|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben.** |
| Dieser Antrag wurde durch den Hersteller und die Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) e.V. vorformuliert |

|  |
| --- |
| **1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung max. 200 Z.)** |
| Natriumthiosulfat zur Vorbeugung einer Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren |

|  |
| --- |
| **1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Pedmarqsi® |

|  |
| --- |
| **1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?** |
| Nein |

|  |
| --- |
| **1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2024 eine Anfrage gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG beim InEK gestellt?** |
| Bitte ergänzen |

|  |
| --- |
| **1.5 Beschreibung der neuen Methode** |
| Pedmarqsi® mit dem Wirkstoff Natriumthiosulfat wird eingesetzt zur Prävention einer durch Cisplatin-Therapie ausgelösten Ototoxizität (irreversible Schädigung des Gehörs).  Pedmarqsi® ist ein anorganisches Salz, das als wasserlösliche Thiolverbindung wirkt und als chemisches Reduktionsmittel fungiert. Weitere Bestandteile des Arzneimittels sind Wasser zur Infusion, Borsäure als Pufferkomponente sowie Salzsäure und Natriumhydroxid für die pH-Wert-Einstellung.  Wirkungsweise:  Die Erklärung zur Wirkweise von Pedmarqsi® zur Vorbeugung Cisplatin-induzierter Ototoxizität folgt verschiedenen Ansätzen. Cisplatin akkumuliert in der Endolymphe und Perilymphe, welche die äußeren Haarzellen umspülen, und verursacht so Schäden, die noch lange nach dem Austreten von Cisplatin aus dem Blutkreislaufs bestehen bleiben. Pedmarqsi® führt zu einer gesteigerten Konzentration endogener Antioxidantien, der Hemmung von intrazellulärem oxidativem Stress durch einen gesteigerten Gluthationlevel sowie einer direkten Wechselwirkung zwischen Cisplatin und der Thiol-Gruppe von Pedmarqsi®, indem freies, nicht proteingebundenes Platin komplexiert und die weitere Aufnahme in Zellen verhindert wird. Diese Reaktion ist irreversibel und führt zur Bildung inaktiver Platinspezies.  Evidenzlage:  In der multizentrischen, open-label, randomisierten Phase III Studie SIOPEL 6 wurde die Effektivität von Pedmarqsi® hinsichtlich der Reduktion von Ototoxizität bei Patienten untersucht, die eine Cisplatin-Chemotherapie zur Behandlung eines Hepatoblastoms (Standardrisiko) erhielten. Es wurden Kinder zwischen 1 Monat und unter 18 Jahren eingeschlossen. Die Patienten erhielten Cisplatin (80 mg/m2 Körperoberfläche; 52 Patienten) oder zusätzlich zur gleichen Cisplatindosis 6 Stunden nach der Behandlung 20 g/m2 Körperoberfläche Pedmarqsi® (57 Patienten). Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem Hörverlust von Brock Grad ≥ 1, gemessen durch Reintonaudiometrie, nach Ende der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren, je nachdem, was später war. Bei 67,3 % der Kinder in der Cisplatin-Gruppe trat ein Hörverlust auf, während dies in der Cisplatin + Pedmarqsi®-Gruppe mit 35,1 % signifikant weniger Kinder betraf (Relatives Risiko (RR) 0,521 (95 % Konfidenzintervall (KI): 0,349; 0,778; p-Wert: <0,001). In einer weiteren unterstützenden Studie COG ACCL0431, ebenfalls einer multizentrischen, open-label, kontrollierten randomisierten Phase III Studie, wurde die Wirksamkeit zur Vorbeugung von Hörverlusten bei Kindern untersucht, die zur Behandlung von soliden Tumoren (einschließlich Hepatoblastome, Medulloblastome, Neuroblastome, Osteosarkome, Keimzelltumore, atypische Teratoid/Rhabdoid-Tumoren, Choroid-Plexus-Karzinome, anaplastische Astrocytome und andere maligne Erkrankungen) eine Cisplatin-Chemotherapie erhielten. Die Patienten wurden analog zur SIOPEL 6 Studie mit Cisplatin oder Cisplatin + Pedmarqsi® behandelt. Auch hier zeigten sich im primären Endpunkt, der proportionalen Inzidenz von Hörverlust erhoben durch den Vergleich der Kriterien der American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) zu Studienbeginn und 4 Wochen nach der letzten Gabe von Cisplatin signifikante Vorteile zugunsten der mit Pedmarqsi® behandelten Gruppe. Es traten bei 31 Patienten (56,4 %) in der Cisplatin-Gruppe Hörverluste auf – demgegenüber gab es signifikant weniger Hörverluste in der Cisplatin + Pedmarqsi®-Gruppe (14 Patienten (28,6 %); RR; 0,516 (95 %-KI: 0,318; 0,839), p-Wert: 0,0040).  Dosierung:  Pedmarqsi® ist mit einer Konzentration von 80 mg/ml Infusionslösung in Durchstechflaschen mit 100 ml erhältlich. Die Dosierung von Pedmarqsi® erfolgt abhängig vom Körpergewicht. Bei Patienten > 10 kg wird eine Dosis von 12,8 g/m2 Körperoberfläche mit einer Menge von 160 ml/m2 Körperoberfläche empfohlen, bei Patienten zwischen 5 – 10 kg Körpergewicht wird eine Dosis von 9,6 g/m2 Körperoberfläche mit einer Menge von 120 ml/m2 Körperoberfläche empfohlen und bei Patienten < 5 kg Körpergewicht eine Dosis von 6,4 g/m2 Körperoberfläche mit einer Menge von 80 ml/m2 Körperoberfläche. Die Anwendung erfolgt als intravenöse Infusion über 15 Minuten.  Der Zeitpunkt der Verabreichung von Pedmarqsi® im zeitlichen Verhältnis zur Durchführung der Cisplatin-Chemotherapie ist entscheidend:   * Verabreichung von Pedmarqsi® weniger als 6 Stunden nach Beendigung der Cisplatin-Infusion: kann die tumorhemmende Wirkung von Cisplatin verringern. * Verabreichung von Pedmarqsi® mehr als 6 Stunden nach Beendigung der Cisplatin-Infusion: zeigt für die Vorbeugung von Ototoxizität möglicherweise keine Wirkung.   Daher sollte Pedmarqsi® genau 6 Stunden nach Abschluss der Cisplatin-Infusion verabreicht werden. Des Weiteren sollte Pedmarqsi® nur nach einer Cisplatin-Infusionsdauer von 6 Stunden oder weniger angewendet werden. Bei konsekutiven Infusionen, bzw. wenn Cisplatin an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wird, ist darauf zu achten, dass nach der Pedmarqsi®-Infusion ein Mindestabstand von 6 Stunden eingehalten wird, bevor eine nachfolgende Cisplatin-Infusion gegeben wird.  Die Anzahl der Dosen von Pedmarqsi® hängt von dem spezifischen Chemotherapie-Schema ab, das zur Behandlung eines Tumors eingesetzt wird.  Wichtige Anmerkung:  Natriumthiosulfat findet seit vielen Jahren Anwendung in der Notfallmedizin als Gegenmittel bei Vergiftungen mit Blausäure, Cyaniden, cyanidhaltigen Halogenderivaten, Nitrilen, Nitroprussid-Natrium oder Amygdalin.  Die über diesen NUB-Antrag angefragte Methode bezieht sich auf die Nutzung eines spezifischen Natriumthiosulfat-Präparates (Pedmarqsi®), welches von der europäischen Arzneimittelagentur zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zugelassen worden ist.  Quelle: Pedmarqsi: EPAR – Public Assessment Report (30 March 2023); Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pedmarqsi (Stand: 25.07.2024); Breglio et al. 2017, Nature communications 8, 1654. |

