

## **Décision n° 2025.0100/DC/SEM du 10 avril 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité PEDMARQSI (thiosulfate de sodium)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 avril 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NORGINE SAS pour la spécialité PEDMARQSI (thiosulfate de sodium), reçue le 20 décembre 2024 ;  
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 3 janvier 2025 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 6 janvier 2025 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 janvier 2025 au demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 13 janvier 2025 au demandeur ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 mars 2025 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament PEDMARQSI (thiosulfate de sodium), dans l'indication « prévention de l'ototoxicité induite par la chimiothérapie à base de cisplatine chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques. », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire NORGINE SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que l'ototoxicité du cisplatine peut se manifester par des acouphènes et/ou une perte auditive bilatérale et irréversible, qui peut être la conséquence de lésions des structures de l'oreille interne. Ces séquelles peuvent conduire à un handicap irréversible et dégrader la qualité de vie des patients. Les données de la littérature suggèrent que la chimiothérapie à base de cisplatine pourrait induire une perte auditive à des degrés différents chez 50 à 70 % des enfants exposés à ce traitement.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas d'autre traitement médicamenteux dans la prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine. La prise en charge actuelle repose sur une surveillance auditive avec des audiogrammes réguliers pendant et après le traitement par cisplatine, une éventuelle réévaluation du traitement par cisplatine lorsque l'ototoxicité est mise en évidence et la prise en charge du handicap auditif.

La CT a néanmoins estimé que :

- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque malgré la démonstration d'une efficacité sur la prévention de la perte auditive avec l'ajout du thiosulfate de sodium, les données disponibles ne permettent pas d'exclure formellement une perte d'efficacité de la chimiothérapie par cisplatine lorsqu'elle est associée au thiosulfate de sodium dans l'indication considérée.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) dans l'indication considérée car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques. En effet, bien que les résultats de deux études cliniques de phase III, comparatives, randomisées, réalisées en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) en matière de réduction de l'incidence de la perte auditive mettent en évidence une supériorité statistique sur la prévention de la perte auditive, une perte d'efficacité de la chimiothérapie par cisplatine lorsqu'elle est associée au thiosulfate de sodium ne peut pas être exclue. Par ailleurs, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique interroge au regard de l'absence de donnée disponible sur l'intérêt de ce médicament avec un schéma prolongé d'administration du cisplatine notamment sur 24 heures, admis en pratique clinique en France comme susceptible d'être moins ototoxique et aucune donnée n'est disponible en matière de qualité de vie. De plus, l'administration de ce produit en ajout à la chimiothérapie à base de cisplatine s'accompagne d'un surcroît de toxicité dans les deux études. Enfin, le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais présente des résultats cliniques ne permettant pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et il n'est donc pas susceptible de combler un besoin médical non couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « prévention de l'ototoxicité induite par la chimiothérapie à base de cisplatine chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

## Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 avril 2025.

Pour le collège :  
*Le président de la Haute Autorité de santé,*  
P<sup>r</sup> Lionel COLLET  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

Thiosulfate de sodium

**PEDMARQSI 80mg/ml,**

Solution pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 mars 2025

- Prévention de l'ototoxicité du cisplatine
- Enfants et adolescents ( $\geq 1$  mois à 18 ans)
- Secteur : Hôpital

## Synthèse

**Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Prévention de l'ototoxicité induite par la chimiothérapie à base de cisplatine (CIS) chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques ».**

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

**La spécialité PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que** l'ototoxicité du cisplatine peut se manifester par des acouphènes, et/ou une perte auditive bilatérale et irréversible, qui peut être la conséquence de lésions des structures de l'oreille interne. Ces séquelles peuvent conduire à un handicap irréversible et dégrader la qualité de vie des patients. Les données de la littérature suggèrent que la chimiothérapie à base de cisplatine pourrait induire une perte auditive à divers degrés chez 50 à 70 % des enfants exposés à ce traitement.

**Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée** dans la mesure où il n'existe pas d'autre traitement dans la prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine.

La prise en charge actuelle repose sur une surveillance auditive avec des audiogrammes réguliers pendant et après le traitement par cisplatine, une éventuelle réévaluation du traitement par cisplatine lorsque l'ototoxicité est mise en évidence, et la prise en charge du handicap auditif.

**La mise en œuvre du traitement peut être différée** puisque malgré la mise en évidence d'une efficacité démontrée sur la prévention de la perte auditive avec l'ajout du thiosulfate de sodium, les données disponibles ne permettent pas d'exclure formellement une perte d'efficacité de la chimiothérapie par cisplatine lorsqu'elle est associée au thiosulfate de sodium dans l'indication considérée.

**PEDMARQSI 80 mg/mL (thiosulfate de sodium), solution pour perfusion, n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée car :**

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge des patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques, au regard des résultats de deux études cliniques de phase III, comparatives, randomisées, réalisées en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) en matière de réduction de l'incidence de la perte auditive, avec l'ajout d'une perfusion de thiosulfate de sodium après chaque administration de cisplatine, par rapport à une administration seule de cisplatine dans :
  - l'étude SIOPEL 6 réalisée chez 114 enfants recevant un traitement par cisplatine pour un hépatoblastome de risque standard (SR-HB),
  - l'étude COG ACCL0431 réalisée chez 125 enfants recevant une chimiothérapie à base de cisplatine (CIS) pour le traitement de divers tumeurs solides localisées ou disséminées.

Ces deux études ont démontré une réduction statistiquement significative sur la perte auditive avec un risque relatif de 0,52, IC95% [0,35 ; 0,78] dans l'étude SIOPEL 6 et un odds ratio de 0,274 IC 95% [0,114-0,660] dans l'étude COG ACCL0431.

Néanmoins, malgré la mise en évidence d'une supériorité statistique sur la prévention de la perte auditive, une perte d'efficacité de la chimiothérapie par cisplatine lorsqu'elle est associée au thiosulfate de sodium ne peut pas être exclue. En effet, la non-significativité statistique sur les critères secondaires d'activité antitumorale (SG et SSE) ne garantit pas l'absence d'une perte d'efficacité antitumorale du cisplatine, d'autant plus que les données ont porté sur de faibles effectifs et que l'étude n'a pas été dimensionnée pour conclure de façon robuste sur ces critères.

Par ailleurs, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique interroge au regard de l'absence de données disponibles sur l'intérêt de ce médicament avec un schéma prolongé d'administration du cisplatine, notamment sur 24 heures, admis en pratique clinique en France comme susceptible d'être moins ototoxique.

Aucune donnée n'est disponible dans ces deux études en matière de qualité de vie.

De plus, ce traitement doit être administré en *add-on* du traitement par chimiothérapie, en perfusion de 15 minutes, précisément 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine (dont la durée ne doit pas dépasser 6 heures). Le moment de l'administration du thiosulfate de sodium par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine est critique : s'il est administré plus tôt (< 6 heures), le cisplatine pourrait être moins efficace contre la tumeur, et s'il est administré plus tard (> 6 heures), il peut ne pas prévenir la perte auditive (cf. RCP).

Enfin l'administration de ce produit en *add-on* s'accompagne d'un surcroît de toxicité avec notamment dans l'étude SIOPEL 6 des événements indésirables (EI) plus fréquents dans le groupe TSS + CIS par rapport au groupe CIS seul (EI graves : 39,6% vs. 33,9 %, EI de grade  $\geq 3$  : 66% vs. 60,7 %, et un EI grave ayant interrompu le traitement (hypersensibilité) vs. 0%) avec notamment plus de troubles gastrointestinaux (vomissements 84,9% vs. 58,9% et nausées 39,6% vs. 30,4%) et des troubles de l'ionogramme sanguin (hypernatrémie : 26,4% vs. 3,6% ; hypokaliémie : 15,1% vs. 1,8%). Ces événements indésirables sont retrouvés dans l'étude COG ACCL0431.

