer, at brugen af forenklaede skalaer indebærer betydelige usikkerheder, fordi de ikke kan opfange de nuancerede grader af høretab eller de funktionelle konsekvenser for patienterne. Et mindre høretab ved lave frekvenser kan være mere invaliderende end et større tab ved høje frekvenser, da almindelig tale ofte ligger under 4 kHz. Tab ved høje frekvenser påvirker sjældent daglig kommunikation, mens selv moderate tab ved f.eks. 1 kHz kan have stor betydning for taleforståelsen. Høretab klassificeret som Brock grad 1 (≥ 40 dB ved 8 kHz) eller grad 2 (≥ 40 dB ved ≥ 4 kHz) er ofte minimalt mærkbart for patienten, mens et funktionelt høretab som 30 dB ved 1 kHz kan overses af Brock-skalaen. Det betyder, at der ikke er fuld overensstemmelse mellem det, skalaerne måler, og den funktionelle påvirkning af hørelsen. Desuden gør skalaernes grove inddeling af graden af høretab det svært at identificere små, men klinisk relevante ændringer. En mindre forbedring kan fremstå som betydningsfuld, hvis patienten skifter grad, uden at det nødvendigvis afspejler en reel funktionel ændring. I dansk klinisk praksis anvendes primært audiogrammer, som giver en mere præcis og nuanceret vurdering af høretab og dets funktionelle betydning for patienten.

Medicinrådet vurderer SIOP grad ≥ 2 i COG ACCL0431-studiet og Brock grad ≥ 2 repræsenterer klinisk relevant høretab, dvs. høretab med funktionelle konsekvenser for patienten. Den supplerende post hoc-analysen af COG ACCL0431 data, hvor SIOP-skalaen blev anvendt, viste en statistisk signifikant reduktion af SIOP grad ≥ 2 høretab blandt børn, der fik natriumthiosulfat. Det bemærkes dog, at denne analyse ikke indgik i den oprindelige studieprotokol, hvilket kan introducere metodisk bias. I SIOPEL-6 blev et klinisk relevant høretab (Brock grad ≥ 2) observeret hos 37 % af patienterne i komparatorarmen og hos 15 % i natriumthiosulfatarmen. Måletidspunkt for disse data var ved $\geq 3,5$ år, hvilket betyder at andre forhold end selve behandling potentielt kan have påvirket høretabet.

Manglende blinding i studierne kan have medført rapporteringsbias og påvirket tolkningen af høretab, især når vurderingen baseres på subjektive eller groft inddelte skalaer. Dette kan lede til systematisk overvurdering af interventionens effekt eller undervurdering af komparatoren. Dog fremgår det at randomiseringen var blindet for de centrale reviewere af audiometridata i både SIOPEL-6 og COG ACCL0431, hvilket reducerer risikoen for bias i denne del af vurderingen.

Den audiologiske test er desuden forbundet med en vis grad af usikkerhed, da det kan være vanskeligt at afdække graden af høretab hos børn. Testen kræver aktiv medvirken og koncentration, hvilket kan variere betydeligt afhængigt af barnets alder, udviklingsniveau og helbredstilstand.

[Redacted text block]

På trods af usikkerheder forbundet med de anvendte måleskalaer, små studiepopulationer og manglende blinding, vurderer Medicinrådet, at natriumthiosulfat givet efter cisplatin kemoterapi kan reducere både hyppighed og sværhedsgraden af målbart høretab

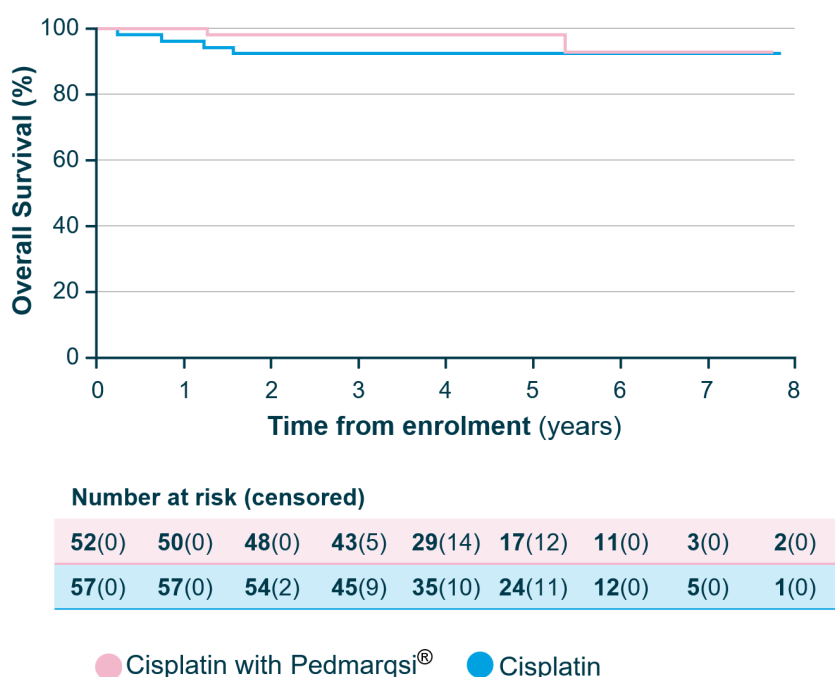


hos børn og unge med forskellige kræftformer. Det bemærkes dog, at kun for en andel af patienterne med målbart høretab i studierne oplevede funktionelle konsekvenser, såsom behov for høreapparat eller andre hjælpemidler. Det er derfor uklart, i hvilken grad den dokumenterede effekt på høretab har betydning for patienternes livskvalitet.

2.4.4 Samlet overlevelse

I SIOPEL-6-studiet blev den samlede overlevelse (OS) opgjort ved en median opfølgningstid på 52 måneder (4,3 år). Ved opfølgningstidspunktet var 97 % af patienterne i natriumthiosulfat-armen i live, sammenlignet med 92 % i komparatorgruppen. Denne forskel var dog ikke statistisk signifikant (hazard ratio (HR) 0,44; 95 % CI: 0,08; 2,41).

Kaplan-Meier (KM)-kurven i Figur 5 viser OS for patienter, der indgik i SIOPEL-6. Kurverne for de to behandlingsarme forløber tæt og parallelt gennem hele opfølgningsperioden, hvilket indikerer, at der ikke er en klinisk relevant forskel i overlevelse mellem grupperne. Der er en tendens til lidt flere censoreringer i natriumthiosulfatarmen i starten af opfølgningen, men dette udlignes over tid. Antallet af patienter under risiko falder jævnt i begge grupper. Usikkerheden i overlevelsesestimaterne øger over tid, især i natriumthiosulfatarmen, og forskelle mellem grupperne i de senere opfølgningsår bør derfor tolkes med forsigtighed.



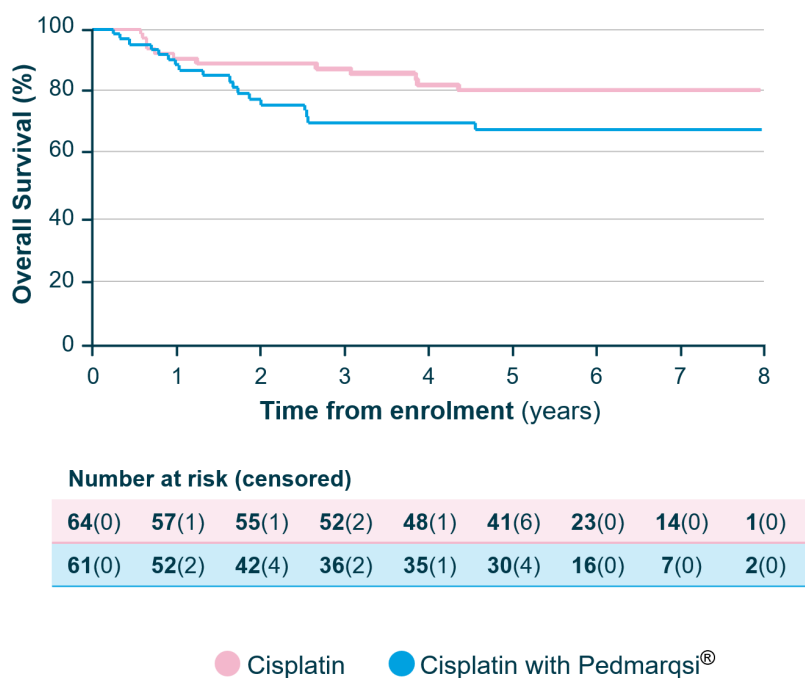
Figur 5. Samlet overlevelse (OS) for den samlede SIOPEL-6 population. Den lyserøde kurve viser den % overlevelse i natriumthiosulfatgruppen, mens den blå kurve viser % overlevelse i komparatorgruppen. Tabellen under kurven angiver antallet af patienter i risiko på forskellige tidspunkter.

I COG ACCL0431 var OS hhv. 71 % (n = 43) i interventionsarmen og 81 % (n = 52) i komparatorarmen ved en medianopfølgningstid på 5,3 år. Forskellen var ikke statistisk signifikant (1,79, 95 % CI 0,86; 3,72, p=0,1132).

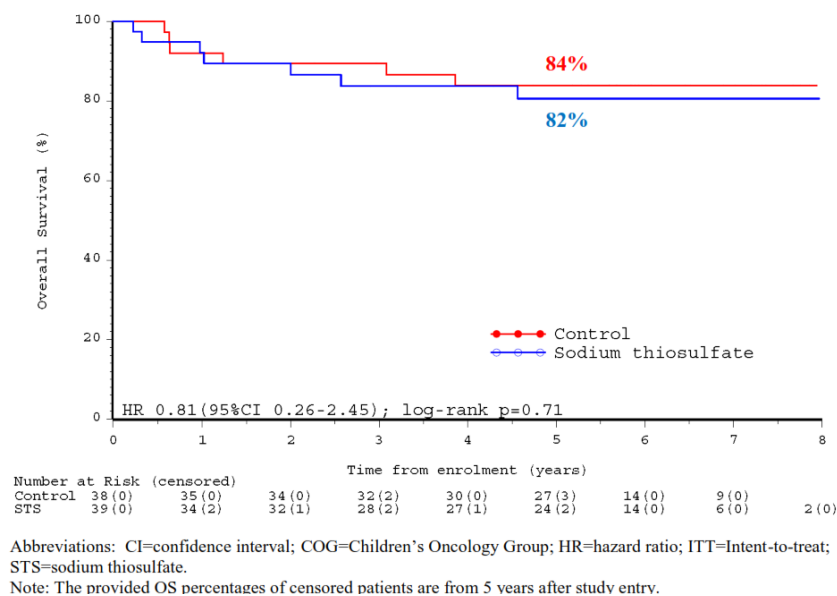


KM-kurven i Figur 6 viser OS for populationen i COG ACCL0431 over en opfølgningsperiode på op til otte år. Overlevelsen er lavere i natriumthiosulfatarmen sammenlignet med komparatorarmen, særligt i de senere opfølgningsår. I de første 3–4 år er antallet af patienter højt i begge grupper. De fleste dødsfald forekommer i denne periode, hvor der samtidig er yderst begrænset antal censoreringer, hvilket styrker datakvaliteten i de tidlige år. Efter fem år falder antallet af patienter der følges markant, især i natriumthiosulfatarmen hvilket øger den statistiske usikkerhed. Censurering forekommer i begge grupper, primært i de tidlige og midterste år.

KM-kurven i Figur 7 viser OS for patienter med lokaliseret sygdom i COG ACCL0431 baseret på en median opfølgningstid på 5,6 år. Overlevelseshraten var 84 % i komparatorarmen og 82 % i natriumthiosulfatarmen. Forskellen var ikke statistisk signifikant.



Figur 6. Samlet overlevelse (OS) for COG ACCL0431 ITT-population. Den blå kurve viser den %-vise overlevelse i natriumthiosulfatgruppen, mens den lyserøde kurve viser %-vise overlevelse i komparatorgruppen.



Figur 7. Samlet overlevelse (OS) for COG ACCL0431 lokale sygdomsgruppe. Den blå kurve viser den %-vise overlevelse i natriumthiosulfatgruppen, mens den røde kurve viser %-vise overlevelse i komparatorgruppen.

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Medicinerådet vurderer, at infusion af natriumthiosulfat efter behandling med cisplatin ikke medfører en statistisk signifikant forskel i overlevelsesanalysen af OS hos den samlede population fra COG ACCL0431, som omfattede både patienter med lokaliseret og metastatisk sygdom. Der sås dog en tendens til højere dødelighed i natriumthiosulfatarmen sammenlignet med komparatorarmen (81 % vs. 71 %). Det bemærkes, at som følge af den lille stikprøve og den sammensatte patientgruppe med forskellige kræftformer og sygdomsstadier, kan den observerede forskel skyldes ubalance i prognostiske variable mellem de to behandlingsarme. OS-data for patientgruppen med lokaliseret sygdom i COG ACCL0431-studiet, viste ikke en statistisk signifikant forskel i overlevelse. Dette indikerer, at den observerede negative effekt på overlevelse forekommer i den metastatiske subpopulation. Dette supporteres af data rapporteret i Orgel et al. (21). Resultaterne er dog baseret på post-hoc analyser på små subgrupper og bør derfor tolkes med forsigtighed.