|  |
| --- |
| **1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) spezifisch für den Einsatz von Pedmarqsi® verfügbar. |

|  |
| --- |
| **1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren** |
| Keine Anmerkungen. |

|  |
| --- |
| **2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Pedmarqsi® ist angezeigt für die Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren. |

|  |
| --- |
| **2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Bisher gibt es keine anderen protektiven Medikamente, die das Risiko einer Cisplatin-vermittelten Ototoxizität vermindern. In der klinischen Praxis wird darauf geachtet, dass Medikamente, wie Schleifendiuretika, die das Risiko einer Cisplatin-vermittelten Ototoxizität im Kindesalter erhöhen können, vermieden werden und bspw. durch osmotische Diuretika ersetzt werden. |

|  |
| --- |
| **2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Für Pedmarqsi® wurde am 6. Februar 2020 eine Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) gemäß Artikel 30 der Europäischen Kommission Nr. 1901/2006 im Rahmen des zentralisierten Verfahrens gemäß Artikel 31 der Europäischen Kommission Nr. 1901/2006 bei der EMA beantragt und im Zuge der Zulassung am 26.05.2023 erteilt.  Es ist das erste und einzige zugelassene Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet.  Quelle: Pedmarqsi: EPAR – Public Assessment Report (30 March 2023) |