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais présente des résultats cliniques ne permettant pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- et il n'est donc pas susceptible de combler un besoin médical non couvert.

# Sommaire

---

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                                                  | <b>5</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                                                     | <b>7</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                             | 7         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                                                        | 7         |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                                                      | <b>8</b>  |
| 3.1 Données disponibles                                                                             | 8         |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                                               | 8         |
| 3.2.1 Etude SIOPEL 6 (2018)                                                                         | 8         |
| 3.2.2 Etude COG ACCL0431 (2017)                                                                     | 10        |
| 3.3 Profil de tolérance                                                                             | 13        |
| 3.4 Modification du parcours de soins                                                               | 15        |
| 3.5 Programme d'études                                                                              | 15        |
| <b>4. Discussion</b>                                                                                | <b>16</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence :</b>                                         | <b>18</b> |
| 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante                                                              | 18        |
| 5.2 Absence de traitement approprié                                                                 | 18        |
| 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement                                        | 18        |
| 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 18        |
| 5.5 Recommandations                                                                                 | 19        |
| <b>6. Annexes</b>                                                                                   | <b>20</b> |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

# 1. Contexte

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|--------|---------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|--------|----------|----------|
| Résumé du motif d'évaluation               | Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
| Indication concernée par l'évaluation      | <b>Indication sollicitée par le laboratoire et de l'AMM</b> : « Prévention de l'oto-toxicité induite par la chimiothérapie à base de cisplatine (CIS) chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques. »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | Thiosulfate de sodium (code ATC : V03AB06)<br>PEDMARQSI 80 mg/mL, solution pour perfusion<br>– Boîte de 1 flacon (verre) 100 ml (CIP : 34009 551 042 3 0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
| Laboratoire                                | Norgine France SAS (Exploitant)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | Date initiale (procédure d'octroi) : 26 mai 2023<br>Date des rectificatifs et teneur :<br>– Variations de type II incluant une modification du processus de stérilisation aseptique et l'extension de la péremption (3 ans) : 6 juin 2024<br>– Transfert d'AMM à Norgine B.V. : 6 juin 2024<br>PGR<br>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
| Conditions et statuts                      | – <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Liste I</li><li>• Médicament en réserve hospitalière (RH)</li><li>• Médicament de prescription réservée aux spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</li><li>• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li></ul> – <b>Statut particulier</b> <p>Des autorisations d'accès compassionnel (ex-ATU nominative depuis novembre 2019) ont été octroyées dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : « Prévention de l'ototoxicité lié au cisplatine <i>chez les enfants atteints d'un hépatoblastome opérable</i> ». Depuis 2019, 12 patients ont reçu un traitement par PEDMARK, (sodium thiosulfate) 80 mg/ ml, solution pour perfusion (spécialité approuvée par la FDA).</p> |                |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
| Posologie dans l'indication évaluée        | <p>PEDMARQSI est réservé uniquement à un usage hospitalier, sous la surveillance d'un médecin dûment qualifié.</p> <p><i>Posologie</i></p> <p>La dose recommandée de thiosulfate de sodium pour la prévention de l'oto-toxicité induite par le cisplatine est basée sur le poids et normalisée à la surface corporelle selon le tableau ci-dessous :</p> <table><tr><td>Poids corporel</td><td>Dose</td><td>Volume</td></tr><tr><td>&gt; 10 kg</td><td>12,8 g/m2</td><td>160 ml/m2</td></tr><tr><td>5 à 10 kg</td><td>9,6 g/m2</td><td>120 ml/m2</td></tr><tr><td>&lt; 5 kg</td><td>6,4 g/m2</td><td>80 ml/m2</td></tr></table> <p>Un traitement préalable par antiémétiques est recommandé pour réduire l'incidence des nausées et des vomissements</p> <p><i>Mode d'administration</i></p>                                                                     | Poids corporel | Dose | Volume | > 10 kg | 12,8 g/m2 | 160 ml/m2 | 5 à 10 kg | 9,6 g/m2 | 120 ml/m2 | < 5 kg | 6,4 g/m2 | 80 ml/m2 |
| Poids corporel                             | Dose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Volume         |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
| > 10 kg                                    | 12,8 g/m2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 160 ml/m2      |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
| 5 à 10 kg                                  | 9,6 g/m2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 120 ml/m2      |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |
| < 5 kg                                     | 6,4 g/m2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 80 ml/m2       |      |        |         |           |           |           |          |           |        |          |          |

| Résumé du motif d'évaluation        | Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <p>Voie intraveineuse.</p> <p>En raison de la nature hypertonique de la formulation, il est recommandé une administration par une veine centrale.</p> <p>Pour usage unique exclusivement.</p> <p>Le thiosulfate de sodium est administré par perfusion d'une durée de 15 minutes.</p> <p><i>Temps d'administration par rapport au cisplatine</i></p> <p>Le moment de l'administration du thiosulfate de sodium par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine est critique.</p> <p>Si le thiosulfate de sodium est administré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– moins de 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine: il peut réduire l'efficacité du cisplatine contre la tumeur;</li> <li>– plus de 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine: il peut ne pas être efficace pour prévenir l'ototoxicité.</li> </ul> <p>N'utilisez le thiosulfate de sodium qu'après une perfusion de cisplatine d'une durée de 6 heures ou moins. Ne pas utiliser le thiosulfate de sodium si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la perfusion de cisplatine dure plus de 6 heures, ou</li> <li>– une nouvelle perfusion de cisplatine est prévue dans les 6 heures.</li> </ul> <p>Lorsque le cisplatine est administré pendant plusieurs jours consécutifs, assurez-vous d'observer un intervalle d'au moins 6 heures après la perfusion de thiosulfate de sodium avant d'administrer une nouvelle perfusion de cisplatine.</p> <p>« Pour plus de précision, se référer au RCP »</p> |
| Mécanisme d'action                  | Le mécanisme d'action du thiosulfate de sodium pour protéger contre l'ototoxicité n'est pas entièrement connu, mais peut inclure l'augmentation des taux d'antioxydants endogènes, l'inhibition du stress oxydatif intracellulaire et une interaction directe entre le cisplatine et le groupe thiol du thiosulfate de sodium pour produire des espèces de platine inactives.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Aux Etats-Unis, la spécialité PEDMARK<sup>1</sup> dispose d'une AMM dans une indication superposable à celle validée par l'AMM européenne.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Autres indications de l'AMM         | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Evaluation par la Commission        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 26 mars 2025.</li> <li>• Date d'adoption : 26 mars 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

<sup>1</sup> PEDMARK (approuvé par la FDA) et PEDMARQSI (approuvé par l'EMA) sont deux spécialités commerciales dont l'expression du dosage du thiosulfate de sodium est différente dans la solution pour perfusion : PEDMARK a été enregistré en tant que molécule « équivalente au pentahydrate » et utilise le poids moléculaire du sel pentahydraté (125 mg/ml), PEDMARQSI a été enregistré en tant que sel anhydre et utilise le poids moléculaire du sel anhydre (80 mg/ml).

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Le cisplatine est un traitement de référence pour de nombreux cancers pédiatriques tels que les cancers du système nerveux (médulloblastome, neuroblastome), les cancers hépatiques (l'hépatoblastome), les sarcomes des os et des tissus mous, et les tumeurs germinales.

L'ototoxicité du cisplatine peut se manifester par une perte auditive (unilatérale ou bilatérale), des acouphènes, ou un dysfonctionnement vestibulaire, qui peuvent être la conséquence de lésions des structures de l'oreille interne.

