



IQWiG-Berichte – Nr. 1278

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

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H21-13
Version: 1.0
Stand: 24.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.12.2021

Interne Auftragsnummer

H21-13

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der §-137h-Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gunnar Plinke
- Ulrike Lampert
- Martina Markes
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland
- Sibylle Sturtz
- Vera Weingärtner

Schlagwörter: Brachytherapie, Pankreastumoren, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	6
2.2 Informationsbeschaffung	9
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	9
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.2 Suche in Studienregistern	10
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	10
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.2.3 Studienselektion	10
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	10
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	11
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	11
2.3 Studien zur angefragten Methode	11
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	11
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	12
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	16
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	16
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	16
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	16
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	16
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	17

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	17
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	17
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	18
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	20
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	21
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	21
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	22
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung	27
6 Literatur	28
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IEV	Informationsergänzungsverfahren
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TEAE	Treatment-emergent adverse Events
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt.

Die endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln soll zusätzlich zu einer Erstlinien-Chemotherapie zum Einsatz kommen und dient laut den Angaben im Übermittlungsformular der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren. Die Behandlung soll mit Vorteilen, z. B. eine höhere Rate von Resektionen mit kurativer Intention sowie ein verlängertes Gesamtüberleben, im Vergleich zu alleiniger Erstlinien-Chemotherapie oder einer (Chemo-)Radiotherapie verbunden sein.

Für die Bewertung wurden insgesamt 9 Studien vorgelegt. Zu 3 vorgelegten Studien, darunter 1 geplante RCT, 1 geplantes Register und 1 Fallserie, liegen bisher noch keine Ergebnisse vor.

Zur Bewertung der Methode lagen insgesamt 6 Studien mit Ergebnissen vor, von denen 4 Fallserien für die Bewertung eingeschränkt herangezogen werden konnten.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren im Vergleich zur alleinigen Chemo- oder (Chemo-)Radiotherapie ableiten, da keine verwertbaren vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren erkennen.

Eine mittelgroße randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der Methode Endoskopische Injektions-Implantation von radioaktiv markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren und alleiniger Erstlinien-Chemo- oder (Chemo-) Radiotherapie wäre erforderlich, um einen Unterschied im kombinierten Endpunkt Therapieversagen nachweisen zu können.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt wurden.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten.

1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Informationsergänzungsverfahren (IEV) dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA.

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK

sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem IEV zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise auf Unterlagen, die im IEV eingereicht wurden, sind entsprechend kenntlich gemacht. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen sowie
- Informationen, die dem G-BA von (anderen) Krankenhäusern / betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren zur Verfügung gestellt wurden.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [3] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sowie die Angaben aus dem Ergänzungsverfahren sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular wird als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet die „Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren unter 7 cm Durchmesser bzw. unter 110 cm³ Volumen in Kombination mit systemischer Standard-Chemotherapie“ benannt (Abschnitt II.2.3). An anderer Stelle wird ergänzt, dass diese Tumoren „dem Stadium III nach der Tumorklassifikation Union for International Cancer Control (UICC)“ entsprechen (Abschnitt II.1.2). Im Abschnitt II.4.3b wird darüber hinaus verdeutlicht, dass die Anwendung bei Patientinnen und Patienten vorgesehen ist, „die an nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren und nicht an metastasierten, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren erkrankt sind“.

Weiterhin wird beschrieben, dass solche Patientinnen und Patienten ausgewählt werden sollten, „deren Tumorerkrankung ausreichend radiologisch voruntersucht ist (computertomographische Bildgebung von Pankreas, Abdomen, Becken und Thorax zum Ausschluss von Fernmetastasen sowie zur Feststellung des Tumorstadiums und -volumens); Zudem sollte der Tumor unter endosonographischem Ultraschall abbildbar sein und als technisch zugänglich beurteilt werden“ (Abschnitt II.2.3).

Laut Übermittlungsformular werden Pankreaskarzinome selten in frühen Stadien entdeckt und dementsprechend sei „die relative 5-Jahres-Überlebensrate ausgesprochen ungünstig und liegt in Deutschland für beide Geschlechter bei 9 %.“ (Abschnitt II.1.1). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose litten „rund 20 % der Betroffenen an einem lokal fortgeschrittenen Tumor“ (Abschnitt II.1.1).

Im Rahmen der Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie werden abweichend zu den vorherigen Angaben im Übermittlungsformular 2 Zielpopulationen angegeben, zum einen „Nichtmetastasierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (borderline oder nicht operabel)“ zum anderen „metastasierte Patienten mit Pankreaskarzinomen“.

Das eingereichte im März 2020 erstmalig ausgestellte CE-Zertifikat [4] bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts bei nicht resektablen Pankreaskarzinomen in Kombination mit einer gemcitabinbasierten Chemotherapie. In der Gebrauchsanweisung wird das Anwendungsgebiet für das gegenständliche Medizinprodukt spezifischer formuliert: „Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom in Kombination mit Chemotherapie auf Gemcitabinbasis“ [5].

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die „endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln, suspendiert in einer Trägerlösung, unter Ultraschallsteuerung [...] in Kombination mit systemischer Chemotherapie“ benannt (Abschnitt II.2.2). Die ³²P-markierten Mikropartikel bilden gemäß Angaben im Übermittlungsformular und in der Gebrauchsanweisung des gegenständlichen Medizinprodukts [5] „ein dauerhaftes Implantat“ (Abschnitt II.3.1). Bei der gegenständlichen Methode werde „die Strahlungsquelle in Form von ³²P-markierten Mikropartikeln direkt in den Tumor eingebracht. Die maximale Reichweite der von den ³²P-markierten Mikropartikeln abgegebenen Strahlung im Gewebe beträgt 8,2 mm, die durchschnittliche Reichweite beträgt 2,76 mm“.

Bei der Intervention handelt es sich gemäß des Clinical Evaluation Report (CER) [6] sowie Angaben im Übermittlungsformular (Abschnitt IIIA.5.2) um eine Form von „Brachytherapie“. Im Zuge der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien der Literaturrecherche des Herstellers (Abschnitt IIIA.5.2) wird beschrieben, hinsichtlich welcher Eigenschaften sich die angefragte Methode von einer Brachytherapie mit ¹²⁵Iod-Seeds unterscheidet und, dass sich „somit andere Charakteristika bzgl. Wirkungen und Nebenwirkungen erwarten“ ließen.

Zur Beschreibung der Methode wird im Übermittlungsformular angegeben, dass abhängig vom Tumolvolumen im Vorfeld des Eingriffs die Dosis des Radiotherapeutikums bestimmt werde. Die Injektions-Implantation der ³²P-markierten Mikropartikel „erfolgt minimal invasiv als endoskopischer Eingriff durch eine natürliche Körperöffnung auf transgastralem Weg und kann in lokaler Anästhesie des Rachenraums ergänzt durch Sedierung des Patienten erfolgen“. Unter Ultraschallsteuerung werde der Tumor entweder transgastral oder duodenal punktiert und die Suspension von ³²P-markierten Mikropartikeln anschließend mittels einer Punktionsnadel in das Tumorgewebe appliziert (Abschnitt II.2.2). Sie stelle eine einmalige Intervention dar (Abschnitt II.4.2b). Die behandelten Patientinnen und Patienten sind „nach der Verabreichung mindestens 48 Stunden stationär in den Kontrollbereich einer Therapiestation, die auf die Notwendigkeiten des Strahlenschutzes (baulicher Strahlenschutz, Abwasserschutzanlage, eingewiesenes Personal etc.) ausgelegt ist, aufzunehmen“ (Abschnitt II.2.1a).