Medicinerådet vurderer, at det er uafklaret hvad der skyldes den observerede forskel i data mellem metastatisk sygdomsgruppe og lokal, selvom det anerkendes, at denne patientgruppe har en anden prognose og risikoprofil. Samtidig vides det, at natriumthiosulfat kan påvirke cisplatins kemoterapeutiske effekt, især hvis det administreres på et uhenigtsmæssigt tidspunkt. En potentielt forringet kemoterapeutisk effekt i metastatisk sygdom vurderes ligeledes potentielt at kunne overføres til patienter med lokaliseret sygdom.

EMA har vurderet, at natriumthiosulfat har en positiv benefit/risk-profil og har derfor godkendt præparatet til markedsføring. Det fremhæves i EPAR'en en bekymring for, at natriumthiosulfat kan have en mindre negativ indflydelse på cisplatins kemoterapeutiske



effekt. Det blev dog konkluderet, at denne risiko for patienter med lokaliseret sygdom vurderes at være af begrænset klinisk betydning (23).

Medicinerådet vurderer samlet, at datagrundlaget for OS ved lokaliseret sygdom i SIOPEL-6 er begrænset, men tyder på, at natriumthiosulfat ikke reducerer den samlede overlevelse for patienter med lokaliseret hepatoblastom. Effekten kan dog potentielt variere afhængigt af kræfttype og den enkelte patients prognose.

Samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Til at beskrive samlet overlevelse anvender ansøger observerede overlevelsedata fra subgruppen med lokaliserede, ikke-metastatiske, solide tumorer i COG ACCL0431-studiet i modellens første fem år, som ansøger tilskriver begge arme. De specifikke mortalitetsrater, der er anvendt i modellens første fem år, fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Mortalitetsrater

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Andel i live (%)					
Mortalitetsrate					

Kilde: COG ACCL0431.

Fra år 6 og frem modellerer ansøger samlet overlevelse ved brug af baggrundsorienterings mortalitetsrate justeret med en alders-afhængig mortalitetsrate i begge arme (24). De standardiserede mortalitetsrater er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10. Aldersafhængige standardiserede mortalitetsrater

Follow-up (år)	5-19	20-29	29-39	40-49	50-59	60+
Standardiserede mortalitetsrater	19,90	5,40	4,20	3,30	2,40	2,30

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

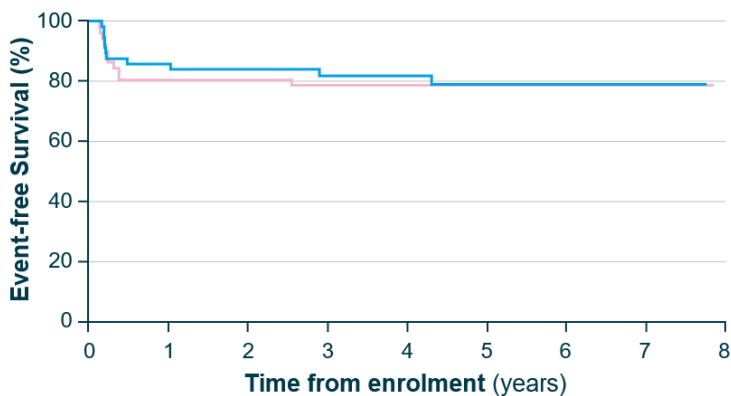
Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til at beregne den samlet overlevelse. Dog er de anvendte overlevelseseestimater behæftet en usikkerhed i overførbareheden til dansk klinisk praksis, da overlevelsen blandt børn og unge som er kandidater til at modtage natriumthiosulfat, varierer betydeligt afhængigt af kræfttype.

2.4.5 Eventfri overlevelse (EFS)

Ved en median opfølgning på 4,3 år havde 11 børn (19 %) i natriumthiosulfatarmen og 11 børn (21 %) i komparatorarmen i SIOPEL-6-studiet oplevet en hændelse (progression, tilbagefald, anden primær kræftsygdom eller død). KM-kurverne i Figur 8 viser EFS for patienter der indgik i SIOPEL-6. Kurverne for de to behandlingsarme forløber tæt gennem hele opfølgningsperioden, hvilket indikerer, at der ikke er en relevant forskel i hændelser mellem grupperne. Ved 6-års opfølgning er andelen af patienter uden en hændelse lige



stor i de to grupper. Forskellen i EFS mellem de to arme var ikke statistisk signifikant (HR: 0,89; 95 % CI: 0,39; 2,05).



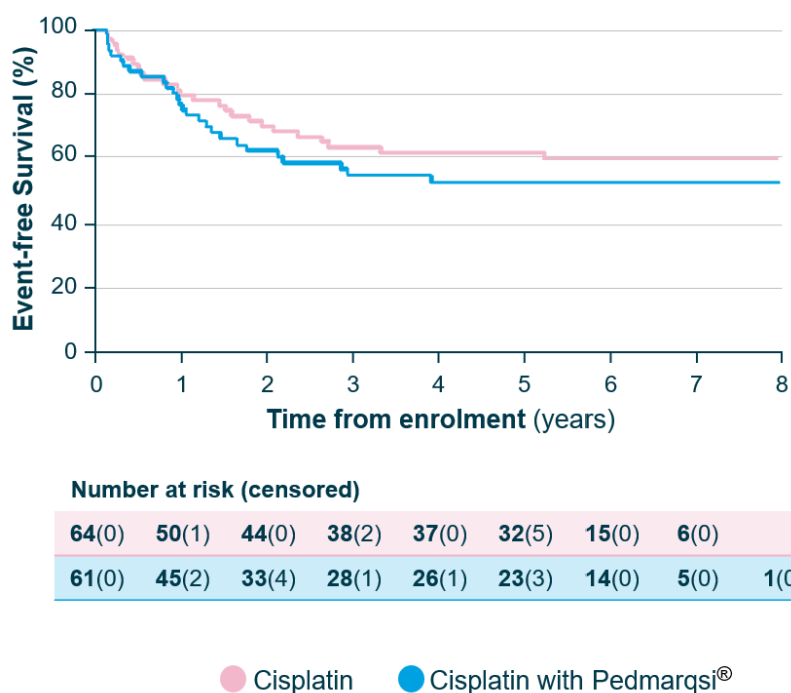
Number at risk (censored)

52(0)	42(0)	42(0)	37(4)	23(14)	13(10)	8(0)	3(0)	2(0)
57(0)	49(0)	46(2)	37(8)	29(8)	19(9)	9(0)	4(0)	1(0)

● Cisplatin ● Cisplatin with Pedmarqsi®

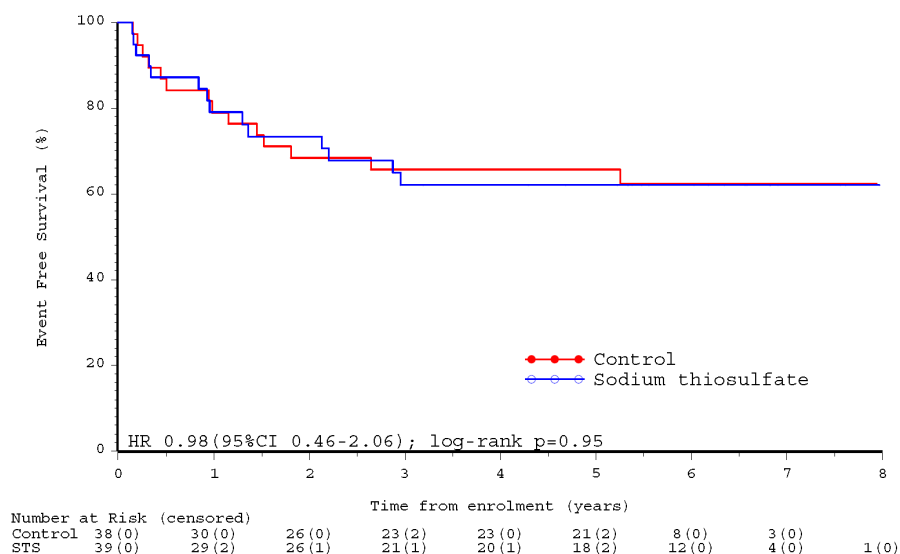
Figur 8. Eventfri overlevelse (EFS) for den samlede SIOPEL-6 population. Den blå kurve viser natriumthiosulfatgruppen, mens den lyserøde kurve viser komparatorgruppen.

I COG ACCL0431 oplevede 27 børn (44 %) i natriumthiosulfatarmen en hændelse sammenlignet med 25 børn (39 %) i komparatorarmen ved medianopfølgningstid på 5,3 år. KM-kurverne i Figur 9 viser EFS for populationen i COG-ACCL0431 over en opfølgningsperiode på op til otte år. Kurverne for de to behandlingsarme forløber tæt i starten, men efter det første år ses en lavere andel patienter uden en EFS-hændelse i gruppen behandlet med natriumthiosulfat sammenlignet med komparator. Denne forskel opretholdes gennem opfølgningsperioden, men var ikke statistisk signifikant (HR: 1,27; 95 % CI: 0,73; 2,18).



Figur 9. Eventfri overlevelse (EFS) for COG ACCL0431 ITT-population. Den blå kurve viser natriumthiosulfatgruppen, mens den lyserøde kurve viser komparatorgruppen.

KM-kurverne i Figur 10 viser EFS for patienter med lokaliseret sygdom i COG ACCL0431. med en medianopfølgningstid på 5,6 år. For patienter med lokaliseret sygdom var andelen, der oplevede en EFS-hændelse 36 % i komparatorarmen og 37 % i natriumthiosulfatarmen og de to kurver ligger tæt under hele opfølgningen. Forskellen mellem de to kurver var ikke statistisk signifikant (HR 0,98, 95 % CI: 0,46; 2,06).



Figur 10. Eventfri overlevelse (EFS) for COG ACCL0431 lokal sygdomsgruppe. Den blå kurve viser natriumthiosulfatgruppen, mens den røde kurve viser komparatorgruppen.



Medicinrådets vurdering af eventfri overlevelse

Medicinrådet vurderer, at der ikke er statistisk signifikante forskelle i EFS mellem studiearmene i hverken SIOPEL-6- eller COG ACCL0431. I COG ACCL0431-studiet, som omfattede både patienter med lokal og metastatisk sygdom og flere forskellige kræftformer, sås en tendens til højere andel patienter der oplevede en EFS-hændelse i natriumthiosulfatarmen sammenlignet med komparatorarmen (44 % vs. 39 %). Selvom forskellen ikke var statistisk signifikant, vurderer Medicinrådet, at det kan indikere en potentiel negativ effekt på sygdomsudviklingen. De samme usikkerheder omkring datagrundlaget, som er diskuteret under afsnittet om OS, gør sig også gældende for EFS.

De eftersendte supplerende resultater for patientgruppen med lokaliseret sygdom i COG ACCL0431-studiet, svarende til den ansøgte indikation, viste ingen relevant forskel i andel patienter der oplevede en hændelse mellem behandlingsgrupperne (36 % vs. 37 %). Dette indikerer, at den mindre negative effekt i den samlede population primært drives af den metastatiske subpopulation. Resultaterne for lokaliseret sygdomsgruppe i COG ACCL0431 er dog som tidligere diskuteret baseret på en post-hoc analyse og bør derfor tolkes med forsigtighed.

Medicinrådet vurderer at det er uklart, hvad den observerede forskel i EFS mellem metastatisk sygdomsgruppe og lokal skyldes. Samtidig vides det, at natriumthiosulfat kan påvirke cisplatin's kemoterapeutiske effekt, især hvis det administreres på et uhensigtsmæssigt tidspunkt. En potentielt forringet kemoterapeutisk effekt i metastatisk sygdom vurderes ligeledes potentielt at kunne overføres til patienter med lokaliseret sygdom.

Medicinrådet vurderer samlet set, at datagrundlaget for EFS fra subgruppen med lokaliseret sygdom i SIOPEL-6 er begrænset. Analyserne bygger på få patienter, og den sammensatte population med forskellige kræftformer og stadier i COG ACCL0431, gør det vanskeligt at drage sikre konklusioner. Data fra SIOPEL-6 tyder dog på, at patienter med lokaliseret hepatoblastom ikke har øget risiko for sygdomsprogression eller tilbagefald, men effekten kan potentielt variere afhængigt af kræfttype og individuelle prognostiske forhold.

Medicinrådet vurderer samlet, at datagrundlaget for OS ved lokaliseret sygdom i SIOPEL-6 er begrænset, men tyder på, at natriumthiosulfat ikke reducerer den samlede overlevelse for patienter med lokaliseret hepatoblastom. Effekten kan dog potentielt variere afhængigt af kræfttype og den enkelte patients prognose.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

For at vurdere sikkerheden ved behandling med natriumthiosulfat blev data indsamlet fra sikkerhedspopulationerne i både SIOPEL-6- og COG ACCL0431-studierne. Det var kun sikkerhedsdata fra COG ACCL0431-studiet der indgik i den sundhedsøkonomiske model. De kvantitative opgørelser af uønskede hændelser er opgjort i Tabel 11.