L'ototoxicité, est susceptible d'être augmentée en cas d'irradiation crânienne préalable simultanée, et pourrait être liée au pic plasmatique de cisplatine. Cette ototoxicité tend à devenir plus fréquente et plus grave en cas de doses répétées.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'impact fonctionnel de la perte auditive dépend de sa sévérité et d'autres facteurs, tels que l'âge auquel survient la perte auditive. La perte auditive acquise dans la petite enfance (avant le développement du langage) peut affecter notamment le développement de la parole et du langage. L'ototoxicité peut être responsable d'handicaps permanents et impacter la qualité de vie des patients

#### Épidémiologie

Sur la période de 2014-2020, le registre national des cancers de l'enfant (RNCE) a recensé 12 719 cas de cancers chez des enfants de 0 à 14 ans (1 817 nouveaux cas/an) et 2 215 cas de cancers chez les 15-17 ans (443 nouveaux cas par an). Le taux de survie à 5 ans de ces cancers pédiatriques dépasse 80% (83% pour les enfants de 0 à 14 ans et 82% pour les enfants de 15 à 17 ans <sup>2</sup>).

La fréquence de l'ototoxicité par cisplatine n'est pas bien déterminée. Selon des données de la littérature, une perte auditive à des degrés différents pourrait être induite par le cisplatine chez 50 à 70 % des enfants traités<sup>3</sup>. Cependant, ces estimations sont fondées sur des données anciennes avec une posologie et un schéma d'administration du cisplatine plus agressifs que la pratique actuelle.

### 2.2 Prise en charge actuelle

Il n'existe pas d'autre traitement médicamenteux dans la prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine.

La prise en charge actuelle repose notamment sur la surveillance auditive (avec des audiogrammes réguliers pendant et après le traitement par cisplatine), la réévaluation du traitement par cisplatine lorsque l'ototoxicité est mise en évidence, et la prise en charge du handicap auditif.

**Il existe un besoin médical actuellement non couvert. Il persiste un besoin de disposer de traitement pour prévenir la perte auditive pouvant être causée par l'administration du cisplatine.**

<sup>2</sup> INCA. Panorama des cancers en France (2024). Disponible sur le site internet : [L'Institut national du cancer publie les dernières données en cancérologie dans son Panorama édition 2024](#)

<sup>3</sup> Meijer AJM, Diepstraten FA, Ansari M, et al. Use of Sodium Thiosulfate as an Otoprotectant in Patients With Cancer Treated With Platinum Compounds: A Review of the Literature. J Clin Oncol. 2024 Jun 20;42(18):2219-2232

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) repose sur deux études cliniques réalisées dans une population pédiatrique :

- L'étude SIOPEL 6 de phase III qui compare un traitement par chimiothérapie de cisplatine (CIS) seule vs. l'ajout de thiosulfate de sodium à la chimiothérapie de cisplatine (CIS + TSS), avec pour objectif d'évaluer l'efficacité du thiosulfate de sodium dans la réduction de l'incidence de la perte auditive, chez 114 enfants atteints d'un hépatoblastome de risque standard.
- L'étude COG, ACCL0431 qui compare un traitement par chimiothérapie à base de cisplatine (CIS) vs. l'ajout de thiosulfate de sodium à cette chimiothérapie incluant du cisplatine, avec pour objectif d'évaluer l'efficacité du thiosulfate de sodium dans la réduction de l'incidence de la perte auditive chez 125 enfants atteints de divers tumeurs solides.

Ces deux études ont été réalisées avec le produit PEDMARK dont la formulation utilise le poids moléculaire du sel pentahydraté (125 mg/ml) tandis que PEDMARQSI a eu son AMM européenne en tant que sel anhydre et utilise le poids moléculaire du sel anhydre (80 mg/ml)<sup>4</sup>.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude SIOPEL 6 (2018)<sup>5</sup>

##### Objectif et schéma de l'étude

L'étude SIOPEL 6 était une étude de phase III, randomisée, contrôlée, multicentrique, réalisée en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du thiosulfate de sodium sur la réduction de l'incidence de la perte auditive, chez des enfants recevant une chimiothérapie de cisplatine (CIS) pour le traitement d'un hépatoblastome de risque standard (HB-RS).

Le 1<sup>er</sup> patient a été inclus dans l'étude le 15 décembre 2007 et le dernier patient le 28 février 2018.

Le suivi était prévu sur une durée de 5 ans avec deux analyses intermédiaires prévues au protocole après 1/3 et 2/3 des inclus évaluables, avec une méthode de gestion du risque alpha (analyses non fournies).

L'hypothèse testée était une réduction du taux de perte auditive (définie comme Brock Grade  $\geq 1$ ) de 60% dans le groupe chimiothérapie par cisplatine seul contre 35 % dans le groupe cisplatine plus thiosulfate de sodium selon un test du  $\chi^2$  unilatéral au seuil de 5% et avec une puissance de 80%.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir soit du thiosulfate de sodium après chaque dose de cisplatine (groupe CIS+TSS), soit du cisplatine seul (groupe CIS). Une stratification dynamique par minimisation a été réalisée selon :

- le pays (12 pays),
- l'âge (au-dessus ou en dessous de 15 mois),

<sup>4</sup> L'EPAR de PEDMARQSI précise p44/109 que « la formulation commerciale proposée (STS anhydre) diffère de la formulation (STS pentahydrate) utilisé au cours des deux études cliniques de phase 3. Le CHMP a convenu qu'il n'est pas essentiel de démontrer la bioéquivalence entre ces formulations qui diffèrent par la quantité d'acide borique (0,25 mg/mL et 0,3 mg/mL), car il n'y avait aucune préoccupation concernant l'interaction entre borate et STS. »

<sup>5</sup> Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan MJ, Laithier V, Ronghe M, Dall'Igna P, Hiyama E, Brichard B, Skeen J, Mateos ME, Capra M, Rangaswami AA, Ansari M, Rechnitzer C, Veal GJ, Covezzoli A, Brugières L, Perilongo G, Czaundera P, Morland B, Neuwelt EA. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):2376-2385.

- le score PRETEXT<sup>6</sup> (I et II vs. III).

## Population de l'étude

Les enfants éligibles étaient âgés de 1 mois à 18 ans avec un hépatoblastome de risque standard (HB-RS) nouvellement diagnostiqué et histologiquement confirmé.

Le SR-HB était défini par un envahissement de la tumeur d'au plus trois secteurs hépatiques (PRETEXT I-III) et l'alpha-fœtoprotéine (AFP) > 100 ng/mL.

L'âge médian des enfants inclus a été de 13,0 mois [de 1,2 mois à 8,2 ans] et le poids moyen de 10,24 kg. Il y avait une légère prédominance masculine (54,1%). Les caractéristiques des patients inclus étaient globalement similaires entre les deux groupes, à l'exception du taux médian d'AFP (plus élevé dans le groupe CIS + TSS que dans le groupe CIS) et de la classification PRETEXT (seul le groupe CIS + TSS a inclus des patients avec une classification PRETEXT I (0% vs. 19,3%) et moins de patients dans le groupe CIS+TSS que dans le groupe CIS ont été inclus avec la classification PRETEXT III (28,1 % vs. 40,4 %)).

Le pourcentage de patients ayant un grade BROCK  $\geq 1$  (perte auditive dans l'étude) à l'inclusion n'est pas connu.

## Traitements reçus

Au total, 129 patients ont été inclus et 114 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe CIS seul (n=53)** : Le cisplatine (CIS) était administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse d'une durée de 6 heures. Quatre cycles de CIS ont été administrés avant l'intervention chirurgicale et deux cycles supplémentaires ont été administrés après l'intervention chirurgicale.
- **Groupe CIS+TSS (n=61)** : le cisplatine (CIS) était administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse d'une durée de 6 heures. Quatre cycles de CIS ont été administrés avant l'intervention chirurgicale et deux cycles supplémentaires ont été administrés après l'intervention chirurgicale.