|  |
| --- |
| **2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Aufgrund der Zulassung von Pedmarqsi® im Mai 2023 und der bisher noch nicht erfolgten Markteinführung konnten bisher noch keine Effekte auf die Verweildauer im Krankenhaus beobachtet werden. |

|  |
| --- |
| **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| Die Markteinführung in Deutschland ist im Februar 2025 geplant. |

|  |
| --- |
| **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Die Zulassung erfolgte am 26.05.2023 durch die EMA (nach einer „positive opinion“ durch das CHMP am 30.03.2023). |

|  |
| --- |
| **3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| Bitte ergänzen |

|  |
| --- |
| **3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Der Hersteller von PedmarkTM (Handelsname von Pedmarqsi® in den USA; die Zulassung der FDA erfolgte am 20.09.2022), Fennec Pharmaceuticals Inc., hat es in Deutschland bereits 13 Kliniken bzw. 25 Patienten (Stand 22.08.2024) ermöglicht, sein Produkt unentgeltlich und nach Einzelfall-Prüfung einzusetzen. |

|  |
| --- |
| **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2023 oder in 2024 mit dieser Methode behandelt?** |
| **In 2023** |
| Bitte ergänzen |
| **In 2024** |
| Bitte ergänzen |

|  |  |
| --- | --- |
| **3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2025 mit dieser Methode zu behandeln?** | |
| Bitte ergänzen | |
| **4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?** |
| **Sachkosten:**  Pedmarqsi® wird gewichtsabhängig nach den jeweiligen Anwendungen von Cisplatin intravenös appliziert. Die Zulassung bezieht sich auf Kinder und Jugendliche ab 1 Monat bis unter 18 Jahren. Jede Durchstechflasche mit 100 ml enthält 8 g Natriumthiosulfat als wasserfreies Salz. Jeder ml der Infusionslösung enthält 80 mg Natriumthiosulfat.  Die Dosierung basiert dabei auf der Körperoberfläche (KOF) des Patienten. Mit den ermittelten Werten der KOF ergibt sich ein Verbrauch zwischen 1 Durchstechflasche und 4 Durchstechflaschen. Die Kosten pro Durchstechflasche betragen voraussichtlich 12.534,27 € (10.533,00 € Klinikeinkaufspreis zuzüglich 19 % MwSt.), sodass sich Kosten von 12.534,27 € (1 Durchstechflasche), 25.068,54 € (2 Durchstechflaschen), 37.602,81 € (3 Durchstechflaschen) oder 50.137,08 € (4 Durchstechflaschen) pro Gabe von Pedmarqsi™, basierend auf der KOF der zugelassenen Altersspannen, ergeben können.  Je nach Art des zugrundeliegenden soliden Tumors werden entsprechend der jeweiligen Leitlinienempfehlungen und Studiendaten mehrere Zyklen der Cisplatin-Chemotherapie veranschlagt. Die resultierenden Kosten für Pedmarqsi® korrelieren mit der Anzahl der nötigen Cisplatin-Chemotherapie-Zyklen.  Bsp.: Bei einem 17 Jahre alten Patienten mit Keimzelltumor (Länge 185 cm, Gewicht 70 kg) und einer Körperoberfläche von 1,92 m2 und einer empfohlenen Pedmarqsi™ Dosis von 12,8 g/m2 beträgt die Einzeldosis 24,6 g, wofür 4 Durchstechflaschen à 8 g benötigt werden. Erhält der Patient eine Standardbehandlung aus 4 Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid (PEI), die pro Zyklus jeweils die Gabe von 5 Cisplatin-Infusionen im Abstand von 24 Stunden beinhalt, sind insgesamt 20 Pedmarqsi™ -Gaben erforderlich, mit Gesamtkosten von ca. 1,00 Mio € (20 x 50.137,08 €).  **Personalkosten:**  Für die Zubereitung: ca. 10 Minuten (MTD Apotheke)  Für die Applikation: ca. 5 Minuten (ÄD) und ca. 5 Minuten (PD) |

|  |
| --- |
| **4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| Die am häufigsten betroffenen DRGs mit einer Nebendiagnose von Ototoxizität sind: H61B, I65B und B66C. |

|  |
| --- |
| **4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Aufgrund der erfolgten Zulassung im Mai 2023 und der noch nicht erfolgten Markteinführung von Pedmarqsi® ist eine Berücksichtigung der Kosten im verfügbaren Datenjahr 2023 aktuell nicht gegeben, eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System ist damit nicht möglich. |