Tabel 11. Kvantitativ opgørelse over uønskede hændelser i SIOPEL-6 og COG ACCL0431

	SIOPEL-6		COG ACCL0431	
	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 53)	Cisplatin alene (n = 56)	Cisplatin- Natriumthiosulfat (n = 59)	Cisplatin alene (n = 64)
≥1 uønsket hændelse	96 %	88 %	93 %	89 %
≥1 alvorlig uønsket hændelse (SAE)	40 %	34 %	36 %	NR
≥1 CTCAE grad ≥3 uønsket hændelse	66 %	61 %	93 %	89 %
≥1 bivirkning	NR	NR	39 %	NR
Ophør af behandling uanset årsag	NR	NR	9 %	6 %
Ophør af behandling pga. uønsket hændelse	2 %	0 %	5 %	0 %

NR = Ikke rapporteret, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Størstedelen af patienterne i SIOPEL-6- og COG ACCL0431-studierne oplevede mindst én uønsket hændelse i begge behandlingsarme, dog med størst forekomst i interventionsarmene (96 % vs. 88 % i SIOPEL-6, og 93 % vs. 89 % i COG ACCL0431). De mest almindelige uønskede hændelser ved natriumthiosulfat var if. EMA's produktresumé, opkastning (85 % vs. 54 %), kvalme (40 % vs. 30 %), diverse elektrolytforstyrrelser så som hypokaliæmi (15 % vs. 2 %), hypernatriæmi (26 % vs. 4 %), hypofasfatæmi (15 % vs. 2 %) og overfølsomhed (13 % vs. 11%).

Alvorlige uønskede hændelser forekom hos ca. 40 % i interventionsarmen og 32 % i komparatorarmen af SIOPEL-6, og 36 % i interventionsarmen af COG ACCL0431. De hyppigste alvorlige hændelser (SAEs) i COG ACCL0431 interventionsarmen omfattede blod- og lymfesygdomme (24 %), febril neutropeni (20 %), lavt neutrofiltal (17 %), reduceret trombocytal og leukocytal (begge 14 %), undersøgelsesrelaterede hændelser (22 %), anæmi (12 %) samt gastrointestinale forstyrrelser (12 %) (Se bilag A Tabel 27 for tabeloversigt over SAEs). De nævnte SAEs er kendte bivirkninger ved cisplatin, men det fremgår ikke af rapporteringen, om der var patienter, der seponerede eller fik dosisreducerede i cisplatin som følge heraf. For natriumthiosulfat er ikke specifikt rapporteret ændringer i behandlingsplanen som følge af SAEs; dog stoppende én patient behandlingen på grund af grad 2-overfølsomhed, og fire andre seponerede behandlingen tæt på tidspunktet for bivirkninger. Der findes ingen opgørelse for kontrolarmen. Ingen dødsfald blev relateret til behandling med natriumthiosulfat.



Blandt børn i interventionsarmen af SIOPEL-6, oplevede fire (8 %) SAEs vurderet som relateret til natriumthiosulfat. Disse inkluderede to tilfælde af nedsat neutrofilital (4%), ét tilfælde af infektion (2 %) og ét tilfælde af overfølsomhed (2 %), hvilket førte til behandlingsafbrydelse. Ingen yderligere bivirkninger førte til seponering af natriumthiosulfat.

Andel uønskede hændelser af grad ≥ 3 var sammenlignelige mellem behandlingsarmene for begge studier, men sammenlignes studierne, var andelen væsentlig højere i COG ACCL0431-studiet ift. SIOPEL-6 (93 % vs. 89 % i COG ACCL0431 og 66 % vs. 61 % i SIOPEL-6). Forskellen kan sandsynligvis skyldes forskelle i patientpopulation (COG ACCL0431 var mere heterogen og flere med dissemineret sygdom), variationer i behandlingsregimer, forskelle i rapportering af bivirkninger samt sygdomsstadie mellem studierne (23). Bilag A Tabel 28 viser tabeloversigten over grad ≥ 3 uønskede hændelser, der blev registreret hos mindst 10 % af børnene i begge studier.

I SIOPEL-6-studiet var de mest almindelige uønskede hændelser af grad ≥ 3 i hhv. interventionsarmen og komparatorarmen nedsat neutrofilital (23 % mod 16 %), anæmi (19 % mod 16 %), infektion (26 % mod 27 %) og febril neutropeni (15 % mod 16 %).

I COG ACCL0431-studiet var uønskede hændelser af grad ≥ 3 primært relateret til hæmatologisk toksicitet. Over 80 % af patienterne oplevede neutropeni, mens mere end halvdelen havde leukopeni, trombocytopeni og anæmi. Febril neutropeni blev rapporteret hos omkring 30 % af kontrolgruppen og 24 % af dem, der modtog natriumthiosulfat. Andre hyppige grad ≥ 3 uønskede hændelser inkluderede hypokaliæmi, hypofosfatæmi, stomatitis og forhøjede ALAT-niveauer.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at de fleste uønskede hændelser hovedsageligt afspejler den hæmatologiske og gastrointestinale toksicitet, som er typiske bivirkninger ved cisplatinbaseret kemoterapi.

Det er vanskeligt præcist at adskille, hvilke uønskede hændelser der relaterer sig til cisplatin, og hvilke der relateres til natriumthiosulfat, men bivirkninger relateret til natriumthiosulfat synes at være kvalme, opkast og overfølsomhed. Derudover er ubalancer i elektrolytter (bl.a. hypernatriæmi, hypofosfatæmi og hypokalæmi) kendt, hvilket overvåges med blodprøver og blodtryk (10,23). De observerede uønskede hændelser førte kun i et tilfælde til seponering (én overfølsomhedsreaktion), hvilket Medicinrådet vurderer er et udtryk for at de er forbigående og forebyggelige ved overvågning under og efter infusion. Der tages dog i vurderingen forbehold for studierne små størrelser og ublindede design, og dertil er der endnu også uvished om langtidsbivirkninger.

Medicinrådet har i tillæg til de to studier søgt i ekstern litteratur vedr. bivirkninger af natriumthiosulfat alene (monoterapi), da det også kan anvendes som modgift mod cyanidforgiftning (9). Her var de hyppigste rapporterede bivirkninger, kvalme, opkastning samt hypotension.

Samlet set vurderes sikkerhedsprofilen som acceptabel, når natriumthiosulfat anvendes i overensstemmelse med anbefalingerne og under tæt monitorering.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af den kliniske effekt og sikkerhed ved natriumthiosulfat er forbundet med flere usikkerheder:

- **Begrænset populationsgrundlag**
SIOPEL-6 inkluderer udelukkende yngre børn (gns. alder 18,5 måneder) med lokaliseret hepatoblastom, hvilket begrænser overførbareheden til den bredere patientgruppe. COG ACCL0431 inkluderer derimod både børn og unge med forskellige kræftformer. I modsætning til SIOPEL-6 omfattede COG ACCL0431-studiet både børn og unge med forskellige kræftformer, herunder både lokaliseret og metastatisk sygdom. Dette begrænser mulighederne for direkte sammenligning og reducerer studiets generaliserbarhed for den aktuelle indikation, som udelukkende vedrører patienter med lokaliseret sygdom.
- **Effektmål for høretab**
Begge studier anvender skalaer for høretab med begrænsninger, som ikke fanger nuancer i høretab eller dets funktionelle konsekvenser. En patient kan skifte kategori uden reel klinisk ændring, hvilket kan føre til overvurdering af behandlingens effekt.
- **Manglende livskvalitetsdata**
Det er uklart, i hvilken grad natriumthiosulfat reducerer klinisk relevant høretab, da der mangler data om livskvalitet og behov for hjælpemidler som høreapparater. Den funktionelle betydning af målbart høretab er ikke tilstrækkeligt belyst.
- **Overførbarehed til dansk praksis**
Der er usikkerhed om, hvorvidt studiedata kan overføres direkte til danske forhold, da både patientpopulationer og behandlingsregimer varierer. I Danmark følges internationale behandlingsprotokoller, der udover at beskrive behandlingen også beskriver retningslinjer om tæt monitorering af hørelsen og håndtering (behandlingsændringer) ved tegn på høretab. Dette kan bidrage til at reducere risikoen for alvorligt høretab blandt patienter.
- **Studiedesign og bias**
Data blev indsamlet på flere centre og uden blinding, hvilket øger risikoen for rapporteringsbias, især ved subjektive effektmål. Høretests blev udført hos børn, og særligt blandt de yngste er der betydelig usikkerhed, da testene kræver en vis kognitiv formåen. Manglende blinding kan have påvirket både registrering og vurdering af data ude hos klinikerne. Dog fremgår det at randomiseringen var blindet for de centrale reviewere af audiometridata i studierne. I SIOPEL-6 blev audiogrammer centralt vurderet af en af forfatterne ved brug af Brock-skalaen, hvilket kan påvirke validiteten.
- **Protokolafvigelser**
I SIOPEL-6 blev der registreret 24 protokolbrud hos 23 patienter (21,2 %), primært grundet manglende overholdelse af behandlingsprotokollen. Da natriumthiosulfat skal gives præcist seks timer efter cisplatin, for at behandlingen skal være sikker og effektiv mod ototoksicitet, kan afvigelser påvirke både effekt og sikkerhed.



- **Mulig negativ påvirkning af kemoterapieffekt**

Der er usikkerhed om, hvorvidt natriumthiosulfat kan reducere cisplatins antitumorale effekt, især ved metastatisk sygdom (ikke omfattet af indikationen), hvilket kan påvirke sygdomsprogression og overlevelse.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med cisplatin med natriumthiosulfat (natriumthiosulfatarmen) sammenlignet med cisplatin uden natriumthiosulfat (komparatorarmen).

Medicinerådet har valgt at præsentere to lige plausible scenarier i den sundhedsøkonomiske analyse. Det skyldes, at der er betydelige strukturelle usikkerheder forbundet med nytteværdisætningen af patienter med oplevet høretab. Ansøgers livskvalitetsdata stammer fra et studie, hvis metodiske kvalitet og overførbarehed til danske forhold er begrænset. På den baggrund har Medicinerådet ikke kunnet identificere ét sæt nytteværdier som det mest plausible scenarie (se afsnit 3.3).

Analysen er baseret på COG ACCL0431 studiet med supplerende data fra bl.a. Orgel et al. (2023)(22) og Knight et al. (2005) (1). Medicinerådet anvender således OS-data som beskrevet i afsnit 2.4.4 og antager derved, at der ikke er forskel mellem dødeligheden mellem behandlingsarme. QALY-gevinsten bliver derfor udelukkende drevet af forskelle i livskvalitet mellem intervention og komparator.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorisont på 91,4 år, og antager at patienterne i gennemsnitligt er 8,6 år ved indtrædelse i modellen, hvilket svarer til gennemsnitsalderen ved studiestart iblandt ITT-populationen med lokaliseret sygdom i COG ACCL0431.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender ansøgers valg vedrørende analyseperspektiv inkl. tidshorisont, da tidshorisonten er lang nok til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger er inkluderet i analysen. Medicinerådet bemærker dog, at der er usikkerhed forbundet med gennemsnitsalderens overførbarehed til dansk klinisk praksis. Medicinerådet anvender dog ansøgers gennemsnitsalder, da Medicinerådet ikke har et velfunderet grundlag til at ændre denne antagelse.



3.2 Model

Ansøger har indsendt en kombineret model bestående af et kohortebaseret beslutnings-træ efterfulgt af en kohortebaseret Markov-model. Beslutningstræet dækker det første år efter behandling med cisplatin med eller uden natriumthiosulfat og afgør, hvilket helbredsstadie for høretab patienterne befinder sig i. Markov-modellen dækker forløbet fra år 2 og frem med et livstidsperspektiv, hvor patienterne ikke kan skifte helbredsstadie for høretab, men kun kan overgå til stadiet død. Ansøger benytter *half-cycle correction* fra år 2 og frem.

3.2.1 Beslutningstræ

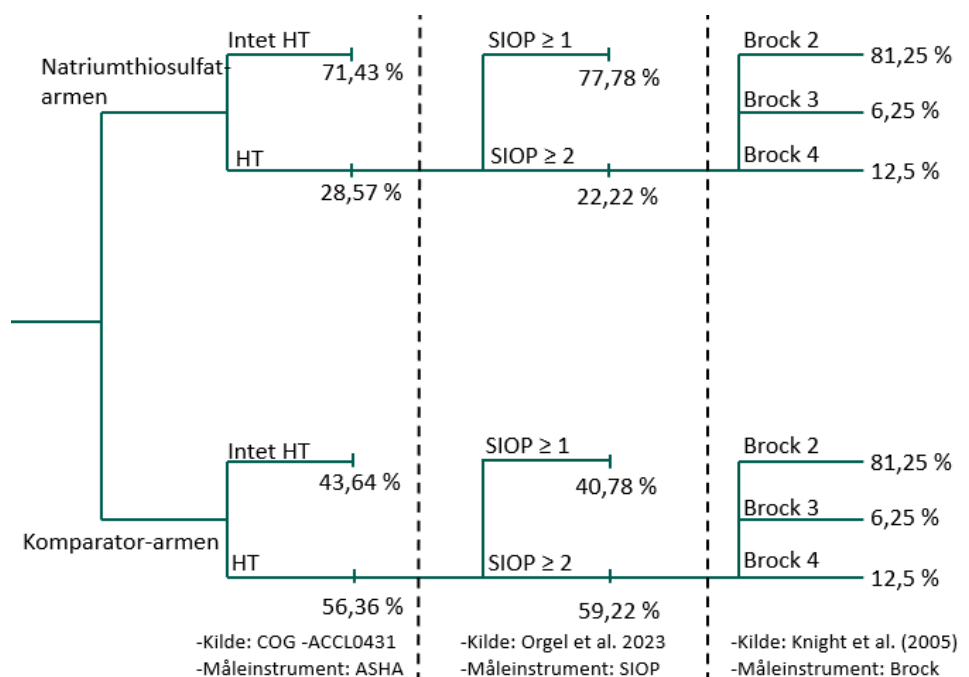
Beslutningstræet omfatter fem forskellige helbredstilstande for høretab, som er defineret ud fra American Speech-Language-Hearing Association kriterierne (ASHA) Brock-skalaen, samt SIOP-skalaen. De fem tilstande spænder over minimalt/intet høretab til mildt, moderat, markant og svært høretab.