La perfusion intraveineuse de TSS était administrée en 15 minutes, en commençant 6 heures après la fin de chaque perfusion de CIS.

La dose de TSS dépendait du poids de l'enfant<sup>7</sup> : les enfants de plus de 10 kg recevaient l'équivalent de 20 g/m<sup>2</sup> de TSS, les enfants de 5 à 10 kg recevaient l'équivalent de 15 g/m<sup>2</sup> de TSS et les enfants de moins de 5 kg recevaient l'équivalent de 10 g/m<sup>2</sup> de TSS.

A noter que parmi les 114 patients randomisés, **5 patients ont été exclus de la population ITT** : n=4 dans le groupe CIS + TSS (2 retraits du consentement parental, 2 reclassifications en HB de haut risque) et n=1 dans le groupe CIS seul (1 inéligibilité), soit une population considérée comme « la population ITT » selon le protocole de 109 patients.

Seuls 101 patients ont eu une évaluation de l'audition pour le critère de jugement principal (6 patients non évaluables dans le groupe CIS et 2 dans le groupe TSS + CIS) qui ont défini la population ITTm ; ces 8 enfants n'ont pas eu d'évaluation du fait d'un décès (n=5) ou d'un audiogramme non fait (n=3 dont 2 pour des raisons de santé et 1 suite à un refus des parents).

<sup>6</sup> PRETEXT (PRETreatment ExTent of disease) est une classification proposée pour mesurer l'extension tumorale des tumeurs hépatiques

<sup>7</sup> Dans le protocole de l'étude, la posologie du TSS est exprimée en sel pentahydraté (PEDMARK). Le RCP de PEDMARQSI indique respectivement une dose de 12,8 g/m<sup>2</sup> pour les enfants de plus de 10 kg, une dose de 9,6 g/m<sup>2</sup> pour les enfants de 5 à 10 kg, et une dose de 6,4 g/m<sup>2</sup> pour les enfants de moins de 5 kg.

### Critère de jugement principal, en population ITT (n=109)

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une **perte auditive de grade  $\geq 1$**  sur l'échelle de Brock (cf. ANNEXE) mesurée par audiométrie tonale, après la fin du traitement de l'étude ou à un âge d'au moins 3,5 ans (la date la plus tardive étant retenue) de façon centralisée.

Les données manquantes étaient considérées comme des pertes d'audition.

### Critères de jugement secondaires exploratoires sans gestion du risque alpha

Les critères de jugement secondaires étaient multiples : la survie sans événement (délai de progression, rechute, cancer secondaire ou décès), la survie globale, la réponse à une chimiothérapie pré-opératoire la résection complète, la rémission complète.

## Résultats de l'étude

### Résultat sur le critère de jugement principal

Dans la population dite en ITT (n=109), le thiosulfate de sodium en complément d'un traitement par chimiothérapie de cisplatine (CIS) seul a démontré sa supériorité par rapport à un traitement par chimiothérapie de cisplatine (CIS) seul, sur la perte d'audition : 35,1% (20/57) vs. 67,3 % (35/52), risque relatif : 0,52 IC<sub>95%</sub> [0,35 ; 0,78] ; p<0,001 (formulation unilatérale).

### Résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Dans la mesure où aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats, ceux-ci sont rapportés à titre informatif (dans la **population en per protocole**<sup>8</sup> prévue au protocole pour les critères secondaires) :

- survie globale (SG) : après un suivi médian de 52 mois avec 4/52 décès dans le groupe cisplatine (CIS) et 2/53 décès dans le groupe thiosulfate de sodium et cisplatine (CISS + TSS), le HR a été de 0,48 ; IC<sub>95%</sub> [0,09 ; 2,61], p=NS.
  - survie sans événement (SSE) : après un suivi médian de 4,3 années avec 11/52 événements dans le groupe cisplatine (CIS) et 11/53 événements dans le groupe thiosulfate de sodium et cisplatine (CISS + TSS), le HR a été de 0,96 ; IC<sub>95%</sub> [0,42 ; 2,23] (HR<sub>stratifié</sub> =1,07 ; IC<sub>95%</sub> [0,46 ; 2,51]), p=NS.
- Des résultats similaires ont été retrouvés en population ITT.

### Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 3.2.2 Etude COG ACCL0431 (2017)<sup>9</sup>

### Objectif et schéma de l'étude

L'étude ACCL0431 était une étude de phase III, randomisée, contrôlée, multicentrique, réalisée en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du thiosulfate de sodium dans la réduction de l'incidence de la perte auditive chez les enfants et adolescents (de 1 à 18 ans) recevant une chimiothérapie à base de cisplatine (CIS) pour le traitement de divers tumeurs solides.

<sup>8</sup> La population per protocole était définie par la population ITT ayant reçu au moins une dose de traitement TSS.

<sup>9</sup> Freyer, D. R., Chen, L., Krailo, M. D., et al. (2017). 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*, 18(1), 63-74. doi:10.1016/s1470-2045(16)30625-

Le 1er patient a été inclus dans l'étude le 23 juin 2008 et le dernier patient le 28 septembre 2012.

L'hypothèse dans cette étude était une incidence sur la perte auditive (défini par les critères de l'American Speech-language Hearing Association (ASHA)) de 45% dans le groupe contrôle, avec une réduction de 50% (soit 22.5% dans le groupe traité avec thiosulfate de sodium) et un risque d'erreur de type I et II consentis respectivement de 5% (unilatéral) et 20% (puissance 80%).

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1 : 1 pour recevoir soit un traitement par thiosulfate de sodium après chaque dose de cisplatine (groupe CIS+TSS), soit un traitement à base chimiothérapie par cisplatine seul (groupe CIS) et stratifiés selon :

- l'âge médian (< 5 ans versus ≥ 5 ans),
- la durée de perfusion de cisplatine (<2 heures ou ≥ 2 heures),
- une irradiation intracrânienne antérieure ou non (ajouté par amendement au protocole le 31 mars 2010).

### Population de l'étude

Les enfants éligibles étaient âgés de 1 à 18 ans, susceptibles de recevoir une chimiothérapie à base de CIS à une dose cumulée ≥ 200 mg/m<sup>2</sup>, chaque dose individuelle de CIS devant être perfusée sur une durée ≤ 6 heures.

L'âge médian des enfants inclus était de 9,2 ans [de 1 à 18 ans] et la majorité avaient un âge ≥ 5 ans (81 patients (64,7%). Les tumeurs les plus fréquentes (≥ 5%), nouvellement diagnostiquées, étaient : les tumeurs germinales (25,6%), les ostéosarcomes (23,2%), les médulloblastomes (20,8%), les neuroblastomes (20,8%), et les hépatoblastomes (5,6%). Environ 40% des patients inclus avaient des métastases (47 patients, 26/64 (41%) du groupe CIS et 21/61 (34%) du groupe CIS+TSS). A noter que 7,2% des patients avaient reçu une radiothérapie crânienne antérieure.

### Traitements reçus

Parmi les 125 patients randomisés dans l'étude (61 patients dans le groupe CIS+TSS et 64 patients dans le groupe CIS seul), 2 patients se sont retirés avant de recevoir le traitement : 1 patient en raison du retrait du consentement parental et 1 sur décision de l'investigateur.

