



IQWiG-Berichte – Nr. 1362

**Endoskopische Injektions-
Implantation von
³²P-markierten Mikropartikeln
bei irresektablen, lokal
fortgeschrittenen
Pankreastumoren**

Addendum zum Auftrag H21-13

Addendum

Auftrag: H22-02
Version: 1.0
Stand: 17.05.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren – Addendum zum Auftrag H21-13

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.03.2022

Interne Auftragsnummer

H22-02

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna Margraf
- Ulrike Lampert
- Gunnar Plinke
- Sibylle Sturtz
- Vera Weingärtner

Schlagwörter

Brachytherapie, Pankreastumoren, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords

Brachytherapy, Pancreatic Neoplasms, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
3.2 Fokussierte Informationsbeschaffung	4
3.2.1 Bibliografische Datenbanken	4
3.2.2 Studienregister	4
3.2.3 Systematische Übersichten.....	4
3.2.4 Selektion relevanter Studien.....	4
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	4
4 Ergebnisse	5
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	5
4.1.1 Bibliografische Datenbanken	5
4.1.2 Studienregister.....	6
4.1.3 Systematische Übersichten.....	6
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	6
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	6
4.4 Zusammenfassung	6
5 Kommentar	7
6 Fazit	8
7 Literatur	9
Anhang A Studienlisten	13
A.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	13
Anhang B Suchstrategien	14
B.1 Bibliografische Datenbanken	14
B.2 Studienregister	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	3

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 24.03.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags H21-13 beauftragt, die Aussagen der Bewertung gemäß § 137h SGB V zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der Methode Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H21-13 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die die Methode der Endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, HTA Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die letzte Suche fand am 30.03.2022 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert. Zu der geplanten RCT OncoPac-2 gibt es darüber hinaus keine neuen Informationen und es wird auf die §-137h-Bewertung H21-13 verwiesen.

Es wurde 1 RCT mit thematischer Nähe zur gegenständlichen Behandlungsmethode identifiziert. Nach näherer Betrachtung wurde diese aufgrund von Unterschieden in der Prüfintervention und weiterer Gründe ausgeschlossen, aber zu Informationszwecken dargestellt.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung sind für die Methode Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem Beschluss nach § 137h SGB V festgestellt, dass für die Methode Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen sind (Beschluss vom 18.03.2022 [1]). Darüber hinaus hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.03.2022 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H21-13 (Bewertung gemäß § 137h der Endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren) beauftragt.

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode

- Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren

zu überprüfen.

Im Rahmen der §-137h-Bewertung konnten zur Bewertung des Nutzens keine Studien herangezogen werden. Die vorgelegten Fallserien DB2-202 [2], OncoPaC-1 [3-5], PanCO [6-21] und 4PanCO+8 [22] wurden aufgrund ihrer Evidenzstufe für die Bewertung gemäß § 137h zur ergänzenden Sichtung auf Schädlichkeit herangezogen.

Neben den abgeschlossenen Studien wurden im Übermittlungsformular 3 geplante oder laufende Studien genannt, wobei es sich bei 1 geplanten Studie um eine RCT handelt (OncoPac-2) [6,23].

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H21-13 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass für die gegenständliche Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit noch die Unwirksamkeit erkennbar sind, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen, ihre Schädlichkeit oder ihre Unwirksamkeit bereits hinreichend belegen könnten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen, zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens, aber auch der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit einer medizinischen Intervention. Für die vorliegende Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Daher sollte auf dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob RCTs identifiziert werden, die die in der §-137h-Bewertung H21-13 getroffenen Einschätzungen infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit irresektablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten.
E2	Prüfintervention: Endoskopische intratumorale Injektions-Implantation von radioaktiv markierten Mikropartikeln als zusätzliche Therapie zu einer leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie
E3	Vergleichsintervention: Alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie sowie eine ggf. nachfolgende Radio- bzw. Radiochemotherapie.
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Morbidität, z. B. Schmerz ▪ R0-Resektion, Rezidivfreiheit oder Therapieversagen (vgl. H21-13, Kapitel Erprobungsstudie) ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Krankenhausverweildauer ▪ Nebenwirkungen
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung H21-13 herangezogen
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [24] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials</p>	

3.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [26] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.1. Die letzte Suche fand am 30.03.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang A. Es wurde 1 RCT identifiziert, die den Einschlusskriterien nicht gänzlich entsprach, die aufgrund ihrer thematischen Nähe jedoch zu Informationszwecken in Kapitel 5 skizziert wurde.