I den første del af beslutningstræet benytter ansøger data fra COG ACCL0431-studiet til at estimere andelen af patienter, der enten oplever minimalt/ingen høretab eller et vist niveau af høretab ved brug af ASHA-skalaen som beskrevet i afsnit 2.4.3. Blandt de patienter, der har udviklet høretab, anvender ansøger data fra en post-hoc-analyse baseret på COG ACCL0431-studiet (se afsnit 2.4.30) til at opdele patienterne yderligere i to helbredstilstande for høretab; patienter med mildt høretab (defineret som SIOP grade ≥ 1) og patienter med moderat høretab (SIOP grade ≥ 2) (22).

Blandt de patienter der kategoriseres med moderat høretab (SIOP grade ≥ 2) fra post-hoc analysen, foretager ansøger en yderligere underkategorisering. Denne underkategorisering sker på baggrund af et eksternt studie af Knight et al. (2005), som har undersøgt høretab blandt 28 børn behandlet med cisplatin (1). I Knight et al. (2005) blev høretabet vurderet ved hjælp af Brock-skalaen, og patienterne blev fordelt på følgende måde: 13 børn (46,4 %) havde Brock grad 2, 1 barn (3,6 %) havde grad 3, og 2 børn (7,1 %) havde grad 4. De resterende 12 børn (42,9 %) havde Brock grad 1 og indgår derfor ikke i denne underkategorisering.

Ansøger antager, at fordelingen i den sundhedsøkonomiske analyse afspejler fordelingen i Knight et al. (2005) (1). Derfor bliver patienter med SIOP-grad ≥ 2 fra post-hoc analysen genvægtet til følgende: 81,25 % med Brock grad 2 (moderat høretab), 6,25 % med grad 3 (markant høretab) og 12,5 % med grad 4 (svært høretab).

Den samlede modelstruktur for beslutningstræet, inklusiv de tilhørende modellerede andele i ansøgers hovedanalyse, er illustreret i Figur 11.



Forkortelse: HT; høretab.

Figur 11. Ansøgers beslutningstræ

Medicinrådets vurdering af beslutningstræet

Medicinrådet accepterer ansøgers inddeling af høretab i 5 kategorier i beslutningstræet. Der er dog flere usikkerheder forbundet med det data som informerer beslutningstræet.

I ansøgers analyse er data sammensat af tre forskellige måleinstrumenter (ASHA, SIOP og Brock), hvilket øger kompleksiteten. Samtidigt er skalaerne ikke internt overførbare, hvilket svækker den interne validitet betydeligt.

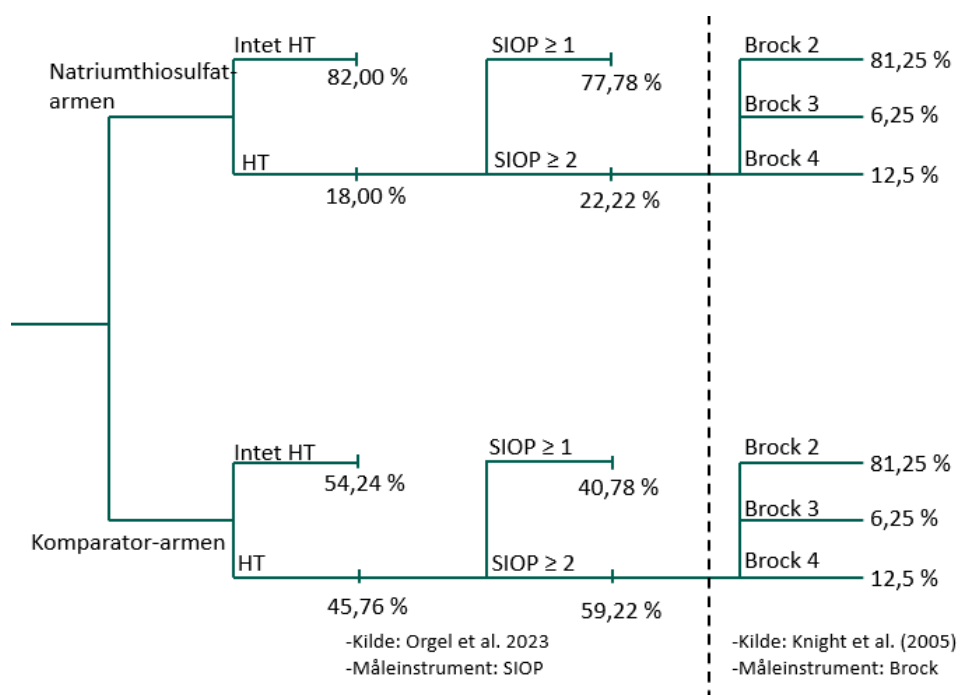
Ansøgers tilgang udfordres yderligere af post-hoc-analysen, som bygger på en relativt lille studiepopulation, hvilket medfører betydelig parameterusikkerhed i estimaterne. Post-hoc-analysen viser, at henholdsvis ca. 82,0 % og 54,2 % af patienterne i natriumthiosulfatarmen og komparatorarmen klassificeres som uden høretab, når SIOP-skalaen anvendes (22). Til sammenligning er andelen 71,4 % og 43,6 % ved brug af ASHA-skalaen i COG-ACCL0431. Dette indikerer, at SIOP er mindre følsom over for små grader af høretab end ASHA. Medicinrådet vurderer, at ASHA-skalaen er mindre anvendelig, idet den kategoriserer børn med et høretab, selv når graden af hørenedsættelse er så lille, at den vurderes som klinisk ubetydelig. På denne baggrund anvender Medicinrådet resultaterne fra post-hoc-analysen på SIOP-skalaen til at informere beslutningstræet for børn, der oplever høretab. For at undersøge påvirkningen på det samlede resultat fra post-hoc-analysens parameterusikkerhed gennemfører Medicinrådet 4 deterministiske følsomhedsanalyser, hvor andelen af patienter uden høretab justeres til øvre og nedre 95% CI.

Derudover er der betydelig usikkerhed forbundet med den højre side af beslutningstræet, hvor ansøger opdeler patienter med SIOP-grad ≥ 2 i Brock-skalaens grad 2, 3 og 4. Denne opdeling baserer sig på et eksternt studie med en begrænset patientpopulation (n



= 13), hvilket medfører en høj grad af usikkerhed omkring fordelingen og overførbarheden til studiepopulationen i COG ACCL0431. På trods af denne usikkerhed anvender Medicinrådet ansøgers tilgang men udfører her en følsomhedsanalyse hvor andel af børn som oplever markant eller svært høretab reduceres arbitrært med 50 % i begge armen og flyttes til gruppen som oplever moderat høretab. Denne følsomhedsanalyse udføres med rationalet om at der er lav grad af overførbarhed fra Knight et al. (2005) (1) til dansk klinisk praksis. Børn i dansk klinisk praksis forventes sjældent at opleve svært eller markant høretab, da man ofte stopper cisplatinbehandlingen ved tegn på høretab af Brock grad 3 og 4.

Den samlede modelstruktur for beslutningstræet, inkl. de tilhørende modellerede andele i Medicinrådets scenarier, er illustreret i Figur 12.

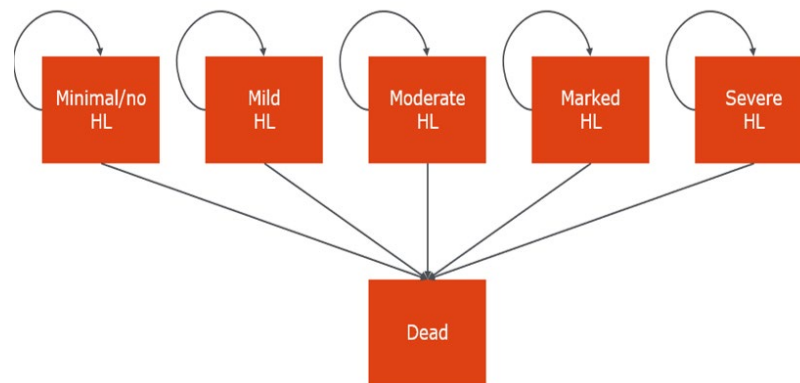


Forkortelse: HT; høretab

Figur 12. Medicinrådets beslutningstræ

3.2.2 Markov model

Fra år 2 og frem anvender ansøger en Markov-model, hvor patienterne fortsætter på de helbredstilstande for høretab som er tildelt i beslutningstræet. Herfra kan patienter kun overgå til det absorberende stadie død. Markov-modellen er illustreret i Figur 13.



Figur 13. Ansøgers model i andet år og frem

Ansøger antager ens transitionssandsynligheden fra alle fem helbredsstadier til død (afsnit 2.4.4).

Medicinrådets vurdering af markov modellen

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om modelstrukturen på Markov-modellen.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.3.1 Valg af instrument

Ansøger anvender Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) som instrument til analysen frem for EQ-5D-5L med den begrundelse, at HUI3 i højere grad opfanger livskvalitet ved høretab. Ansøger argumenterer for valget ved, at EQ-5D-5L ikke indeholder en dimension for hørelse og derfor mangler validitet (25).

HUI3 er et internationalt valideret, generisk instrument, der dækker otte helbredsdomæner: syn, hørelse, tale, mobilitet, fingerfærdighed, emotionel funktion, kognition og smerte (26) Spørgsmålene inden for hvert domæne har 5-6 niveauer, som spænder fra fuld funktion til alvorlig funktionsnedsættelse. På baggrund af de otte dimensioner beregnes individets livskvalitet som en score mellem 0 og 1.

Medicinrådets vurdering af instrument

Medicinrådet bemærker, at brugen af HUI3 reducerer graden af sammenlignelighed mellem resultaterne af omkostningseffektivitetsanalysen i denne vurdering og resultater fra andre vurderinger. Dette skyldes, at én QALY målt med HUI3 ikke nødvendigvis er ækvivalent med én QALY målt med EQ-5D-5L. Derudover er HUI-3 nytteværdierne koblet til canadiske præferencevægte, hvorfor livskvalitetsmålingerne ikke er direkte overførbare til dansk population.

Medicinrådet korrigerer delvist for dette ved at rykke patienter som ikke vurderes at opleve et fald i livskvalitet til niveauet for danske baggrundsbefolkningens livskvalitet målt på EQ-5D-5L i den tilsvarende aldersgruppe (se afsnit 3.3.3).



For patienter, som oplever et fald i livskvalitet, anvender Medicinrådet brugen af nytteværdier målt med HUI3 skalaen med canadiske præferencevægte trods ukendt overførbarehed til den danske befolkning. Anvendelsen af HUI-3 medfører sandsynligvis lavere nytte, end hvis de var målt med EQ-5D-5L, da HUI-3 har en specifik spørgsmål om høretab. Det betyder, at de anvendte fald i nytteværdier kan være overestimeret.

3.3.2 Ekstern litteratur til livskvalitet

Ansøger har anvendt eksterne kilder til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet, da der ikke er indsamlet data om helbredsrelateret livskvalitet i de kliniske studier. Ansøger har gennemført en systematisk litteratursøgning og efterfølgende fundet supplerende litteratur. Ansøger har identificeret nytteværdier som stammer fra følgende fire kilder:

- Pogany et al. (2006) (27) som beskriver nytteværdien af kræfttramte børn uden høretab.
- Barton et al. (2006) (2) som beskriver nytteværdien blandt børn med moderat, markant og svært høretab samt forbedringen i nytte ved anvendelse af cochlear implantat.
- Chen et al. (2022) (28) som beskriver fald i nytteværdi for kræfttramte børn de første 10 år.

Pogany et al. (2006)

I Pogany et al. (2006) (27) blev data indsamlet i et canadisk retrospektivt kohortestudie (27). Spørgeskemaet blev udfyldt af tidligere kræftoverlevende og en matchet kontrolgruppe fra den generelle befolkning. Studiet inkluderede 2.152 overlevende af kræft i barndommen eller ungdommen og 2.432 kontrolpersoner i alderen 5–37 år. Livskvalitetsspørgsmålene blev koblet til canadiske præferencevægte.

Barton et al. (2006)

I Barton et al. (2006) (2) blev data indsamlet i et stort tværsnitsstudie fra Storbritannien, hvor livskvalitet blev vurderet ved hjælp af en modificeret version af HUI3, udfyldt af forældre til børn med høretab (2). Studiet inkluderede børn med varierende grader af høretab og anvendte lineær regressionsanalyse til at estimere nytteværdier, kontrolleret for kovariater. 8.876 forældre til børn med høretab blev inviteret, hvoraf 37 % gav samtykke, og 88 % af disse returnerede spørgeskemaet. 2.266 besvarelser blev inkluderet i analysen, heraf 403 med cochlear implantat. Resultatet fra studiet blev koblet med canadiske præferencevægte.