- **Groupe CIS+TSS (n=61)** : Dans le groupe CIS+TSS, le TSS devait être administré par voie intraveineuse pendant 15 minutes, en commençant 6 heures après la fin de chaque dose quotidienne de cisplatine. La dose de TSS spécifiée par le protocole était de 16 g/m<sup>2</sup> (533 mg/kg lorsque la dose de cisplatine était calculée en fonction du poids corporel) administrée sous forme de solution à 12,5 %. Pour les participants recevant des régimes de cisplatine sur plusieurs jours, un taux documenté de sodium sérique < 145 mEq par litre était requis avant chaque dose de STS, et un minimum de 10 heures devait s'écouler entre le STS et la dose suivante de cisplatine.
- **Groupe CIS seul (n=64)** : Le CIS a été administré selon les protocoles spécifiques de traitement des cancers appliqués par les centres de l'étude.

La population d'analyse devait être la population des randomisés **ayant une mesure d'audition à l'inclusion et à 4 semaines après la fin des cures de cisplatine**. Au total, seulement 104 patients ont eu une évaluation de l'audition pour le critère de jugement principal (9 patients ont été exclus de l'analyse dans le groupe CIS pour absence d'audiogramme, et 12 dans le groupe TSS + CIS : les 2 sujets non traités, 1 arrêt STS, 1 décès lié au sepsis, 3 audiogrammes manquants et 3 audiogrammes non évaluables).

## Critère de jugement principal

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients avec une perte auditive, telle que définie par la comparaison des critères de l'American Speech-language Hearing Association (ASHA)<sup>10</sup> évalués à l'initiation et 4 semaines après la dernière cure de cisplatine et avant autogreffe, de façon centralisée par 2 lecteurs indépendants et en aveugle.

## Critères de jugement secondaires exploratoires sans gestion du risque alpha

La survie globale (SG) et la survie sans événements (SSE), c'est-à-dire l'absence de progression tumorale ou de récurrence ou de survenue d'un néoplasme malin ultérieur ont été évaluées ainsi que d'autres critères secondaires.

## Résultats de l'étude

### Résultat sur le critère de jugement principal

L'analyse principale a été effectuée sur une population définie par « la population de patients randomisés **mais avec une évaluation auditive à l'inclusion et après suivi de 4 semaines (n=104)** ». La proportion d'enfants avec une perte d'audition telle que définie par les critères de l'ASHA a été de 28,6 % (14/49) dans le groupe CIS+TSS vs. 56,4 % (31/55) dans le groupe CIS, soit un odds ratio de 0,27 IC<sub>95%</sub> [0,11 ; 0,66] ; p=0,0039 (formulation unilatérale).

Dans la population ITT (n=125) qui inclut tous les patients randomisés (population d'analyse la plus pertinente), en supposant les données manquantes en pertes d'audition, les proportions deviennent respectivement dans les groupes CIS+TSS et CIS de 42,6% (26/61) et 62,5% (40/64), avec un odds ratio de 0,41 IC<sub>95%</sub> [0,19 ; 0,87] ; p=0,0234 (formulation unilatérale).

### Résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha et analyses post-hoc selon l'étendue de la maladie

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats exploratoires sur les critères secondaires cités ci-dessous, après un suivi médian de 5,3 ans :

- survie globale (SG) : avec 12/64 décès dans le groupe cisplatine (CIS) et 18/61 décès dans le groupe thiosulfate de sodium et cisplatine (CISS + TSS), le HR a été de 1,79 ; IC<sub>95%</sub> [0,86 ; 3,72].
- survie sans événement (SSE) : avec 25/64 événements dans le groupe cisplatine (CIS) et 27/61 événements dans le groupe thiosulfate de sodium et cisplatine (CISS + TSS), le HR a été de 1,27 IC<sub>95%</sub> [0,73 ; 2,18].

D'autres résultats, exploratoires, post-hoc, non ajustés pour la multiplicité des analyses, et sans test statistique d'interaction pour étayer une hétérogénéité d'effet selon l'étendue de la maladie, sont présentés ci-dessous :

- Chez les patients *catégorisés post-hoc* dont la maladie était considérée comme localisée (population *in fine* de l'AMM), le hazard ratio entre les groupes en matière de SSE a été de 1,02 IC<sub>95%</sub> [0,49 ; 2,15] et sur la SG le hazard ratio a été de 1,23 IC<sub>95%</sub> [0,41 ; 3,66].
- Chez les patients *catégorisés post-hoc* dont la maladie était considérée comme disséminée, le hazard ratio entre les groupes en matière de SSE a été de 1,92 IC<sub>95%</sub> [0,85-4,31] et sur la SG le hazard ratio a été de 2,96 IC<sub>95%</sub> [1,08-8,06].

<sup>10</sup> Perte auditive définie par une diminution ≥ 20 dB du seuil de tonalité pure à une fréquence OU une diminution ≥ 10 dB sur deux fréquences consécutives

## Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude.

### 3.3 Profil de tolérance

#### - Les données des études cliniques

Dans l'étude SIOPEL 6, la population de tolérance était composée de 109 patients.

La majorité des enfants ont eu au moins un événement indésirable : 96,2 % des patients dans le groupe Cisplatine avec PEDMARQSI (TSS + CIS) et 87,5% dans le groupe Cisplatine sans PEDMARQSI (CIS).

**Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment ( $\geq 25\%$ ) observés** ont été, respectivement dans les groupes (TSS + CIS) et (CIS) : les vomissements (84,9% vs. 53,6%), les nausées (39,6% vs. 30,4%), la diminution de l'hémoglobine (34,0% vs 28,6%), l'hypomagnésémie (32,1% vs.28,6%), l'hypernatrémie (26,4% vs. 3,6%) et l'infection (41,5% vs. 35,7%).

**Les EI graves** ont été rapportés pour 39,6% des patients dans le groupe (TSS + CIS) et 33,9 % des patients dans le groupe (CIS). Les EI graves les plus fréquemment ( $\geq 10\%$ ) observés ont été respectivement dans les groupes (TSS + CIS) et (CIS) : les infections (13,2% vs. 8,9%), et la diminution des neutrophiles (11,3% vs. 1,8%).

**Les EI de grade  $\geq 3$**  ont été rapportés pour 66% des patients dans le groupe (TSS + CIS) et 60,7 % des patients dans le groupe (CIS). Les EI les plus fréquemment ( $\geq 25\%$ ) observés ont été, respectivement dans les groupes (TSS + CIS) et (CIS) : la diminution des neutrophiles (22,6% vs. 16,1%) et les infections (26,4 % vs. 26,8%).

**Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement** ont été rapportés chez un enfant du groupe (TSS + CIS) qui a interrompu l'étude en raison d'un EIG (réaction d'hypersensibilité).

**Décès** : Dans le groupe (TSS + CIS), 2 enfants sont décédés, en raison de la progression tumorale.

Dans le groupe (CIS), 4 enfants sont décédés : 2 enfants sont décédés en raison de la progression de la tumeur, 1 enfant en raison de complications chirurgicales et 1 enfant en raison d'un événement indésirable grave (arrêt cardiaque) ayant entraîné le décès et attribué à la chimiothérapie par paclitaxel.

Tableau 1 : Etude SIOPEL 6 - Résumé des événements indésirables (population de tolérance)

|                                                                 | CIS + TSS<br>(N=56) | CIS<br>(N=53) | Total<br>(N=109) |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|---------------|------------------|
| EIG (n,%)                                                       | 19 (33,9)           | 21 (39,6)     | 40 (36,7)        |
| EI grades $\geq 3$ (n,%)                                        | 35 (66,0)           | 43 (60,7)     | 69 (63,3)        |
| Patients ayant interrompu leur traitement en raison d'EIG (n,%) | 0                   | 1 (1,9)       | 1 (0,9)          |
| x (n,%)                                                         | 2 (3,8)             | 4 (7,1)       | 1 (0,9)          |

Dans l'étude ACCL0431, la population de tolérance était composée de 123 patients et étaient hétérogène dans la mesure où les doses, le protocole (chimiothérapie associée au cisplatine) et le nombre de cycles administrés variaient selon le type de tumeur concernée.