Darüber hinaus werde die Methode „ergänzend zur Standard-Erstlinien Chemotherapie angewandt, wobei die Applikation der ³²P-markierten Mikropartikel im Allgemeinen innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Chemotherapie erfolgt“ (Abschnitt II.2.1a). Gemäß Angaben im Abschnitt IIIA.1.5 und II.4.1a sowie in der Gebrauchsanweisung ist die angefragte Methode „[...] in Kombination mit Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert“ [5]. Abweichend

dazu wird die Intervention im Rahmen der Literaturrecherche im Übermittlungsformular breiter definiert „[...] in Kombinationen mit gemcitabinbasierter Chemotherapie oder FOLFIRINOX-Chemotherapie“ (Abschnitt IIIA.5.2). Auch bei der Zusammenfassenden Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode im Übermittlungsformular werden Aussagen getroffen zur „[...] Kombination mit Gemcitabin-basierter Chemotherapie oder FOLFIRINOX“ (Abschnitt IIIA.5.8).

Im Abschnitt IIIA.4.1 wird eine Weiterentwicklung des gegenständlichen Medizinprodukts durch vorherige Hersteller vor der CE-Zertifizierung beschrieben, allerdings bezögen die in den Studien gewonnenen Erkenntnisse „sich sämtlich auf das gegenständliche Medizinprodukt bei bestimmungsgemäßer Verwendung, wie vom Hersteller vorgesehen und sind repräsentativ für die vorgesehene Patientenpopulation und das klinische Krankheitsbild“.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Für die Vergleichsintervention beziehungsweise bisherige Versorgung wird im Übermittlungsformular an verschiedenen Stellen auf verschiedene Leitlinien Bezug genommen. An der einschlägigen Stelle im Abschnitt II.4.2 wird einleitend eine Leitlinie aus Deutschland von 2018 [7] dahin gehend zitiert, dass es „keinen Konsens über die optimale Behandlung von Patienten, die an einem nicht resektablen, nicht-metastasierten, lokal fortgeschrittenen Pankreastumor (locally advanced pancreatic cancer; LAPC) leiden“, gebe. „Grundsätzlich sollte die Resektabilität des Tumors als wichtiges Behandlungsziel angestrebt werden“. Patientinnen und Patienten mit „ausreichend gutem Allgemeinzustand“ sollten daher „zunächst einer medikamentösen Tumorthherapie zugeführt“ werden, wobei FOLFIRINOX (eine Kombination von Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin) oder die albumingebundene Nanopartikel-Formulierung von nab-Paclitaxel/Gemcitabin die „höchsten Remissionsraten“ erzielten. Weitere internationale Leitlinien böten keine klareren Empfehlungen.

In Bezug auf die derzeit zur Verfügung stehenden Therapien im Abschnitt II.1.3 wird hingegen auf eine aktuelle Konsultationsfassung einer S3-Leitlinie aus Deutschland von 2021 verwiesen [8]. Darin werde bei der vorliegenden Indikation „eine Kombinationschemotherapie nach folgenden Protokollen [...]: FOLFIRINOX oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel“ empfohlen. Bei solchen Patientinnen und Patienten „mit einem Performancestatus bis 2 nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)“ bei denen im Verlauf der Induktionstherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist, könne „zur Verbesserung der lokalen Kontrolle eine Radio- (Evidenzlevel 3) bzw. Radiochemotherapie (Evidenzlevel 2) angeboten werden“ (Abschnitt II.1.3). Eine vergleichbare Aussage zur Radiotherapie wird auch im Abschnitt II.4.2 aus der erstgenannten Leitlinie zitiert.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Als Vorteile der Methode im Vergleich „zur «State-of-the-Art» Chemotherapie allein und Induktions-Chemotherapie gefolgt von Konsolidierungs-Chemoradio-Therapien“ wird im Übermittlungsformular basierend auf der PanCo-Studie ein „verlängertes Gesamtüberleben“ herausgestellt (Abschnitt IIIA.4.2). Zudem „hofft man, das Gesamtüberleben zum einen

dadurch zu verbessern, dass die chirurgische Resektabilität dank der Verkleinerung des Tumors möglich wird [...]“ und zum anderen dadurch, „dass eine lokale Tumorkontrolle infolge eines Stillstands des Tumorstadiums oder eine Verkleinerung bzw. eine komplette Destruktion des Tumors erreicht wird“ (Abschnitt II.5). Es gebe Hinweise auf „eine ermutigende Rate an Tumor-Schrumpfung (Downstaging) zur chirurgischen Resektion mit kurativer Absicht in einer Kohorte von Studienteilnehmern mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und einer ansonsten sehr schlechten Prognose“ (Abschnitt IIIA.4.2).

Darüber hinaus verspreche man sich patientenrelevante Vorteile bezüglich der „Schmerzkontrolle“, „einer weniger ausgeprägten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der begleitenden kontinuierlichen Chemotherapie“, sowie „nicht relevant erhöhter Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen und damit akzeptabler Verträglichkeit unter der Therapie“ (Abschnitt II.5).

Im Vergleich zu einer externen Bestrahlung werde mit der angefragten Methode „das Risiko der Schädigung von umliegendem Gewebe minimiert“. Bei der externen Bestrahlung komme es insbesondere zu Rötungen und Schädigungen der Haut, deren Heilung im Laufe der Therapie durch die begleitende Chemotherapie erschwert werde. Darüber hinaus stelle die angefragte Methode eine einmalige Intervention dar, wohingegen für eine externe Bestrahlung „je nach Bestrahlungstechnologie zwischen 12 und > 25 Fraktionen notwendig sind [...]“ (Abschnitt II.4.2b).

Unter der Unterschrift „Risiko – Nutzen Schlussfolgerung“ wird dargelegt, dass die angefragte Methode „ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil“ habe und davon auszugehen sei, „dass der signifikante klinische Nutzen dieser Behandlung bei geeigneten Patienten mit nicht-resezierbarem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom die identifizierten Risiken bei Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom überwiegt“ (Abschnitt IIIA.4.2).

In den Tabellen zu bisherigen Ergebnissen der Studien in Abschnitt IIIA.5.6.4 werden darüber hinaus folgende Endpunkte, teils mit unterschiedlichen Operationalisierungen genannt: „Tumor-Resektion mit kurativer Intention“ und „davon mit R0-Randstatus“, „Progressions-freies Überleben“, „beste Tumor-Antwort nach RECIST“, „metabolische Tumorantwort“, „CA 19-9 Antwort“, „Regression des Tumolvolumens“ und „Tumolvolumenantwort (CT Scan)“, „Unerwünschte Ereignisse (UEs) oder Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE)“.

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Die Angaben im Übermittlungsformular zum Anwendungsgebiet sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Inkonsistenzen oder abweichende Angaben innerhalb des Übermittlungsformulars oder zu anderen Dokumenten werden nachfolgend dargestellt.

Für die vorliegende Bewertung wird die Indikation wie folgt gefasst:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (< 7 cm Durchmesser und < 110 cm³ Volumen), die eine leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie erhalten.

Die Angaben zu den Eckpunkten einer möglichen Erprobungsstudie sind im Hinblick auf das erstgenannte Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit nicht metastasierten lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen nachvollziehbar. Die darunter gefasste grenzwertig (borderline-)resektable Patientengruppe stellt eine Teilmenge der lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinome dar [7]. Zwar entsprechen die aktuellsten Empfehlungen zur Behandlung dieser Population (hinsichtlich einer leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie) denen für die irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinome [8]. Jedoch finden sich im Übermittlungsformular, dem CE-Zertifikat und in der Gebrauchsanweisung des gegenständlichen Medizinprodukts explizit jeweils nur Angaben zur Anwendung beim inoperablen bzw. irresektablen Pankreaskarzinom; die grenzwertig resektable Patientenpopulation wird hier nicht erwähnt. Es ist deshalb davon auszugehen, dass diese Patientenpopulation nicht vom zertifizierten Anwendungsgebiet umfasst ist und deshalb für die Bewertung auch nicht weiter zu berücksichtigen ist. Das im Kontext der Erprobungsstudie vorgesehene Patientenkollektiv mit metastasiertem Pankreaskarzinom weicht grundlegend von den übrigen Angaben im Übermittlungsformular und der Gebrauchsanweisung ab und entspricht somit nicht der bewertungsrelevanten Population des vorliegenden Berichts.