Chen et al. (2022)

I Chen et al. (2022) blev data indsamlet i en systematisk litteraturgennemgang og meta-analyse, hvor livskvalitet blev vurderet ved hjælp af HUI2 og HUI3 hos børn med kræft og kræftoverlevende (28). Studiet inkluderede 123 publikationer med et globalt scope, hvoraf 44 % anvendte HUI2 og 48 % HUI3, og analyserne omfattede både selvrapporterede og proxy-rapporterede nytteværdier. Der blev anvendt vægtede gennemsnit og mixed-effects meta-regression til at sammenligne nytteværdier mellem kræftpatienter/-overlevende og den generelle befolkning.



Medicinrådets vurdering af ekstern litteratur

Medicinrådet vurderer, at den inkluderede eksterne litteratur er forbundet med væsentlig usikkerhed.

En væsentlig kilde til usikkerhed er, at der ikke foreligger data om livskvalitet, som er indsamlet direkte fra studiepopulationen i det relevante studie. Dette medfører strukturel usikkerhed i alle livskvalitetsmålinger. Usikkerheden forstærkes af, at populationerne i de anvendte eksterne studier ikke er sammenlignelige – hverken med hinanden eller med populationen i COG ACCL0431-studiet. Derudover er der betydelige metodiske forskelle mellem studierne, hvilket gør det vanskeligt og usikkert at sammenligne deres resultater vedrørende livskvalitet.

Medicinrådet vælger derfor ikke at anvende Pogany et al. (2006) (27) til at beskrive livskvalitet for patienter, som ikke oplever høretab men Medicinrådet anvender i stedet Jensen et al. (2023), som beskriver nytteværdien for den danske baggrundsbefolkning målt på EQ-5D-5L (29). Yderligere er estimatet fra Barton et al. (2006) (2) forbundet med stor strukturel usikkerhed ved overførbareheden til den danske population, og det er desuden ikke muligt at bestemme retningen af denne usikkerhed på resultatet. Derfor udfører Medicinrådet 2 scenarier som er yderligere beskrevet i afsnit 3.3.3.

3.3.3 Nyttевærdier

Ansøger anfører, at det ikke er muligt at konvertere HUI3 data til EQ-5D-5L-skalaen, og yderligere at der ikke eksisterer danske præferencevægte for HUI3. Derfor anvender ansøger HUI3 med canadiske præferencevægte på tværs af alle studier.

Ansøger aldersjusterer jf. Medicinrådets metodevejledning de estimerede nytteværdier med nytteværdier for den generelle danske befolkning.

På baggrund af de ovenfor gennemgåede eksterne kilder vedr. helbredsrelateret livskvalitet, anvender ansøger en række nytteværdier som er opsummeret i Tabel 12.

Tabel 12. Ansøgers estimerede nytteværdier

Helbredstilstand	Nyttевærdi (HUI3)	Kilde	Beskrivelse
Minimal/ingen HT	0,92	Pogany et al. (2006) (27)	Børn 5–12 år, canadisk norm
Mild HT	0,80	Antagelse	Gns. af minimal/intet HT og moderat HT.
Moderat høretab	0,68	Barton et al. (2006) (2)	Antaget at Brock grad 2 er det samme som AHL 40 – 70 dB
Markant høretab	0,63	Barton et al. (2006) (2)	Antaget at Brock grad 3 er det samme som AHL 71 – 95 dB



Helbredstilstand	Nytteværdi (HUI3)	Kilde	Beskrivelse
Svært høretab	0,52	Barton et al. (2006) (2)	Antaget at Brock grad 4 er lig AHL 96 – 105 dB. Vægtet gennemsnit mellem personer med og uden cochlear implantat
Tilskrivning af nytte ved cochlear implantat	+0,183	Barton et al. (2006) (2)	Anvendes afhængigt af CI-brug
Fald i livskvalitet, kræft år 1	-0,15	Chen et al. (2022) (28)	Anvendes i første cyklus
Fald i livskvalitet, kræft år 2–10	-0,07	Chen et al. (2022) (28)	Anvendes i cyklus 2 - 9

For patienter uden eller med minimalt høretab benytter ansøger en nytteværdi på 0,92, som stammer fra kontrolgruppen i Pogany et al. (2006) (27), der omfatter børn i alderen 5-12 år.

Da der ikke foreligger specifik evidens for mildt høretab, antager ansøger en gennemsnitsværdi mellem minimal/ingen og moderat høretab, hvilket giver en nytteværdi på 0,80.

For moderat, markant og svært høretab anvender ansøger et eksternt studie af Barton et al. (2006), hvor nytteværdien er estimeret ud fra Average Hearing Level (AHL). AHL beskriver det gennemsnitlige høretab i decibel målt på fire frekvenser (0,5, 1, 2 og 4 kHz). Ansøger kobler disse AHL-niveauer til Brock-skalaens grader fra Knight et al. (2005) (1) (se afsnit 3.2.1), således at antager, at AHL 40-70 dB svarer til grad 2 (moderat høretab), AHL 71-95 dB til grad 3 (markant høretab), og AHL 96-105 dB kombineres med data fra patienter med cochlear implantat for at estimere nytteværdien ved svært høretab. Ansøger estimerer derved, at de tilhørende nytteværdier for moderat, markant og svært høretab er henholdsvis 0,68, 0,63 og 0,52.

Ansøger antager desuden, at behandling med cochlear implantat medfører en forbedring i nytteværdien på +0,183, baseret på Barton et al. (2006) (2). Ansøger antager, at alle i Barton et al. (2006) (2) allerede anvender høreapparat, hvorfor der ikke tilskrives yderligere nytte ved brug af høreapparat.

Derudover antager ansøger et fald i nytteværdien som følge af kræftsygdom på 0,15 i det første år og 0,07 i år 2-9, med reference til Chen et al. (2022) (28). Det forudsættes hermed, at patienter, der overlever mere end 10 år, opnår samme nytteværdi som baggrundsbefolkningen.



Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om forbedring i livskvalitet ved erhvervelse af choclear implantat. Medicinrådet anvender ligeledes ansøgers antagelse om, at kræftsygdom medfører et fald i livskvalitet frem til år 9. Det bemærkes dog, at denne antagelse ikke påvirker den inkrementelle omkostningseffektivitet, da den samme disutility (livskvalitetstab) tillægges begge behandlingsarme. Når effekten er ens for begge grupper, udlignes den inkrementelle QALY, og har derfor ingen betydning for resultatet.

Medicinrådet vurderer derimod, at ansøger har overvurderet den negative effekt af cisplatin-induceret høretab på livskvalitet, og at der er betydelig usikkerhed knyttet til de anvendte nytteværdier. På den baggrund foretager Medicinrådet en række justeringer, som har til formål at afspejle en mere realistisk vurdering af høretabets betydning for livskvalitet.

For patienter med minimalt/intet høretab anvender Medicinrådet nytteværdien for den danske baggrundsbefolkning målt på EQ-5D-5L svarende til 0,90 (29).

Medicinrådet vurderer, at der ikke findes dokumentation for, at mildt høretab (SIOP grad 1; høretab over 20 dB ved frekvenser over 4 kHz) har en betydende indvirkning på den funktionelle hørelse er derved på livskvaliteten. Derfor anses nytteværdien for børn med mildt høretab at være på samme niveau som ved minimal/intet høretab.

Medicinrådet vurderer, at et høretab på AHL 40-70 dB ikke svarer til et høretab på ≥ 40 dB ved ≥ 4 kHz, som ansøgeren antager, men i højere grad til et høretab på ≥ 40 dB ved ≥ 2 kHz. Derfor flyttes nytteværdien for AHL 40-70 dB, som er beskrevet i Barton et al. (2006) (2), fra kategorien "moderat høretab" til "markant høretab". For moderat høretab anvendes i stedet en gennemsnitsværdi mellem mildt og markant høretab. Medicinrådet vurderer tilsvarende, at et høretab på AHL 71-95 dB ikke svarer til et høretab på ≥ 40 dB ved ≥ 2 kHz, som ansøgeren antager, men i højere grad til ≥ 40 dB ved ≥ 1 kHz. Derfor flyttes nytteværdien for AHL 71-95 dB, som er beskrevet i Barton et al. (2006) (2), fra kategorien "markant høretab" til "svært høretab".

Samlet set er der fortsat stor usikkerhed for moderat, markant og svært høretab som er inkluderet på baggrund af antagelser og ekstern litteratur, hvorfor værdierne ikke nødvendigvis er overførbare til studiepopulationen i COG ACCL0431 eller til dansk population. Selv efter forsøg på justering af livskvalitet for moderat, markant og svært høretab er der fortsat betydelig strukturel usikkerhed knyttet til nytteværdierne. Det er derfor ikke muligt at fastslå, at ét sæt nytteværdier er det mest plausibelt scenarie. Derfor opstilles to scenarier, som skal indfange det spænd af nytteværdisætning for moderat, markant og svært høretab, som Medicinrådet tror er mest plausibelt.

Nytteværdien for markant høretab beregnes således ved at tage livskvaliteten for AHL 40-70 dB på 0,68 fra Barton et al. (2006) (2) og op/nedjustere denne nytteværdi med ± 5 % til hhv. 0,71 i scenarie 1 og 0,64 i scenarie 2. Tilsvarende beregnes nytteværdien for svært ved at tage livskvaliteten for AHL 71-95 dB på 0,62 fra Barton et al. (2006) (2) og op/nedjustere denne nytteværdi med ± 5 % til hhv. 0,65 i scenarie 1 og 0,59 i scenarie 2. En ændring af livskvaliteten for markant høretab påvirker også livskvaliteten for moderat



høretab da denne er et gennemsnit af mildt og markant høretab. Således bliver nytteværdien for moderat høretab hhv. 0,81 i scenarie 1 og 0,77 i scenarie 2.

Medicinrådet bemærker, at den negative effekt af cisplatin-induceret høretab på livskvalitet fortsat kan være overvurderet, selv efter den seneste ændring, hvilket kan medføre en overvurdering af nytteværdigevinsten i natriumthiosulfat-armen sammenlignet med komparator-armen og derved en undervurderet ICER. Medicinrådet har dog ikke et tilstrækkeligt evidensbaseret grundlag for at justere nytteværdierne yderligere.

Derudover har Medicinrådet lavet en følsomhedsanalyse, hvor livskvalitet for den danske befolkning på baggrund af EQ-5D-3L anvendes (0,87) i stedet for den danske befolkning på baggrund af EQ-5D-5L (0,90). Dette gøres for at belyse usikkerheden omkring, hvilken måling der er mest valid at benytte. Nytteværdien målt med EQ-5D-5L målt i Jensen et al. (2023) er ens med Medicinrådets metodevejledning ang. fortrukne instrument (29), mens nytteværdien målt ved EQ-5D-3L fra Wittrup-Jensen et al. (2009) har højere intern validitet, blandt andet på grund af en stor studiepopulation (30)

Samlet er Medicinrådets justeringer opsummeret i Tabel 13. Medicinrådets justeringer fjerner hverken parameterusikkerheden eller eliminere den strukturelle forbundet med livskvaliteten. Parametrene er derved fortsat forbundet med stor usikkerhed.

Tabel 13. Medicinrådets estimerede nytteværdier

Helbredstilstand	Nytteværdi (HUI3)	instrument	Kilde	Beskrivelse
Minimal/ingen HT	0,90	EQ-5D-5L	Jensen et al. (2023) (29)	Nytteværdi for dansk baggrundsbefolkning
Mild HT	0,90	EQ-5D-5L	Jensen et al. (2023) (29)	Antaget samme som børn med minimalt/intet HT
Moderat HT	Scenarie 1: 0,81 Scenarie 2: 0,77	HUI3	Beregnet	Gennemsnit af mildt og markant HT
Markant HT	Scenarie 1: 0,71 Scenarie 2: 0,64	HUI3	Barton et al. (2006) (2)	Antaget at Brock grad 3 er det samme som AHL 40 – 70 dB. De to scenarier repræsenterer livskvalitetsmålingen (0,68) ± 5 %
Svær HT	Scenarie 1: 0,65 Scenarie 2: 0,59	HUI3	Barton et al. (2006) (2)	Antaget at Brock grad 4 er det samme som AHL 71 – 95 dB. De to scenarier repræsenterer livskvalitetsmålingen (0,62) ± 5 %
Tilskrivning og fald af nytteværdier				



Helbredstilstand	Nytteværdi (HUI3)	instrument	Kilde	Beskrivelse
Tilskrivning af nytte ved cochlear implantat	+0,183	HUI3	Barton et al. (2006) (2)	Anvendes afhængigt af CI-brug
Fald i livskvalitet, kræft år 1	-0,15	HUI3	Chen et al. (2022) (28)	Anvendes i første cyklus
Fald i livskvalitet, kræft år 2–10	-0,07	HUI3	Chen et al. (2022) (28)	Anvendes i cyklus 2 - 9

Forkortelse: HT: Høretab.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til sygdomshåndtering, herunder til auditiv verbal terapi, angst/depression samt opstart og vedligeholdelse af høreapparat eller cochlear implantat.

Det er særligt omkostningen relateret til natriumthiosulfat, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har – i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler – estimeret lægemiddelomkostningerne med udgangspunkt i apotekets indkøbspris (AIP).

Omkostninger til cisplatin er ikke inkluderet i den sundhedsøkonomiske model, da ansøger vurderer, at omkostningerne er ens i begge behandlingsarme.

Ansøger anvender studiedata fra COG ACCL0431 for patienter med lokaliseret ikke-meta-statisk sygdom til at beregne den samlede dosis af natriumthiosulfat.