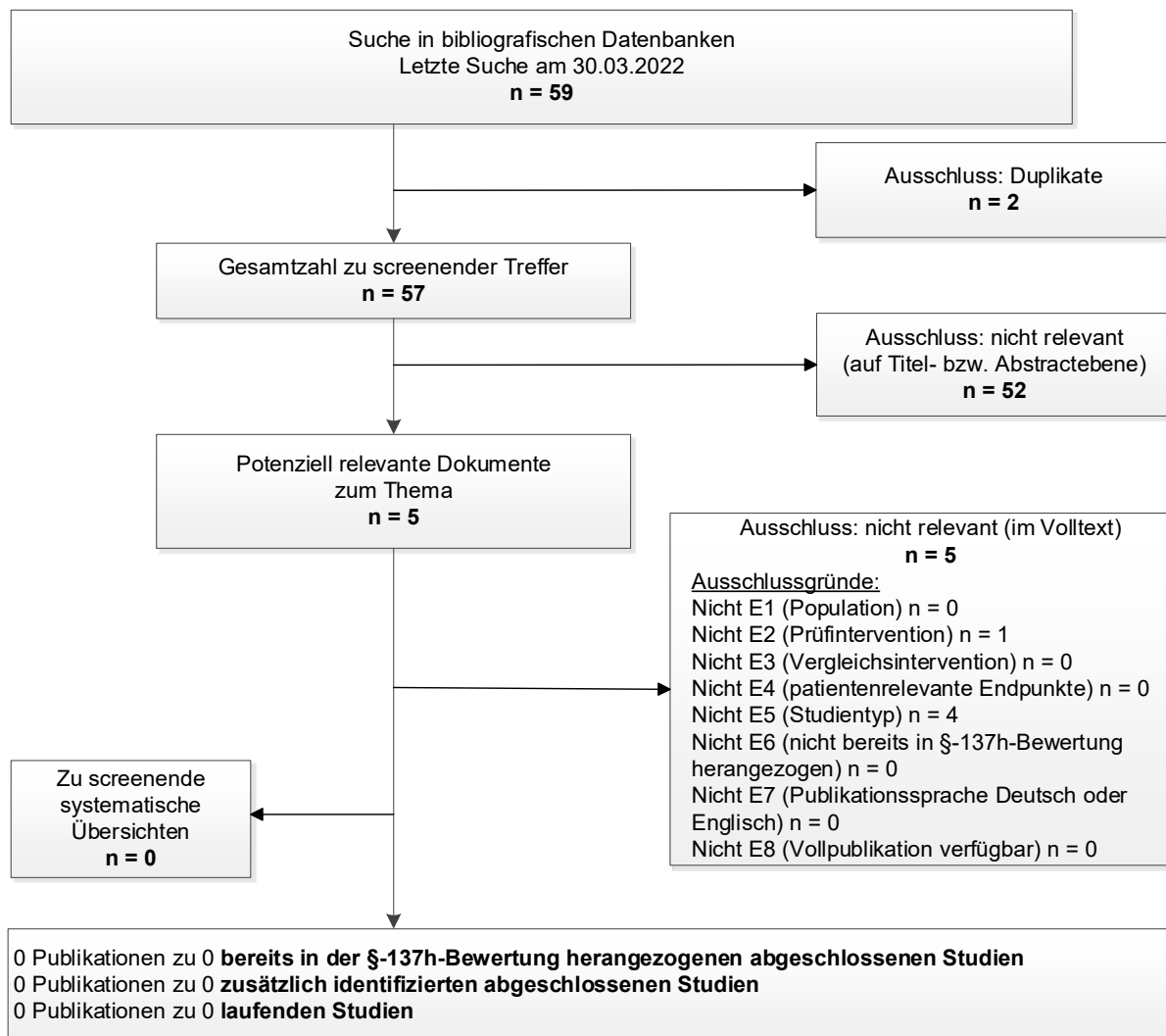


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang B.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 30.03.2022 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine systematischen Übersichten identifiziert (siehe Abbildung 1).

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des vorliegenden Addendums wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert. Zusätzliche laufende Studien wurden ebenfalls nicht identifiziert. Es wurde 1 RCT identifiziert, die den Einschlusskriterien nicht gänzlich entsprach, die aufgrund ihrer thematischen Nähe jedoch zu Informationszwecken in Kapitel 5 skizziert wurde.

4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

4.4 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert. Zu der geplanten RCT OncoPac-2 [6] gibt es darüber hinaus keine neuen Informationen und es wird auf die §-137h-Bewertung H21-13 verwiesen.

5 Kommentar

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 RCT [27] und der dazugehörige Studienregistereintrag [28] identifiziert, die den definierten Einschlusskriterien zur Prüf- und Kontrollintervention nicht entsprach, die jedoch als ähnlich zur bewertungsgegenständlichen Methode einzuordnen ist. Die Studie und die Gründe für ihren Ausschluss werden im Folgenden kurz skizziert.

In die monozentrische RCT Rosemurgy 2008 aus den USA wurden insgesamt 39 (von 80 geplanten) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom randomisiert, 30 davon konnten in der Auswertung berücksichtigt werden. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine Erstlinien-Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil gefolgt von einer Gemcitabin-Monotherapie. In der Interventionsgruppe erfolgte zusätzlich eine wiederholte (6-malige) Behandlung mit ³²P-markierten Mikropartikeln, die perkutan und CT-kontrolliert in das Pankreaskarzinom injiziert wurden. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da die Prüfindervention mit mehr schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) und einem kürzeren Gesamtüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe assoziiert war [27].

Bei der bewertungsgegenständlichen Intervention werden die ³²P-markierten Mikropartikel hingegen einmalig, endoskopisch und mittels endoskopischen Ultraschall kontrolliert in das Pankreaskarzinom injiziert. Zudem wird in der Gebrauchsanweisung des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts von einer parallelen externen Strahlentherapie abgeraten [29]. Auch wurde in der Studie Rosemurgy 2008 ein anderes, wenig später vom Markt genommenes Medizinprodukt verwendet [30]. Ferner entspricht die in der Studie Rosemurgy 2008 eingesetzte Erstlinientherapie (Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil) nicht dem aktuellen Behandlungsstandard der vorliegenden Indikation (vgl. Bewertung H21-13, Abschnitt 2.1.2, und aktuelle S3-Leitlinie [31]). Aus den zuvor genannten Gründen wurde die Studie ausgeschlossen (Nichterfüllung des Einschlusskriteriums „E2 – Prüfindervention“) und auch erscheint eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die vorliegende Fragestellung nicht als gegeben.

6 Fazit

Nach systematischer Überprüfung sind für die Methode Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V: Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren [online]. 2022 [Zugriff: 29.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5356/2022-03-18_137h_BVh-21-002_Injektions-Implantatin-Pankreastumore.pdf.
2. pSiMedica. An open label, phase IIb, dose escalating safety study of the active implantable (radiological) medical device ³²P BioSilicon, administered intratumorally to patients with advanced, unresectable pancreatic cancer, in addition to standard intravenous gemcitabine chemotherapy; study DB2-202; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
3. Bhutani MS, Klapman JB, Tuli R et al. An open-label, single-arm pilot study of EUS-guided brachytherapy with phosphorus-32 microparticles in combination with gemcitabine +/- nab-paclitaxel in unresectable locally advanced pancreatic cancer (OncoPaC-1): Technical details and study protocol. *Endosc Ultrasound* 2020; 9(1): 24-30.
4. Bhutani MS, Klapman JB, Tuli R et al. OncoPaC-1: An Open-label, Single-Arm Pilot Study of Phosphorus-32 Microparticles Brachytherapy in Combination with Gemcitabine +/- Nab-Paclitaxel in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer [Abstract]. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Annual Meeting, 15-18 September 2019.
5. OncoSil Medical. A Pilot Study of OncoSil Given to Patients With Pancreatic Cancer Treated With Gemcitabine +/- Nab-paclitaxel. (OncoPaC-1) [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03076216>.
6. OncoSil Medical. OncoSil System; Clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2020.
7. Allerdice S, Wilson N, Turner D et al. Naïve Indirect Treatment Comparison of PanCO, a Pilot Study of OncoSil P-32 Microparticles Combined with Gemcitabine + Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy, Versus Standard-of-Care Treatment in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer [Poster]. European Society Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), 1-4 July 2020.
8. Ross P, Wasan H, Croagh D et al. Results of a Single-Arm Pilot Study of ³²P Microparticles in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma with Gemcitabine/Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy [Manuscript in preparation]. 2021.
9. Ross P, Wasan H, Croagh D et al. Results of a Single-Arm Pilot Study of ³²P Microparticles in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma with Gemcitabine/Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy [Manuscript in preparation (supplemental information)]. 2021.

10. Ross P, Hendlisz A, Ajithkumar T et al. PanCO: Updated Results of an Open-Label, Single-Arm Pilot Study of OncoSil P-32 Microparticles in Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma (LAPC) with Gemcitabine + Nab-Paclitaxel or FOLFIRINOX Chemotherapy [Poster]. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, 1-4 July 2020.
11. Ross P, Phillips N, Win Z et al. PanCO: An open-label, single-arm pilot study of phosphorus-32 microparticles in unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma with FOLFIRINOX or gemcitabine + nab-paclitaxel chemotherapies [Abstract]. National Cancer Research Institute (NCRI) Cancer Conference, 3-5 November 2019.
12. Ross P, Croagh D, Aghmesheh M et al. PanCO: An open-label, single-arm pilot study of phosphorus-32 (P-32; Oncosil) microparticles in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma (LAPC) in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine + nab-paclitaxel (GNP) chemotherapies. *J Clin Oncol* 2019; 37(15 Suppl): 4125.
13. Ross P, Croagh D, Aghmesheh M et al. PanCO: An open-label, single-arm pilot study of phosphorus-32 (P-32; Oncosil) microparticles in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma (LAPC) in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine + nab-paclitaxel (GNP) chemotherapies [Poster]. 55th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 31 May - 4 June 2019.
14. Croagh D, Kwan V, Nguyen N et al. PanCO: An Open-Label, Single-Arm Pilot Study of Oncosil in Patients with Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in Combination with FOLFIRINOX or Gemcitabine+Nab-Paclitaxel Chemotherapies. *United European Gastroenterol J* 2018; 6(8 Suppl): A49.
15. Croagh D, Williams D, Kwan V et al. PanCO: An Open-Label, Single-Arm Pilot Study of Oncosil in Patients with Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in Combination with FOLFIRINOX or Gemcitabine+Nab-Paclitaxel Chemotherapies [Presentation]. 26th United European Gastroenterology (UEG) Week, 22-24 October 2018.
16. Croagh D, Harris M, Aghmesheh M et al. PanCO: An open label, single arm pilot study of OncoSil, administered to study participants with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma, given in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine+nab-paclitaxel chemotherapies. *Gastrointest Endosc* 2018; 87(6): AB437.
17. Croagh D, Harris M, Aghmesheh M et al. PanCO: An open label, single arm pilot study of OncoSil, administered to study participants with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma, given in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine+nab-paclitaxel chemotherapies [Poster]. *Digestive Disease Week*, 2-5 June 2018.
18. Harris M, Croagh D, Aghmesheh M et al. PanCO: An open-label, single-arm pilot study of OncoSil in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine+nab-paclitaxel chemotherapies [Poster]. 20th European Society for Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), 20-23 June 2018.

19. Harris M, Croagh D, Aghmesheh M et al. PanCO: An open-label, single-arm pilot study of OncoSil in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine+nab-paclitaxel chemotherapies. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 5): v39.
20. Ross PJ, Bradney M, Simpson J. PanCO: An open label, single arm pilot study of OncoSil in subjects with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma, given in combination with standard chemotherapy [Poster]. 19th European Society for Medical Oncology (ESMO) World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC) 28 June – 1 July 2017.
21. OncoSil Medical. A Pilot Study of OncoSil Given to Patients With Pancreatic Cancer Treated With FOLFIRINOX or Gemcitabine+Abraxane (PanCO) [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03003078>.
22. Naidu J, Bartholomeusz D, Zobel J et al. Combined chemotherapy and endoscopic ultrasound-guided intratumoral ³²P implantation for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a pilot study. *Endoscopy* 2022; 54(1): 75-80. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1353-0941>.
23. Universitätsklinikum Köln. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Bezeichnung der Methode: Endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln unter Ultraschallsteuerung bei irresektablen lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren kombiniert mit Chemotherapie [unveröffentlicht]. 2021.
24. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
27. Rosemurgy A, Luzardo G, Cooper J et al. ³²P as an adjunct to standard therapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(4): 682-688. <https://dx.doi.org/10.1007/s11605-007-0430-6>.
28. University of South Florida. Fluorouracil, External-Beam Radiation Therapy, and Gemcitabine With or Without Brachytherapy Using Phosphorus P32 in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Unresectable Adenocarcinoma of the Pancreas [online]. 2013 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00079365>.

29. Oncosil Medical. OncoSil System; Instruction for use manual. 2020.
30. Haynes E. SUBJECT: Phosphcol P 32 Chromic Phosphate and Sodium Phosphate P 32 Soluion Product Discontinuations [online]. 2009 [Zugriff: 31.03.2022]. URL: http://www.radiopharmaceuticals.info/uploads/7/6/8/7/76874929/p-32_discontinuation_letter.pdf.
31. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom; Langversion 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Pankreaskarzinom/Version_2/LL_Pankreaskarzinom_Langversion_2.0.pdf.

Anhang A Studienlisten

A.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Rosemurgy A, Luzardo G, Cooper J et al. 32P as an adjunct to standard therapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(4): 682-688. <https://dx.doi.org/10.1007/s11605-007-0430-6>.

Nicht E5 – Studientyp

1. Kaplan J, Khalid A, Cosgrove N et al. Endoscopic ultrasound-fine needle injection for oncological therapy. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7(12): 466-472. <https://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v7.i12.466>.

2. Larghi A, Rimbasi M, Rizzatti G et al. Endoscopic ultrasound-guided therapies for pancreatic solid tumors: An overview. *Seminars in Oncology* 2021; 48(1): 95-105. <https://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2021.01.004>.

3. Montijo IJ, Khurana V, Alazmi WM et al. Vascular pancreatic gastric fistula: a complication of colloidal 32P injection for nonresectable pancreatic cancer. *Digestive Diseases & Sciences* 2003; 48(9): 1758-1759. <https://dx.doi.org/10.1023/a:1025447128887>.

4. Tsen A, Van Norman M, Atluri S et al. The Emerging Role of Endoscopists in Treating Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2017; 46(7): 839-849. <https://dx.doi.org/10.1097/mpa.0000000000000862>.

Anhang B Suchstrategien**B.1 Bibliografische Datenbanken****1. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 14, 2022

#	Searches
1	pancreatic neoplasms/
2	(pancrea* adj3 (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	Phosphorus Radioisotopes/
5	((endoscopic ultrasound* or eus*) and guided and (brachytherap* or implantation*)).ti,ab.
6	((intratumoral or colloidal or chromic phosphate or microparticle*) and 32p*).ti,ab.
7	or/4-6
8	3 and 7
9	8 not (exp animals/ not humans.sh.)
10	9 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. The Cochrane Library*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 2 of 12, February 2022
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2022

#	Searches
#1	[mh ^"pancreatic neoplasms"]
#2	(pancrea* NEAR/3 (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma*)):ti,ab
#3	#1 OR #2
#4	[mh ^"phosphorus radioisotopes"]
#5	((endoscopic ultrasound* or eus*) AND guided AND (brachytherap* or implantation*)):ti,ab
#6	(intratumoral or colloidal or chromic phosphate or microparticle*) and "32p*":ti,ab
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	#3 AND #7

3. International HTA Database

Suchoberfläche: *INAHTA*

#	Searches
1	"Phosphorus Radioisotopes"[mh]
2	(endoscopic AND ultrasound* AND guided) OR (eus* AND guided)[title] OR (endoscopic AND ultrasound* AND guided) OR (eus* AND guided)[abs]
3	((intratumoral or colloidal or chromic phosphate or microparticle*) and 32p*)[title] OR ((intratumoral or colloidal or chromic phosphate or microparticle*) and 32p*)[abs]
4	#3 OR #2 OR #1

B.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(pancreatic OR pancreas) AND (oncosil OR biosilicon OR brachysil OR 32P OR brachytherapy)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(pancreatic OR pancreas) AND (oncosil OR biosilicon OR brachysil OR 32P OR brachytherapy)