Eine weitere Inkonsistenz besteht hinsichtlich den Angaben dazu, welche Chemotherapie-Regime in Kombination mit der angefragten Methode infrage kommen. Dies wirkt sich indirekt auf die Zielpopulation aus. Aus verschiedenen Stellen im Übermittlungsformular, im CE-Zertifikat und in der Gebrauchsanweisung deutlich wird, dass die angefragte Methode ergänzend zur systemischen Standard-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis indiziert sei. Es wird davon ausgegangen, dass unter Gemcitabin-Basis sowohl eine Mono- als auch Kombinationschemotherapie zu verstehen ist. An anderen Stellen im Übermittlungsformular wird die Kombination mit FOLFIRINOX beschrieben. In den vorgelegten Studien wurden teilweise die Kombinationschemotherapien FOLFIRINOX oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel und teilweise eine Gemcitabin-Monotherapie verabreicht. Die Patientenpopulationen, für die aktuell eine Gemcitabin-Monotherapie oder eine Kombinationschemotherapie (Gemcitabin plus nab-Paclitaxel oder FOLFIRINOX) empfohlen wird, unterscheiden sich in Bezug auf beispielsweise den körperlichen Funktionsstatus [8]. Entsprechend der im Übermittlungsformular zitierten Stellen „sollte“ gemäß der aktuellen S3-Leitlinie (Konsultationsfassung) für ein initial als borderline-resektabel oder lokal fortgeschritten eingeschätztes Pankreaskarzinom eine Kombinationschemotherapie erfolgen und zwar „können“ folgende 2 Chemotherapieprotokolle eingesetzt werden: a) FOLFIRINOX b) Gemcitabin plus nab-Paclitaxel [8]. Allerdings stellt eine Behandlung mit diesen Kombinationschemotherapien einen Off-Label-Use dar (z. B. [9]). In der vorliegenden Bewertung wird in Bezug auf die Chemotherapie-Regime keine Einschränkung allein aufgrund des Off-Label-Use getroffen, sondern primär die Empfehlungen von evidenzbasierten

Leitlinien (und der entsprechenden klinischen Praxis) als maßgeblich angesehen. Für die vorliegende Population von lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Pankreas ist laut Fachinformation einzig die Gemcitabin-Monotherapie indiziert (z. B. [10]).

Zu Kontraindikationen gab es keine direkten Hinweise im Übermittlungsformular. Angaben hierzu finden sich in der Gebrauchsanweisung des bewertungsgegenständlichen Medizinprodukts [5]. Unter der Überschrift „Vorsichtsmaßnahmen“ werden zudem bspw. das Vorhandensein mehrfacher Kollateralgefäße in der Umgebung oder Nähe des Zieltumors oder eine kürzlich aufgetretene Pankreatitis erwähnt. Auch wird dort beschrieben, dass eine zusätzliche Strahlentherapie im Anschluss an die Behandlung mit der angefragten Methode mangels Erfahrung „nicht empfohlen“ werde.

Intervention

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Intervention sind weitgehend klar und nachvollziehbar, mit Ausnahme der oben beschriebenen Inkonsistenz bezüglich der zur Kombination infrage kommenden Chemotherapie-Regime (siehe unter Indikation / Anwendungsgebiet).

Charakteristisch für die angefragte Methode ist die einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von radioaktiv markierten Mikropartikeln in das Pankreaskarzinom. Die Mikropartikel bestrahlen den Tumor lokal von innen und bilden ein dauerhaftes Implantat. Die Anwendung der Methode erfolgt in Kombination mit einer systemischen Erstlinien-Chemotherapie.

Den Angaben im Übermittlungsformular zur Weiterentwicklung des gegenständlichen Medizinprodukts wird dahin gehend gefolgt, dass sich keine wesentlichen Änderungen erkennen lassen. Es wird deshalb von einer hinreichenden Übertragbarkeit der vorgelegten Daten, die auf etwaigen Vorgängerversionen des Medizinprodukts basieren, auf die Intervention der vorliegenden Fragestellung ausgegangen.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Vergleichsintervention sind weitgehend nachvollziehbar.

Die Vergleichsintervention stellt die alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie (derzeit vorrangig Gemcitabin + nab-Paclitaxel oder FOLFIRINOX) sowie eine gegebenenfalls nachfolgende Radio- bzw. Radiochemotherapie dar.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Die im Übermittlungsformular dargestellten Endpunkte Gesamtüberleben, Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und „Nebenwirkungen“ im Sinne von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ([S]UEs) werden als patientenrelevante Endpunkte angesehen.

Bezüglich der genannten (S)UEs sind nicht nur solche, die durch die Behandlung hervorgerufen werden als patientenrelevant zu berücksichtigen, sondern alle (S)UEs unabhängig von der Ursache.

Der im Übermittlungsformular erwähnte Endpunkt R0-Resektion wird als patientenrelevant, die (sekundäre) chirurgische Resektabilität allgemein hingegen wird als plausibler Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben eingestuft (Erläuterungen hierzu in Abschnitt 4.2). Das (lokale) progressionsfreie Überleben, weitere genannte Endpunkte, die das Tumorsprechen beschreiben sowie CA19-09, werden ebenfalls als Surrogatendpunkte für das Gesamtüberleben eingestuft.

Darüber hinaus wird im Rahmen der Bewertung der Endpunkt Krankenhausverweildauer als patientenrelevant betrachtet.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienelektion (Abschnitt IIIA.5) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in der bibliografischen Datenbank Medline und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Es fehlt eine ausreichende Variation von Suchbegriffen. So verwendet der Hersteller z. B. den Suchbegriff „chemotherapeutic“, nicht aber den Begriff „chemotherapy“. Beispielsweise wird aus diesem Grund die eingeschlossene Publikation Naidu 2021 [11] zu einer im Studienpool aufgeführten Studie (Abschnitt IIIA.5.5) nicht über die Recherche in CENTRAL gefunden werden.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Suchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So wird keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation und Intervention in der Advanced Search [12] berücksichtigt.

- In ClinicalTrials.gov werden z. B. nicht alle relevanten Suchbegriffe, wie etwa "pancreatic adenocarcinoma", verwendet.
- Im ICTRP Search Portal wird die Suche mit den Suchbegriffen "locally advanced pancreas cancer", "locally advanced pancreatic neoplasm" und "locally advanced pancreatic cancer" im Condition-Feld stark eingeschränkt.
- Bei der Suche im Interventionsfeld im ICTRP Search Portal werden nicht alle relevanten Suchbegriffe, wie etwa "oncosil", verwendet.

Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle relevanten Studien gefunden werden. Beispielsweise werden die im Studienpool (Abschnitt IIIA.5.5) aufgeführten Studienregistereinträge nicht über die Suche im ICTRP Search Portal gefunden.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Bewertung wurden im Übermittlungsformular in Abschnitten IIIA.5.2 und 5.3 angegeben. Der Prozess der Auswahl der Studien der bibliografischen Recherche wurde in Abschnitt IIIA.5.2 mithilfe eines Flussdiagramms (PRISMA-Statement) dargelegt. Auch die vorgenommene Selektion der Studienregistersuche wurde in Abschnitt IIIA.5.3 dargestellt.

Darüber hinaus genügt die Darstellung der Suche in der Studienselektion nicht den Anforderungen, die in der Antragsvorlage beschrieben sind. Die Beschreibung der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung fehlt im dafür vorgesehenen Abschnitt IIIA.5.1, diese werden jedoch in den Abschnitten IIIA.5.2 und 5.3 bei der Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern dargestellt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Studienselektion ist teilweise nicht nachvollziehbar. Dies hat folgende Gründe:

- Die Studienselektion der Treffer aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov ist unklar, da offenbar mehrere Ausschlussgründe für einen Eintrag verwendet wurden. Es wurden 16 Treffer gefunden, von denen 4 eingeschlossen wurden. Jedoch werden insgesamt 21 Treffer mit Ausschlussgründen angegeben.
- Als Ausschlussgründe werden bei der bibliografischen Recherche u. a. Studienprotokolle und Studienregistereinträge genannt. Dies ist nicht sachgerecht, da auch solche Dokumente Informationen zu relevanten Studien enthalten können. Im Übermittlungsformular selbst wird 1 publiziertes Studienprotokoll (Bhutani 2020 [13]) im Studienpool (Abschnitt IIIA.5.5) aufgelistet.

Somit bleibt unklar, ob aus dem Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern die relevanten Dokumente vollständig selektiert wurden.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Recherche und die Studienselektion sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

- Die Suchen in CENTRAL und in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal sind nicht sensitiv genug.
- Die Studienselektion ist teilweise nicht nachvollziehbar.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA und aus dem Ergänzungsverfahren sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool und Studiencharakteristika

Im Übermittlungsformular werden in der Übersicht über den resultierenden Studienpool 6 Studien mit dazugehörigen Dokumenten aufgeführt (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2): OSPREY, PanCO, 4PanCO+8, OncoPAC-1, DB2-201 und DB2-202. Für 1 dieser Studien (OSPREY) liegen noch keine Ergebnisse vor (Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4) und für die Studie (OncoPAC-1) liegen bislang nur vorläufige Ergebnisse vor (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2). Laut Übermittlungsformular weisen diese 6 Studien eine „minimale qualitative Ergebnissicherheit“ auf (Abschnitt IIIA.5.8). Zur Studie PanCO wird in Abschnitt II.2.1a darüber hinaus erwähnt, dass sie „zum Zwecke der regulatorischen CE-Zulassung konzipiert wurde“. Die Studie OSPREY wird als „Prospektives Register, Beobachtungsstudie“ beschrieben, für die global der Einschluss von 500 Patientinnen und Patienten geplant sei

(Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4). Zu dieser Studie wird in Tabelle 4 des Übermittlungsformulars kommentiert, dass die Implementierung dieses Registers „eine Auflage der benannten Stelle im Zusammenhang mit der Erteilung des CE-Zulassung“ gewesen sei.

Zusätzlich wird in Abschnitt IIIA.5.7 (Tabelle 8) ein sogenannter „naiver indirekter Behandlungsvergleich“ dargestellt (Allerdice 2020), mit dem „die Ergebnisse der PanCO-Studie gegen die "State-of-the-Art"-Therapie“ auf Basis einer systematischen Literaturübersicht bewertet würden. Dieser Vergleich sei „als Studie von sehr geringer qualitativer Ergebnissicherheit einzustufen“ (Abschnitt IIIA.5.8). Die Charakteristika dieses Vergleichs werden in Abschnitt 2.5 dargestellt und kommentiert.

Des Weiteren wird in Abschnitt IIIA.4.1 eine geplante Studie „OncoPaC-2“ erwähnt. Diese sei „Platzhalter für eine globale, multizentrische, randomisierte Studie“, in der die angefragte Methode in Kombination mit systemischer Chemotherapie (FOLFIRINOX oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel) im Vergleich zu systemischer Chemotherapie allein, bei Patientinnen und Patienten mit irresektablem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinome untersucht werden solle. Aufgrund von „personellen und finanziellen Limitationen“ sei es „bislang nicht zu einem Studien-Protokoll und folgerichtig nicht zu einer Studien-Registrierung“ gekommen.

Im Zuge des IEV wurde 1 weiterer Studienregistereintrag einer laufenden Studie ohne Ergebnisse samt zusätzlicher Informationen eingereicht (NTEC-2021-0234; IEV zu Abschnitten IIIA.4.1 und 5.3).

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Bei den eingereichten Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, handelt es sich mit 1 Ausnahme (Allerdice 2020) jeweils um Fallserien zur angefragten Methode. Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur vorliegenden Intervention können nur dann einen höheren Nutzen der Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem höheren Nutzen entspricht [3,14]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt.

Der vorgelegte Vergleich von Allerdice 2020 konnte nicht für die Bewertung herangezogen werden. Die Gründe dafür und die Charakteristika des Vergleichs sind in Abschnitt 2.5 dargestellt. Die übrigen in Abschnitt IIIA genannten Studien werden im Folgenden kurz dargestellt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / eingeschränkt / nein)	Kommentar
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
1 retrospektiv vergleichende Studie (Evidenzstufe III)		
Allerdice 2020 [6,15]	nein	In den für den Vergleich herangezogen Studienarmen eingesetzten Chemotherapie-Regime unterscheiden sich von denen der PanCO-Studie und sind daher nicht vergleichbar. Die Charakteristika dieses Vergleichs werden in Abschnitt 2.5 dargestellt und kommentiert.
5 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
DB2-201 [16-18]	nein	Studienpopulation entspricht in der Mehrheit nicht der Zielpopulation der Bewertung (n = 11/17 Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium); es liegt keine separate Auswertung für die relevante Population vor
DB2-202 [19]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
OncoPaC-1 [13,20,21]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; zudem nur vorläufige Ergebnisse verfügbar; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
PanCO [6,15,22-35]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
4PanCO+8 [11]	eingeschränkt	Überschneidung der Patientenpopulation mit der Studie PanCo; eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen		
1 RCT (Evidenzstufe Ib)		
OncoPac-2 [6]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
2 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
NTEC-2021-0234 ^a [36]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
OSPREY [37,38]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
a. Studie im Rahmen des IEV übermittelt		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung		

Studiencharakteristika

Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

In die Fallserie **DB2-201** [17] wurden 17 Patientinnen und Patienten mit irresektablem lokal fortgeschrittenem (n = 6) oder metastasiertem (n = 11) Pankreaskarzinom und einem körperlichen Funktionsstatus nach ECOG von 0 bis 2 eingeschlossen, von denen 6 die Studie

wie geplant abschlossen. Die angefragte Methode wurde zusätzlich zur einer Gemcitabin-Monotherapie angewendet. Die Beobachtungsdauer betrug 24 Wochen. Abweichend vom aktuell üblichen Vorgehen – Anwendung der angefragten Methode etwa 4 Wochen nach Beginn der Chemotherapie – konnte in dieser Studie die Chemotherapie in einem Zeitraum von 2 Wochen vor bis 3 Tage nach der Implantation beginnen. Durchgeführt wurde die Studie zwischen 2006 und 2008 in 3 Studienzentren in Großbritannien und Singapur. Erhobene patientenrelevante Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, Schmerz und (S)UEs. Es handelt sich laut Angaben im Studienbericht um die 2. klinische Studie am Menschen, in der die angefragte Methode untersucht wird. Diese Studie entspricht nicht der vorliegenden Fragestellung, da überwiegend Patientinnen und Patienten mit metastasierten Pankreaskarzinom eingeschlossen wurden (und die Ergebnisse auch nicht getrennt für die unterschiedlichen Populationen dargestellt sind).

In der Fallserie **DB2-202** [19] wurden 6 Patientinnen und Patienten mit irresektablem lokal fortgeschrittenem (n = 4) oder metastasiertem (n = 2) Pankreaskarzinom und einem körperlichen Funktionsstatus nach ECOG von 0 bis 2 eingeschlossen. 3 der 6 Personen brachen die Studie vorzeitig ab. Die angefragte Methode wurde zusätzlich zur einer Gemcitabin-Monotherapie angewendet. Die Beobachtungsdauer betrug 24 Wochen. Abweichend vom aktuell üblichen Vorgehen – Anwendung der angefragten Methode etwa 4 Wochen nach Beginn der Chemotherapie – wurde in dieser Studie die Chemotherapie in einem Zeitraum von 2 Wochen vor bis 3 Tage nach der Implantation begonnen. Durchgeführt wurde die Studie zwischen 2008 und 2009 in 2 Studienzentren in Großbritannien. Erhobene patientenrelevante Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, Schmerz und (S)UEs.

In der Fallserie **OncoPac-1** [20] wurden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem irresektablen Pankreastumor oder einem zwar technisch resektablen Pankreaskarzinom aber mit anderen Kontraindikationen für eine chirurgische Resektion eingeschlossen. Die angefragte Methode wurde zusätzlich zur Chemotherapie mit einer Gemcitabin-Monotherapie oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel untersucht. Bisher liegt eine Zwischenauswertung von 9 Patientinnen und Patienten vor [20]. Laut Studienregistereintrag ist die Studie abgeschlossen und wurde zwischen 2017 und 2020 an 4 Zentren in den USA durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Tumordurchmesser von 2 bis 6 cm und ECOG Performance Status 0 bis 1. Fernmetastasen und mehr als 1 Tumorherd waren Ausschlussgründe. Erhobene patientenrelevante Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, Schmerz und TEAEs [21].

In der Fallserie **PanCO** [6,22,35] wurden insgesamt 50 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem irresektablen Pankreaskarzinom oder einem zwar technisch resektablen Pankreaskarzinom, aber anderen Kontraindikationen für eine chirurgische Resektion, eingeschlossen. Eine Behandlung mit der angefragten Methode erhielten 42 Patientinnen und Patienten, von denen 8 eine Kombinationschemotherapie mit FOLFIRINOX und 34 mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel erhielten. Durchgeführt wurde die Studie laut CER [6] zwischen 2017 und 2020 an 10 Zentren in Australien, Belgien und Großbritannien.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Tumordurchmesser von 2 bis 6 cm und ECOG Performance Status 0 bis 1. Fernmetastasen und mehr als 1 Tumorherd waren Ausschlussgründe. Der Median der Tumordurchmesser betrug 4,5 cm. Der Beobachtungszeitraum (median) betrug 31,6 Monate (95 %-KI: [26,5; 35,1]). Erhobene patientenrelevante Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, Schmerz und TEAEs.

Die 1-armige monozentrische Pilot-Studie **4PanCO+8** [11] stellt laut Aussage der Autorinnen und Autoren eine Erweiterung der Studie PanCO dar. Es wurden hier zusätzlich zu 4 Patientinnen und Patienten eines Studienzentrums der PanCO-Studie 8 weitere Patientinnen und Patienten mit entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien unter Einsatz der angefragten Methode untersucht. Durchgeführt wurde die Studie zwischen 2017 und 2019 in Australien.

Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

In der Fallserie **NTEC-2021-0234** [36] sollen geplant 20 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem irresektablen Pankreaskarzinomen oder einem zwar technisch resektablen Pankreaskarzinom aber anderen Kontraindikationen für eine chirurgische Resektion eingeschlossen werden. Eine Behandlung mit der angefragten Methode soll in Kombination mit der Kombinationschemotherapie Gemcitabin plus nab-Paclitaxel erfolgen. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten, die einen guten körperlichen Funktionsstatus nach ECOG (0-1) aufweisen. Die Studie soll von 2021 bis 2024 in einem Studienzentrum in Hong Kong durchgeführt werden. Die zu erhebenden patientenrelevanten Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben und (S)UEs.

Zur Studie **OncoPac-2** [2,6] liegen Informationen aus dem Übermittlungsformular und aus dem CER vor. In beiden Dokumenten wird die geplante Studie als RCT beschrieben, jedoch weichen die Angaben hinsichtlich der geplanten Chemotherapie-Regime ab. So soll laut Übermittlungsformular die angefragte Methode in Kombination mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel untersucht werden. Laut Angaben im CER dagegen soll eine Gemcitabin-Monotherapie oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel eingesetzt werden (keine Angabe zur Vergleichsgruppe). Gemäß CER sollen 300 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Der geplante primäre Endpunkt ist das lokale, progressionsfreie Überleben („LPFS“). Im CER wird auf ein zusätzliches Dokument mit Details zu dieser Studie verwiesen, das für die vorliegende Bewertung jedoch nicht vorliegt, sodass keine weiteren Aussagen zu dieser Studie getroffen werden können.

Die Studie **OSPREY** („OncoSil Pancreatic cancer post-marketing clinical REgistry“) ist ein geplantes Register, in das Patientinnen und Patienten im Rahmen der zertifizierten Indikation („within the approved indication of“) mit irresektablen lokal fortgeschrittenem Pankreastumor aufgenommen werden sollen, die mit der angefragten Methode in Kombination mit einer gemcitabinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Laut Studienprotokoll [37] ist über 5 Jahre der Einschluss von 500 Patientinnen und Patienten in 10 bis 20 Zentren in 10 Ländern geplant. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten sollen über einen Zeitraum von bis zu 3

Jahren beobachtet werden. Die zu erhebenden patientenrelevanten Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben, Schmerz, und (S)UEs.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

In den Unterlagen wurden Ergebnisse für folgende Endpunkte, teilweise mit unterschiedlichen Operationalisierungen, berichtet (Abschnitt IIIA.5.6.4):

- Gesamtüberleben
- Schmerz
- UEs/ Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE)
- (sekundäre) Resektabilität
- Tumoransprechen
- (lokales) progressionsfreies Überleben

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der angefragten Methode ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen beziehungsweise diese nicht herangezogen werden konnten (siehe dazu Abschnitt 2.5). Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien DB2-202, OncoPaC-1, PanCO, 4PanCO+8 ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen.

Wie im Übermittlungsformular dargelegt (Abschnitt II2.1.a), haben die Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit einer endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln einen zusätzlichen Aufwand im Vergleich zu beispielsweise einer alleinigen Chemotherapie dadurch, dass sie aufgrund der Notwendigkeiten des Strahlenschutzes einen mindestens 48-stündigen Krankenaufenthalt einhalten müssen. Ob dieser therapieimmanente Nachteil einen möglichen Nutzen der Methode überwiegt, lässt sich auf Basis der vorgelegten (nicht vergleichenden) Daten jedoch nicht beurteilen.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur, in Abschnitt IIIA 5.7, sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

In Ermangelung einer „randomisierten, kontrollierten Head-to-Head-Studie“ zum Vergleich der angefragten Methode mit einer Standardtherapie, sei laut Übermittlungsformular ein „naiver indirekter Behandlungsvergleich“ herangezogen worden um die Ergebnisse der PanCO-Studie gegen die „State-of-the-Art“-Therapie („SOTA“) zu bewerten (Allerdice 2020). Die

Vergleichsdaten seien aus einer systematischen Literaturübersicht aus prospektiven klinischen Phase-II- und -III-Studien gewonnen worden zu „zwei Kategorien“: „Alleinige Chemotherapie (CT-only)“ und „Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie (ICT+CCRT)“.

Es werden Ergebnisse u. a. zum Endpunkt Gesamtüberleben und der „Rate an chirurgischen Resektionen“ dargestellt. Die Autoren schlussfolgerten den Angaben im Übermittlungsformular zufolge, dass der „naive indirekte Behandlungsvergleich mit der Standard of care-Therapie“ darauf hindeute, dass die „³²P-markierten Mikropartikel in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie signifikante und klinisch relevante Vorteile für Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und somit eine wertvolle Behandlungsoption in einem Bereich mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf bieten können“.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Im Übermittlungsformular wird bei der Studiencharakterisierung und bei der Beschreibung der Ergebnisse dieses nicht adjustierten historischen Vergleichs ausschließlich auf die Poster-Präsentation Allerdice 2020 [15] verwiesen. Allerdings finden sich im vorgelegten CER [6] aktuellere und detaillierte Angaben, sodass die Bewertung primär auf Grundlage dieses Dokuments erfolgte. Beispielsweise wurde laut Angaben im CER die in Allerdice 2020 beschriebene systematische Literaturrecherche aktualisiert und erweitert. Insgesamt wurden in den Recherchen im CER berichteten Recherchen 51 Studien mit 62 als relevant eingestuften Studienarmen und 4741 Patientinnen und Patienten, davon 2740 mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, eingeschlossen.

Die von den Autorinnen und Autoren für den Vergleich als relevant bewerteten Studien(arme) unterscheiden sich wesentlich von der PanCo-Studie, da mit wenigen Ausnahmen andere Chemotherapieprotokolle eingesetzt wurden als Gemcitabin + nab-Paclitaxel oder FOLFIRINOX, beispielsweise eine Gemcitabin-Monotherapie, eine Kombination aus Gemcitabin und S-1 oder 5FU mit unterschiedlichen anderen Kombinationstherapien. So sind beispielsweise von den 34 eingeschlossenen Studienarmen zur Vergleichsgruppe mit alleiniger Chemotherapie, die Ergebnisse zum Gesamtüberleben berichten, nur 3 Studien(arme) grundsätzlich für einen solchen Vergleich geeignet. Die postulierten Effekte der angefragten Methode basierend auf dem Vergleich der PanCo-Studie mit der gepoolten Schätzung aller Studienarme lassen sich nicht auf den relevanten Vergleich übertragen.

Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse dieses nicht adjustierten historischen Vergleichs nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen und auch nicht weiter dargestellt.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Hinblick auf den aktuellen Kenntnisstand zum „Patientennutzen der Methode“ werden in Abschnitt IIIA.5.8 die Ergebnisse der in der PanCO-Studie erhobenen Endpunkte lokale

Krankheitskontrolle, Gesamtüberleben und Resektabilität nochmals aufgelistet und mithilfe des „naiven indirekten Vergleich“ (Allerdice 2020) in ein Verhältnis gesetzt. Demnach zeigten sich „signifikante“ Vorteile der angefragten Methode im Vergleich zu „Standard-Chemotherapien oder Induktionschemotherapie gefolgt von einer Chemoradiotherapie“.

Darüber hinaus wird für die endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren „in Kombination mit gemcitabinbasierter Chemotherapie oder FOLFIRINOX“ aufgeführt, dass eine „hohe Zahl von mit der Behandlung verbundenen unerwünschten Ereignissen (UEs) berichtet“ werde. Es hätte sich jedoch gezeigt, dass „die weit überwiegende Mehrzahl der UEs auf die Chemotherapie zurückgeführt wurden“. Mit Verweis auf die Studie PanCO entspreche das Sicherheitsprofil der Methode „weitgehend, dem das bei einer Population zu erwarten ist, die eine Standard-Chemotherapie erhält“ und es gebe „keine Hinweise auf signifikantes zusätzliches Risiko (einschließlich des Risikos einer strahlenbedingten Toxizität) wenn ³²P-markierte Mikropartikel in Kombination mit im Allgemeinen verwendeten systemischen Chemotherapieschemata verwendet wurden“ (Abschnitt IIIA.5.8). An anderer Stelle wird zudem dargelegt, dass „jegliche zusätzlichen Risiken“ im Zusammenhang mit der angefragten Methode im Vergleich zu denen, die bei alleiniger Chemotherapie zu erwarten seien „begrenzt und akzeptabel angesichts einer Population mit wenigen Behandlungsoptionen und einer sehr schlechten Prognose“ seien“ (Abschnitt III.4.2). Als schwere unerwünschte Ereignisse, die „die möglicherweise oder wahrscheinlich mit den ³²P-markierten Mikropartikeln oder dem Implantationsverfahren zusammenzuhängen schienen“ wurden auf Basis der vorgelegten Studien z. B. „abdomineller Schmerz und neutropenische Sepsis“ aufgeführt (Abschnitt IIIA.4.2).

In Abschnitt IIIA.3 wird angegeben, dass nach dem Inverkehrbringen des Medizinprodukts keine vom Hersteller zu meldende Vorkommnisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind. Es wird auf 2 Periodic Safety Update Reports (PSUR) [39,40] verwiesen, in denen ebenfalls keine Ergebnisse berichtet werden.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren wurden insgesamt 9 Studien vorgelegt. Zu 3 vorgelegten Studien, darunter 1 geplante RCT (OncoPac-2), 1 geplantes Register (OSPREY) und 1 laufende Fallserie (NTEC-2021-0234), liegen bisher noch keine Ergebnisse vor. Bei den 6 Studien mit Ergebnissen handelt es sich um 1 nicht adjustierten historischen Vergleich (Allerdice 2020) und 5 Fallserien (DB2-201, DB2-202, OncoPaC-1, PanCO, 4PanCO+8), wovon für 1 Fallserie (OncoPac-1) bislang nur vorläufige Ergebnisse vorliegen.

Der nicht adjustierte historische Vergleich (Allerdice 2020) konnte für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden, da sich die für den Vergleich herangezogenen Studien(arme) hinsichtlich der eingesetzten Chemotherapie-Regime wesentlichen von denen der Studie PanCO unterscheiden. Wenn keine vergleichbare Sockeltherapie vorliegt, können

potenzielle Vor- oder Nachteile der zusätzlichen Behandlung mit der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln nicht bewertet werden, da etwaige Effekte nicht allein auf die zusätzliche Behandlung zurückgeführt werden können. Potenzielle Effekte könnten sich stattdessen auch allein durch die unterschiedlichen Chemotherapien in den Vergleichsgruppen erklären lassen.

1 Fallserie (DB2-201) wurde nicht herangezogen, weil die Patientenpopulation in der Mehrheit nicht der Zielpopulation der Bewertung entsprach, da auch Patientinnen und Patienten mit bereits metastasierten Pankreaskarzinomen eingeschlossen wurden. Zugleich wurden keine separaten Ergebnisse ausschließlich für die lokal fortgeschrittene Patientenpopulation berichtet. Ungeachtet dessen hätten diese Daten, wie im Folgenden beschrieben, auch aufgrund des Studiendesigns nicht weiter zur Bewertung der Methode beitragen können.

Für die Bewertung wurden 4 Studien eingeschränkt herangezogen, bei denen es sich jeweils um Fallserien (DB2-202, OncoPaC-1, PanCO, 4PanCO+8) handelt. Wie bereits in 2.3.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur vorliegenden Intervention nur dann einen höheren Nutzen der Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem höheren Nutzen entspricht [3,14]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Aus den übermittelten Daten ließen sich daher keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der Methode Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren ableiten, da keine verwertbaren vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der 4 Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren schließen.

Zwar ist, wie im Übermittlungsformular dargelegt, nach der Behandlung mit der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln ein mindestens 48-stündiger Krankenaufenthalt für die Patientinnen und Patienten erforderlich, der beispielsweise bei alleiniger Chemotherapie nicht anfällt. Ob dieser therapieimmanente Nachteil einen möglichen Nutzen der Methode überwiegt, lässt sich auf Basis der vorgelegten (nicht vergleichenden) Daten jedoch nicht beurteilen.

Damit können in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V die eingereichten Fallserien weder den Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen lassen.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode Endoskopische Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren (in Kombination mit einer Erstlinien-Chemotherapie).

Zur Bewertung der Methode lagen insgesamt 6 Studien mit Ergebnissen vor, von denen 4 Fallserien für die Bewertung eingeschränkt herangezogen werden konnten.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren im Vergleich zur alleinigen Chemo- oder (Chemo-)Radiotherapie ableiten, da keine verwertbaren vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-markierten Mikropartikeln bei Patientinnen und Patienten mit irresektablen, lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Im Rahmen des IEV wurde dem G-BA ein Dokument mit Informationen zu Eckpunkten einer möglichen Erprobungsstudie zur Verfügung gestellt.

Darin werden 2 unterschiedliche mögliche Erprobungsstudien vorgeschlagen: in einer der beiden Studien soll die Intervention bei „Nichtmetastasierten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (borderline oder nicht operabel)“ untersucht werden („Kollektiv A“) in der zweiten Studie bei „metastasierten Patienten mit Pankreaskarzinom“ („Kollektiv B“).

Entsprechend der in Abschnitt 2.1 dargelegten Informationen und Gründe handelt es sich bei der zu bewertenden Indikation um Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Die Studie zum Kollektiv A entspricht weitgehend diesem Anwendungsgebiet und wird daher im Folgenden skizziert und kommentiert. Das im Kollektiv B vorgeschlagene Anwendungsgebiet metastasierter Pankreaskarzinome weicht hingegen davon ab und ist u. a. nicht von der Gebrauchsanweisung des der angefragten Methode zugrunde liegenden Medizinprodukts abgedeckt. Aus diesen Gründen wird das vorgeschlagene „Kollektiv B“ im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Die im IEV vorgelegten Angaben zu Eckpunkten einer möglichen Erprobungsstudie für das „Kollektiv A“ sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Fragestellung

Im vorgelegten Dokument wird angegeben, dass eine „Verbesserung der Rate der Patienten für die sekundäre Operabilität durch den Einsatz von endoskopischer Injektionsimplantation von ³²P-Mikropartikeln in Kombination mit Chemotherapie konform Onkopedia-Leitlinie“ untersucht werden solle.

Studienpopulation

Laut vorgelegtem Dokument handle es sich bei der Studienpopulation um „Nichtmetastasierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (borderline oder nicht operabel)“. Eine histologische Sicherung der Diagnose sei erforderlich. „Direkt operable Patienten“ seien auszuschließen.

Intervention und Vergleichsintervention

Laut vorgelegtem Dokument handle es sich bei der Intervention um die „endoskopische Injektionsimplantation von ³²P-Mikropartikeln“. Es wird hierzu ergänzt, dass diese „in Kombination mit Chemotherapie konform Onkopedia-Leitlinie“ erfolgen solle.

Als Vergleichsintervention wird ein „Non-Interventionsarm“ vorgeschlagen, wobei hier die Standardbehandlung inklusive Chemotherapie „gemäß Onkopedia-Leitlinie“ fortgeführt werden soll. In beiden Interventionsgruppen soll durch „Re-Staging nach 2 Monaten“ eine sekundäre Operabilität geprüft werden, sodass sich Tumorresektion und adjuvante Therapie anschließen können.

Endpunkte

Laut vorgelegtem Dokument solle als primärer Endpunkt die „Rate sekundärer Operabilität“ untersucht werden; hier werde eine Steigerung um 20 % erwartet.

Als sekundäre Endpunkte werden im vorgelegten Dokument genannt:

- Rate der R0-Resektionen
- Gesamtüberleben (und 2-Jahres-Überleben)
- progressionsfreies Überleben
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bezüglich der „Erhebungsinstrumente und Methoden“ wird auf die AIO-NEOLAP-Studie [41] und die HOLIPANC-Studie [42] verwiesen.

Studientyp

Aus den Angaben ergibt sich, dass eine RCT vorgeschlagen wird.

Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Hinsichtlich Studienqualität und Studiendurchführung weist das aK auf frühere, in Deutschland multizentrisch durchgeführte RCTs hin, an denen es beteiligt war. Auch gebe es internationale Kooperationen.

Fallzahlabeschätzung und Studiendauer

Im vorgelegten Dokument wird (ohne nähere statistische Herleitung) eine Fallzahl von 200 genannt. Hierbei seien 20 teilnehmende onkologische Zentren mit jeweils 10 Patientinnen und Patienten zugrunde zu legen.

Als Studiendauer wird ein Zeitraum von 4 bis 5 Jahren geschätzt, woran Rekrutierung (18 Monate) und Nachbeobachtung (2 bis 3 Jahre) den größten Anteil hätten.

Studienkosten

Als mögliche Gesamtkosten für diese Studie werden „Euro 1.500.000 bis 2.000.000“ genannt.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die im Rahmen des IEV vorgeschlagene Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Dem Vorschlag zum Studientyp wird gefolgt: Es sollte eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden, wobei die Endpunkterhebung verblindet sein sollte. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob auch die Evaluation der Resektabilität verblindet erfolgen kann. Bei der Randomisierung sollte ferner eine Stratifizierung nach TNM-Stadium geprüft werden.

Zielpopulation

In die Studie sollten – wie bereits im vorgelegten Dokument vorgeschlagen – Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eingeschlossen werden, deren Tumor irresektabel ist und die eine leitliniengerechte Chemotherapie erhalten. Es ist zu prüfen, ob die Patientenpopulation mit grenzwertig-resektablen Tumoren ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden kann, auch wenn sie nicht explizit durch das CE-Zertifikat und von der Gebrauchsanweisung des gegenständlichen Medizinprodukts abgedeckt ist. Weiterhin ist darauf zu achten, dass die Evaluation der Irresektabilität des Tumors auf Basis der entsprechenden Leitlinienempfehlungen [8] erfolgt, das heißt neben der rein anatomischen Definition der Resektabilität sollten auch tumorbiologische Faktoren und konditionale Voraussetzungen wie beispielsweise der ECOG Performance Status der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden.

Auszuschließen sind Patientinnen und Patienten, bei denen der Tumor primär resektabel ist oder bereits metastasiert ist sowie Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine (externe) Radiotherapie erhalten. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

Prüfintervention

Den Angaben aus dem vorgelegten Dokument zu Prüf- und Vergleichsintervention wird hinsichtlich der folgenden Angaben gefolgt: In der Interventionsgruppe sollte eine einmalige, endoskopisch-intratumorale Injektions-Implantation von radioaktiv markierten Mikropartikeln erfolgen. Bei dieser Intervention handelt es sich um eine zusätzliche Therapie zu einer leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie. Hierbei sind die Vorgaben der CE-Kennzeichnung und der Gebrauchsanweisung des zum Einsatz kommenden Medizinprodukts zu berücksichtigen.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

In der Vergleichsgruppe sollten die Patientinnen und Patienten eine alleinige leitliniengerechte Erstlinien-Chemotherapie ggf. gefolgt von einer (Chemo-)Radiotherapie erhalten.

Sonstige Vergleichbarkeit der Studienarme

Es ist darauf zu achten, dass beide Studienarme – abgesehen von der konkreten Intervention – vergleichbar bleiben. Das gilt insbesondere für den Einsatz der Chemotherapie-Regime: die Patientinnen und Patienten erhalten Chemotherapie sowohl in der neoadjuvanten Phase bis zur

Evaluation der Resektabilität bzw. bis zur Resektion als auch in der späteren adjuvanten bzw. palliativen Phase. Die Art und Anzahl relevanter therapeutischer Interventionen, insbesondere Chemotherapeutika, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel, sind zu dokumentieren. Es ist zu prüfen, ob eine Effektmodifikation durch relevante therapeutische Interventionen vorliegt.

Studienplanung

Dem im vorgelegten Dokument skizzierten Studienziel der Verbesserung der Resektabilität durch die angefragte Methode wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt: Der Fokus im vorgelegten Dokument liegt auf der sekundären Resektabilität als primärem Endpunkt; dieser Endpunkt wird als nicht patientenrelevant betrachtet sondern als plausibles Surrogat für das Gesamtüberleben; dieser Endpunkt basiert auf der subjektiven Einschätzung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte und liefert keine Aussagen zum Gelingen der Resektion. Ebenso wenig stehen Daten zur Validierung der Resektabilität als Surrogat für das Gesamtüberleben zur Verfügung, sodass sich aus den Ergebnissen keine Aussage über einen Effekt bezüglich des Gesamtüberlebens ableiten ließe.

Die R0-Resektion jedoch stellt im Unterschied zum alleinigen Erreichen der Resektabilität grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar: in Anbetracht der Tatsache, dass die angefragte Methode erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung indiziert ist, eröffnet eine R0-Resektion, die infolge eines Ansprechens auf die Behandlung mit der angefragten Methode möglich werden könnte, eine gewisse Chance auf eine kurative Behandlung. Inwieweit diese Chance auf Kuration tatsächlich auch realisiert wird, können Ereignisse wie das Auftreten eines Rezidivs im Anschluss an die erfolgreiche R0-Resektion oder Tod zeigen.

Vor diesem Hintergrund wird für das Studienziel vorgeschlagen zu untersuchen, ob die angefragte Methode zusätzlich zur Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie oder (Chemo-)Radiotherapie hinsichtlich einem Therapieversagen überlegen ist, also, ob es unter zusätzlicher Anwendung der Methode seltener bzw. erst später zu einem Therapieversagen gemäß der nachfolgenden Definition kommt.

Es wird vorgeschlagen, den primären Endpunkt Therapieversagen als kombinierten Endpunkt mit folgenden Teilendpunkten zu operationalisieren:

- Nichterreichen einer R0-Resektion (also keine Resektion im gesunden Bereich) möglich oder
- Auftreten eines Rezidivs nach zuvor erreichter R0-Resektion oder
- Tod.

Bei der Betrachtung des kombinierten Endpunkts müssen sämtliche Teilkomponenten auch separat berichtet werden.

Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen:

- 1) Endpunkte zur Morbidität (zum Beispiel Schmerzen)
- 2) gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
- 3) Krankenhausverweildauer
- 4) (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UEs)

Die Art und Anzahl **sämtlicher** therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Fallzahlabeschätzung und Studiendauer

Für die Schätzung der benötigten Fallzahl ist die Größe des angenommenen Effekts sowie die relevanten Ereignisraten für den kombinierten Endpunkt Therapieversagen in der Interventions- und Vergleichsgruppe maßgeblich. Diese wiederum hängen entscheidend von der Operationalisierung dieses Endpunkts ab. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabeschätzung sind daher nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen. Eine exakte Fallzahlkalkulation für die Erprobungsstudie muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Im Hinblick auf ein Therapieversagen wäre es erstrebenswert, dass dieses zu einem möglichst späten Zeitpunkt eintritt. Daher ist eine Analyse der Zeit bis zum Therapieversagen einer Auswertung zu einem festgelegten Zeitpunkt vorzuziehen. Für die Vergleichsgruppe mit einer alleinigen leitliniengerechten Erstlinien-Chemotherapie kann eine Rate von 88 % für ein Therapieversagen innerhalb von 12 Monaten angenommen werden. Da es sich bei der endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-Mikropartikeln um eine zusätzliche Maßnahme zur Chemotherapie handelt, sollte sich die Überlegenheit der Methode in einer entsprechend hohen Effektstärke zeigen. Unter der Annahme einer Reduktion der Rate des Therapieversagens auf 75 % ergäbe sich basierend auf den konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$, Power $(1-\beta) = 90 \%$) als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittelgroßen Studie (etwa 250 Patientinnen und Patienten). Diese Fallzahl läge somit etwas höher als die geplante Stichprobengröße der im vorgelegten Dokument vorgeschlagenen möglichen Erprobungsstudie. Eine Zwischenauswertung für den primären Endpunkt sollte in Erwägung gezogen werden.

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Für die Abschätzung der Studiendauer ist der Aufwand bei der Patientenrekrutierung entscheidend. Gemäß den Ausführungen im vorgelegten Dokument stehen derzeit in Deutschland 20 Zentren der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft zur Verfügung, die im Zeitrahmen einer Rekrutierungsdauer von 18 Monaten jeweils 10 Patientinnen und Patienten für die Studienteilnahme gewinnen könnten. Sofern eine Rekrutierungszeit von 18 Monaten auch für eine höhere Fallzahl erreicht werden kann, ergibt sich inklusive einer Nachbeobachtung von 2

Jahren sowie je 6 Monaten für die Studienvorbereitung und -auswertung eine Studiendauer von etwa 4,5 Jahren.

Für die Studie sind Genehmigungen durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Bundesamts für Strahlenschutz zu prüfen. Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Studienkosten

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier etwa 250 Patientinnen und Patienten) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1 750 000 € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Für eine Erprobungsstudie im deutschen Versorgungskontext werden die Erfolgsaussichten insgesamt als gut eingestuft. Da sowohl die Patientinnen und Patienten der Interventions- als auch der Vergleichsgruppe eine leitliniengerechte Chemotherapie als Sockeltherapie erhalten und die endoskopischen Injektions-Implantation von ³²P-Mikropartikeln ergänzend zur Standardversorgung durchgeführt wird, könnte dies das Interesse der Patientinnen und Patienten hinsichtlich einer Studienteilnahme erhöhen, auch wenn die Intervention stationär erfolgt und mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden ist. Auch vonseiten der klinischen Behandlungszentren dürfte ausreichendes Interesse vorhanden sein, dieses Interesse wurde auch bereits im vorgelegten Dokument für die Arbeitsgruppe Pankreaskarzinom der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) geltend gemacht. Es wird daher angenommen, dass genügend Studienzentren für eine Erprobungsstudie gewonnen werden können. Bei Rekrutierungsschwierigkeiten könnte erwogen werden, gegebenenfalls zusätzlich über eine internationale Kooperation die (kostenneutrale) Rekrutierung von Patientinnen und Patienten im Ausland anzustreben.

Folgende limitierende Aspekte sind zu berücksichtigen: Zum einen ist die angefragte Methode nur eingeschränkt anwendbar, da diese laut aktuellem CE-Kennzeichen und Gebrauchsanweisung nur in Kombination mit Gemcitabin-basierter Chemotherapie vorgesehen ist; das würde also derzeit die Zielpopulation auf die Patientinnen und Patienten, die eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie erhalten, limitieren. Darüber hinaus handelt es sich bei den aktuell in der Erstlinie eingesetzten leitliniengerechten Chemotherapie-Regimen in der Regel um Off-Label-Use; dies wäre zu berücksichtigen, sollten sich die Vorgaben in CE-Kennzeichen und Gebrauchsanweisung zukünftig erweitern. In der Gesamtschau ist zu erwarten, dass sich für eine Erprobungsstudie eine ausreichend große Zahl von Patientinnen und Patienten für eine Studienteilnahme rekrutieren lässt.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
4. British Standards Institution. EC Certificate - Full Quality Assurance; CE 718878 [unveröffentlicht]. 2020.
5. Oncosil Medical. OncoSil System; Instruction for use manual. 2020.
6. Oncosil Medical. OncoSil System; Clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2020.
7. Oettle H, Bauernhofer T, Borner M et al. Pankreaskarzinom; Leitlinie [online]. 2018 [Zugriff: 30.12.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. Konsultationsfassung S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom; Version 2.01 (Konsultationsfassung) [online]. 2021 [Zugriff: 28.12.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Pankreaskarzinom/Version_2/LL_Pankreaskarzinom_Langversion_2.01_Konsultationsfassung.pdf.
9. Bristol-Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2021 [Zugriff: 05.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Onkovis. Gemcitabin onkovis 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. 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>.

12. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI et al. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
13. 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.
14. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
15. 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.
16. Ross PJ, Meenan J, O'Doherty M et al. Novel delivery via endoscopic ultrasound of a 32P brachytherapy device in addition to gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer [Poster]. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Gastrointestinal Cancers Symposium, 25-27 January 2008.
17. pSiMedica. An open label, phase IIa, 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 DB2-201; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
18. pSiMedica. 32P BioSilicon in Addition to Gemcitabine in Pancreatic Cancer [online]. 2006 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00346281>.
19. 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.
20. 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.
21. 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>.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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>.
36. Chinese University of Hong Kong. EUS-guided Intra-tumour Injection of OncoSil for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma [online]. 2021 [Zugriff: 23.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05131776>.
37. OncoSil Medical. Patient Registry Protocol; OSPREY (OncoSil Pancreatic cancer post-marketing clinical REgistrY) [unveröffentlicht]. 2020.
38. OncoSil Medical. OSPREY is a Post-market, Global, Multicentre, Observational, Prospective Registry. (OSPREY) [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493632>.
39. Oncosil Medical. Periodic Safety Update Report (PSUR) #21-002 for OncoSil System [unveröffentlicht]. 2021.
40. Oncosil Medical. Periodic Safety Update Report (PSUR) for OncoSil System (OS01-11) [unveröffentlicht]. 2020.
41. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021; 6(2): 128-138. [https://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30330-7](https://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30330-7).

42. Gebauer F, Damanakis AI, Popp F et al. Study protocol of an open-label, single arm phase II trial investigating the efficacy, safety and quality of life of neoadjuvant chemotherapy with liposomal irinotecan combined with Oxaliplatin and 5-fluorouracil/Folinic acid followed by curative surgical resection in patients with hepatic Oligometastatic adenocarcinoma of the pancreas (HOLIPANC). BMC Cancer 2021; 21(1): 1239. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08966-3>.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020e erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?