Den gennemsnitlige samlede dosis af natriumthiosulfat pr. patient – inklusive spild – er beregnet på baggrund af antallet af administrationer og antal hætteglas pr. administration. Ansøger anvender individdata til at fastlægge disse værdier for hver enkelt patient og beregner derudfra en gennemsnitlig samlet dosis for hele kohorten. På tværs af kohorten finder ansøger, at patienterne i gennemsnit modtager [REDACTED] administrationer, hver med et forbrug på [REDACTED] hætteglas natriumthiosulfat inklusive spild.

Ansøger medtager desuden lægemiddelomkostninger for antiemetisk præmedicinering, som består af 5,27 mg ondansetron og 0,70 mg palonosetron pr. administration. Doseringen er baseret på en kropsvægt på 35 kg, som angivet i COG ACCL0431-studiet for patienter med lokaliseret sygdom. Præmedicineringen gives forud for administration af natriumthiosulfat med det formål at forebygge kvalme.



Lægemiddelomkostningerne tillægges i den første cyklus under antagelse om at al behandling sker indenfor det første år.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Jf. afsnit 2.3.2 ændrer Medicinrådet dosis for natriumthiosulfat til den samme som EMA-indikationen og dansk klinisk praksis under antagelse om, at børn behandlet med cisplatin vejer > 10 kg. Der vil være enkelte patienter, som vejer under 10 kg, men Medicinrådet vurderer, at langt størstedelen af kandidaterne til natriumthiosulfat vejer over 10 kg ved behandlingsstart. Derfor medfører ændringen en sandsynlighed for en mindre overestimering af lægemiddelomkostningerne. Denne overestimering vurderes dog at være minimal, da kun ganske få patienter forventes at falde under vægtgrænsen. Justeringen resulterer i et gennemsnitsforbrug på 2 hætteglas natriumthiosulfat per administration (inklusive spild). Medicinrådet udfører hertil en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers tilgang for beregning af dosis per administration anvendes.

Derudover anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser i Medicinrådets egne scenarieanalyser.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

Tabel 14. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (august, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Natrium thio-sulfat	8 mg	1 hætteglas	■	Amgros
Ondansetron	2mg/ml	5 x 4 ml	■	Amgros
Palonosetron	50 µg/ml	5 ml	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger forbundet med 30 minutters ekstra sygeplejersketid til administration af natriumthiosulfat (15 minutter til infusion og 15 minutter til forberedelse). Til at estimere enhedsomkostningen anvender ansøger Medicinrådets enhedsomkostning for 2024 på 468 DKK pr. time for en hospitalsansat sygeplejerske. Ansøger inkluderer ingen yderligere ressourceomkostninger, da patienterne allerede modtager intravenøs behandling med cisplatin.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet monitoreringsomkostninger under antagelse af, at monitoreringen er ens for patienter i de to behandlingsarme.



Medicinrådet vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at behandling med natriumthiosulfat medfører behov for blodprøvekontrol efter behandlingen for at monitorere eventuelle elektrolytforstyrrelser efterfulgt af eventuel korrektion af elektrolytforstyrrelser samt kontrol af denne korrektion. Disse omkostninger vurderes dog at have minimal betydning for det samlede resultat. Derfor anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser ved estimering af monitoreringsomkostninger.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer i base-case-modellen omkostninger forbundet med alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger ved natriumthiosulfat, som forekommer hos $\geq 2\%$ af patienterne i COG ACCL0431. Da ingen bivirkninger opfylder dette kriterium, har ansøger ikke medtaget sådanne omkostninger i base-case.

Derudover gennemfører ansøger en følsomhedsanalyse, hvor der indregnes omkostninger til bivirkninger af CTCAE grad ≥ 3 med en forekomst på $\geq 10\%$ i en af behandlingsarmene, samt følsomhedsanalyser hvor data fra SIOPEL-6 anvendes som grundlag for beregning af bivirkningsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Da Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger og inkluderer derved ingen omkostninger forbundet med bivirkninger. Da ansøgers følsomhedsanalyse kun havde lille indvirkning på samlede resultat, udfører Medicinrådet ikke denne følsomhedsanalyse.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrationsbesøg og inkluderer pårørendes effektive hospitalstid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 191 DKK pr. time og transportomkostninger på 152 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger 2024. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15. Patienters tidsforbrug i forbindelse med talepædagog eller audiologisk undersøgelse anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Tidsforbrug	Enhedsomkostning
Administration	1 time (pr. patient)	191 DKK pr. time
Transport	N/A	152 DKK pr. besøg

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet bemærker, at behandling i natriumthiosulfatarmen kan medføre en mindre forlængelse af indlæggelsestiden sammenlignet med komparatorarmen. Denne forskel vurderes dog at have begrænset betydning for det samlede resultat. På den baggrund



anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser ved estimering af patientomkostninger.

3.4.6 Sygdomshåndtering

Ansøger inkluderer en række omkostninger som vil være afledte omkostninger i forbindelse med høretab baseret på ekstern litteratur. Disse omkostninger inkluderer behandling af angst og depression, talepædagog, audiologiske test samt omkostninger til høreapparat og cochlear implantater.

3.4.6.1 Omkostninger til behandling af angst og depression

Ansøger inkluderer omkostning til behandling af angst eller depression. Ansøger anvender et amerikansk studie fra 2007, som blandt andet opgør andelen af kræftoverlevende børn som udvikler angst eller depression som følge af høretab (31). Studiet finder, at 14,9 % uden høretab og 25,6 % med høretab udvikler angst eller depression. Disse andele kobler ansøger til DRG-taksten 19MA08: Sindslidelser hos børn med en omkostning på 26.633 DKK og inkorporer omkostningen i den sundhedsøkonomiske model i første cyklus af modellen

Medicinrådets vurdering af omkostninger forbundet med behandling af angst og depression

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til omkostninger forbundet med behandling af angst og depression.

3.4.6.2 Omkostninger til auditiv verbal terapi

Ansøger inkluderer omkostninger til auditiv verbal terapi. Ansøger antager på baggrund af ekstern litteratur, at børn med markant eller svært høretab modtager auditiv verbal terapi [redacted] frem til de fylder 18 år, mens børn med mindre grader af høretab ikke modtager auditiv verbal terapi (32,33). Derudover har ansøger inkluderet knapt [redacted] pr. år til voksne med svært høretab. Ansøger anvender DRG-taksten 03MA09: Andre sygdomme i øre, næse, mund og hals med en takst på 1.286 DKK til hver session ved en talepædagog.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til auditiv verbal terapi

Medicinrådet har modtaget input fra den eksterne audiologiske ekspert, og Medicinrådet vurderer, at børn ikke tilbydes auditiv verbal terapi [redacted] og heller ej frem til 18-årsalderen. I dansk klinisk praksis vil børn som modtager høreapparat have krav på 3 års auditiv verbal terapi. Frekvensen af auditiv verbal terapi for børn med markant eller svært høretab kan variere men det vurderes, at frekvensen i gennemsnit vil være omtrent én gang månedligt. Derfor ændrer Medicinrådet omfanget af auditiv verbal terapi til en månedlig frekvens i 3 år efter behandling.



3.4.6.3 Omkostninger til audiologiske test

Ansøger har inkluderet omkostninger til audiologiske test til patienter som har udviklet høretab. På baggrund af ekstern litteratur fra antager ansøger, at frekvensen af audiologiske test varierer afhængigt af patientens alder og graden af høretab (32). Ansøger anvender en omkostning på 289 DKK pr. audiologiske test som er hentet fra Takstkort 11A, Øre-, næse- og halsspecialet, Legeaudiometri (høreprøve for børn). Frekvenserne kan ses i Tabel 16.

Tabel 16. Frekvens af audiologisk test i ansøgers analyse

	Frekvens (pr. person pr. år)			
	Brock grad 1 (Mildt HT)	Brock grad 2 (Moderat HT)	Brock grad 3 (Markant HT)	Brock grad 4 (Svært HT)
0 – 5 år	■	■	■	■
6 – 18 år	■	■	■	■
>18 år	■	■	■	■

Medicinerådets vurdering af omkostninger til audiologisk test

Medicinerådet vurderer, at frekvenserne til audiologisk test er overestimeret og ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer dog, at denne antagelse har minimal betydning for det samlede resultat og anvender derfor ansøgers antagelse i Medicinerådets scenarieanalyser.

3.4.6.4 Omkostninger til høreapparat og cochlear implantater

Ansøger inkluderer omkostninger til høreapparat og cochlear implantat. Ansøger antager, at 50 % af børn med mildt høretab får høreapparat, og 100 % med moderat, markant eller svært høretab 1 får høreapparat eller implantat. Fordelingen mellem høreapparat og cochlear implantat fremgår af Tabel 17.

Tabel 17. Oversigt over behov for høreapparat og cochlear implantat samt frekvens for udskiftning i ansøgers hovedanalyse

	% af patienter, som modtager behandling			
	Mildt HT	Moderat HT	Markant HT	Svært HT
Høreapparat (skiftes hvert 4. år)	■	■	■	■
Cochlear implantat (skiftes hvert 5. år)	■	■	■	■

Ansøgeren medtager opstarts- og vedligeholdelsesomkostninger for personer, der modtager enten høreapparat eller cochlear implantat. Disse omkostninger er opsummeret i Tabel 18.



Tabel 18. Omkostninger forbundet med høreapparat og cochlear implantat

Ydelse	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
Høreapparat	Hvert 5. år	17.980 (8.990*2)		(AudioNova 2025) I modellen fordobles 8.990 DKK for at inkludere begge ører.
Tilpasning af høreapparat	Hvert 4. år	1.286	03MA09	Interaktiv DRG: Diagnose: DH919: Høretab UNS. Procedure: BDDD6: Tilpasning af høreapparat
Opfølgning på høreapparat	Årligt	1.286	03MA09	Interaktiv DRG: Diagnose: DH919: Høretab UNS. Procedure: BDDD6: Tilpasning af høreapparat
Startomkostning for bilateral cochlear implantat (inkl. ekstern processor)	Én gang	114.373	03MP02	Interaktiv DRG: Diagnose: DH919. Procedure: KDFE00: Indsættelse af cochlear implantat. I modellen fordobles prisen for at inkludere begge ører.
Startomkostning for tilpasning af bilateral cochlear implantat	Én gang	134.393	03PR07	DRG: 03PR07, Takst 134393 Udskiftning af processor i cochlear implantat, dobbeltsidigt
Årlige omkostninger til vedligeholdelse og programmering af cochlear implantat	Årligt	1.159	03PR09	Interaktiv DRG: DH919: Høretab UNS. Procedure: BDDD62: Indstilling og justering af cochlea-implantat
Udskiftning af ekstern processor på cochlear implantat	Hvert 5. år	134.393	03PR08	DRG: 03PR07, Takst 134393 Udskiftning af processor i cochlear implantat, dobbeltsidigt

Medicinrådets vurdering af høreapparat og cochlear implantater

Medicinrådet har modtaget input fra den eksterne audiologisk ekspert, og Medicinrådet vurderer, at behovet for høreapparater og cochlear implantat ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer, at kun få børn med cisplatin-induceret høretab modtager cochlear implantat. Derfor ændrer Medicinrådet andelen af børn som modtager



cochlear implantat til 0 % bortset fra hos børn med svært høretab, hvor Medicinrådet estimerer at 25 % modtager cochlear implantat.

Derudover ændrer Medicinrådet andelen af børn som modtager høreapparat over alle grader af høretab. Der findes ikke opgørelser for disse estimater, så de er baseret på erfaring fra klinikken og derfor forbundet med en vis usikkerhed. Samlet er Medicinrådets ændringer opsummeret i Tabel 19.

Tabel 19. Oversigt over behov for høreapparat og cochlear implantat samt frekvens for udskiftning i Medicinrådets hovedanalyse

	% af patienter, som modtager behandling			
	Brock grad 1 (Mildt HT)	Brock grad 2 (Moderat HT)	Brock grad 3 (Markant HT)	Brock grad 4 (Svært HT)
Høreapparat (skiftes hvert 4. år)	0 %	33 %	67 %	75 %
Cochlear implantat (skiftes hvert 6. år)	0 %	0 %	0 %	25 %

Medicinrådet bemærker, at processoren til cochlear-implantater i dansk klinisk praksis typisk udskiftes hvert 6. år – ikke hvert 5. år, som antaget af ansøger. Denne forskel vurderes dog at have minimal betydning for det samlede resultat, og Medicinrådet har derfor valgt at anvende ansøgers antagelse. Medicinrådet anvender således ansøgers opstarts- og vedligeholdelsesomkostninger for personer, der modtager enten høreapparat eller cochlear-implantat.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 20.

Tabel 20. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Skala anvendt til at informere personer uden høretab i beslutningstræet	ASHA-skala	SIOP-skala	Afsnit 3.2.1
Livskvalitet	Minimalt/ingen HT: 0,92 Mildt HT: 0,80 Moderat HT: 0,68 Markant HT: 0,63 Svært HT: 0,52	Scenarie 1: Minimalt/intet HT: 0,90 Mildt HT: 0,90 Moderat HT: 0,81 Markant HT: 0,71 Svært HT: 0,65	Afsnit 3.3.3



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
		Scenarie 2: Minimalt/intet HT: 0,90 Mildt HT: 0,90 Moderat HT: 0,77 Markant HT: 0,64 Svært HR: 0,59	
Frekvens og varighed af auditiv verbal terapi for børn < 18 år med markant eller svært høretab	1 gang ugentligt til og med 18 år	1 gang månedligt i 3 år	Afsnit 3.4.6.3
Frekvens af behandling med høreapparat og cochlear implantat	Tabel 17	Tabel 19	Afsnit 3.4.6.3
Dosis af natriumthiosulfat	Dosisregimet følger COG ACCL0431	Dosis tager udgangspunkt i COG ACCL0431 men justeret til Dansk klinisk praksis	Afsnit 3.4.1

Forkortelse: HT; høretab.