La majorité des enfants ont eu au moins un événement indésirable : 93,2 % des patients dans le groupe Cisplatine avec PEDMARQSI (TSS + CIS) et 89,1% dans le groupe Cisplatine sans PEDMARQSI (CIS).

**Les EI les plus fréquemment ( $\geq 25\%$ ) observés** ont été, respectivement dans les groupes (TSS + CIS) et (CIS) : la diminution des neutrophiles (83,1% vs. 79,7%), la diminution des leucocytes (64,4% vs. 65,6%), la diminution des plaquettes (64,4% vs. 60,9%), l'anémie (50,8% vs. 56,3%), la neutropénie fébrile (23,7% vs. 29,7%) et l'hypokaliémie (27,1% vs. 20,3%).

**Les EI graves** ont été rapportés pour 35,6% des patients dans le groupe (TSS + CIS). Les EI graves les plus fréquemment ( $\geq 10\%$ ) observés ont été dans le groupe (TSS + CIS) : la neutropénie fébrile (20,3%), la diminution des neutrophiles (16,9%), la diminution des plaquettes (13,6%), la diminution des leucocytes (13,6%), et l'anémie (11,9%).

**Les EI de grades  $\geq 3$**  ont été rapportés pour 93,2% des patients dans le groupe (TSS + CIS) et 89,1% des patients dans le groupe (CIS). Les EI les plus fréquemment ( $\geq 25\%$ ) observés ont été, respectivement dans les groupes (TSS + CIS) et (CIS) : la diminution des neutrophiles (83,1% vs. 82,8%), la diminution des leucocytes (64,4% vs. 65,6%), la diminution des plaquettes (64,4% vs. 60,9%), l'anémie (50,8% vs. 56,3%), la neutropénie fébrile (23,7% vs. 29,7%) et l'hypokaliémie (27,1% vs. 20,3%).

Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement : les arrêts de traitement en raison d'événement indésirable n'ont pas été systématiquement recueillis dans le cahier d'observation. La survenue d'un événement indésirable a été rapporté comme motif de sortie d'étude pour deux patients (3,4 %) du groupe Cisplatine + TSS.

Décès : un total de 18 décès (30,5 %) dans le groupe CIS + TSS et 12 décès (18,8 %) dans le groupe CIS a été rapporté. Aucun décès n'a été considéré comme lié au STS par l'investigateur.

#### - Les données du PGR

Le résumé des risques du plan de gestion des risques (PGR) de PEDMARQSI (Thiosulfate de sodium) (version 0.91 du 13 octobre 2021) est présenté dans le tableau suivant :

|                               |                                                          |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Risques importants identifiés | - Néant                                                  |
| Risques importants potentiels | - Réactions anaphylactiques<br>- Erreurs médicamenteuses |
| Informations manquantes       | - Sécurité à long terme                                  |

#### - Les données du RCP

##### *Résumé du profil de sécurité*

« L'effet indésirable le plus grave est l'hypersensibilité, observée à une fréquence  $\geq 1$  cas pour 10 patients (11%) (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, avec une fréquence  $\geq 1$  cas pour 10 patients, sont les suivants : vomissements (44%), nausées (23%), hypernatrémie (19%), hypophosphatémie (18%) et hypokaliémie (21%). »

[...]

Description de certains effets indésirables :

##### *Nausées et vomissements*

L'administration de thiosulfate de sodium est associée à une incidence élevée de nausées et de vomissements. En général, ces nausées et vomissements s'arrêtent peu de temps après la fin de la perfusion de thiosulfate de sodium (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP).

## Hypernatrémie

Une dose de 12,8 g/m<sup>2</sup> entraîne une charge de sodium de 162 mmol/m<sup>2</sup>, une dose de 9,6 g/m<sup>2</sup> entraîne une charge de sodium de 121 mmol/m<sup>2</sup> et une dose de 6,4 g/m<sup>2</sup> entraîne une charge de sodium de 81 mmol/m<sup>2</sup>. Dans les études cliniques, des doses de thiosulfate de sodium équivalentes à ces dernières ont entraîné une augmentation légère et transitoire des taux sériques de sodium, indépendamment de l'âge, de la surface corporelle, du poids corporel, de la dose quotidienne totale de thiosulfate de sodium ou du cycle de cisplatine. Les taux de sodium reviennent à leur valeur de référence 18 ou 24 heures après l'administration.

## Déséquilibre électrolytique

L'hypophosphatémie et l'hypokaliémie sont très fréquentes après le traitement par thiosulfate de sodium. L'équilibre électrolytique et la tension artérielle doivent être attentivement surveillés (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP). »

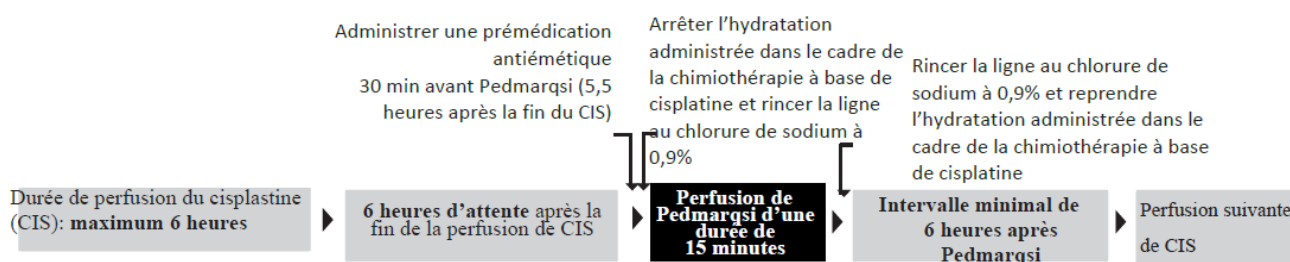
## 3.4 Modification du parcours de soins

Selon le résumé des caractéristiques du produit, le thiosulfate de sodium anhydre **doit être administré en add-on du traitement par cisplatine. Ce traitement sera administré en perfusion de 15 minutes, exactement 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine (dont la durée ne doit pas dépasser 6 heures)**. Si ce traitement est administré plus tôt (< 6 heures), le cisplatine pourrait être moins efficace, et s'il est administré plus tard (> 6 heures), il peut ne pas prévenir la perte auditive (cf. RCP).

Le moment de l'administration du thiosulfate de sodium par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine est critique.

Après la fin de la perfusion de cisplatine, un traitement antiémétique intraveineux multi-agents très efficace 30 minutes avant l'administration du thiosulfate de sodium doit être administré, soit 5,5 heures après la fin de la perfusion de cisplatine ;

Des antihistaminiques (par exemple, diphénhydramine et stéroïdes) doivent être immédiatement disponibles pour être administrés en cas de réaction allergique. Si la réaction permet la poursuite de l'administration de thiosulfate de sodium, après l'administration suivante de cisplatine, une prémédication par antihistaminiques devra être administrée et le patient devra être surveillé attentivement.



## 3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune autre étude est en cours dans l'indication visée.

## 4. Discussion

Il s'agit de la demande d'inscription/accès précoce post-AMM de la spécialité PEDMARQSI (thiosulfate de sodium), dans son indication AMM obtenue le **26 mai 2023** : « PEDMARQSI est indiqué pour la prévention de l'ototoxicité induite par la chimiothérapie à base de cisplatine (CIS) chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de **tumeurs solides localisées et non métastatiques**. »

Cette demande repose sur les données de deux études de phase III, comparatives, randomisées, réalisées en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) en termes de réduction de la perte auditive avec l'ajout d'une perfusion de thiosulfate de sodium après chaque administration de cisplatine par rapport à une administration seule de cisplatine dans :

- l'étude SIOPEL 6 réalisée chez 114 enfants recevant un traitement par cisplatine pour un hépatoblastome de risque standard (SR-HB),
- l'étude COG ACCL0431 réalisée chez 125 enfants recevant une chimiothérapie à base de cisplatine (CIS) pour le traitement de divers tumeurs solides localisées ou disséminées.

Ces deux études ont démontré une réduction statistiquement significative de la perte auditive :

- dans l'étude SIOPEL 6 : la perte auditive était définie comme un grade de Brock  $\geq 1$  à un âge  $\geq 3,5$  ans (20/57 enfants [35,1%]) dans le groupe CIS+ TSS vs. 35/52 enfants [67,3%] dans le groupe CIS seul) ; risque relatif : 0,52, IC95% [0,35 ; 0,78],  $p < 0,001$ .
- dans l'étude ACCL0431 : la perte auditive était définie par la comparaison des critères de l'ASHA<sup>11</sup> évalués à l'initiation et 4 semaines après la dernière cure de cisplatine (14/49 patients [28,6%] dans le groupe CIS+ TSS vs. 31/55 patients [56,4%] dans le groupe CIS) odds ratio de 0,274 (IC 95% [0,114-0,660],  $p = 0,0039$ ).

Cependant, il convient de noter que ces deux études comportent certaines limites méthodologiques suivantes :

- **la réalisation en ouvert** des deux études (SIOPEL 6 et COG ACCL0431) a pu induire un potentiel biais d'information/évaluation, bien que l'évaluation des audiométries ait été réalisée de manière centralisée et en aveugle des groupes traités ;
- **les données** dans l'étude SIOPEL 6 et l'étude COG ACCL0431 sur **la survie sans événement (SSE) et la survie globale (SG), critères de jugement secondaires, sont emprunts d'incertitudes**. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats dans la mesure où ces critères de jugement étaient secondaires sans gestion du risque alpha liée à la multiplicité des tests. De plus, la taille de l'échantillon de l'étude est relativement petite et les intervalles de confiance fournis pour les estimations de la SSE et de la SG sont larges. Il se peut que l'étude n'ait pas eu la puissance suffisante pour détecter une différence réelle sur ces critères ; on observe dans l'étude COG ACCL0431 un risque augmenté dans le groupe CIS+STT d'événements et de décès bien que ce soit de façon non significative ;
- dans l'étude SIOPEL 6, la méthode de randomisation par minimisation (peu décrite), peut conduire, quand elle est déterministe à un potentiel biais de sélection ; il est à noter dans cette étude, qu'un déséquilibre à l'inclusion est observé sur le facteur de stratification du PRETEXT III (28% vs 40%). Un autre déséquilibre à l'inclusion est observé en termes de niveau médian d'AFP au moment du diagnostic, les enfants du groupe CIS+STS ayant un taux médian d'AFP

<sup>11</sup> ASHA : American Speech-language-Hearing Association

- plus élevé (181500,00 ng/mL) par rapport au bras CIS seul (66031,50 ng/mL) qui peut suggérer un pronostic différentiel dans les deux groupes de traitement et introduire un biais de confusion ;
- dans l'étude SIOPEL 6 réalisée chez des patients avec un seul type de tumeur (hépatoblastome), l'âge médian des enfants était de 13,0 mois (variant de 1,2 mois à 8,2 ans) et le poids moyen était de 10,24 kg. La population étudiée ne couvre pas l'ensemble de la population AMM (patients âgés de 1 mois à < 18 ans), **c'est-à-dire qu'il n'y a aucune donnée sur la population pédiatrique de 8,2 à 18 ans** (l'âge médian de l'hépatoblastome étant de 18 mois et 90 % des cas survenant avant l'âge de 5 ans) **et dans l'ensemble de la population AMM (toutes tumeurs solides) ;**
  - Dans l'étude COG ACCL0431, **près de 40 % des patients avaient des métastases** à l'inclusion (**population hors AMM**), ce qui ne correspond pas à l'indication autorisée : tumeurs solides localisées, non métastatiques ;
  - Dans l'étude COG ACCL0431, **la population incluse était très hétérogène** en termes de pronostic des tumeurs, caractéristiques des patients, et traitements administrés (avec une polychimiothérapie administrée et une dose de cisplatine variable en fonction du type de tumeur). Si une stratification a été réalisée sur certains facteurs pronostiques, des différences peuvent persister susceptibles d'induire un déséquilibre entre les groupes et responsable d'un potentiel biais de confusion ;
  - Il est observé une attrition (exclusion de patients au cours de l'étude) non négligeable sur les analyses en cas complets, avec seulement 101/114 sujets évalués sur le critère de jugement principal dans l'étude SIOPEL 6 et 104/125 dans l'étude COG ACCL0431. Les estimations sur les populations des enfants randomisés sont sujettes à l'incertitude liée à l'imputation des données manquantes (jusqu'à 16,8% pour l'étude ACCL0431) ;
  - **L'absence de donnée de qualité de vie** disponible dans les deux études SIOPEL 6 et COG ACCL0431 ;
  - Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible sur l'intérêt de ce médicament avec un schéma prolongé d'administration du cisplatine notamment sur 24 heures, admis en pratique clinique en France (notamment dans l'hépatoblastome), comme étant susceptible d'être moins oto-toxique.
  - **Un profil de tolérance de PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) marqué par un surcroît de toxicité par rapport au groupe contrôle sans thiosulfate de sodium** avec notamment dans l'étude SIOPEL 6 des EI plus fréquents dans le groupe TSS + CIS par rapport au groupe CIS seul (EI graves : 39,6% vs. 33,9 %, EI de grades  $\geq 3$  : 66% vs. 60,7 %, et un EI grave ayant interrompu le traitement (hypersensibilité) vs. 0%) avec notamment plus de troubles gastro-intestinaux (vomissements 84,9% vs. 58,9% et nausées 39,6% vs. 30,4%) et des troubles de l'ionogramme sanguin (hypernatrémies, 26,4% vs. 3,6% ; hypokaliémies, 15,1% vs 1,8%). Ces événements indésirables sont retrouvés dans l'étude COG ACCL0431.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) dans l'indication concernée.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

L'ototoxicité du cisplatine peut se manifester par des acouphènes et/ou une perte auditive bilatérale et irréversible, qui peut être la conséquence de lésions des structures de l'oreille interne. Les données de la littérature suggèrent que la chimiothérapie à base de cisplatine pourrait induire une perte auditive à divers degrés chez 50 à 70 % des enfants traités. PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) est un traitement préventif administré en vue de réduire ce risque de perte auditive induit par le cisplatine (ototoxicité), dont les séquelles peuvent conduire à un handicap irréversible et dégrader la qualité de vie des patients.

**La spécialité PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.**

### 5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas d'autre traitement médicamenteux dans la prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine.

La prise en charge actuelle repose sur une surveillance auditive avec des audiogrammes réguliers pendant et après le traitement par cisplatine, une éventuelle réévaluation du traitement par cisplatine lorsque l'ototoxicité est mise en évidence, et la prise en charge du handicap auditif.

**Aussi, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.**

### 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

**La mise en œuvre du traitement peut être différée**, car malgré la mise en évidence d'une efficacité démontrée sur la prévention de la perte auditive avec l'ajout du thiosulfate de sodium, les données disponibles ne permettent pas d'exclure formellement une perte d'efficacité de la chimiothérapie par cisplatine lorsqu'elle est associée au thiosulfate de sodium dans l'indication considérée.

### 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

**PEDMARQSI 80 mg/mL (thiosulfate de sodium), solution pour perfusion, n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée car :**

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge des patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques, au regard des résultats de deux études cliniques de phase III, comparatives, randomisées, réalisées en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer

l'efficacité de PEDMARQSI (thiosulfate de sodium) en matière de réduction de l'incidence de la perte auditive, avec l'ajout d'une perfusion de thiosulfate de sodium après chaque administration de cisplatine, par rapport à une administration seule de cisplatine dans :

- l'étude SIOPEL 6 réalisée chez 114 enfants recevant un traitement par cisplatine pour un hépatoblastome de risque standard (SR-HB),
- l'étude COG ACCL0431 réalisée chez 125 enfants recevant une chimiothérapie à base de cisplatine (CIS) pour le traitement de divers tumeurs solides localisées ou disséminées.

Ces deux études ont démontré une réduction statistiquement significative sur la perte auditive avec un risque relatif de 0,52, IC95% [0,35 ; 0,78] dans l'étude SIOPEL 6 et un odds ratio de 0,274 IC 95% [0,114-0,660] dans l'étude COG ACCL0431.

Néanmoins, malgré la mise en évidence d'une supériorité statistique sur la prévention de la perte auditive, une perte d'efficacité de la chimiothérapie par cisplatine lorsqu'elle est associée au thiosulfate de sodium ne peut pas être exclue. En effet, la non-significativité statistique sur les critères secondaires d'activité antitumorale (SG et SSE) ne garantit pas l'absence d'une perte d'efficacité antitumorale du cisplatine, d'autant plus que les données ont porté sur de faibles effectifs et que l'étude n'a pas été dimensionnée pour conclure de façon robuste sur ces critères.

Par ailleurs, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique interroge au regard de l'absence de données disponibles sur l'intérêt de ce médicament avec un schéma prolongé d'administration du cisplatine, notamment sur 24 heures, admis en pratique clinique en France comme susceptible d'être moins ototoxique.

Aucune donnée n'est disponible dans ces deux études en matière de qualité de vie.

De plus, ce traitement doit être administré en *add-on* du traitement par chimiothérapie, en perfusion de 15 minutes, précisément 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine (dont la durée ne doit pas dépasser 6 heures). Le moment de l'administration du thiosulfate de sodium par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine est critique : s'il est administré plus tôt (< 6 heures), le cisplatine pourrait être moins efficace contre la tumeur, et s'il est administré plus tard (> 6 heures), il peut ne pas prévenir la perte auditive (cf. RCP).

Enfin l'administration de ce produit en *add-on* s'accompagne d'un surcroît de toxicité avec notamment dans l'étude SIOPEL 6 des événements indésirables (EI) plus fréquents dans le groupe TSS + CIS par rapport au groupe CIS seul (EI graves : 39,6% vs. 33,9 %, EI de grade  $\geq 3$  : 66% vs. 60,7 %, et un EI grave ayant interrompu le traitement (hypersensibilité) vs. 0%) avec notamment plus de troubles gastrointestinaux (vomissements 84,9% vs. 58,9% et nausées 39,6% vs. 30,4%) et des troubles de l'ionogramme sanguin (hypernatrémie : 26,4% vs. 3,6% ; hypokaliémie : 15,1% vs. 1,8%). Ces événements indésirables sont retrouvés dans l'étude COG ACCL0431.

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais présente des résultats cliniques, ne permettant pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- et il n'est donc pas susceptible de combler un besoin médical non couvert.

## 5.5 Recommandations

**La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de PEDMARQSI 80 mg/mL (thiosulfate de sodium), solution pour perfusion, dans l'indication « Prévention de l'ototoxicité induite par la chimiothérapie à base de cisplatine (CIS) chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques ».**

**Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.**

## 6. Annexes

Table 1: échelle Brock

| Bilateral Hearing Loss       | Grade | Designation |
|------------------------------|-------|-------------|
| < 40 dB at all frequencies   | 0     | Minimal     |
| ≥ 40 dB at 8000 Hz only      | 1     | Mild        |
| ≥ 40 dB at 4000 Hz and above | 2     | Moderate    |
| ≥ 40 dB at 2000 Hz and above | 3     | Marked      |
| ≥ 40 dB at 1000 Hz and above | 4     | Severe      |

Note: Results were obtained by pure-tone audiometry in both ears; the Brock Grade is derived from the "better" ear. Brock grade 0 is not equivalent to normal hearing. Source: Brock et al, 1991.

| ASHA                               | Brock                                             | CTCAE v4.03                                                                                        | Chang                                                                                                   | SIOP                                                                                   |
|------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Normal :<br>-10-15 dB              | Grade 0 :<br>< 40 dB à toutes les fré-<br>quences | Grade 0 :<br>< 20dB à toutes les fré-<br>quences                                                   | Grade 0 :<br>≤ 20 dB à 1 000 Hz, 2 000<br>Hz et 4 000 Hz                                                | Grade 0 :<br>≤ 20 dB à toutes les fré-<br>quences                                      |
| Léger :<br>16-25 dB                | Grade 1<br>≥ 40 dB à 8 000 Hz                     | Grade 1<br>> 20 dB à 8 000 Hz                                                                      | Grade 1a :<br>≥ 40 dB à 6 000-12 000<br>Hz<br>Grade 1b : > 20 dB et <<br>40 dB à 4 000 Hz               | Grade 1<br>> 20 dB à > 4 000 Hz                                                        |
| Léger :<br>26-40 dB                |                                                   |                                                                                                    |                                                                                                         |                                                                                        |
| Modéré :<br>41-55 dB               | Grade 2 :<br>≥ 40 dB à ≥ 4 000 Hz                 | Grade 2 :<br>> 20 dB à ≥ 4 000 Hz                                                                  | Grade 2a :<br>≥ 40 dB à ≥ 4 000 Hz<br>Grade 2b :<br>> 20 et < 40 dB à 1 000<br>Hz, 2 000 Hz ou 3 000 Hz | Grade 2 :<br>> 20 dB à ≥ 4 000 Hz                                                      |
| Modérément<br>sévère :<br>56-70 dB |                                                   | Indication pour les<br>aides auditives                                                             |                                                                                                         |                                                                                        |
| Sévère :<br>71-90 dB               | Grade 3<br>≥ 40 dB à ≥ 2 000 Hz                   | Grade 3<br>> 20 dB à ≥ 3 000 Hz<br>Indication pour les<br>aides auditives                          | Grade 3<br>≥ 40 dB à ≥ 2 000 Hz ou<br>3 000 Hz                                                          | Grade 3<br>> 20 dB à 2 000 Hz ou<br>3 000 Hz<br>Indication pour les<br>aides auditives |
|                                    |                                                   | Grade 4<br>≥ 50 dB à ≥ 1 000 Hz<br>Indication audiolo-<br>gique pour les im-<br>plants cochléaires | Grade 4<br>≥ 40 dB à ≥ 1 000 Hz                                                                         | Grade 4<br>> 40 dB à ≥ 2 000 Hz                                                        |
| Profond :<br>> 91 dB               | Grade 4<br>≥ 40 dB à ≥ 1 000 Hz                   |                                                                                                    |                                                                                                         |                                                                                        |

Abréviations : ASHA, American Speech-Language-Hearing Association ; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events ; dB, décibel ; \*

SIOP, International Society of Paediatric Oncology.

Source : Clemens et al. 2019i; Clark 1981ii.

PEDMARQSI 80mg/ml,, 26 mars 2025  
Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

<sup>i</sup> Clemens E, Brooks B, De Vries A, et al. A comparison of the Muenster, SIOP Boston, Brock, Chang and CTCAEv4. 03 ototoxicity grading scales applied to 3,799 audiograms of childhood cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. PLoS One. 2019;14(2):e0210646.

<sup>ii</sup> Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification. Asha. 1981;23(7):493-500.