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har gennemført to scenarieanalyser. På tværs af disse estimeres de inkrementelle omkostninger mellem natriumthiosulfatarmen og komparatorarmen til ca. [REDACTED] DKK. QALY-gevinsten er imellem ca. 0,5 og 0,7 QALY afhængigt af scenariet. På tværs af alle to scenarieanalyser er der ingen forskel på antal leveår. Samlet svarer det til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på hhv. ca. [REDACTED] og [REDACTED] pr. QALY, se Tabel 21 og Tabel 22.

Er analyserne udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 900.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på mellem ca. 1.840.000 og 1.370.000 DKK pr. QALY afhængigt af scenarierne.

Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, diskonterede tal

	Cisplatin-Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	0	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	0	0	0
Sygdomshåndtering	7.633	25.774	-18.141



	Cisplatin- Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Forskel
Bivirkningsomkostninger	0	0	0
Efterfølgende behandling	-	-	-
Patientomkostninger	890	2.577	-1.687
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	20,7	20,7	0,0
Totale QALY	17,7	17,2	0,5

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: Ingen forskel i antal leveår

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med SAIP: Ingen forskel i antal leveår

Beregnet med AIP: 1.840.941 DKK

Beregnet med SAIP: ■ DKK

Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, diskonterede tal

	Cisplatin- Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	0	■
Administrationsomkostninger	0	0	0
Sygdomshåndtering	7.633	25.774	-18.141
Bivirkningsomkostninger	0	0	0
Efterfølgende behandling	-	-	-
Patientomkostninger	890	2.577	-1.687
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	20,7	20,7	0,0
Totale QALY	17,7	17	0,7

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: Ingen forskel i antal leveår

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med SAIP: Ingen forskel i antal leveår



Cisplatin- Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Forskel
	Beregnet med AIP: 1.369.705 DKK	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]	DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, som tager udgangspunkt i scenarieanalyserne, da disse belyser de væsentligste usikkerheder i modellens antagelser. På tværs af scenarierne er de inkrementelle omkostninger relativt stabile, mens ændringer i ICER primært drives af variationer i de beregnede QALY-gevinster.

Medicinrådet har udført følsomhedsanalyser der tester betydningen af variationer i:

- Overlevelse for natriumthiosulfat-gruppen
- Nyttевærdi for patienter med intet/minimalt høretab og mildt høretab
- Andelen af patienter med intet/minimalt høretab
- Andel af patienter, som oplever markant og svært høretab
- Middelvægt hos patienter.

De mest relevante følsomhedsanalyser med udgangspunkt i Medicinrådets to scenarier er opsummeret i Tabel 23.

De deterministiske følsomhedsanalyser viser, at ICER'en i scenarie 1 varierer fra ca. [REDACTED] DKK pr. QALY til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Tilsvarende varierer ICER'en i scenarie 2 fra ca. [REDACTED] DKK pr. QALY til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. I begge tilfælde opstår de højeste ICER-værdier i den situation, hvor andelen af personer uden høretab i komparatorarmen antages at være højest. Resultatet for begge scenarier er også særligt følsomt, når estimatet vedrørende andelen uden høretab i interventionsgruppen ændres til nedre grænse. Samlet er resultatet følsomt overfor ændringer i QALY-gevinsten, hvor selv små absolutte ændringer QALY-gevinsten har en stor påvirkning på ICER'en.



Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			Scenarie 1: 0,5	Scenarie 1: [redacted]	Scenarie 1: [redacted] DKK
			Scenarie 2: 0,7	Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 2: [redacted] DKK
Andel uden høretab sættes til øvre grænse for interventionsgruppe	Andel uden høretab sættes til øvre grænse for cisplatin med natriumthiosulfat	For at teste parameterusikkerheden af denne og teste robustheden overfor ændringer	Scenarie 1: 0,6	Scenarie 1: [redacted]	Scenarie 1: [redacted]
			Scenarie 2: 0,8	Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 2: [redacted]
Andel uden høretab sættes til nedre konfidensinterval for interventionsgruppe	Andel uden høretab sættes til nedre grænse for cisplatin med natriumthiosulfat	For at teste parameterusikkerheden af denne og teste robustheden overfor ændringer	Scenarie 1: 0,3	Scenarie 1: [redacted]	Scenarie 1: [redacted]
			Scenarie 2: 0,4	Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 2: [redacted]
Andel uden høretab sættes til øvre konfidensinterval for komparatorgruppe	Andel med høretab sættes til øvre grænse for cisplatin uden natriumthiosulfat	For at teste parameterusikkerheden af denne og teste robustheden overfor ændringer	Scenarie 1: 0,2	Scenarie 1: [redacted]	Scenarie 1: [redacted]
			Scenarie 2: 0,3	Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 2: [redacted]
Andel uden høretab sættes til nedre konfidensinterval for komparatorgruppe	Andel med høretab sættes til nedre grænse for cisplatin uden natriumthiosulfat	For at teste parameterusikkerheden af denne og teste robustheden overfor ændringer	Scenarie 1: 0,8	Scenarie 1: [redacted]	Scenarie 1: [redacted]
			Scenarie 2: 1,1	Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 2: [redacted]
Andel af børn som oplever markant og svært høretab	Andel af børn som oplever markant eller svært høretab reduceres med 50 % i begge armen og	Der er lav grad af overførbarehed fra Knight et al (2005) (1) til dansk klinisk praksis. Børn i dansk klinisk	Scenarie 1: 0,5	Scenarie 1: [redacted]	Scenarie 1: [redacted]
			Scenarie 2: 0,6	Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 2: [redacted]



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	flyttes til gruppen som oplever moderat høretab.	praksis forventes sjældent at opleve svært eller markant høretab, da man ofte stopper cisplatinbehandlingens ved tegn på høretab af Brock grad 3 og 4.			
Nytteværdi for intet/mini-malt og mildt høretab	Anvender EQ-5D-3L data for baggrundsbefolkning frem for EQ-5D-5L data	For teste den strukturelle usikkerhed af denne og robustheden overfor ændring i baggrundsbefolkningens nytteværdi.	Scenarie 1: 0,4 Scenarie 2: 0,6	Scenarie 1: Scenarie 2:	Scenarie 1: Scenarie 2:
Kropsvægt på patienter	Lægemedeldosis for natriumthiosulfat beregnes ved en middelvægt på 20 kg frem for 35 kg.	For at teste den strukturelle usikkerhed af denne og robustheden overfor ændring i middelvægt	Scenarie 1: 0,5 Scenarie 2: 0,7	Scenarie 1: Scenarie 2:	Scenarie 1: Scenarie 2:
Dosis per administration	Gennemsnitlig dosis per administration ændres til værdien fundet i COG ACCL0431-studiet	Dosis per administration er forbundet med usikkerhed grundet heterogen population. Robustheden overfor ændring i dosis per administration testes.	Scenarie 1: 0,5 Scenarie 2: 0,7	Scenarie 1: Scenarie 2:	Scenarie 1: Scenarie 2:



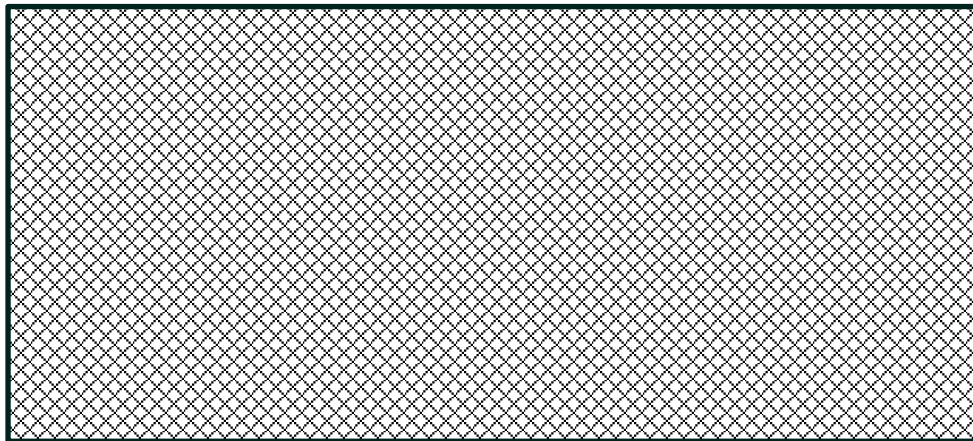
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

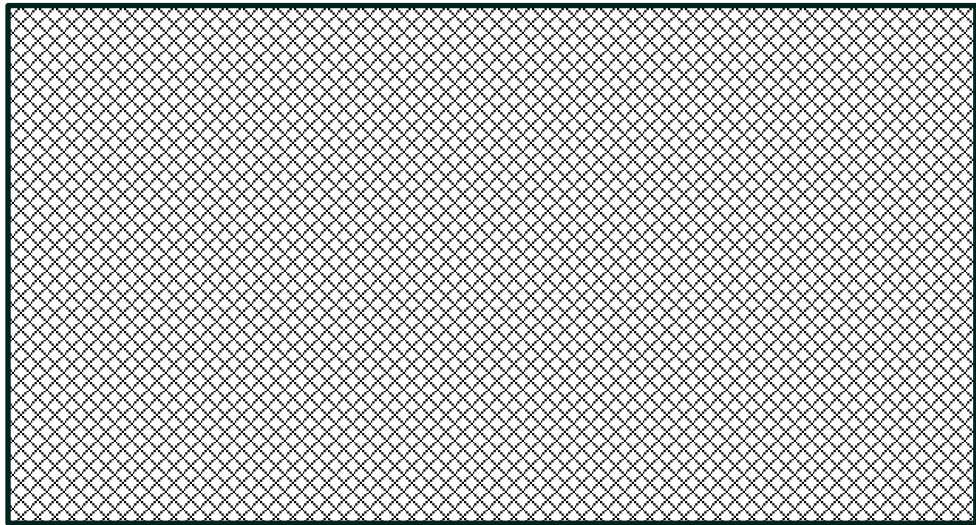
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre, herunder nytteværdi-estimer og andel af børn som ikke oplever høretab.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 14. Figur 15 præsenterer sandsynligheden for at natriumthiosulfat vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY. Det fremgår at hovedparten af simulationerne estimerer en QALY-gevinst mellem ca. 0 og 1,5 QALY, med inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke de strukturelle usikkerheder gennemgået i Tabel 24. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



Figur 14. Medicinrådets probabilistiske sensitivitetsanalyse



Figur 15. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for at natriumthiosulfat er omkostningseffektiv



3.7 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 24 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit Tabel 23.

Tabel 24. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturel usikkerhed		
Nytteværdier: Overførbarhed mellem eksterne data og studiepopulation. (Afsnit 3.3.3)	Nytteværdierne for markant og svært høretab er estimeret ud fra eksterne studier og antagelser, hvormed der er stor usikkerhed i overførbarheden til studiepopulationen.	Usikkerheden på QALY er undersøgt ved brug af 2 scenarieanalyser, hvor QALY-værdi skiftevis ændres +/- 5% for markant og svært høretab i forhold til nytteværdierne præsenteret i Tabel 12 (hvilket også påvirker livskvalitet for moderat høretab)
Nytteværdier: HUI-3 som måleinstrument (Afsnit 3.3.3)	Flere nytteværdier er opgjort på HUI-3 skala og det har ikke kunne mappes til EQ-5D-5L. HUI-3 har et specifikt spørgsmål om høretab, hvormed de anvendte nytteværdier sandsynligvis er lavere, end hvis de var målt med EQ-5D-5L. Derfor er ICER'en ikke direkte sammenlignelig med andre sager, hvor nytteværdier er opgjort på EQ-5D-5L.	Graden og retningen på usikkerheden er ikke mulig at belyse ved følsomhedsanalyser. Det er sandsynligt, at nyttegevinsten i natriumthiosulfat-armen overvurderes sammenlignet med hvis nytteværdi var indfanget med EQ-5D-5L
Nytteværdier: Canadiske præferencevægte (Afsnit 3.3.3)	Flere nytteværdier er rapporteret med canadiske præferencevægte, hvilket skaber usikkerhed om overførbarheden til danske befolkning	Graden og retningen på usikkerheden er ikke mulig at belyse ved følsomhedsanalyser.
Nytteværdi: Valg af nytteværdi for minimal/intet høretab samt mildt høretab.	Der er metodisk usikkerhed om, hvilken måling af livskvalitet der bedst repræsenterer den danske baggrundsbefolkning: Wittrup-Jensen et al. (2009) (30), som anvender EQ-5D-3L, eller Jensen et al. (2023) (29), som anvender EQ-5D-5L	Dette er undersøgt i en følsomhedsanalyse, hvor værdien målt på EQ-5D-3L (0,87) er anvendt frem for værdien målt på EQ-5D-5L (0,90)



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
(Afsnit 3.3.3)		
Risiko for overdødelighed i natriumthiosulfatarmen (Afsnit 2.4.4)	Det er ikke bevist, at natriumthiosulfat ikke reducerer virkningen af cisplatin, hvilket kan reducere den samlede overlevelse i natriumthiosulfatarmen	Der er inkluderet en deterministisk følsomhedsanalyse, hvor der mortalitetsraten arbitrært opjusteres med 5 % i de første 5 cyklusser.
Andel af børn som får markant og svært høretab (Afsnit 2.4.4)	Ved konstateret høretab justeres behandlingen ofte ved enten at reducere cisplatin-doseringen eller skifte til carboplatin. Det er derfor sjældent, at cisplatin-behandling fører til markant høretab hos børn, når behandlingen justeres udvejs, og tegn på hørenedsættelse overvåges nøje	Dette testes i en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter der oplever markant og svært høretab reduceres 50 % og flyttes til populationen med moderat høretab.
Parameterusikkerhed		
Andel af børn uden høretab	Andelen af patienter som oplever forskellige grader af høretab i interventions- og komparatorarmen baserer sig på en lille population som skaber parameterusikkerhed omkring resultatet.	Usikkerheden er undersøgt i 4 deterministiske følsomhedsanalyser, hvor øvre og nedre CI anvendes for hhv. intervention og komparatorarmen. Derudover indgår denne parameterusikkerhed i de probabilistiske følsomhedsanalyser.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøgeren har estimeret, at cirka 22 patienter årligt vil være kandidater til behandling med natriumthiosulfat, forudsat at behandlingen anbefales. Det antages desuden, at den relevante patientpopulation vil vokse årligt i takt med den danske befolknings vækstrate på 0,74 %. Endelig forventer ansøgeren en gradvis stigning i markedsandelen frem til år 3, hvor den stabiliseres omkring 67 %.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anslår, at omkring 35-40 patienter årligt får behandling med cisplatin herunder børn med lokaliseret eller metastatisk kræftsygdom. Derfor finder Medicinerådet det rimeligt at antage en årlig patientpopulation på ca. 22 patienter. Medicinerådet accepterer ansøgers antagelse om en gradvis stigning svarende til befolkningens vækstrate.

Tabel 25. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Cisplatin med natriumthiosulfat	5	9	15	15	15
Cisplatin uden natriumthiosulfat	17	13	7	7	7
Anbefales ikke					
Cisplatin uden natriumthiosulfat	0	0	0	0	0
Cisplatin med natriumthiosulfat	22	22	22	22	22

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har anvendt ansøgers estimater for antal patienter og markedsandel i budgetkonsekvensanalysen. Dette resulterer i, at 15 patienter vil modtage natriumthiosulfat i år 5, under forudsætning af, at natriumthiosulfat anbefales.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af natriumthiosulfat vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med kemoterapi som komparator. Resultaterne er præsenteret i Tabel 26.



Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 14,0 mio. DKK i år 5 med kemoterapi som komparator.

Tabel 26. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser i begge scenarier, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Anbefales ikke					
Totale budgetkonsekvenser					



5. Referencer

1. Knight KRG, 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*. 1. december 2005;23(34):8588–96.
2. Barton GR, Stacey PC, Fortnum HM, Summerfield AQ. Hearing-Impaired Children in the United Kingdom, IV: Cost-Effectiveness of Pediatric Cochlear Implantation. *Ear Hear*. oktober 2006;27(5):575–88.
3. Breglio AM, Rusheen AE, Shide ED, Fernandez KA, Spielbauer KK, McLachlin KM, m.fl. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nat Commun*. 21. november 2017;8(1):1654.
4. Chattaraj A, Syed MP, Low CA, Owonikoko TK. Cisplatin-Induced Ototoxicity: A Concise Review of the Burden, Prevention, and Interception Strategies. *JCO Oncol Pract*. maj 2023;19(5):278–83.
5. Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett*. 17. september 2015;237(3):219–27.
6. Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan MJ, m.fl. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med*. 21. juni 2018;378(25):2376–85.
7. Freyer DR, Chen L, Krailo MD, Knight K, Villaluna D, Bliss B, m.fl. 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*. januar 2017;18(1):63–74.
8. Rajput K, Edwards L, Brock P, Abiodun A, Simpkin P, Al-Malky G. Ototoxicity-induced hearing loss and quality of life in survivors of paediatric cancer. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. november 2020;138:110401.
9. Bispebjerg Hospital. Thiosulfat – antidot mod cyanidforgiftning [Internet]. Region Hovedstaden; 2021 [henvist 19. august 2025]. Tilgængelig hos: <https://www.bispebjerghospital.dk/giftlinjen/for-laeger/Sider/Thiosulfat.aspx>
10. Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO). Natriumthiosulfat-guideline-2024 [Internet]. DAPHO; 2024. Tilgængelig hos: <https://dapho.dk/wp-content/uploads/2024/08/natriumthiosulfat-guideline-2024.pdf>
11. Dickey DT, Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. *J Pharmacol Exp Ther*. september 2005;314(3):1052–8.
12. Harned TM, Kalous O, Neuwelt A, Loera J, Ji L, Iovine P, m.fl. Sodium thiosulfate administered six hours after cisplatin does not compromise antineuroblastoma activity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15. januar 2008;14(2):533–40.
13. European Medicines Agency. ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Pedmarqsi. 2023.



14. Freyer DR, Brock PR, Chang KW, Dupuis LL, Epelman S, Knight K, m.fl. Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline. *Lancet Child Adolesc Health*. februar 2020;4(2):141–50.
15. Musial-Bright L, Fengler R, Henze G, Hernáiz Driever P. Carboplatin and ototoxicity: hearing loss rates among survivors of childhood medulloblastoma. *Childs Nerv Syst*. marts 2011;27(3):407–13.
16. Frazier AL, Stoneham S, Rodriguez-Galindo C, Dang H, Xia C, Olson TA, m.fl. Comparison of carboplatin versus cisplatin in the treatment of paediatric extracranial malignant germ cell tumours: A report of the Malignant Germ Cell International Consortium. *Eur J Cancer*. juli 2018;98:30–7.
17. Ho GY, Woodward N, Coward JIG. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. juni 2016;102:37–46.
18. Rajput K, Edwards L, Brock P, Abiodun A, Simpkin P, Al-Malky G. Ototoxicity-induced hearing loss and quality of life in survivors of paediatric cancer. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. november 2020;138:110401.
19. Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan MJ, m.fl. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med*. 21. juni 2018;378(25):2376–85.
20. Freyer DR, Chen L, Krailo MD, Knight K, Villaluna D, Bliss B, m.fl. 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*. januar 2017;18(1):63–74.
21. Orgel E, Villaluna D, Krailo MD, Esbenshade A, Sung L, Freyer DR. Sodium thiosulfate for prevention of cisplatin-induced hearing loss: updated survival from ACCL0431. *Lancet Oncol*. maj 2022;23(5):570–2.
22. Orgel E, Knight KR, Villaluna D, Krailo M, Esbenshade AJ, Sung L, m.fl. Reevaluation of sodium thiosulfate otoprotection using the consensus International Society of Paediatric Oncology Ototoxicity Scale: A report from the Children's Oncology Group study ACCL0431. *Pediatr Blood Cancer*. september 2023;70(9):e30550.
23. European Medicines Agency (EMA). Pedmarqsi – EPAR Public Assessment Report [Internet]. European Medicines Agency; 2023 mar. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pedmarqsi-epar-public-assessment-report_en.pdf
24. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R, m.fl. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ*. 1. september 2016;i4351.
25. Grutters JPC, Joore MA, Van Der Horst F, Verschuure H, Dreschler WA, Anteunis LJ. Choosing between measures: comparison of EQ-5D, HUI2 and HUI3 in persons with hearing complaints. *Qual Life Res*. oktober 2007;16(8):1439–49.



26. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(1):54.
27. Pogany L, Barr RD, Shaw A, Speechley KN, Barrera M, Maunsell E. Health Status in Survivors of Cancer in Childhood and Adolescence. *Qual Life Res*. februar 2006;15(1):143–57.
28. Chen P, Hudson MM, Li M, Huang IC. Health utilities in pediatric cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis for clinical implementation. *Qual Life Res*. februar 2022;31(2):343–74.
29. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. marts 2023;51(2):241–9.
30. Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. *Scand J Public Health*. juli 2009;37(5):459–66.
31. Gurney JG, Tersak JM, Ness KK, Landier W, Matthay KK, Schmidt ML. Hearing Loss, Quality of Life, and Academic Problems in Long-term Neuroblastoma Survivors: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 1. november 2007;120(5):e1229–36.
32. Dionne F, Mitton C, Rassekh R, Brooks B, Ross C, Hayden M, m.fl. Economic impact of a genetic test for cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics J*. juni 2012;12(3):205–13.
33. Smulders YE, Van Zon A, Stegeman I, Van Zanten GA, Rinia AB, Stokroos RJ, m.fl. Cost–Utility of Bilateral Versus Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Otol Neurotol*. januar 2016;37(1):38–45.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler

Forperson	Indstillet af
Lars Henrik Jensen <i>Cheflæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Morten Ladekarl (næstforperson) <i>Professor, overlæge</i>	Region Nordjylland
Pernille Elming <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Lise Echhoff <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Sine Lykkedegn <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Kristin Skougaard <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Rikke Eefsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Troels K. Bergmann <i>Klinisk professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lisbeth Lund Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Anders Krarup-Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Inviteret af forpersonen
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Nete Franklin Sørensen <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Carsten Levin <i>Patient/Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Eksterne eksperter, som har bidraget til arbejdet	
Jesper Borchorst Yde <i>Ledende overlæge og formand for Dansk Medicinsk Audiologisk Selskab</i>	



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. oktober 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Bilag A - sikkerhedstabeller

Tabel 27. Alvorlige uønskede hændelser (SAEer) rapporteret hos mindst 5 % af børnene i de i SIOPEL-6 og COG ACCL0431

Alvorlige uønskede hændelser	SIOPEL-6		COG ACCL0431	
	Cisplatin-Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Cisplatin-Natriumthiosulfat	Cisplatin alene
	(n = 53)	(n = 56)	(n = 59)	(n = 64)
Infektioner og infestationer [‡]	13 %	9 %	9 %	ND
Udredninger*	11 %	5 %	22 %	ND
Nedsat antal neutrofile granulocytter	11 %	2 %	17 %	ND
Nedsat antal blodplader	0	0	14 %	ND
Nedsat antal hvide blodlegemer	0	0	14 %	ND
Nedsat antal lymfocytter	0	0	7 %	ND
Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	0	0	5 %	ND
Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet	9 %	5 %	0	ND
Feber	9 %	5 %	0	ND
Gastrointestinale forstyrrelser	4 %	4 %	12 %	ND
Stomatitis	0	0	9 %	ND
Forstyrrelser i stofskifte og ernæring	4 %	4 %	9 %	ND
Sygdomme i blod- og lymfesystemet	2 %	4 %	24 %	ND
Anæmi	0	0	12 %	ND



Alvorlige uønskede hændelser	SIOPEL-6		COG ACCL0431	
	Cisplatin-Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Cisplatin-Natriumthiosulfat	Cisplatin alene
	(n = 53)	(n = 56)	(n = 59)	(n = 64)

Feberrelateret neutropeni	0	2 %	20 %	ND
---------------------------	---	-----	------	----

Forstyrrelse i nervesystemet	0	0	7 %	ND
-------------------------------------	---	---	-----	----

⌘ Infektioner dækker over infektioner forårsaget af bakterier, virus, svampe eller andre mikroorganismer. Infestationer dækker over angreb af parasitter eller andre organismer, der lever på eller i kroppe.

* Udredninger summerer alle alvorlige laboratorieafvigelse, der ikke nødvendigvis har givet kliniske symptomer.

Tabel 28. Hyppige grad ≥ 3 hændelser hos mindst 10 % af børnene i SIOPEL-6 og COG ACCL0431

Uønskede hændelser (Baseret på CTCAE Version 4)	SIOPEL-6		COG ACCL0431	
	Cisplatin-Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Cisplatin-Natriumthiosulfat	Cisplatin alene
	(n = 53)	(n = 56)	(n = 59)	(n = 64)
Udredninger	38 %	34 %	92 %	89 %
Nedsat antal neutrofile granulocytter	23 %	16 %	83 %	83 %
Nedsat antal hvide blodlegemer			64 %	66 %
Nedsat antal blodplader			64 %	61 %
Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)			17 %	14 %
Nedsat antal lymfocytter			10 %	14 %
Sygdomme i blod- og lymfesystemet	15 %	18 %	54 %	59 %
Anæmi	19 %	16 %	51 %	56 %
Feberrelateret neutropeni	15 %	16 %	24 %	30 %
Forstyrrelser i stofskifte og ernæring			49 %	34 %
Hypokaliæmi (lavt kaliumindhold i blodet)			27 %	20 %



Uønskede hændelser	SIOPEL-6		COG ACCL0431	
(Baseret på CTCAE Version 4)	Cisplatin-Natriumthiosulfat	Cisplatin alene	Cisplatin-Natriumthiosulfat	Cisplatin alene
	(n = 53)	(n = 56)	(n = 59)	(n = 64)
Hypofosfatæmi (lavt fosfatindhold i blodet)			20 %	11 %
Hyponatriæmi (lavt natriumindhold i blodet)			12 %	6 %
Gastrointestinale forstyrrelser			20 %	13 %
Stomatitis (betændelse i mundslimhinden)			14 %	6 %
Infektioner og infestationer	26 %	27 %		
Infektion	26 %	27 %		

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk