

OncoSil™ System

Instruction for use manual





OncoSil™ System

Instruction for Use

Product Name: OncoSil™ System

Product Number: OS01-10

ENGLISH
GERMAN
FRENCH
ITALIAN



Please read these Instructions for Use in their entirety prior to using OncoSil™.

1. DEVICE DESCRIPTION	2
2. INTENDED USE / INTENDED PURPOSE	2
3. CERTIFICATION OF TREATMENT FACILITIES AND PERSONNEL	2
3.1 Authorised Dispenser and Authorised User	2
4. STORAGE AND TRANSPORTATION CONDITIONS	3
5. DEVICE PRESENTATION	3
6. ACCESSORIES	3
7. PATIENT SELECTION AND PRE-TREATMENT TESTING	3
8. CALCULATING DOSE AND IMPLANTATION STRATEGY	3
9. DETAILED SUSPENSION PREPARATION PROTOCOL	4
10. PREPARING THE BETA-SHIELDED SYRINGE	6
11. IMPLANTATION PROCEDURE FOR ONCOSIL™ USING ENDOSCOPIC ULTRASOUND (EUS) GUIDANCE	7
12. DISASSEMBLY OF THE SYRINGE AND SHIELD	8
13. DISPOSAL OF EXCESS ONCOSIL™ SUSPENSION AND ACCESSORIES	8
14. STERILISATION OF THE ENDOSCOPE	8
15. POST PROCEDURE RECOVERY	8
16. RADIATION SAFETY GUIDELINES FOR ONCOSIL™	8
16.1 General Precautions	8
16.2 Patient & Visitors Precautions	8
16.3 Staff Precautions	8
17. ADVERSE EVENTS	8
18. WARNINGS	9
19. CONTRAINDICATIONS	9
20. PRECAUTIONS	9

1. DEVICE DESCRIPTION

OncoSil™, is comprised of **OncoSil Phosphorous-32 Microparticles** (hereafter **Microparticles**) and **OncoSil Diluent** (hereafter **Diluent**).

The Microparticles contain Phosphorous-32, a pure beta-emitter radioisotope with a physical half-life of 14.27 days. The maximum energy of the emitted beta particles is 1.711 MeV. The average energy of the emitted beta particles is 0.6950 MeV. The maximum range of emissions in tissue is 8.2 mm. The average range of emissions in tissue is 2.76 mm. In therapeutic use, 98% of the radiation is delivered within 81 days. The Microparticles are a permanent implant.

The Microparticles are provided in individually crimp-sealed vials, containing 250 ±10% MBq at 12:00 CET (CEST) on the reference date. Each vial is moist heat (autoclave) sterilised. Each individual vial of Microparticles is placed inside a Perspex lined lead pot to shield personnel from radiation during shipping and handling.

The Diluent comprises of inactive pharmacopeia grade excipients and performs as a carrier to facilitate implantation of the Microparticles into target treatment tumour.

The Diluent is moist heat (autoclave) sterilised and provided in individually crimp-sealed vials each containing approximately 9 mL of Diluent.

The OncoSil™ System is supplied sterile and is intended for single-patient, single-use.

Note: OncoSil™ does not incorporate any material or ingredient derived from medicinal, human, animal or recombinant origin.

2. INTENDED USE / INTENDED PURPOSE

OncoSil™ is intended for intratumoural implantation into a pancreatic tumour via injection under endoscopic ultrasound guidance.

INDICATIONS FOR USE

OncoSil™ is indicated for the treatment of patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer, in combination with gemcitabine based chemotherapy.

3. CERTIFICATION OF TREATMENT FACILITIES AND PERSONNEL

The OncoSil™ System is to be used in a licensed treatment facility. These facilities must hold an appropriate license for the isotope Phosphorous-32 (³²P), which mandates that these institutions will have an appointed Radiation Safety Officer (RSO) / Radiation Protection Officer (RPO) who will be the primary contact for all matters related to radiation safety.

The OncoSil™ suspension should be prepared within the Nuclear Medicine Department or within a licensed Radiopharmacy. Only appropriately licensed personnel, who have been trained in the preparation of the OncoSil™ suspension may prepare the product for implantation.

As the implantation and handling of OncoSil™ involves a multi-disciplinary team approach, the following personnel may be expected to undertake the OncoSil Medical Training Programme:

- Nuclear Medicine Personnel (Physician, Physicists, Technologists, Radiopharmacist)
- Radiation Safety Officers (RSO) / Radiation Protection Officer (RPO)
- Radiation, Medical and Surgical Oncologists
- Interventional Radiologists
- Endoscopist
- Procedural staff (nurses, anaesthetists)

OncoSil Medical can only authorise a shipment of the OncoSil™ System after:

1. The license for the treatment facility to receive and hold ³²P has been verified by OncoSil Medical.
2. A training visit has been conducted in which relevant individuals permitted to work as an Authorised Dispenser (AD), Authorised User (AU) and surgical/procedural personnel etc. have completed the training and experience set out by OncoSil Medical. Please see below:

3.1 Authorised Dispenser and Authorised User

Authorised Dispenser (AD)

- **Definition of Authorised Dispenser (AD)** as defined by OncoSil Medical, is the person preparing the OncoSil™ suspension (i.e. Radiopharmacist, Nuclear Medicine

Personnel) and must successfully complete additional training on the OncoSil™ device as described below;

AD Training: The AD attends the OncoSil Medical Training Programme and performs at least one cold dose (i.e. Microparticles are not radioactive) dilution which is supervised in the physical presence of an OncoSil Medical representative (Authorised Trainer).

Completion of this training allows the Authorised Dispenser (AD) to:

- Order the initial OncoSil™ Calibration System to perform the calibration procedure.
- Once the OncoSil™ calibration suspension has been successfully completed, the site will be able to order the OncoSil™ System, to be used during the Authorised Users (AUs) supervised endoscopic ultrasound (EUS) implantation procedure of the first patient at the respective treatment facility (refer to below).

Authorised User (AU)

- Definition of Authorised User (AU)** as defined by OncoSil Medical, is the physician physically depressing the syringe containing OncoSil™ during the implantation procedure and must have successfully completed additional training on the OncoSil™ device as outlined below;

AU Training: In order to become a fully accredited Authorised User, the AU attends the OncoSil Medical Training Programme and must perform their first patient implantation in the physical presence of an OncoSil Medical representative (Authorised Trainer).

Note: In some cases the AD and the AU may be the same person. If so, they will be required to complete both OncoSil Medical Training Programmes in order to be accredited in both roles.

All personnel must be trained by an OncoSil Medical representative (Authorised Trainer). Supplemental training may be required if significant revisions are made to existing procedures by the company.

The AD and AU will each receive an accreditation certificate to document that they are authorised to order and handle the OncoSil™ System.

4. STORAGE AND TRANSPORTATION CONDITIONS

Upon receipt of the OncoSil™ System and once incoming inspection requirements are fulfilled, the device should be stored inside the Type A packaging and moved to Nuclear Medicine Department/ Radiopharmacy, or other approved location that is able to handle radioactive materials until the OncoSil™ suspension is to be prepared.

The Microparticles and Diluent should be stored at room temperature. **Do not freeze the Diluent.**

5. DEVICE PRESENTATION

Each OncoSil™ System will be labelled with the product code **OS01-10** and will contain the following components:

- 1 sealed can encasing 1 x vial of the Microparticles containing 250 ±10% MBq at 12:00 CET (CEST) on the reference date. The vial is supplied inside a Perspex lined lead pot.
- 2 vials of approximately 9 mL of OncoSil Diluent.

- 1 empty sterilised P6 vial for dilution of suspension of OncoSil™ (identified with a green stripe on the top of the label).
- 1 empty lead pot for dilution of suspension of OncoSil™ (identified with a green stripe on the top of the label)

6. ACCESSORIES

A number of accessories routinely available in Nuclear Medicine Departments/Radiopharmacy are used to prepare the OncoSil™ suspension. These accessories are not supplied with the OncoSil™ System. Examples include:

- Long forceps/tweezers with rubber tips (preferably 20-25 cm, to minimise radiation finger doses)
- Plastic backed absorbent surface covers
- Sterile Luer lock syringes (3 mL or 5 mL and 10 mL)
- Sterile 16-21 gauge needles, 5-7 cm in length
- Sterile aeration / filtered venting needles
- Sterile Isopropyl Alcohol (IPA) Wipes
- Beta radiation syringe shields (3 mL or 5 mL and 10 mL)
- Lead transport box
- Protective clothing (gloves, coats, goggles etc.)
- Three way Luer lock tap

7. PATIENT SELECTION AND PRE-TREATMENT TESTING

Patients with unresectable pancreatic tumours may be considered for treatment with OncoSil™.

In general, the target tumour should be;

- Chosen based on radiological investigation
- Visible on ultrasound imaging
- Judged to be technically accessible

It is recommended that the size of target tumour is under 7cm (longest diameter) and under 110cc volume. There is limited experience implanting tumours of >50cc. In the clinical studies of OncoSil™, the median volume was 24 cc.

A number of assessments are recommended prior to treatment with OncoSil™. These are often part of standard patient workup and include:

- Medical assessment of relevant patient's risk characteristics and contraindications (to confirm it is reasonable to undertake the implantation procedure). Refer to **PRECAUTIONS** in Section 20.
- Histological or cytological confirmation of diagnosis
- Laboratory evaluation to ensure adequate haematological, renal and hepatic function
- Biochemical tests of pancreatic function (e.g. amylase, lipase)
- Coagulation profile
- Radiological investigations include:
 - CT scans of the pancreas, thorax, abdomen, pelvis
 - CT imaging to determine tumour volume
 - PET scans

8. CALCULATING DOSE AND IMPLANTATION STRATEGY

Prior to patient implantation, OncoSil™ should be prepared within the Nuclear Medicine Department of the implanting treatment facility, or within a licensed Radiopharmacy. The Microparticles and Diluent are combined in accordance with the pre-defined **DETAILED SUSPENSION PREPARATION PROTOCOL** outlined in Section 9 below.

The OncoSil™ System is supplied sterile and is intended for single-patient, single-use. It is administered by direct implantation into the tumour (avoiding vessels), using the prepared suspension of OncoSil™ with a final radioactive concentration of 6.6 MBq/mL. The dose volume has an Implanted Volume/Tumour Volume (IV/TV) of 8%, to deliver 100 Gy to the tumour mass. In order to achieve this, the following steps need to be performed:

Estimation of Tumour Volume (TV)

Baseline tumour volume estimation for patients is the responsibility of the patient's treatment team.

Step 1 – First Dilution

The first dilution is to achieve a radioactivity in the range of 35.3 MBq/mL $\pm$ 0.59%

1. The initial dilution of the OncoSil Microparticles must be calculated using **Table 1: Volume required for the Initial Dilution of OncoSil™** by adjusting the amount of Diluent added in accordance with the day the implantation will occur with respect to the reference date.
2. After completing the first dilution step as indicated above, the radioactivity of the first dilution should be in the range of 35.3 MBq/mL $\pm$ 0.59%.

Note: The reference date and time for OncoSil™ doses is Central European Time (CET or CEST) at 12:00 hrs (noon). An adjustment should be made to measuring ionization chamber (or radioisotope dose calibrator) for different time zones around the world.

Table 1: Volume required for the first Dilution of OncoSil™ Suspension

Day of Implantation (relative to Reference Date)	Aliquot of Diluent to add (mL)	Vial Total Radioactivity (MBq)
-2	7.7	276
-1	7.3	262
0	7.0	250
+1	6.7	238
+2	6.4	227
+3	6.0	216
+4	5.8	206
+5	5.5	196
+6	5.2	187
+7	5.0	178

Step 2 – Second Dilution

The second dilution is to obtain the standardised concentration of 6.6MBq/mL for administration.

1. Add 7.5 mL of Diluent to the empty P6 vial (identified with a green stripe on the top of the label).
2. Under aseptic conditions, draw up 1.7 mL of the first dilution prepared in step 2 above. Add the 1.7 mL to the P6 vial to give a final volume of 9.2 mL.
3. This now gives an OncoSil™ suspension of 6.6 MBq/mL on the day of implantation. This is the concentration required for administration.

OncoSil™ must be used within 24 hours of preparation, with exception if the preparation was performed +7 days from reference date. If the suspension is made on day +7 it must be used the same day.

Note: Once the day of implantation is chosen and the dilutions above have been performed the implantation date cannot be changed otherwise the concentration of 6.6 MBq/mL required for implantation will not be correct.

Step 3 – Determination of the Volume to be implanted

Use the 2 equations shown below to calculate actual OncoSil™ volume to be dispensed and then implanted.

1. $\text{OncoSil™ Volume to be Implanted}_{ml} = \text{Tumour Volume}_{ml} \times \frac{8}{100}$
2. $\text{Dose to be Implanted}_{MBq} = \text{OncoSil™ Volume to be Implanted}_{ml} \times 6.6$

Step 4 -Pre-Injection Confirmation

In order to confirm the radioactivity to be implanted into the patient:

1. Measure the total vial radioactivity of the P6 vial via the ionization chamber.
2. Draw up the required volume of OncoSil™ for implantation into the syringe.
3. Post syringe draw-up, measure the residual OncoSil™ suspension that remains in the P6 vial in the ionization chamber to confirm the amount drawn up/prepared for injection is correct.

Step 5 - Post-Injection Confirmation

To determine the total radioactivity delivered to the patient (total activity implanted in the tumour) is determined by subtraction of the post-implantation volume (mL) reading in the syringe from the pre-implantation volume (mL) within the syringe (i.e. an ionization chamber measurement is not required for syringe contents).

9. DETAILED SUSPENSION PREPARATION PROTOCOL

This section provides a detailed instruction for the preparation of OncoSil™ as calculated in Section 8, above.

Note:

- The suspension preparation must be performed by the Authorised Dispenser trained by an OncoSil Medical representative.
- Suspension preparation is outside of OncoSil Medical's control and is the responsibility of the treatment facility.
- Before beginning the procedure, the labelling of all components of the OncoSil™ System should be checked to ensure that the correct materials are available for use. Visually inspect the vials for cracks, breakages, and incomplete seal **prior** to use. If there is sign of damage, return the damaged component(s) to the radiation shields and contact OncoSil Medical.
- To minimise the risk of microbiological contamination, OncoSil™ should be prepared in a clean environment using standard techniques. For example, operators should wear fresh gloves and treat the gloves with a commercial bactericidal hand wash.
- The suspension procedure is to be performed behind Perspex or Lucite, suitable for shielding from beta particles, under a fume hood.
- This procedure should **not** be performed under a laminar flow hood, which directs airflow towards the operator thereby risking exposure to radioactive material.

- All syringes must be used within an appropriate beta-radiation (Perspex/Lucite) syringe shield.
- All vials within the OncoSil™ System must only be used for a single preparation. All contaminated waste must be placed in a designated radioactive waste container.
- Upon withdrawing needles from vials, be aware of any drips of radioactive suspension from the needle tip that could drop onto the top of the vial or the bench.



Figure 1: The OncoSil™ System

Step-by-step procedure:

Contents: 1 sealed can encasing 1 x vial containing Microparticles @ 250 ±10% MBq supplied inside a Perspex lined lead pot, 2 vials of approximately 9 mL of OncoSil Diluent, 1 empty sterilised P6 vial for dilution of suspension of OncoSil™ (identified with a green stripe on the top of the label), 1 empty lead pot for dilution of suspension of OncoSil™ (identified with a green stripe on the top of the label).

1. Remove the components from the Styrofoam insert in the Type A package.
2. Hold the sealed can securely.
3. Pull ring and remove lid from the can.
4. Remove the packing material and the Perspex lined lead pot containing the Microparticles vial from the tin.
5. Place the can, lid and packing material in appropriate waste after checking for radioactive contamination.

Note: The initial preparation and the dilution to the standardised concentration of 6.6MBq/mL for administration should be done consecutively.

Note: A filtered/aeration venting needle should be used to assist with all steps of the dose preparation procedure.

Step 1 – First Dilution

6. **Microparticles Vial:** Take the Perspex lined lead pot that encloses the vial of Microparticles.
7. Remove the tape that's securing the top and bottom segments of the Perspex lead pot and CAREFULLY AND SLOWLY remove ONLY the lead lid from the pot.
Note: that the lid is the larger lead segment.
8. The vial containing the Microparticles is itself contained within a further Perspex lined shield.
9. Using long forceps/tweezers remove Perspex lid only.
10. Using long tweezers, wipe the rubber stopper of the Microparticles vial with a sterile IPA wipe.
11. Using long forceps/tweezers replace Perspex lid.
12. **Diluent Vial:** Invert Diluent vial until the suspension is homogeneous.
13. Remove the plastic cap to expose the rubber stopper and wipe with a sterile IPA wipe.
14. Using a sterile 10 mL syringe with needle, draw up the required volume of Diluent (as per **Table 1: Volume required for the Initial Dilution of OncoSil™**) and

dispense through the small hole in the top of the Perspex lid into the Microparticles vial via its rubber stopper.

15. With the needle tip above the suspension, withdraw the air from the vial containing the Microparticles suspension, and expel any remaining diluent remaining in the needle. This step can be repeated if not all the Diluent is cleared from the syringe and needle.
16. With the needle tip above the suspension, pull back the syringe plunger to minimise the risk of drips from the needle tip, before CAREFULLY removing the needle from the vial.
17. Dispose syringes and needles in appropriate/radioactive waste.
18. Replace the lead lid of the pot.
19. **To assist mixing:** Firmly hold the top and bottom segments of the Perspex lined lead pot in a closed position and invert the suspension to obtain a homogeneous mixture. Do this 20-30 times.
20. Remove the lead lid of the pot and using long forceps/tweezers remove the Perspex lid.
21. Using long forceps/tweezers remove the Microparticles vial from the Perspex lined shield to check if suspension is homogeneous.
22. If the suspension is not homogeneous, replace Microparticles vial into Perspex lined shield, replace both the Perspex lid and lead lid of pot and repeat the inversion step until the suspension is homogeneous. Again, remove the lead lid from the pot and using long forceps/tweezers remove the Perspex lid and Microparticles vial to re-check if suspension is homogeneous.
23. Once homogeneous, using long forceps/tweezers, place the Microparticles vial into an OncoSil™ calibrated ionization chamber to verify the total vial radioactivity of the Microparticles from the first dilution. Refer to **Table 1: Volume required for the Initial Dilution of OncoSil™** to verify the diluted vial total radioactivity (MBq) relative to the reference date.
24. Return the Microparticles vial back into the Perspex lined lead shield and replace the Perspex lid using long forceps/tweezers. Replace the lead lid of the pot.
25. Immediately prepare the second stage of the dilution process (see below).

Step 2 – Second Dilution

26. Take the empty Perspex lined lead pot.
27. Remove the tape that's securing the top and bottom segments of the lead lined pot and CAREFULLY AND SLOWLY remove ONLY the lead lid from the pot.
Note: that the lid is the larger lead segment.
28. Remove Perspex lid.
29. Take the empty P6 vial (identified with a green stripe on the top of the label) and place into the Perspex shield within the empty lead pot.
30. Remove the plastic cap of the empty P6 vial to expose the rubber stopper and wipe with a sterile IPA wipe.
31. Replace the Perspex lid.
32. **SECOND Diluent Vial:** Invert second Diluent vial until suspension is homogeneous.
33. Remove the plastic cap of the empty vial to expose the rubber stopper and wipe with a sterile IPA wipe.
34. Using a sterile 10 mL syringe with needle, draw up 7.5 mL of Diluent and dispense into the empty P6 vial

(identified with a green stripe on the top of the label) via the Perspex lid and rubber stopper.

35. With the needle tip above the suspension, withdraw the air from the vial, and expel any Diluent remaining in the needle.

Note: this step can be repeated if not all the Diluent is cleared from the syringe and needle.

36. With the needle tip above the suspension, pull back the syringe plunger to minimise the risk of drips from the needle tip, before CAREFULLY removing the needle from the vial.

37. Dispose the syringes and needles in appropriate/radioactive waste.

38. **First Dilution:** Ensure suspension is homogeneous. If not, with both the Perspex lid and lead lid in place invert suspension 10-20 times or until homogeneous.

39. CAREFULLY and SLOWLY remove lead lid leaving the Perspex top in place.

40. Using a 3 or 5 mL beta-shielded syringe with a 5 cm long needle, remove 1.7 mL of the Microparticles suspension and transfer into the P6 vial which already contains 7.5 mL of Diluent, through the small hole in the top of the Perspex lid via the rubber stopper.

41. With the needle tip above the OncoSil™ suspension, withdraw the air from the vial, and expel any suspension remaining in the needle.

Note: this step can be repeated if not all the OncoSil™ suspension is cleared from the syringe and needle.

42. With the needle tip above the suspension, pull back the syringe plunger to minimise the risk of drips from the needle tip, before CAREFULLY removing the needle from the vial.

43. Dispose the syringes and needles as radioactive waste.

44. Replace the lead lid of the pot.

45. **To assist mixing:** Firmly hold the top and bottom segments of the Perspex lined lead pot in a closed position and invert the suspension to obtain an homogeneous mixture. Do this 20-30 times.

46. Remove the lead lid of the pot and using long forceps/tweezers carefully remove the Perspex lid.

47. Using long forceps/tweezers remove the P6 vial containing OncoSil™ from the Perspex shield to check if suspension is homogeneous.

48. If the suspension is not homogeneous, replace the P6 vial containing OncoSil™ into the Perspex lined shield, replace both the Perspex lid and lead lid of pot and repeat the inversion step until the suspension is homogeneous. Again, remove the lead lid from the pot and using long forceps/tweezers remove the Perspex lid and the P6 vial containing the OncoSil™ to re-check if the suspension is homogeneous.

49. Once homogeneous, using long forceps/tweezers, place the P6 vial containing OncoSil™ into an OncoSil™ calibrated ionization chamber, to verify the total vial radioactivity of the Microparticles from the final dilution is 60 MBq per vial. Therefore, the final standardised concentration for administration is designed to be 6.6 MBq/mL on the day of implantation.

50. If the OncoSil™ suspension will not be immediately drawn up into the syringe used for implantation, return the OncoSil™ suspension vial back into the Perspex lined shield and replace the Perspex lid (using long forceps) and lead lid. Move the OncoSil™ suspension and store it

in a suitable shielded location, until the suspension is ready to be administered.

Following preparation, the OncoSil™ suspension should be stored within the glass vial, inside the Perspex lined lead pot, at room temperature.

OncoSil™ must be used within 24 hours of preparation, with exception if the preparation was performed +7 days from reference date. If the suspension is made on day +7, it must be used the same day.

Dispose of all vials, Perspex lined lead pots, and packaging materials into appropriate radioactive waste and according to the treatment facilities radiation safety policy.

10. PREPARING THE BETA-SHIELDED SYRINGE

1. To ensure OncoSil™ is homogeneous, firmly hold the top and bottom segments of the Perspex lined lead pot in a closed position and invert the suspension to obtain an even mixture. Do this 10-20 times, or until homogeneous.
2. Label the empty beta-shielded syringe / transport box with a minimum of the following:
 - a. Patient identifiers (initials)
 - b. Name of the Radioactive Material (OncoSil Phosphorous-32 Microparticles)
 - c. Syringe Dose (mL)
 - d. Syringe calculated radioactivity (MBq)
 - e. OncoSil™ expiry date and time
3. Place the empty syringe in an appropriate beta-shielded syringe and lock in place.
4. Attach a 7 cm long needle to the syringe within the beta-shielded syringe.
5. SLOWLY and CAREFULLY remove the lead lid (leaving the Perspex lid in place) from the Perspex lined lead pot containing the final OncoSil™ suspension.
6. If not already in place, insert a filtered aeration/venting needle through the hole in the top of the Perspex lid, into the rubber stopper of the P6 vial containing the final OncoSil™ suspension.
7. Using a 7 cm long needle, penetrate the P6 vial containing the final OncoSil™ suspension through the small hole in the Perspex lid and draw up the required volume estimated from the tumour volume mL (from **Step 3 Determination of the Volume to be Implanted, in Section 8**) into the beta-shielded syringe.
8. Once the OncoSil™ suspension is within the syringe, detach the needle and attach a three way Luer tap to seal the end of the syringe.
9. Place the beta-shielded syringe in a lead transport box and transport to the procedure area.
10. Once the transport box reaches the procedure area, the beta-shielded syringe containing the OncoSil™ suspension should remain in the lead transport box until required for implantation.

Note: To ensure that the OncoSil™ suspension is homogeneous prior to implantation in the patient, hold the syringe at the body of the shield, being careful not to depress the syringe plunger, mix the OncoSil™ suspension by inverting the beta-shielded syringe three times, or until homogeneous.

11. IMPLANTATION PROCEDURE FOR ONCOSIL™ USING ENDOSCOPIC ULTRASOUND (EUS) GUIDANCE

The OncoSil™ implantation procedure must be performed in a suitable treatment facility environment and by a suitably qualified Endoscopist and the Authorised User (i.e. an OncoSil Medical trained Nuclear Medicine Physician/Radiation Oncologist).

A number of additional commercially available products are needed to implant OncoSil™ under endoscopic ultrasound (EUS) guidance. They do not form part of the OncoSil™ System and are not supplied by OncoSil Medical. They include:

- Echoendoscope
- A 22 gauge EUS guided FNA needle loaded through the biopsy channel of the echoendoscope or other equivalent device
- A catheter extension set
- Syringes filled with saline
- Clinical waste-disposal bag lined with enough gauze to soak 50 mL of fluid
- Clinical waste-disposal bags for disposable accessories and protective clothing of procedure room staff
- Protective clothing (gloves, coats, goggles etc.)

If required, an extension set may be used, as shown below:

- Remove the beta-shielded syringe containing the OncoSil™ suspension from the lead transport box.
- Without depressing the syringe plunger, hold the beta-shielded syringe by its mid portion and mix the OncoSil™ suspension by inverting the beta-shielded syringe three times, or until homogeneous.
- Remove the protecting Luer cap and attach a catheter extension set to the beta-shielded syringe with the three way Luer lock tap to the distal end of the catheter extension set.
- Set the three way Luer lock tap to the 'OPEN' position.
- HOLDING THE BETA-SHIELDED SYRINGE BY ITS SIDES, KEEPING FINGERS AWAY FROM THE ENDS, position the syringe vertically, void ALL air remaining in the syringe by gently allowing the beta-shielded syringe plunger to press against a horizontal surface until the OncoSil™ suspension appears in the extension set tubing.
- Set the three way Luer lock tap to the 'CLOSED' position.

Note: Whilst performing the above steps ensure that at all times the beta-shielded syringe is held by its mid portion. Throughout the procedure the operator should restrict exposure to axial radiation from the ends of the beta-shielded syringe.

Implantation Procedure:

1. The endoscope should be used in accordance with the detail guidance provided in the manufacturer's instruction manual (provided with the Endoscope).
2. Patient should be prepared in line with routine clinical practice.
Note: Antibiotic prophylaxis to cover the OncoSil™ implantation procedure is advised. The selection and duration of antimicrobial regimen is based on local guidelines and practice.
3. The target pancreatic lesion is identified on the ultrasound screen.
4. A 22 gauge EUS guided FNA needle is loaded through the biopsy channel of the echoendoscope and slowly

advanced through the gastric wall or duodenal wall into the target pancreatic tumour (avoiding damage to surrounding organs).

5. Once the FNA needle is in a satisfactory position within the tumour and avoiding vessels, the stylet is removed and a Luer tap is attached to the FNA needle.
6. To ensure the OncoSil™ suspension is homogeneous, hold the beta-shielded syringe by its mid portion and being careful not to depress the syringe plunger, mix the OncoSil™ suspension by inverting the beta-shielded syringe three times, or until homogeneous.
7. Remove the protecting Luer cap from the beta-shielded syringe containing the OncoSil™ suspension and attach the syringe to the FNA needle via the three way Luer lock tap before setting the Luer tap to the 'open' position. Ensure that the syringe is securely attached to the three way Luer lock tap.
8. The required amount of OncoSil™ suspension is then implanted manually by slowly depressing the plunger of the beta-shielded syringe.
Note: If the resistance met prevents further OncoSil™ suspension from being expelled from the syringe, the needle should be slowly withdrawn within the tumour to a point where the syringe plunger can continue to be depressed (*see note below on backpressure).
9. Once the syringe is empty and the contents have been implanted into the tumour the three way Luer lock tap is set to the 'closed' position.
10. The beta-shielded syringe containing the OncoSil™ suspension is removed from the three way Luer lock tap and is re-capped and placed back into the lead transport box.
11. A 5 mL syringe containing saline should now be attached to the FNA needle via the three way Luer lock tap and the tap re-set to the open position.
12. The remaining contents in the lumen of the FNA needle is then flushed with 1.5 mL of saline in order to flush any remaining OncoSil™ suspension from the needle lumen into the tumour.
13. Prior to removal of the scope from the patient, pull the endoscope back into the stomach, extend the needle sheath beyond the scope tip by about 3cm and flush with the remains of the saline syringe.
14. The tap is then set to 'closed'.
15. Re-sheath the needle, but do not remove the needle assembly from the scope.
16. Remove the scope with the FNA needle assembly in place and the needle sheath still extended beyond the scope tip.
17. Hold the scope tip with the extended needle sheath angled downwards over a clinical waste bag within which there is enough gauze to catch and hold any remaining fluid. Rinse the tip of the scope and sheath with the contents of a 50 mL syringe of water.
18. Once this is complete, remove the needle assembly from the scope and dispose of it in an appropriate radiation waste container.
19. Place the scope in an appropriate receptacle for transport for decontamination and cleaning.
20. The echoendoscope should be checked for radioactive decontamination prior to and after cleaning.
21. Wash and sterilise the echoendoscope using the standard method for cleaning the equipment at site.

Note: Regarding backpressure: If the resistance is too great on the subsequent implant attempt and it is not possible to empty the syringe contents into the tumour, the implantation procedure should be aborted. The syringe containing the OncoSil™ suspension should be removed as described above and the cap replaced before the syringe is placed back into the lead transport box for return to the Nuclear Medicine Department/Radiopharmacy to measure the volume to calculate the radioactivity remaining in the syringe. In these circumstances where the entire contents of the syringe was not implanted, this needs to be reported to OncoSil Medical (complaints@oncosil.com).

12. DISASSEMBLY OF THE SYRINGE AND SHIELD

THIS IS VERY IMPORTANT FOR RECONCILIATION OF THE PATIENT DOSE BY THE NUCLEAR MEDICINE PERSONNEL

1. After completion of the implantation, the syringe containing any residual OncoSil™ suspension should be re-capped and then placed into the lead transport box.
2. Transfer to Nuclear Medicine Department/Radiopharmacy for measurement, and then decay.
3. To determine the total radioactivity delivered to the patient (total activity implanted in the tumour) is determined by subtraction of the post-implantation volume (mL) reading in the syringe from the pre-implantation volume (mL) within the syringe (i.e. an ionization chamber measurement is not required for syringe contents).

13. DISPOSAL OF EXCESS ONCOSIL™ SUSPENSION AND ACCESSORIES

Following dilution and implantation, any disposable needles/tubing, syringes with any remaining OncoSil™ suspension, gauzes, gloves, aprons and other protective clothing, must be disposed of as radioactive waste and in accordance with treatment facility policies.

14. STERILISATION OF THE ENDOSCOPE

Following the implantation procedure the endoscope must be cleaned, washed and sterilised in accordance with local procedures.

The echoendoscope should be checked for radioactive contamination prior to and after cleaning.

15. POST PROCEDURE RECOVERY

- The patient should be carefully monitored, through observation and recording of vital signs, as clinically indicated.
- The patient should be discharged from the department when they have recovered from the procedure.
- Depending on the patient's condition and the physician's assessment, they may be required to stay overnight at the treatment facility.
- SPECT-CT Bremsstrahlung imaging is advised following the implantation period prior to patient discharge to confirm satisfactory localisation of radioactivity.

16. RADIATION SAFETY GUIDELINES FOR ONCOSIL™

All persons handling, dispensing and implanting OncoSil™ must be familiar with and abide by all Local, State and Federal regulatory requirements governing therapeutic radioactive materials.

Standard approved radiation protection techniques should be used to protect staff when handling both OncoSil™ and the patient. For more specific guidance on radiation safety as it relates to the OncoSil™ System, refer to the OncoSil™ System Radiation Safety Guidelines.

1.1 General Precautions

- Adequate shielding from beta radiation must be effected during storage, handling and use of OncoSil™.
- Standard procedures and practices used to minimise occupational radiation doses must be effected during storage, handling and use of OncoSil™.
- Unshielded vials and syringes must be handled with forceps that set the fingers away from the unshielded radioactive source by a minimum of 20 cm.
- Care must be taken to ensure minimum radiation exposure to the patient extraneous to the therapeutic objective.
- Care must be taken to ensure minimum radiation exposure to all staff and other personnel who come into contact with the patient.
- Radiation safety practices must be implemented in accordance with Local, State and Federal, regulatory requirements. Any loss of containment (spills and/or leakages) of OncoSil™ must be isolated, contained and cleaned up immediately. Area contamination monitoring practices should then be followed to ensure the isolation, containment and cleaning has been effective.
- Standard clinical practice should be implemented with respect to the implantation delivery method used for OncoSil™.
- OncoSil™ must be prepared behind a screen suitable for shielding from beta particles e.g. Perspex or Lucite.
- OncoSil™ must be stored inside adequate shielding at all times pre-and post-implantation.
- All contaminated waste must be placed in a designated radioactive waste container and disposed of in accordance with treatment facilities policies.

1.2 Patient & Visitors Precautions

- For vulnerable groups such as pregnant women, infants and children, the patient should avoid unnecessary contact for 2 weeks.

1.3 Staff Precautions

- Individual monitoring of personnel in accredited treatment facilities is a general requirement. There are no special requirements for personnel handling OncoSil™ in relation to dose monitoring. General film badges or some form of personal dosimeter are acceptable.
- Nursing care and ward cleaning requirements will be at the discretion of the treatment facilities radiation safety procedures.

17. ADVERSE EVENTS

In the previous clinical studies, the following adverse events were considered to have a probable or definite causal relationship with OncoSil™:

- Procedure-related pain and/or discomfort

- Abdominal pain and/or discomfort
- Nausea
- Vomiting
- Lethargy
- Fever
- Abnormal liver function tests

18. WARNINGS

- If any signs of damage or ineffective sterile barrier integrity are observed for the OncoSil™ System, DO NOT USE the system and contact OncoSil Medical. Signs of damage and/or ineffective sterile barrier integrity may include, for example, broken vial, cracked vial, broken ring pull, non-intact tamper evident seals, missing vial caps etc.
- OncoSil™ System is supplied sterile. There is no data to support the sterility or functionality of OncoSil™ past its expiration date.

19. CONTRAINDICATIONS

- OncoSil™ is contraindicated in patients who have a known history of hypersensitivity to silicon or phosphorous.
- OncoSil™ is contraindicated where endoscopic ultrasound (EUS) directed implantation is considered hazardous (refer to **PRECAUTIONS**).

20. PRECAUTIONS

- Implantation of OncoSil™ should not occur in the following special situations:
 - Presence of multiple collateral vessels surrounding or adjacent to the target tumour
 - Presence (or significant risk) of varices near the target tumour
- Caution is advised where previous EUS (e.g. diagnostic EUS-FNA) was considered technically too difficult.
- Caution is strongly advised in the setting of recent, clinically significant pancreatitis. Implantation is not

recommended.

- Chemotherapy should not be administered within 48 hours either side of the OncoSil™ implantation.
- OncoSil™ has not been studied in patients who have previously received radiotherapy to the target organ.
- Since the combination of standard radiotherapy and OncoSil™ has not been investigated, additional radiotherapy is not recommended following OncoSil™ treatment.
- Antibiotic prophylaxis to cover the OncoSil™ implantation procedure is advised. The selection and duration of antimicrobial regimen is based on local guidelines and practice.
- Pain relief may be required to treat abdominal pain experienced immediately following implantation of OncoSil™.
- Gastro-protection e.g. with a proton-pump inhibitor or similar therapy, starting just prior to or at the time of implantation, and continued for up to 6 months post-implantation is considered reasonable.
- The safety of OncoSil™ has not been established in patients who are pregnant or who, within twelve months of implantation, become pregnant.
- The safety of OncoSil™ has not been established for future children of patients who are pregnant at the time of implantation, or who, within twelve months of implantation, become pregnant.
- The safety of OncoSil™ has not been established for children being breastfed by patients at the time of implantation or subsequent to implantation.
- The safety of OncoSil™ has not been established in patients who are < 18 years of age and is therefore not indicated for use in this population group.
- Due to limited clinical experience, caution is advised when treating tumours with volumes in excess of 50cc with OncoSil™. A risk-benefit assessment by the implanting physician is strongly advised.

OncoSil™-System

Gebrauchsanweisung

Produktname: OncoSil™-System

Produktnummer: OS01-10

ENGLISH
GERMAN
FRENCH
ITALIAN



Vor der Anwendung von OncoSil™ bitte die vollständige Gebrauchsanweisung lesen.

1.	BESCHREIBUNG DES SYSTEMS	2
2.	VERWENDUNGSZWECK / VORGESEHENE VERWENDUNG. 2	
3.	ZERTIFIZIERUNG DER BEHANDLUNGSEINRICHTUNGEN UND DES PERSONALS.....	2
3.1	Authorised Dispenser und Authorised User	3
4.	LAGER- UND TRANSPORTBEDINGUNGEN.....	3
5.	BESCHREIBUNG DES PRODUKTS.....	3
6.	ZUBEHÖR.....	3
7.	PATIENTENAUSWAHL UND TESTS VOR DER BEHANDLUNG	3
8.	BERECHNUNG DER DOSIS UND IMPLANTATIONSSTRATEGIE	4
9.	DETAILLIERTES PROTOKOLL ZUR VORBEREITUNG DER SUSPENSION	5
10.	VORBEREITUNG DER SPRITZE MIT BETA-ABSCHIRMUNG . 7	
11.	IMPLANTATIONSVERFAHREN FÜR ONCOSIL™ UNTER ENDOSKOPISCHER ULTRASCHALLKONTROLLE (EUS-KONTROLLE)	7
12.	ZERLEGEN DER SPRITZE UND ABSCHIRMUNG	9
13.	ENTSORGUNG VON ÜBERSCHÜSSIGER ONCOSIL™-SUSPENSION UND ZUBEHÖR.....	9
14.	STERILISATION DES ENDOSKOPS.....	9
15.	ERHOLUNG DES PATIENTEN NACH DEM EINGRIFF	9
16.	STRAHLENSCHUTZRICHTLINIEN FÜR ONCOSIL™	9
16.1	Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen.....	9
16.2	Vorsichtsmaßnahmen für Patienten und Besucher... 9	
16.3	Vorsichtsmaßnahmen für Personal	9
17.	UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	10
18.	WARNUNGEN	10
19.	KONTRAINDIKATIONEN	10
20.	VORSICHTSMASSNAHMEN	10

1. BESCHREIBUNG DES SYSTEMS

OncoSil™ besteht aus **OncoSil-Phosphor-32-Mikropartikeln** (im Folgenden **Mikropartikel**) und **OncoSil-Diluent** (im Folgenden **Diluent**).

Die Mikropartikel enthalten das Radioisotop Phosphor-32, einen reinen Betastrahler mit einer physischen Halbwertszeit von 14,27 Tagen. Die von den ausgestrahlten Betapartikeln maximal abgegebene Energie beträgt 1,711 MeV. Die von den ausgestrahlten Betapartikeln durchschnittlich abgegebene Energie beträgt 0,6950 MeV. Die maximale Reichweite der abgegebenen Strahlung im Gewebe beträgt 8,2 mm. Die durchschnittliche Reichweite der abgegebenen Strahlung im Gewebe beträgt 2,76 mm. Bei therapeutischer Anwendung werden 98 % der Strahlung innerhalb von 81 Tagen abgegeben. Die Mikropartikel bilden ein dauerhaftes Implantat.

Die Mikropartikel werden in einzelnen, mit Bördekkappen versiegelten Durchstechflaschen bereitgestellt, die am Referenzdatum um 12:00 MEZ (MESZ) jeweils 250±10 % MBq enthalten. Jede Durchstechflasche wird im Autoklav unter feuchter Hitze sterilisiert. Jede Durchstechflasche mit Mikropartikeln wird in einen mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter gesetzt, um Personal während des Versands und der Handhabung vor Strahlung zu schützen.

Das Diluent besteht aus inaktiven Hilfsstoffen von Arzneimittelqualität. Es fungiert als Träger, um die Implantation

der Mikropartikel in den zu behandelnden Zieltumor zu ermöglichen.

Das Diluent wird im Autoklav unter feuchter Hitze sterilisiert und in einzelnen, mit Bördekkappen versiegelten Durchstechflaschen mit je etwa 9 ml Diluent bereitgestellt.

Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist für die einmalige Anwendung bei jeweils einem Patienten vorgesehen.

Hinweis: OncoSil™ beinhaltet keinerlei Materialien oder Inhaltsstoffe medizinischer, menschlicher, tierischer oder rekombinanter Herkunft.

2. VERWENDUNGSZWECK / VORGESEHENE VERWENDUNG

OncoSil™ ist für die intratumorale Implantation in Pankreastumoren anhand einer unter endoskopischer Ultraschallkontrolle durchgeführten Injektion bestimmt.

INDIKATIONEN FÜR DEN GEBRAUCH

OncoSil™ ist für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom in Kombination mit Chemotherapie auf gemcitabinbasis indiziert.

3. ZERTIFIZIERUNG DER BEHANDLUNGSEINRICHTUNGEN UND DES PERSONALS

Das OncoSil™-System darf nur in lizenzierten Behandlungseinrichtungen verwendet werden. Diese Einrichtungen müssen über eine entsprechende Lizenz für das Isotop Phosphor-32 (³²P) verfügen, die vorsieht, dass Einrichtungen einen Strahlenschutzbeauftragten benannt haben, der für alle Fragen des Strahlenschutzes als erster Ansprechpartner fungiert.

Die OncoSil™-Suspension sollte in einer nuklearmedizinischen Abteilung oder lizenzierten Radiopharmazie vorbereitet werden. Nur entsprechend lizenziertes, in der Herstellung von OncoSil™-Suspension geschultes Personal darf das Produkt für die Implantation vorbereiten.

Da die Implantation und Handhabung von OncoSil™ einen multidisziplinären Teamansatz erfordern, müssen die folgenden Personen eventuell am medizinischen OncoSil-Schulungsprogramm teilnehmen:

- Nuklearmedizinisches Personal (ärztliches, physikalisches, technisches, radiopharmazeutisches Fachpersonal)
- Strahlenschutzbeauftragte
- Medizinische, chirurgische und Radioonkologen
- Interventionsradiologen
- Endoskopiker
- Verfahrensbegleitendes Personal (Krankenpflegepersonal, Anästhesisten)

OncoSil Medical kann die Lieferung des OncoSil™-Systems nur gestatten, wenn:

1. die Lizenz der Behandlungseinrichtung für die Entgegennahme und den Besitz von ³²P von OncoSil Medical überprüft wurde;
2. im Rahmen eines Besuchs eine Schulung durchgeführt und diese von den zur Tätigkeit als *Authorised Dispenser/AD* (autorisierter Dosierer), *Authorised*

User/AU (autorisierter Benutzer) berechtigten Personen und chirurgischem/verfahrensbegleitendem Personal usw. absolviert wurde. Diese Personen müssen auch über die von OncoSil Medical festgelegte Erfahrung verfügen. Näheres siehe unten:

3.1 **Authorised Dispenser und Authorised User**

Authorised Dispenser (AD)

- **Definition: Authorised Dispenser (AD)** ist von OncoSil Medical als die Person definiert, die die OncoSil™-Suspension vorbereitet (d. h. radiopharmazeutisches oder nuklearmedizinisches Fachpersonal). Sie muss eine zusätzliche Schulung zum OncoSil™-Produkt wie unten beschrieben erfolgreich absolviert haben.

AD-Schulung: Ein AD nimmt am medizinischen Schulungsprogramm von OncoSil Medical teil und stellt mindestens eine Verdünnung einer kalten Dosis (d. h. mit nicht radioaktiven Mikropartikeln) unter physischer Anwesenheit eines Vertreters von OncoSil Medical (autorisierter Trainer) her.

Im Anschluss an diese Schulung ist ein *Authorised Dispenser* (AD) berechtigt:

- a. das erste OncoSil™-Kalibriersystem zu bestellen, um die Kalibrierung durchzuführen.
- b. Sobald die OncoSil™-Suspension erfolgreich kalibriert wurde, kann der Standort das OncoSil™-System bestellen, das während der von *Authorised Users* (AUs) überwachten endoskopischen, ultraschallkontrollierten (EUS-)Implantation beim ersten Patienten der betreffenden Behandlungseinrichtung (siehe unten) verwendet wird.

Authorised User (AU)

- **Definition: Authorised User (AU)** ist von OncoSil Medical als der Arzt/die Ärztin definiert, der/die die OncoSil™ enthaltende Spritze während der Implantation physisch drückt. Diese Person muss eine zusätzliche Schulung zum OncoSil™-Produkt wie unten beschrieben erfolgreich absolviert haben.

AU-Schulung: Um als *Authorised User* voll zertifiziert zu werden, muss ein AU am medizinischen Schulungsprogramm von OncoSil Medical teilnehmen und die erste Implantation bei einem Patienten unter physischer Anwesenheit eines Vertreters von OncoSil Medical (autorisierter Trainer) ausführen.

Hinweis: In manchen Fällen kann es sich bei der Funktion AD und AU um ein- und dieselbe Person handeln, die dann beide medizinische Schulungsprogramme von OncoSil Medical absolvieren muss, um für beide Rollen zertifiziert zu werden.

Alles Personal muss von einem Vertreter von OncoSil Medical (autorisierter Trainer) geschult werden. Weiterführende Schulungen können erforderlich sein, falls OncoSil Medical vorhandene Abläufe signifikant überarbeitet.

ADs und AUs erhalten jeweils Zertifikate, in denen ihre Befugnis zur Bestellung und Handhabung des OncoSil™-Systems dokumentiert ist.

4. LAGER- UND TRANSPORTBEDINGUNGEN

Nach Erhalt des OncoSil™-Systems und Durchführung anwendbarer Wareneingangsprüfungen sollte das Produkt in der Verpackung Typ A gelagert und bis zur Vorbereitung der OncoSil™-Suspension an eine nuklearmedizinische Abteilung/Radiopharmazie oder einen anderen anerkannten Standort gebracht werden, der zur Handhabung radioaktiver Materialien in der Lage ist.

Die Mikropartikel und das Diluent sind bei Zimmertemperatur aufzubewahren. **Das Diluent nicht einfrieren.**

5. BESCHREIBUNG DES PRODUKTS

Jedes OncoSil™-System trägt den Produktcode **OS01-10** und enthält die folgenden Komponenten:

- 1 versiegelter Behälter mit 1x Durchstechflasche Mikropartikel, die am Referenzdatum um 12:00 MEZ (MESZ) jeweils 250 ± 10 % MBq enthalten. Die Durchstechflasche wird in einem mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter geliefert.
- 2 Durchstechflaschen mit etwa 9 ml OncoSil-Diluent
- 1 leere, sterilisierte P6-Durchstechflasche für die Verdünnung der OncoSil™-Suspension (durch einen grünen Streifen am oberen Etikettenrand gekennzeichnet)
- 1 leerer Bleibehälter für die Verdünnung der OncoSil™-Suspension (durch einen grünen Streifen am oberen Etikettenrand gekennzeichnet)

6. ZUBEHÖR

Zur Vorbereitung der OncoSil™-Suspension werden verschiedene, in nuklearmedizinischen Abteilungen/Radiopharmazien routinemäßig vorhandene Zubehöreile verwendet. Diese Zubehöreile gehören nicht zum Lieferumfang des OncoSil™-Systems. Hierzu zählen u. a.:

- Lange Zange/Pinzette mit Gummisspitzen (am besten 20–25 cm, um die Strahlungs-dosis an den Fingern möglichst gering zu halten)
- saugfähige Laborunterlagen mit Kunststoffunterschicht
- sterile Luer-Lock-Spritzen (3 oder 5 ml und 10 ml)
- sterile Kanülen der Größen 16–21G, 5–7 cm Länge
- sterile Belüftungskanülen / Kanülen mit BelüftungsfILTER
- sterile Isopropylalkohol-Tupfer (IPA-Tupfer)
- Spritzen (3 oder 5 ml und 10 ml) mit Beta-Abschirmung
- Blei-Transportbehälter
- Schutzkleidung (Handschuhe, Mantel, Schutzbrille usw.)
- Dreiweghahn, Luer Lock

7. PATIENTENAUSWAHL UND TESTS VOR DER BEHANDLUNG

Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom können für die Behandlung mit OncoSil™ in Betracht gezogen werden.

Im Allgemeinen sollte der Zieltumor:

- aufgrund radiologischer Untersuchungen ausgewählt werden
- unter Ultraschall abbildbar sein
- als technisch zugänglich beurteilt werden

Zieltumoren sollten eine Größe von unter 7 cm (längster Durchmesser) und ein Volumen von unter 110 cm^3 haben. Mit der Implantation in Tumoren von $>50 \text{ cm}^3$ liegen nur begrenzt Erfahrungen vor. In den klinischen Studien zu OncoSil™ betrug das mittlere Volumen 24 cm^3 .

Vor der Behandlung mit OncoSil™ werden verschiedene Untersuchungen empfohlen, die oft Teil der üblichen Patientenabklärung bilden. Hierzu zählen die folgenden Maßnahmen:

- medizinische Beurteilung der Risikocharakteristika und Kontraindikationen des betreffenden Patienten (um zu bestätigen, dass die Durchführung der Implantation angemessen ist). Siehe **VORSICHTSMASSNAHMEN** im **Abschnitt 20**.
- histologische oder zytologische Bestätigung der Diagnose
- labortechnische Überprüfung der adäquaten hämatologischen, Nieren- und Leberfunktion
- biochemische Tests der Pankreasfunktion (z. B. Amylase, Lipase)
- Gerinnungsprofil
- radiologische Untersuchungen einschließlich:
 - CT-Scans von Pankreas, Thorax, Abdomen und Becken
 - CT-Bildgebung zur Feststellung des Tumolvolumens
 - PET-Scans

8. BERECHNUNG DER DOSIS UND IMPLANTATIONSSTRATEGIE

OncoSil™ sollte vor der Implantation im Patienten in der nuklearmedizinischen Abteilung der implantierenden Behandlungseinrichtung oder in einer lizenzierten Radiopharmazie vorbereitet werden. Die Mikropartikel und das Diluent werden gemäß dem festgelegten **DETAILLIERTEN PROTOKOLL ZUR VORBEREITUNG DER SUSPENSION** in Abschnitt 9 unten zusammengeführt.

Das OncoSil™-System wird steril geliefert und ist für die einmalige Anwendung bei jeweils einem Patienten vorgesehen. Es wird verabreicht, indem die vorbereitete OncoSil™-Suspension mit einer radioaktiven Endkonzentration von 6,6 MBq/ml direkt (unter Vermeidung von Gefäßen) in den Tumor implantiert wird. Das Dosisvolumen besitzt ein Verhältnis von Implantatsvolumen zu Tumolvolumen (IV/TV) von 8 %, sodass 100 Gy an die Tumormasse abgegeben werden. Um dies zu gewährleisten, sind die folgenden Schritte auszuführen:

Schätzung des Tumolvolumens (TV)

Die Schätzung des Ausgangswerts des Tumolvolumens von Patienten liegt im Verantwortungsbereich des behandelnden Teams.

Schritt 1 – erste Verdünnung

Die erste Verdünnung dient der Herstellung einer Radioaktivität im Bereich von 35,3 MBq/ml $\pm$ 0,59 %.

1. Die erste Verdünnung der OncoSil-Mikropartikel wird anhand von **Tabelle 1: Für die erste Verdünnung von OncoSil™ benötigtes Volumen** berechnet, indem die hinzugefügte Menge an Diluent entsprechend dem Datum der Implantation relativ zum Referenzdatum angepasst wird.
2. Nach der Herstellung der ersten Verdünnung wie oben beschrieben sollte die Radioaktivität der ersten Verdünnung im Bereich von 35,3 MBq/ml $\pm$ 0,59 % liegen.

Hinweis: Das Referenzdatum und die Referenzzeit für OncoSil™ sind in mitteleuropäischer Zeit (MEZ oder MESZ), 12:00 mittags, angegeben. Für Ionisationskammern (oder Radioisotop-Kalibratoren) in anderen Zeitzonen der Welt sollten Anpassungen vorgenommen werden.

Tabelle 1: Für die erste Verdünnung der OncoSil™-Suspension erforderliches Volumen

Tag der Implantation (relativ zum Referenzdatum)	Aliquot des hinzuzufügenden Diluents (ml)	Gesamtradioaktivität d. Durchstechflasche (MBq)
-2	7,7	276
-1	7,3	262
0	7,0	250
+1	6,7	238
+2	6,4	227
+3	6,0	216
+4	5,8	206
+5	5,5	196
+6	5,2	187
+7	5,0	178

Schritt 2 – zweite Verdünnung

Die zweite Verdünnung dient der Herstellung der Standardkonzentration von 6,6 MBq/ml zur Verabreichung.

1. 7,5 ml Diluent in die leere P6-Durchstechflasche geben (durch einen grünen Streifen am oberen Etikettenrand gekennzeichnet).
2. Unter aseptischen Bedingungen 1,7 ml der ersten, in Schritt 2 oben vorbereiteten Verdünnung aufziehen.
3. Die 1,7 ml zur P6-Durchstechflasche geben, um ein Endvolumen von 9,2 ml zu erhalten.
4. Damit wird am Tag der Implantation eine OncoSil™-Suspension von 6,6 MBq/ml hergestellt. Dies ist die zur Verabreichung erforderliche Konzentration.

OncoSil™ muss innerhalb von 24 Stunden nach Vorbereitung verwendet werden, außer das Präparat wurde 7 oder mehr Tage ab dem Referenzdatum vorbereitet. Wird die Suspension 7 oder mehr Tage ab dem Referenzdatum hergestellt, ist sie am selben Tag zu verwenden.

Hinweis: Sobald der Tag der Implantation gewählt wurde und die oben beschriebenen Verdünnungen hergestellt sind, kann das Implantationsdatum nicht mehr verschoben werden, da sonst die für die Implantation erforderliche Konzentration von 6,6 MBq/ml nicht mehr gegeben ist.

Schritt 3 – Festlegung des zu implantierenden Volumens

Das tatsächlich zu dosierende und implantierende OncoSil™-Volumen wird anhand der folgenden beiden Gleichungen berechnet.

1.
$$\text{Zu implantierendes OncoSil}^{\text{TM}} - \text{Volumen}_{\text{ml}} = \text{Tumolvolumen}_{\text{ml}} \times \frac{8}{100}$$
2.
$$\text{Zu implantierende Dosis}_{\text{MBq}} = \text{Zu implantierendes OncoSil}^{\text{TM}} - \text{Volumen}_{\text{ml}} \times 6,6$$

Schritt 4 – Bestätigung vor der Injektion

Die Radioaktivität zur Implantation in den Patienten ist anhand der folgenden Schritte zu bestätigen:

1. Gesamte Durchstechflaschenradioaktivität der P6-Durchstechflasche in der Ionisationskammer messen.
2. Erforderliches OncoSil™-Implantationsvolumen in die Spritze aufziehen.
3. Die in der P6-Durchstechflasche nach dem Aufziehen in die Spritze verbleibende OncoSil™-Suspension in der Ionisationskammer messen, um zu bestätigen, dass die korrekte Menge aufgezogen/zur Injektion vorbereitet wurde.



Abb. 1: Das OncoSil™-System

Schritt 5 – Bestätigung nach der Injektion

Die gesamte an den Patienten verabreichte Radioaktivität (gesamte in den Tumor implantierte Aktivität) wird durch Subtraktion des von der Spritze abgelesenen Post-Implantationsvolumens (ml) vom Prä-Implantationsvolumen (ml) in der Spritze berechnet. Eine Messung des Spritzeninhalts in der Ionisationskammer ist daher nicht erforderlich.

9. DETAILLIERTES PROTOKOLL ZUR VORBEREITUNG DER SUSPENSION

Dieser Abschnitt beinhaltet detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung von OncoSil™ gemäß den Berechnungen in Abschnitt 8 oben.

Hinweis:

- Die Suspension ist von einem *Authorised Dispenser* vorzubereiten, der von einem Vertreter von OncoSil Medical geschult wurde.
- Die Vorbereitung der Suspension unterliegt nicht der Kontrolle von OncoSil Medical und liegt im Verantwortungsbereich der Behandlungseinrichtung.
- Vor Beginn der Vorbereitung sollten die Etiketten aller Komponenten des OncoSil™-Systems geprüft werden, um sicherzustellen, dass die richtigen Materialien zur Verfügung stehen. Durchstechflaschen **vor** der Verwendung einer Sichtprüfung auf Risse, Bruch oder Undichtigkeit unterziehen. Bei Anzeichen einer Beschädigung die betroffenen Komponenten wieder abgeschirmt verpacken und OncoSil Medical kontaktieren.
- OncoSil™ in einer sauberen Umgebung anhand von Standardtechniken vorbereiten, um das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination zu minimieren. Durchführende sollten z. B. frische Handschuhe tragen und die Handschuhe mit einer handelsüblichen bakteriziden Waschlotion oder -seife behandeln.
- Suspension hinter einer für Betastrahler geeigneten Plexiglas- oder Lucite-Abschirmung unter einer Laborabzugshaube herstellen.
- Diesen Ablauf **nicht** unter einer Laminar-Flow-Haube ausführen, die den Luftstrom auf die Durchführenden richtet und sie dadurch möglicherweise radioaktivem Material aussetzt.
- Alle Spritzen in einer geeigneten Beta-Spritzenabschirmung (Plexiglas/Lucite) verwenden.
- Alle Durchstechflaschen im OncoSil™-System nur für jeweils eine Vorbereitung verwenden. Alle kontaminierten Abfälle in einem speziellen Behälter für radioaktive Abfälle sammeln.
- Beim Herausziehen von Kanülen aus Durchstechflaschen auf etwaige Tropfen radioaktiver Suspension achten, die von der Kanülenspitze auf die Durchstechflasche oder die Arbeitsfläche tropfen könnten.

Schritt-für-Schritt-Ablauf:

Inhalt: 1 versiegelter Behälter mit 1x Durchstechflasche Mikropartikel mit 250 ± 10 % MBq, geliefert in einem mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter, 2 Durchstechflaschen mit etwa 9 ml OncoSil Diluent, 1 leere, sterilisierte P6-Durchstechflasche für die Verdünnung der OncoSil™-Suspension (durch einen grünen Streifen am oberen Etikettenrand gekennzeichnet), 1 leerer Bleibehälter für die Verdünnung der OncoSil™-Suspension (durch einen grünen Streifen am oberen Etikettenrand gekennzeichnet)

1. Komponenten aus dem Styroporeinsatz in der Packung Typ A entnehmen.
2. Den versiegelten Behälter sicher festhalten.
3. Ring ziehen und Deckel vom Behälter abziehen.
4. Verpackungsmaterial entfernen und den mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter mit den Durchstechflaschen mit Mikropartikeln aus dem Behälter entnehmen.
5. Behälter, Deckel und Verpackungsmaterialien nach Prüfung auf radioaktive Kontamination sachgerecht entsorgen.

Hinweis: Die erste Vorbereitung und anschließende Verdünnung der Standardkonzentration von 6,6 MBq/ml sind nacheinander auszuführen.

Hinweis: Die unterstützende Verwendung von Belüftungskanülen / Kanülen mit BelüftungsfILTER wird bei allen Schritten zur Vorbereitung der Dosis empfohlen.

Schritt 1 – erste Verdünnung

6. **Durchstechflasche mit Mikropartikeln:** Den mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter mit den Durchstechflaschen mit Mikropartikeln zur Hand nehmen.
7. Klebeband zur Sicherung des Ober- und Unterteils des mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälters entfernen und NUR den Bleideckel VORSICHTIG UND LANGSAM vom Bleibehälter abnehmen.
Hinweis: Der Deckel ist das größere Bleiteil.
8. Die Durchstechflasche mit den Mikropartikeln selbst befindet sich hinter einer weiteren Plexiglasabschirmung.
9. Nur den Plexiglasdeckel mit einer langen Zange/Pinzette abnehmen.
10. Gummistopfen der Durchstechflasche mit Mikropartikeln unter Verwendung einer langen Zange/Pinzette mit einem sterilen IPA-Tupfer abwischen.
11. Plexiglasdeckel mit einer langen Zange/Pinzette wieder aufsetzen.

12. **Durchstechflasche mit Diluent:** Die Durchstechflasche mit Diluent mehrfach umdrehen, bis die Suspension homogen ist.
13. Plastikdeckel abnehmen, um den Gummistopfen freizulegen. Mit einem sterilen IPA-Tupfer abwischen.
14. Das benötigte Volumen an Diluent (gemäß **Tabelle 1: Für die erste Verdünnung von OncoSil™ benötigtes Volumen**) in eine sterile 10-ml-Spritze mit Kanüle aufziehen und über das kleine Loch im Plexiglasdeckel durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche mit Mikropartikeln geben.
15. Mit der Kanülenspitze oberhalb der Suspension die Luft aus der Durchstechflasche mit der Mikropartikel-Suspension ziehen und in der Kanüle verbleibendes Diluent ausspritzen. Dieser Schritt kann wiederholt werden, bis alles Diluent aus der Spritze und Kanüle entfernt ist.
16. Mit der Kanülenspitze oberhalb der Suspension den Hubkolben der Spritze zurückziehen, um das Tropfrisiko von der Kanülenspitze zu minimieren; dann die Kanüle VORSICHTIG aus der Durchstechflasche ziehen.
17. Spritzen und Kanülen sachgerecht/als radioaktive Abfälle entsorgen.
18. Bleideckel wieder auf den Behälter aufsetzen.
19. **Für bessere Durchmischung:** Ober- und Unterteil des mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälters fest geschlossen halten und Behälter mehrfach umdrehen, um eine homogene Suspension zu erzielen. Dies 20-30 Mal wiederholen.
20. Bleideckel vom Behälter abnehmen und Plexiglasdeckel mit einer langen Zange/Pinzette abnehmen.
21. Durchstechflasche mit Mikropartikeln mit einer langen Zange/Pinzette aus der Plexiglasabschirmung entnehmen, um zu prüfen, ob die Suspension homogen ist.
22. Ist die Suspension nicht homogen, Durchstechflasche mit Mikropartikeln wieder in die Plexiglasabschirmung einsetzen, Plexiglasdeckel und Bleideckel auf den Behälter aufsetzen und wiederholt mehrfach umdrehen, bis die Suspension homogen ist. Bleideckel wieder vom Behälter abnehmen und Plexiglasdeckel und Durchstechflasche mit Mikropartikeln mit einer langen Zange/Pinzette ab- bzw. herausnehmen, um die Suspension erneut auf Homogenität zu prüfen.
23. Sobald die Suspension homogen ist, Durchstechflasche mit Mikropartikeln mit einer langen Zange/Pinzette in eine für OncoSil™ kalibrierte Ionenkammer einlegen, um die gesamte Radioaktivität der Durchstechflasche mit den Mikropartikeln aus der ersten Verdünnung zu überprüfen. Siehe **Tabelle 1: Für die erste Verdünnung von OncoSil™ benötigtes Volumen**, um die gesamte Radioaktivität (MBq) der Durchstechflasche mit Verdünnung relativ zum Referenzdatum zu überprüfen.
24. Durchstechflasche mit Mikropartikeln wieder in die mit Plexiglas ausgekleidete Bleiabschirmung einlegen und den Plexiglasdeckel mit einer langen Zange/Pinzette aufsetzen. Bleideckel wieder auf den Behälter aufsetzen.
25. Sofort die zweite Phase des Verdünnungsprozesses vorbereiten (siehe unten).
26. **Schritt 2 – zweite Verdünnung**
26. Den leeren mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter nehmen.
27. Klebeband zur Sicherung des Ober- und Unterteils des Bleibehälters entfernen und NUR den Bleideckel VORSICHTIG UND LANGSAM vom Bleibehälter abnehmen.
Hinweis: Der Deckel ist das größere Bleiteil.
28. Plexiglasdeckel abnehmen.
29. Leere P6-Durchstechflasche (durch einen grünen Streifen am oberen Etikettenrand gekennzeichnet) in die Plexiglasabschirmung im leeren Bleibehälter setzen.
30. Plastikdeckel der leeren P6-Durchstechflasche abnehmen, um den Gummistopfen freizulegen. Mit einem sterilen IPA-Tupfer abwischen.
31. Plexiglasdeckel wieder aufsetzen.
32. **ZWEITE Durchstechflasche mit Diluent:** Zweite Durchstechflasche mit Diluent mehrfach umdrehen, bis die Suspension homogen ist.
33. Plastikdeckel der leeren Durchstechflasche abnehmen, um den Gummistopfen freizulegen. Mit einem sterilen IPA-Tupfer abwischen.
34. Mit einer sterilen 10-ml-Spritze mit Kanüle 7,5 ml Diluent aufziehen und durch den Plexiglasdeckel und Gummistopfen in die leere P6-Durchstechflasche geben (durch einen grünen Streifen am oberen Etikettenrand gekennzeichnet).
35. Mit der Kanülenspitze oberhalb der Suspension die Luft aus der Durchstechflasche ziehen und in der Kanüle verbleibendes Diluent ausspritzen.
Hinweis: Dieser Schritt kann wiederholt werden, bis alles Diluent aus der Spritze und Kanüle entfernt ist.
36. Mit der Kanülenspitze oberhalb der Suspension den Hubkolben der Spritze zurückziehen, um das Tropfrisiko von der Kanülenspitze zu minimieren; dann die Kanüle VORSICHTIG aus der Durchstechflasche ziehen.
37. Spritzen und Kanülen sachgerecht/als radioaktive Abfälle entsorgen.
38. **Erste Verdünnung:** Homogenität der Suspension überprüfen. Ist die Suspension nicht homogen, sie im Behälter mit aufgesetztem Plexiglas- und Bleideckel 10-20 Mal umdrehen oder bis sie homogen ist.
39. Bleideckel VORSICHTIG und LANGSAM abnehmen; Plexiglasdeckel aufgesetzt lassen.
40. Mit einer 3- oder 5-ml-Spritze mit Beta-Abschirmung und einer 5 cm langen Kanüle 1,7 ml der Mikropartikel-Suspension entnehmen und durch das kleine Loch im Plexiglasdeckel und den Gummistopfen in die P6-Durchstechflasche übertragen, die bereits 7,5 ml Diluent enthält.
41. Mit der Kanülenspitze oberhalb der OncoSil™-Suspension die Luft aus der Durchstechflasche ziehen und in der Kanüle verbleibende Suspension ausspritzen.
Hinweis: Dieser Schritt kann wiederholt werden, bis alle OncoSil™-Suspension aus der Spritze und Kanüle entfernt ist.
42. Mit der Kanülenspitze oberhalb der Suspension den Hubkolben der Spritze zurückziehen, um das Tropfrisiko von der Kanülenspitze zu minimieren; dann die Kanüle VORSICHTIG aus der Durchstechflasche ziehen.
43. Spritzen und Kanülen als radioaktive Abfälle entsorgen.
44. Bleideckel wieder auf den Behälter aufsetzen.
45. **Für bessere Durchmischung:** Ober- und Unterteil des mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälters fest geschlossen halten und Behälter umdrehen, um eine

- homogene Suspension zu erzielen. Dies 20-30 Mal wiederholen.
46. Bleideckel vom Behälter abnehmen und Plexiglasdeckel mit einer langen Zange/Pinzette VORSICHTIG abnehmen.
 47. P6-Durchstechflasche mit dem OncoSil™ mit einer langen Zange/Pinzette aus der Plexiglasabschirmung entnehmen, um zu prüfen, ob die Suspension homogen ist.
 48. Ist die Suspension nicht homogen, P6-Durchstechflasche mit dem OncoSil™ wieder in die Plexiglasabschirmung einsetzen, Plexiglasdeckel und Bleideckel auf den Behälter aufsetzen und wiederholt mehrfach umdrehen, bis die Suspension homogen ist. Bleideckel wieder vom Behälter abnehmen und Plexiglasdeckel und P6-Durchstechflasche mit dem OncoSil™ mit einer langen Zange/Pinzette ab- bzw. herausnehmen, um die Suspension erneut auf Homogenität zu prüfen.
 49. Sobald die Suspension homogen ist, P6-Durchstechflasche mit dem OncoSil™ mit einer langen Zange/Pinzette in eine für OncoSil™ kalibrierte Ionisationskammer einlegen, um zu überprüfen, dass die gesamte Radioaktivität in der Durchstechflasche mit den Mikropartikeln aus der endgültigen Verdünnung 60 MBq pro Durchstechflasche beträgt. Die endgültige standardisierte Konzentration zur Verabreichung ist daher für den Tag der Implantation auf 6,6 MBq/ml ausgelegt.
 50. Wird die OncoSil™-Suspension nicht unmittelbar in die zur Implantation verwendete Spritze aufgezogen, Durchstechflasche mit der OncoSil™-Suspension wieder in die Plexiglasabschirmung einsetzen und den Plexiglas- und Bleideckel mit einer langen Zange/Pinzette wieder aufsetzen. OncoSil™-Suspension an einem geeigneten, sachgerecht abgeschirmten Ort aufbewahren, bis die Suspension verabreicht werden soll.

Vorbereitete OncoSil™-Suspension in der Glasdurchstechflasche im mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter bei Zimmertemperatur aufbewahren.

OncoSil™ muss innerhalb von 24 Stunden nach Vorbereitung verwendet werden, außer das Präparat wurde 7 oder mehr Tage ab dem Referenzdatum vorbereitet. Wird die Suspension 7 oder mehr Tage ab dem Referenzdatum hergestellt, ist sie am selben Tag zu verwenden.

Alle Durchstechflaschen, mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter und Verpackungsmaterialien sachgerecht gemäß den Strahlenschutzvorschriften der Behandlungseinrichtung als radioaktive Abfälle entsorgen.

10. VORBEREITUNG DER SPRITZE MIT BETA-ABSCHIRMUNG

1. Ober- und Unterteil des mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälters fest geschlossen halten und Behälter mehrfach umdrehen, um eine homogene OncoSil™-Suspension zu erzielen. Dies 10-20 Mal wiederholen oder bis die Suspension homogen ist.
2. Leeren Transportbehälter mindestens mit den folgenden Informationen beschriften:
 - a. Patientenidentifikatoren (Initialen)
 - b. Name des radioaktiven Materials (OncoSil Phosphor-32-Mikropartikel)
 - c. Spritzendosis (ml)

- d. Errechnete Radioaktivität der Spritze (MBq)
 - e. OncoSil™-Verfalldatum und Uhrzeit
3. Leere Spritze in eine geeignete Beta-Spritzenabschirmung einlegen und fixieren.
 4. Die Spritze in der Beta-Spritzenabschirmung mit der 7 cm langen Kanüle versehen.
 5. Den Bleideckel LANGSAM und VORSICHTIG vom mit Plexiglas ausgekleideten Bleibehälter mit der endgültigen OncoSil™-Suspension abnehmen; den Plexiglasdeckel dabei an Ort und Stelle lassen.
 6. Eine Belüftungskanüle / Kanüle mit Belüftungsfiter (falls noch nicht eingesetzt) durch das Loch im Plexiglasdeckel in den Gummistopfen der P6-Durchstechflasche mit der endgültigen OncoSil™-Suspension einschieben.
 7. Die 7 cm lange Kanüle durch das kleine Loch im Plexiglasdeckel der P6-Durchstechflasche mit der endgültigen OncoSil™-Suspension einschieben und das aufgrund des Tumorumfanges geschätzte benötigte Volumen (siehe **Schritt 3 – Festlegung des zu implantierenden Volumens**, Abschnitt 8) in die abgeschirmte Spritze aufziehen.
 8. Die Kanüle nach dem Aufziehen der OncoSil™-Suspension in die Spritze abnehmen und an das Spritzenende einen Dreiwegehahn mit Luer-Lock-Anschluss anbringen.
 9. Spritze mit Beta-Abschirmung in einen Blei-Transportbehälter legen und in diesem Behälter zum Behandlungsraum transportieren.
 10. Die beta-abgeschirmte Spritze mit der OncoSil™-Suspension sollte auch im Behandlungsraum im Blei-Transportbehälter verbleiben, bis die Suspension für die Implantation benötigt wird.

Hinweis: Um die Homogenität der OncoSil™-Suspension vor der Implantation in den Patienten sicherzustellen, Spritze an der Abschirmung festhalten und die abgeschirmte Spritze zum Mischen der OncoSil™-Suspension drei Mal umdrehen oder bis die Suspension homogen ist. Dabei darauf achten, den Hubkolben nicht zu drücken.

11. IMPLANTATIONSVERFAHREN FÜR ONCOSIL™ UNTER ENDOSKOPISCHER ULTRASCHALLKONTROLLE (EUS-KONTROLLE)

Die Implantation von OncoSil™ ist in einer geeigneten Behandlungseinrichtung von einem entsprechend qualifizierten Endoskopiker und *Authorised User* (d.h. einem von OncoSil Medical geschulten Nuklearmediziner/Radioonkologen) durchzuführen.

Für die Implantation von OncoSil™ unter endoskopischer Ultraschallkontrolle (EUS-Kontrolle) wird eine Reihe zusätzlicher, kommerziell erhältlicher Produkte benötigt. Diese bilden nicht Teil des OncoSil™-Systems und werden nicht von OncoSil Medical geliefert. Hierzu zählen:

- Echoendoskop
- FNA-Nadel der Größe 22G für die EUS-Kontrolle; eingesetzt in den Biopsiekanal des Echoendoskops oder äquivalenten Geräts
- Katheterververlängerung
- mit Kochsalzlösung gefüllte Spritzen
- Beutel für die Entsorgung klinischer Abfälle mit ausreichend Gaze, um 50 ml Flüssigkeit aufzusaugen
- Beutel für die Entsorgung klinischer Abfälle für

Einwegzubehör und die Schutzkleidung des Personals im Behandlungsraum

- Schutzkleidung (Handschuhe, Mantel, Schutzbrille usw.)

Falls erforderlich kann die Verlängerung wie folgt verwendet werden:

- Die gegen Betastrahler abgeschirmte Spritze mit der OncoSil™-Suspension aus dem Blei-Transportbehälter entnehmen.
- Abgeschirmte Spritze in der Mitte festhalten, ohne den Hubkolben zu drücken, und Spritze in der Abschirmung zum Mischen der OncoSil™-Suspension drei Mal umdrehen oder bis die Suspension homogen ist.
- Luer-Schutzkappe abnehmen und eine Katheterverlängerung so an der abgeschirmten Spritze anbringen, dass der Dreiwegehahn mit Luer-Lock-Anschluss am distalen Ende der Verlängerung sitzt.
- Den Dreiwegehahn mit Luer-Lock-Anschluss in die OFFENE Position stellen.
- DIE SPRITZE MIT BETA-ABSCHIRMUNG AN DEN SEITEN FESTHALTEN; DABEI DIE FINGER VON DEN ENDEN FERNHALTEN. Spritze in die vertikale Position bringen und Hubkolben der abgeschirmten Spritze leicht gegen eine horizontale Fläche pressen, bis die OncoSil™-Suspension im Schlauch der Verlängerung erscheint, um die Spritze KOMPLETT zu entlüften.
- Den Dreiwegehahn mit Luer-Lock-Anschluss in die GESCHLOSSENE Position stellen.

Hinweis: Während der Ausführung der oben beschriebenen Schritte stets sicherstellen, dass die beta-abgeschirmte Spritze in der Mitte festgehalten wird. Bedienpersonal sollte die von den Enden der abgeschirmten Spritze ausgehende axiale Strahlungsbelastung während des gesamten Eingriffs begrenzen.

Implantationsverfahren:

1. Endoskop gemäß der detaillierten Gebrauchsanweisung des Herstellers (im Lieferumfang des Endoskops enthalten) verwenden.
2. Patienten gemäß routinemäßiger klinischer Praxis vorbereiten.
Hinweis: Für das OncoSil™-Implantationsverfahren wird eine Antibiotikaphylaxe empfohlen. Die Wahl und Dauer der antimikrobiellen Therapie hängen von örtlichen Richtlinien und Praktiken ab.
3. Ziel-Läsion im Pankreas auf dem Ultraschall-Bildschirm identifizieren.
4. Eine FNA-Nadel der Größe 22G für die EUS-Kontrolle in den Biopsiekanal des Echoendoskops einsetzen und langsam durch die Magen- oder duodenale Wand in das Ziel-Pankreaskarzinom einführen. Dabei eine Beschädigung der umliegenden Organe vermeiden.
5. Sobald die FNA-Nadel zufriedenstellend im Tumor und abseits von Gefäßen positioniert ist, Mandrin entfernen und FNA-Nadel mit einem Luer-Hahn versehen.
6. Um die Homogenität der OncoSil™-Suspension sicherzustellen, Spritze in der Mitte der Abschirmung festhalten und die abgeschirmte Spritze zum Mischen der OncoSil™-Suspension drei Mal umdrehen oder bis die Suspension homogen ist. Dabei darauf achten, den Hubkolben nicht zu drücken.
7. Luer-Schutzkappe von der abgeschirmten Spritze mit der OncoSil™-Suspension abnehmen und die Spritze

anhand des Dreiwegehahns mit Luer-Lock-Anschluss an der FNA-Nadel anbringen. Erst dann den Luer-Hahn in die „OFFENE“ Position stellen. Prüfen, dass die Spritze sicher mit dem Dreiwegehahn mit Luer-Lock-Anschluss verbunden ist.

8. Die erforderliche Menge OncoSil™-Suspension anschließend manuell durch langsame Betätigung des Hubkolbens der abgeschirmten Spritze implantieren.
Hinweis: Wenn der Widerstand zu groß wird, um OncoSil™-Suspension weiter aus der Spritze zu pressen, Nadel im Tumor langsam so weit zurückziehen, bis der Hubkolben der Spritze erneut betätigt werden kann (*siehe Hinweis unten zum Gegendruck).
9. Den Dreiwegehahn mit Luer-Lock-Anschluss in die „GESCHLOSSENE“ Position stellen, sobald die Spritze leer ist und ihr Inhalt in den Tumor implantiert wurde.
10. Die abgeschirmte Spritze, die vorher die OncoSil™-Suspension enthielt, vom Dreiwegehahn mit Luer-Lock-Anschluss abnehmen; Kappe aufsetzen und wieder in den Blei-Transportbehälter geben.
11. Nun eine 5-ml-Spritze mit Kochsalzlösung über den Dreiwegehahn mit Luer-Lock-Anschluss an die FNA-Nadel anbringen und den Hahn wieder in die „OFFENE“ Position stellen.
12. Den im Lumen der FNA-Nadel verbleibenden Inhalt anschließend mit 1,5 ml Kochsalzlösung ausspülen, um im Lumen verbleibende OncoSil™-Suspension in den Tumor zu spülen.
13. Endoskop vor der Entnahme der Sonde aus dem Patienten zunächst wieder in den Magen zurückziehen, Nadelhülle etwa 3 cm über die Sondenspitze hinauschieben und mit der übrigen Kochsalzlösung in der Spritze spülen.
14. Hahn anschließend in die „GESCHLOSSENE“ Position stellen.
15. Nadel wieder in die Hülle zurückziehen, aber den Nadeleinsatz nicht aus der Sonde entnehmen.
16. Sonde mit dem eingesetzten FNA-Nadeleinsatz und der nach wie vor über die Sondenspitze hinausragenden Hülle entnehmen.
17. Sondenspitze mit der über sie hinausragenden Hülle nach unten über einen Beutel zur Entsorgung klinischer Abfälle halten, der mit ausreichend Gaze ausgelegt ist, um etwaige verbleibende Flüssigkeit aufzunehmen. Sondenspitze und Hülle mit dem Inhalt einer mit Wasser gefüllten 50-ml-Spritze spülen.
18. Anschließend den Nadeleinsatz von der Sonde abnehmen und in einem geeigneten Behälter zur Entsorgung radioaktiver Abfälle entsorgen.
19. Sonde zur Dekontaminierung und Reinigung in einen geeigneten Transportbehälter legen.
20. Echoendoskop vor und nach der Reinigung auf radioaktive Kontamination prüfen.
21. Echoendoskop entsprechend dem am Standort üblichen Reinigungsverfahren für Geräte waschen und sterilisieren.

Hinweis: Zum Gegendruck: Wenn der Widerstand beim anschließenden Implantationsversuch zu groß ist und der Inhalt der Spritze nicht vollständig in den Tumor entleert werden kann, sollte das Implantationsverfahren abgebrochen werden. Die Spritze mit der OncoSil™-Suspension in diesem Fall wie oben beschrieben entfernen, Kappe wieder aufsetzen und Spritze wieder in den Blei-Transportbehälter legen, damit sie zur

Volumenmessung an die nuklearmedizinische Abteilung/Radiopharmazie zurückgesendet werden kann. Dies ermöglicht dann die Berechnung der noch in der Spritze verbleibenden Radioaktivität.

Solche Fälle, in denen nicht der gesamte Spritzeninhalt implantiert wurde, sind an OncoSil Medical (complaints@oncosil.com) zu melden.

12. ZERLEGEN DER SPRITZE UND ABSCHIRMUNG **DIES IST FÜR DEN ABGLEICH DER PATIENTENDOSIS DURCH DAS** **NUKLEARMEDIZINISCHE PERSONAL ÄUSSERST WICHTIG.**

1. Nach abgeschlossener Implantation sollte die Spritze mit etwaig verbleibender OncoSil™-Suspension mit der Kappe verschlossen und wieder in den Blei-Transportbehälter gelegt werden.
2. Anschließend Transport an die nuklearmedizinische Abteilung/Radiopharmazie zur Messung und zum Zerfall.
3. Die gesamte an den Patienten verabreichte Radioaktivität (gesamte in den Tumor implantierte Aktivität) wird durch Subtraktion des von der Spritze abgelesenen Post-Implantationsvolumens (ml) vom Prä-Implantationsvolumen (ml) in der Spritze berechnet. Eine Messung des Spritzeninhalts in der Ionisationskammer ist daher nicht erforderlich.

13. ENTSORGUNG VON ÜBERSCHÜSSIGER ONCOSIL™-SUSPENSION UND ZUBEHÖR

Nach der Verdünnung und Implantation sind alle Einwegkanülen, Nadeln, Schläuche und Spritzen mit etwaig verbleibender OncoSil™-Suspension sowie alle Gazen, Handschuhe, Schürzen und sonstige Schutzkleidung als radioaktive Abfälle gemäß den Richtlinien der Behandlungseinrichtung zu entsorgen.

14. STERILISATION DES ENDOSKOPS

Das Endoskop ist nach abgeschlossener Implantation gemäß den örtlichen Protokollen zu reinigen, waschen und sterilisieren.

Echoendoskop vor und nach der Reinigung auf radioaktive Kontamination prüfen.

15. ERHOLUNG DES PATIENTEN NACH DEM EINGRIFF

- Den Patienten entsprechend klinischer Indikation anhand von Beobachtung und Aufzeichnung der Vitalparameter sorgfältig überwachen.
- Den Patienten aus der Abteilung entlassen, wenn er sich vom Eingriff erholt hat.
- Je nach Zustand des Patienten und seiner Beurteilung durch die behandelnden Ärzte kann es erforderlich sein, dass der Patient über Nacht in der Behandlungseinrichtung bleibt.
- Bremsstrahlung SPECT-CT-Bildgebung wird im Anschluss an die Implantation vor der Entlassung des Patienten empfohlen, um die zufriedenstellende Lokalisierung der Radioaktivität zu bestätigen.

16. STRAHLENSCHUTZRICHTLINIEN FÜR ONCOSIL™

Alle Personen, die OncoSil™ handhaben, vorbereiten, dosieren oder implantieren, müssen mit sämtlichen lokalen, regionalen und nationalen Vorschriften zu radioaktiven Materialien für therapeutische Zwecke vertraut sein und diese einhalten. Bei der Handhabung von OncoSil™ und Patienten sollten zum Schutz von

Personal Standardverfahren des Strahlenschutzes angewendet werden. Detailliertere Richtlinien zum Strahlenschutz im Zusammenhang mit dem OncoSil™-System finden sich in den Strahlenschutzrichtlinien zum OncoSil™-System.

16.1 Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

- Während der Lagerung, Handhabung und Verwendung von OncoSil™ ist eine adäquate Abschirmung gegen Betastrahlen bereitzustellen.
- Während der Lagerung, Handhabung und Verwendung von OncoSil™ sind Standardverfahren und -abläufe zur Minimierung der beruflichen Strahlenbelastung anzuwenden.
- Nicht abgeschirmte Durchstechflaschen und Spritzen sind mit Zangen zu handhaben, die zwischen den Fingern und der nicht abgeschirmten radioaktiven Strahlenquelle einen Mindestabstand von 20 cm herstellen.
- Es ist darauf zu achten, jede Strahlenbelastung des Patienten über das Therapieziel hinaus zu minimieren.
- Es ist darauf zu achten, jede Strahlenbelastung des Personals und aller Personen, die mit dem Patienten in Kontakt kommen, zu minimieren.
- Strahlenschutzmaßnahmen sind gemäß lokaler, regionaler und nationaler Vorschriften anzuwenden. Sämtliches (durch Verschütten und/oder Leckage) ausgetretenes OncoSil™ ist unverzüglich zu isolieren, einzudämmen und beseitigen. Der betreffende Bereich sollte anschließend hinsichtlich einer möglichen Kontamination überwacht werden um sicherzustellen, dass die Isolierung, Eindämmung und Beseitigung wirkungsvoll durchgeführt wurden.
- Beim für OncoSil™ verwendeten Implantationsverfahren ist standardmäßige klinische Praxis anzuwenden.
- OncoSil™ ist hinter einer zum Schutz gegen Betastrahler geeigneten Abschirmung vorzubereiten, z. B. Plexiglas oder Lucite.
- OncoSil™ ist jederzeit sowohl vor als auch nach der Implantation adäquat abgeschirmt zu lagern.
- Alle kontaminierten Abfälle sind in einem speziellen Behälter für radioaktive Abfälle zu sammeln und gemäß den Richtlinien der Behandlungseinrichtung zu entsorgen.

16.2 Vorsichtsmaßnahmen für Patienten und Besucher

- Gefährdete Menschen wie Schwangere, Kleinkinder und Kinder sollten 2 Wochen lang unnötigen Kontakt mit dem Patienten vermeiden.

16.3 Vorsichtsmaßnahmen für Personal

- Die individuelle Überwachung von Personal in zertifizierten Behandlungseinrichtungen stellt eine allgemeine Anforderung dar. Für Personal, das OncoSil™ handhabt, gelten im Zusammenhang mit der Dosisüberwachung keine besonderen Anforderungen. Filmplaketten oder eine sonstige Form eines persönlichen Dosimeters sind akzeptabel.
- Die Anforderungen hinsichtlich der Krankenpflege und der Reinigung der Abteilung liegen im Ermessen der Behandlungseinrichtung und unterliegen ihren Strahlenschutzabläufen.

17. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Für die folgenden unerwünschten Ereignisse wurde in bisherigen klinischen Studien ein wahrscheinlicher oder definitiver kausaler Zusammenhang mit OncoSil™ festgestellt:

- Schmerzen und/oder Beschwerden im Zusammenhang mit dem Eingriff
- Schmerzen und/oder Beschwerden im Bauchbereich
- Übelkeit
- Erbrechen
- Lethargie
- Fieber
- Abnormale Leberfunktionstests

18. WARNUNGEN

- Sollten irgendwelche Anzeichen bestehen, dass die Integrität der sterilen Barriere des OncoSil™-Systems beschädigt oder unwirksam ist, das System NICHT VERWENDEN und OncoSil Medical kontaktieren. Anzeichen einer beschädigten und/oder unwirksamen sterilen Barriere beinhalten z. B. Bruch oder Riss der Durchstechflasche oder des Aufreißrings, nicht intakte manipulationssichere Dichtungen, Durchstechflaschen ohne Deckel usw.
- Das OncoSil™-System wird steril geliefert. Es liegen keine Daten vor, um die Sterilität oder Funktionalität von OncoSil™ über das Verfalldatum hinaus zu stützen.

19. KONTRAINDIKATIONEN

- OncoSil™ ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Silikon oder Phosphor kontraindiziert.
- OncoSil™ ist in Fällen kontraindiziert, in denen die endoskopische Implantation unter Ultraschallkontrolle (EUS) als riskant gilt (siehe **VORSICHTSMASSNAHMEN**).

20. VORSICHTSMASSNAHMEN

- OncoSil™ sollte in den folgenden Sonderfällen nicht implantiert werden:
 - Vorhandensein mehrfacher Kollateralgefäße in der Umgebung oder Nähe des Zieltumors
 - Vorhandensein (bzw. ein signifikantes Risiko) von Varizen in der Nähe des Zieltumors
- Vorsicht ist geboten, wenn frühere EUS-Verfahren (z. B. diagnostische EUS-FNA) als technisch zu schwierig eingestuft wurden.
- Äußerste Vorsicht ist geboten, wenn kürzlich eine klinisch signifikante Pankreatitis vorlag. Eine Implantation wird in diesem Fall nicht empfohlen.
- Eine Chemotherapie sollte 48 Stunden vor und nach der OncoSil™-Implantation nicht verabreicht werden.
- Zu OncoSil™ liegen bei Patienten mit früherer Strahlentherapie des Zielorgans keine Studien vor.
- Da die Kombination aus Standard-Strahlentherapie und OncoSil™ noch nicht untersucht wurde, wird eine zusätzliche Strahlentherapie im Anschluss an eine OncoSil™-Behandlung nicht empfohlen.
- Für das OncoSil™-Implantationsverfahren wird eine Antibiotikaphylaxe empfohlen. Die Wahl und Dauer der antimikrobiellen Therapie hängen von örtlichen Richtlinien und Praktiken ab.
- Die Gabe von Schmerzmitteln kann zur Behandlung von

Schmerzen im Bauchbereich im unmittelbaren Anschluss an die OncoSil™-Implantation erforderlich sein.

- Ein Schutz des Magens, z. B. anhand eines Protonenpumpenhemmers oder einer ähnlichen Therapie, kurz vor oder zeitgleich mit der Implantation und bis zu 6 Monate nach der Implantation gilt als angemessen.
- Die Sicherheit von OncoSil™ bei schwangeren Patientinnen oder Patientinnen, die innerhalb von zwölf Monaten nach der Implantation schwanger werden, ist nicht bestätigt.
- Die Sicherheit von OncoSil™ für zukünftige Kinder von Patientinnen, die bei der Implantation schwanger sind oder innerhalb von zwölf Monaten nach der Implantation schwanger werden, ist nicht bestätigt.
- Die Sicherheit von OncoSil™ für gestillte Kinder von Patientinnen, die bei der Implantation schwanger sind oder nach der Implantation schwanger werden, ist nicht bestätigt.
- Die Sicherheit von OncoSil™ bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht bestätigt, und das Produkt wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen.
- Da mit der OncoSil™-Behandlung von Tumoren mit einem Volumen von über 50 cm³ nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, ist hier Vorsicht geboten. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung des implantierenden Arztes wird dringend empfohlen.

Systeme OncoSil™

Mode d'emploi

Nom du produit : Systeme OncoSil™

Numéro du produit : OS01-10

ENGLISH
GERMAN
FRENCH
ITALIAN

 Veuillez lire ce mode d'emploi dans son intégralité avant d'utiliser Oncosil™.

1.	DESCRIPTION DU DISPOSITIF.....	2
2.	UTILISATION PRÉVUE / OBJECTIF PRÉVU	2
3.	CERTIFICATION DU CENTRE DE SOINS ET DU PERSONNEL. 2	
3.1	Préparateur en pharmacie autorisé et utilisateur autorisé	3
4.	CONDITIONS D'ENTREPOSAGE ET DE TRANSPORT.....	3
5.	PRÉSENTATION DU DISPOSITIF.....	3
6.	ACCESSOIRES	3
7.	SÉLECTION DU PATIENT ET TEST DE PRÉTRAITEMENT.....	3
8.	CALCUL DE LA DOSE ET STRATÉGIE D'IMPLANTATION	4
9.	PROTOCOLE DÉTAILLÉ DE PRÉPARATION DE LA SUSPENSION	5
10.	PRÉPARATION DE LA SERINGUE BLINDÉE BÊTA	7
11.	PROCÉDURE D'IMPLANTATION D'ONCOSIL™ PAR GUIDAGE ÉCHO-ENDOSCOPIQUE (EE).....	7
12.	DÉSASSEMBLAGE DE LA SERINGUE ET DU PROTÈGE-SERINGUE	9
13.	ÉLIMINATION DE LA SUSPENSION D'ONCOSIL™ EN EXCÈS ET DES ACCESSOIRES.....	9
14.	STÉRILISATION DE L'ENDOSCOPE	9
15.	RÉTABLISSEMENT DU PATIENT APRÈS LA PROCÉDURE	9
16.	LIGNES DIRECTRICES SUR LA RADIOPROTECTION CONCERNANT ONCOSIL™.....	9
16.1	Précautions générales	9
16.2	Précautions pour le patient et les visiteurs	10
16.3	Précautions pour le personnel	10
17.	EFFETS INDÉSIRABLES	10
18.	MISES EN GARDE	10
19.	CONTRE-INDICATIONS	10
20.	PRÉCAUTIONS.....	10

1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Oncosil™ est constitué des **microparticules de phosphore-32 Oncosil** (désignées par la suite : **Microparticules**) et du **diluant Oncosil** (désigné par la suite : **Diluant**).

Les Microparticules contiennent du phosphore-32, un radio-isotope émetteur bêta pur ayant une demi-vie radioactive de 14,27 jours. L'énergie maximale des particules bêta émises est de 1,711 MeV. L'énergie moyenne des particules bêta émises est de 0,6950 MeV. Le trajet maximal des émissions dans les tissus est de 8,2 mm. Le trajet moyen des émissions dans les tissus est de 2,76 mm. Pour l'usage thérapeutique, 98 % des rayons sont émis dans un délai de 81 jours. Les Microparticules sont un implant permanent.

Les Microparticules sont fournies dans des flacons sertis individuels, ayant une activité de 250 ± 10 % MBq à 12:00 CET (CEST) à la date de référence. Chaque flacon est stérilisé à la chaleur humide (autoclave). Chaque flacon individuel de Microparticules est conservé dans un pot en plomb revêtu de Perspex (plomb-Perspex) pour protéger le personnel contre le rayonnement pendant le transport et la manipulation.

Le Diluant contient des excipients inactifs conformes à la pharmacopée et sert de véhicule qui facilite l'implantation des Microparticules dans la tumeur ciblée par le traitement.

Le Diluant est stérilisé à la chaleur humide (autoclave) et est fourni dans des flacons sertis individuels contenant chacun approximativement 9 ml du produit.

Le système Oncosil™ est fourni stérile et est destiné à un usage unique sur un seul patient.

Remarque : Oncosil™ ne contient ni matière ni ingrédient d'origine médicinale, humaine, animale ou recombinante.

2. UTILISATION PRÉVUE / OBJECTIF PRÉVU

Oncosil™ est un implant intratumoral destiné à être mis en place dans une tumeur du pancréas par injection sous guidage écho-endoscopique.

INDICATIONS D'UTILISATION

Oncosil™ est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un cancer pancréatique localement avancé non résécable, en association avec une chimiothérapie par gemcitabine.

3. CERTIFICATION DU CENTRE DE SOINS ET DU PERSONNEL

Le système Oncosil™ doit être utilisé dans un centre de soins agréé. Ce centre doit disposer d'une autorisation adéquate de détention ou d'utilisation de l'isotope phosphore-32 (³²P), prescrivant à ce centre de désigner un responsable de la sécurité des sources de rayonnement / un responsable de la radioprotection qui sera la personne principale à contacter pour toutes les questions liées à la sécurité radiologique.

La suspension d'Oncosil™ doit être préparée dans le service de médecine nucléaire ou de radiopharmacie autorisé. Seul le personnel dûment qualifié, formé à la préparation de la suspension d'Oncosil™ peut préparer le produit en vue de l'implantation.

Dans la mesure où l'implantation et la manipulation d'Oncosil™ supposent une approche d'équipe multidisciplinaire, le personnel suivant peut être amené à suivre le programme de formation d'Oncosil Medical :

- Personnel du service de médecine nucléaire (médecin, physiciens, technologues, radiopharmacien)
- Responsable de la sécurité des sources de rayonnement / Responsable de la radioprotection
- Radio-oncologues, oncologues médicaux et oncologues chirurgicaux
- Radiologues interventionnels
- Endoscopistes
- Personnel chargé des procédures (infirmiers ou infirmières, anesthésistes)

Oncosil Medical peut uniquement autoriser l'envoi du système Oncosil™ après :

1. Vérification par Oncosil Medical de l'autorisation du centre de soins à recevoir et détenir l'isotope ³²P.
2. Conduite d'une visite de formation au cours de laquelle les personnes concernées, autorisées à agir en qualité de préparateur en pharmacie autorisé (PPA), utilisateur autorisé (UA) et personnel chirurgical/personnel chargé des procédures, etc., ont satisfait les exigences relatives à la formation et à l'expérience définies par Oncosil Medical. Voir ci-dessous :

3.1 Préparateur en pharmacie autorisé et utilisateur autorisé

Préparateur en pharmacie autorisé (PPA)

- Le **préparateur en pharmacie autorisé (PPA)**, tel que défini par Oncosil Medical, est la personne qui prépare la suspension d'Oncosil™ (c'est-à-dire le radiopharmacien, le personnel de médecine nucléaire) et doit accomplir avec succès une formation complémentaire sur le dispositif Oncosil™ dans les conditions décrites ci-dessous ;

Formation du PPA : le PPA assiste au programme de formation d'Oncosil Medical et prépare au moins une dilution de dose « froide » (c'est-à-dire une dose contenant des microparticules non radioactives) sous la surveillance d'un représentant d'Oncosil Medical (Formateur agréé) présent physiquement.

Après cette formation, le préparateur en pharmacie autorisé (PPA) est habilité à :

- Commander le système d'étalonnage initial d'Oncosil™ pour effectuer la procédure d'étalonnage.
- Permettre au centre de soins, après la préparation réussie de la suspension étalon d'Oncosil™, de commander le système Oncosil™ qui sera utilisé durant la procédure d'implantation du premier patient, sous guidage écho-endoscopique (EE). Cette procédure réalisée au centre de soins respectif sera supervisée par les utilisateurs autorisés (UA) (voir ci-dessous).

Utilisateur autorisé (UA)

- L'**utilisateur autorisé (UA)**, tel que défini par Oncosil Medical, est le médecin qui appuie physiquement sur le piston de la seringue contenant Oncosil™ durant la procédure d'implantation et doit accomplir avec succès une formation complémentaire sur le dispositif Oncosil™ dans les conditions décrites ci-dessous ;

Formation de l'UA : pour devenir un utilisateur autorisé pleinement accrédité, l'UA assiste au programme de formation d'Oncosil Medical et doit effectuer sa première implantation sur un patient en présence physique d'un représentant d'Oncosil Medical (Formateur agréé).

Remarque : dans certaines circonstances, le PPA et l'UA peuvent être la même personne. Dans ce cas, cette personne devra suivre les deux programmes de formation d'Oncosil Medical afin d'être habilitée à exercer les deux fonctions.

Tout le personnel doit être formé par un représentant d'Oncosil Medical (Formateur agréé). Une formation complémentaire peut être requise si OncoSil Medical a apporté des changements importants aux procédures existantes.

Le PPA et l'UA recevront chacun un certificat d'accréditation attestant qu'ils sont autorisés à commander et à manipuler le système Oncosil™.

4. CONDITIONS D'ENTREPOSAGE ET DE TRANSPORT

Dès réception du système Oncosil™ et après satisfaction des exigences liées au contrôle du produit livré, le dispositif doit être

entreposé dans l'emballage de type A et transporté au service de médecine nucléaire / de radiopharmacie, ou dans un autre endroit approuvé en mesure de manipuler les matières radioactives jusqu'à la préparation de la suspension d'Oncosil™.

Les Microparticules et le Diluant doivent être conservés à la température ambiante. **Ne pas congeler le Diluant.**

5. PRÉSENTATION DU DISPOSITIF

Chaque système Oncosil™ sera étiqueté avec le code de produit **OS01-10** et comprendra les composants suivants :

- 1 boîte scellée contenant 1 flacon de Microparticules ayant une activité de $250 \pm 10\%$ MBq à 12 :00 CET (CEST) à la date de référence. Le flacon est fourni dans un pot en plomb-Perspex.
- 2 flacons contenant chacun approximativement 9 ml de Diluant Oncosil.
- 1 flacon P6 vide et stérilisé pour la dilution de la suspension d'Oncosil™ (identifié par une bande verte sur le haut de l'étiquette).
- 1 pot en plomb vide pour la dilution de la suspension d'Oncosil™ (identifié par une bande verte sur le haut de l'étiquette).

6. ACCESSOIRES

Un certain nombre d'accessoires couramment disponibles dans les services de médecine nucléaire / de radiopharmacie sont utilisés pour préparer la suspension d'Oncosil™. Ces accessoires ne sont pas fournis avec le système Oncosil™. Ce sont notamment :

- Longue pince / pincette munie d'extrémités en caoutchouc (de préférence 20-25 cm, afin de minimiser les doses de rayonnement reçues au niveau des doigts).
- Couverture absorbante à dos plastifié.
- Seringues Luer-lock stériles (3 ml ou 5 ml et 10 ml).
- Aiguilles stériles de calibre 16-21, d'une longueur de 5-7 cm.
- Aiguilles filtrantes ventilées stériles.
- Tampons imprégnés d'alcool isopropylique (IPA), stériles.
- Protège-seringues pour réduire l'exposition des doigts aux rayons bêta (3 ml ou 5 ml et 10 ml).
- Boîte de transport en plomb.
- Vêtements de protection (gants, blouses, lunettes, etc.).
- Robinet Luer Lock à trois voies.

7. SÉLECTION DU PATIENT ET TEST DE PRÉTRAITEMENT

Le traitement par Oncosil™ pourrait être envisagé pour les patients atteints de tumeurs pancréatiques non résécables.

En général, la tumeur cible doit être :

- Choisie d'après l'examen radiologique.
- Visible lors de l'échographie.
- Considérée comme techniquement accessible.

Il est souhaitable que la tumeur cible ait une taille inférieure à 7 cm (pour le plus grand diamètre) et un volume inférieur à 110 cm³. Il n'existe que peu d'expérience sur l'implantation dans des tumeurs supérieures à 50 cm³. Dans les études cliniques menées sur Oncosil™, le volume médian était de 24 cm³.

Il est recommandé d'effectuer un certain nombre d'évaluations avant le traitement par Oncosil™. Celles-ci figurent souvent dans les examens standard du patient et comprennent :

- Évaluation médicale des caractéristiques de risque et des contre-indications du patient concerné (afin de confirmer que la procédure d'implantation est une démarche raisonnable). Voir **PRÉCAUTIONS** dans la **Section 20**.
- Confirmation histologique ou cytologique du diagnostic.
- Évaluation de laboratoire pour confirmer que les fonctions hématologiques, rénales et hépatiques sont adéquates.
- Analyses biochimiques de la fonction pancréatique (notamment, amylase, lipase).
- Profil de coagulation.
- Examens radiologiques, comprenant :
 - Tomodensitométries (TDM) du pancréas, du thorax, de l'abdomen, du bassin.
 - TDM pour déterminer le volume de la tumeur.
 - Tomographies par émission de positons (TEP).

8. CALCUL DE LA DOSE ET STRATÉGIE D'IMPLANTATION

Avant son implantation dans le patient, Oncosil™ doit être préparé dans le service de médecine nucléaire du centre où est réalisé le traitement implantaire, ou dans un service de radiopharmacie autorisé. Les Microparticules et le Diluant sont mélangés selon le **PROTOCOLE DÉTAILLÉ DE PRÉPARATION DE LA SUSPENSION** défini et décrit dans la Section 9 ci-dessous.

Le système Oncosil™ est fourni stérile et est destiné à un usage unique sur un seul patient. Il est administré par implantation directe dans la tumeur (en évitant les vaisseaux) à l'aide de la suspension d'Oncosil™ préparée de façon à obtenir une activité finale de 6,6 MBq/ml. Le volume de la dose correspond à un rapport volume implanté/volume tumoral (VI/VT) de 8 %, afin d'administrer 100 Gy à la masse tumorale. Pour atteindre cet objectif, il convient de suivre les étapes suivantes :

Estimation du volume tumoral

L'estimation du volume tumoral de référence des patients relève de la responsabilité de l'équipe chargée du traitement.

Étape 1 – Première dilution

La première dilution vise à obtenir une radioactivité de l'ordre de 35,3 MBq/ml $\pm$ 0,59 %.

1. La dilution initiale des Microparticules Oncosil doit être calculée à l'aide du **Tableau 1 : Volume requis pour la première dilution de la** en ajustant la quantité de Diluant ajoutée en fonction du jour prévu pour l'implantation par rapport à la date de référence.
2. Au terme de l'étape de première dilution décrite ci-dessus, la radioactivité de cette première dilution doit être de l'ordre de 35,3 MBq/ml $\pm$ 0,59 %.

Remarque : la date et l'heure de référence concernant les doses d'Oncosil™ représentent l'heure d'Europe centrale (CET ou CEST) à 12 heures (midi). Un ajustement doit être appliqué aux mesures de la chambre d'ionisation (ou étalonneur de radioisotope) selon les différents fuseaux horaires du monde.

Tableau 1 : Volume requis pour la première dilution de la suspension d'Oncosil™

Jour de l'implantation (par rapport à la date de référence)	Partie aliquote de diluant à ajouter (ml)	Radioactivité totale du flacon (MBq)
-2	7,7	276
-1	7,3	262
0	7,0	250
+1	6,7	238
+2	6,4	227
+3	6,0	216
+4	5,8	206
+5	5,5	196
+6	5,2	187
+7	5,0	178

Étape 2 – Seconde dilution

La seconde dilution vise à obtenir l'activité normalisée de 6,6 MBq/ml en vue de l'administration.

1. Ajouter 7,5 ml de Diluant au flacon P6 vide (identifié par une bande verte sur le haut de l'étiquette).
2. Dans des conditions d'asepsie, prélever 1,7 ml de la première dilution préparée dans l'étape 2 ci-dessus.
3. Ajouter ce volume de 1,7 ml au flacon P6 pour obtenir un volume final de 9,2 ml.
4. On obtient ainsi une suspension d'Oncosil™ de 6,6 MBq/ml le jour de l'implantation, ce qui représente l'activité requise pour l'administration.

Oncosil™ doit être utilisé dans les 24 heures de la préparation, sauf si la préparation a été réalisée plus de 7 jours à compter de la date de référence. Si la suspension est préparée le jour +7, elle doit être utilisée le même jour.

Remarque : après le choix du jour de l'implantation et la réalisation des dilutions décrites ci-dessus, la date de la procédure ne peut plus être changée sinon l'activité de 6,6 MBq/ml requise pour l'implantation ne sera pas correcte.

Étape 3 – Détermination du volume à implanter

Utiliser les 2 équations présentées ci-dessous pour calculer le volume réel d'Oncosil™ qui doit être utilisé puis implanté.

1.
$$\text{Volume d'Oncosil}^{\text{TM}} \text{ à implanter}_{\text{ml}} = \text{Volume tumoral}_{\text{ml}} \times 8/100$$
2.
$$\text{Dose à implanter}_{\text{MBq}} = \text{Volume d'Oncosil}^{\text{TM}} \text{ à implanter}_{\text{ml}} \times 6,6$$

Étape 4 - Confirmation pré-injection

Afin de confirmer la radioactivité devant être implantée chez le patient :

1. Mesurer la radioactivité totale du flacon P6 par une mesure en chambre d'ionisation.
2. Aspirer le volume d'Oncosil™ requis pour l'implantation dans la seringue.
3. Après le remplissage de la seringue, déterminer la quantité de suspension d'Oncosil™ restant dans le flacon P6 par une mesure en chambre d'ionisation afin de confirmer la précision de la quantité prélevée/

préparée pour l'injection.

Étape 5 - Confirmation post-injection

La radioactivité totale administrée au patient (activité totale implantée dans la tumeur) est déterminée en soustrayant le volume (ml) restant dans la seringue, lu après l'implantation, du volume (ml) présent dans la seringue avant l'implantation (une mesure en chambre d'ionisation n'est pas requise pour déterminer le contenu de la seringue).

9. PROTOCOLE DÉTAILLÉ DE PRÉPARATION DE LA SUSPENSION

Cette section fournit des instructions détaillées sur la préparation d'Oncosil™, calculée dans la Section 5, ci-dessus.

Remarque :

- La préparation de la suspension doit être réalisée par le préparateur en pharmacie autorisé, formé par un représentant d'Oncosil Medical.
- La préparation de la suspension n'est pas du ressort d'Oncosil Medical et relève de la responsabilité du centre de soins.
- Avant le début de la procédure, l'étiquetage de tous les composants du système Oncosil™ doit être vérifié afin de garantir que les produits corrects sont disponibles. Il y a lieu d'examiner visuellement les flacons pour détecter d'éventuelles fissures, cassures et défauts d'étanchéité **avant** l'utilisation. En cas de signes de dommage, il convient de replacer le ou les composants détériorés dans l'emballage de protection radiologique et de contacter Oncosil Medical.
- Pour minimiser le risque de contamination microbiologique, Oncosil™ doit être préparé dans un environnement propre au moyen des techniques standard. Par exemple, les opérateurs doivent porter des gants neufs et traiter les gants avec un produit bactéricide de lavage des mains disponible dans le commerce.
- La préparation de la suspension doit être réalisée derrière un écran de Perspex ou de Lucite, qui offre une protection contre les particules bêta, et sous une hotte.
- Cette procédure ne doit **pas** être réalisée sous une hotte à flux d'air laminaire car ce type de hotte dirige le flux d'air vers l'opérateur et comporte donc le risque de l'exposer à la matière radioactive.
- Toutes les seringues doivent être utilisées dans un protège-seringue bêta approprié (Perspex/Lucite).
- Tous les flacons du système Oncosil™ ne doivent être utilisés que pour une seule préparation. Tout déchet contaminé doit être placé dans un conteneur prévu pour les déchets radioactifs.
- Lors du retrait des aiguilles des flacons, il y a lieu de prêter attention à toute goutte de suspension radioactive au niveau de la pointe de l'aiguille, susceptible de tomber sur le dessus du flacon ou sur le banc de travail.



Figure 1 : le système Oncosil™

Procédure étape par étape :

Composants : 1 boîte scellée comprenant 1 flacon contenant les Microparticules à 250 ± 10 % MBq, fourni dans un pot en plomb-Perspex, 2 flacons contenant chacun approximativement 9 ml de Diluant Oncosil, 1 flacon P6 vide et stérilisé pour la dilution de la suspension d'Oncosil™ (identifié par une bande verte sur le haut de l'étiquette), 1 pot en plomb vide pour la dilution de la suspension d'Oncosil™ (identifié par une bande verte sur le haut de l'étiquette).

1. Sortir les composants du polystyrène placé dans l'emballage de type A.
2. Maintenir fermement la boîte scellée.
3. Arracher l'anneau et enlever le couvercle de la boîte.
4. Retirer le matériau d'emballage et le pot en plomb-Perspex contenant le flacon de Microparticules de la boîte métallique.
5. Jeter la boîte, le couvercle et le matériau d'emballage dans le conteneur de déchets adéquat après vérification d'une éventuelle contamination radioactive.

Remarque : la préparation initiale et la dilution à l'activité normalisée de 6,6 MBq/ml en vue de l'administration doivent être réalisées consécutivement.

Remarque : une aiguille filtrante ventilée doit être utilisée pour faciliter toutes les étapes de la procédure de préparation de la dose.

Étape 1 – Première dilution

6. **Flacon de Microparticules :** prendre le pot en plomb-Perspex qui contient le flacon de Microparticules.
7. Éliminer le ruban adhésif qui scelle les segments supérieurs et inférieurs du pot en plomb-Perspex et retirer PRUDEMMENT ET LENTEMENT le couvercle en plomb UNIQUEMENT.
Remarque : noter que le couvercle est le plus gros segment en plomb.
8. Le flacon contenant les Microparticules est lui-même contenu dans un autre récipient protecteur revêtu de Perspex.
9. Utiliser une longue pince / pincette pour retirer le couvercle en Perspex uniquement.
10. Utiliser une longue pincette pour essuyer le bouchon en caoutchouc du flacon de Microparticules au moyen d'un tampon stérile imbibé d'alcool isopropylique (IPA).
11. Utiliser une longue pince/pincette pour replacer le couvercle en Perspex.
12. **Flacon de Diluant :** retourner le flacon de Diluant jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.

13. Retirer le capuchon en plastique pour exposer le bouchon en caoutchouc du flacon de Microparticules et essuyer avec un tampon stérile imbibé d'IPA.
14. Au moyen d'une seringue stérile de 10 ml munie d'une aiguille, prélever le volume requis de Diluant (conformément au **Tableau 1 : Volume requis pour la première dilution de la**) et l'injecter dans le flacon de Microparticules, au travers du petit trou situé sur le dessus du couvercle en Perspex et au travers du bouchon en caoutchouc du flacon.
15. Utiliser la pointe de l'aiguille placée au-dessus de la suspension pour éliminer l'air du flacon contenant la suspension de Microparticules, et expulser tout diluant résiduel de l'aiguille. Cette étape peut être répétée si tout le Diluant n'est pas complètement expulsé de la seringue et de l'aiguille.
16. La pointe de l'aiguille étant placée au-dessus de la suspension, remonter le piston de la seringue pour minimiser le risque qu'une goutte ne tombe de la pointe de l'aiguille avant de retirer PRUDEMMENT l'aiguille du flacon.
17. Jeter les seringues et les aiguilles dans un conteneur déchets radioactifs adéquat.
18. Replacer le couvercle en plomb sur le pot.
19. **Pour faciliter le mélange** : maintenir fermement les segments supérieurs et inférieurs du pot en plomb-Perspex en position fermée et retourner la suspension pour obtenir un mélange homogène. Effectuer ce geste 20 à 30 fois.
20. Retirer le couvercle en plomb du pot et utiliser une longue pince / pincette pour retirer le couvercle en Perspex.
21. Utiliser une longue pince / pincette pour retirer le flacon de Microparticules de la protection gainée de Perspex afin de vérifier que la suspension est homogène.
22. Si la suspension n'est pas homogène, replacer le flacon de Microparticules dans la protection en Perspex, replacer le couvercle en Perspex ainsi que le couvercle en plomb du pot, et retourner de nouveau la suspension jusqu'à ce qu'elle soit homogène. Retirer une fois de plus le couvercle en plomb du pot et utiliser une longue pince / pincette pour retirer le couvercle en Perspex et le flacon de Microparticules afin de vérifier que la suspension est homogène.
23. Une fois l'homogénéité obtenue, utiliser une longue pince / pincette pour placer le flacon de Microparticules dans une chambre d'ionisation étalonnée OncoSil™ pour vérifier la radioactivité totale du flacon de Microparticules après la première dilution. Voir le **Tableau 1 : Volume requis pour la première dilution de la** pour vérifier la radioactivité totale du flacon dilué (MBq) par rapport à la date de référence.
24. Replacer le flacon de Microparticules dans la protection en plomb-Perspex et replacer le couvercle en Perspex à l'aide d'une longue pince / pincette. Replacer le couvercle en plomb sur le pot.
25. Passer immédiatement à la seconde étape du procédé de dilution (voir ci-dessous).
26. Prendre le pot en plomb-Perspex vide.
27. Éliminer le ruban adhésif qui scelle les segments supérieurs et inférieurs du pot en plomb-Perspex et retirer du pot PRUDEMMENT ET LENTEMENT le couvercle en plomb UNIQUEMENT.
Remarque : noter que le couvercle est le plus gros segment en plomb.
28. Retirer le couvercle en Perspex.
29. Prendre le flacon P6 vide (identifié par une bande verte sur le haut de l'étiquette) et le placer dans la protection en Perspex à l'intérieur du pot en plomb vide.
30. Retirer le capuchon en plastique du flacon P6 vide afin d'exposer le bouchon en caoutchouc et essuyer avec un tampon stérile imbibé d'alcool isopropylique (IPA).
31. Replacer le couvercle en Perspex.
32. **SECOND flacon de Diluant** : retourner le second flacon de Diluant jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.
33. Retirer le capuchon en plastique du flacon vide pour exposer le bouchon en caoutchouc et essuyer avec un tampon stérile imbibé d'IPA.
34. Utiliser une seringue stérile de 10 ml avec aiguille pour prélever 7,5 ml de Diluant et l'injecter dans le flacon P6 vide (identifié par une bande verte sur le haut de l'étiquette) au travers du couvercle en Perspex et du bouchon en caoutchouc.
35. Utiliser la pointe de l'aiguille placée au-dessus de la suspension pour éliminer l'air du flacon et expulser tout Diluant résiduel de l'aiguille.
Remarque : cette étape peut être répétée si tout le Diluant n'est pas complètement expulsé de la seringue et de l'aiguille.
36. La pointe de l'aiguille étant placée au-dessus de la suspension, remonter le piston de la seringue pour minimiser le risque qu'une goutte ne tombe de la pointe de l'aiguille avant de retirer PRUDEMMENT l'aiguille du flacon.
37. Jeter les seringues et les aiguilles dans un conteneur de déchets radioactifs adéquat.
38. **Première dilution** : vérifier que la suspension est homogène. Si elle ne l'est pas, le couvercle en Perspex et le couvercle en plomb étant en place, retourner la suspension 10 à 20 fois ou jusqu'à obtenir son homogénéité.
39. Retirer PRUDEMMENT ET LENTEMENT le couvercle en plomb et laisser le couvercle en Perspex en place.
40. Utiliser une seringue blindée bêta de 3 ou 5 ml et une aiguille de 5 cm de long pour prélever 1,7 ml de la suspension de Microparticules et transférer dans le flacon P6, qui contient déjà 7,5 ml de Diluant, au travers du petit trou situé sur le dessus du couvercle en Perspex et au travers du bouchon en caoutchouc.
41. Avec la pointe de l'aiguille placée au-dessus de la suspension d'OncoSil™, éliminer l'air du flacon et expulser toute suspension résiduelle de l'aiguille.
Remarque : cette étape peut être répétée si toute la suspension d'OncoSil™ n'est pas complètement expulsée de la seringue et de l'aiguille.
42. La pointe de l'aiguille étant placée au-dessus de la suspension, remonter le piston de la seringue pour minimiser le risque qu'une goutte ne tombe de la pointe de l'aiguille avant de retirer PRUDEMMENT l'aiguille du flacon.

Étape 2 – Seconde dilution

43. Jeter les seringues et les aiguilles avec les déchets radioactifs.
44. Replacer le couvercle en plomb sur le pot.
45. **Pour faciliter le mélange** : maintenir fermement les segments supérieurs et inférieurs du pot en plomb-Perspex en position fermée et retourner la suspension pour obtenir un mélange homogène. Effectuer ce geste 20 à 30 fois.
46. Retirer le couvercle en plomb du pot et utiliser une longue pince / pincette pour retirer PRUDEMENT le couvercle en Perspex.
47. Utiliser une longue pince / pincette pour retirer le flacon P6 contenant Oncosil™ de la protection en Perspex afin de vérifier que la suspension est homogène.
48. Si la suspension n'est pas homogène, replacer le flacon P6 contenant Oncosil™ dans la protection en Perspex, replacer le couvercle en Perspex ainsi que le couvercle en plomb du pot et retourner de nouveau la suspension jusqu'à ce qu'elle soit homogène. Retirer une fois de plus le couvercle en plomb du pot et utiliser une longue pince / pincette pour retirer le couvercle en Perspex et le flacon P6 contenant Oncosil™ afin de révéifier que la suspension est homogène.
49. Une fois l'homogénéité obtenue, utiliser une longue pince / pincette pour placer le flacon P6 contenant Oncosil™ dans une chambre d'ionisation étalonnée Oncosil™ pour vérifier que la radioactivité totale du flacon de Microparticules après la dilution finale est de 60 MBq par flacon. Il est donc prévu que l'activité finale normalisée pour l'administration soit de 6,6 MBq/ml le jour de l'implantation.
50. Si la suspension d'Oncosil™ n'est pas introduite immédiatement dans la seringue utilisée pour l'implantation, replacer le flacon contenant la suspension d'Oncosil™ dans la protection en Perspex et remettre en place le couvercle en Perspex (au moyen d'une longue pince) ainsi que le couvercle en plomb. Transporter et conserver la suspension d'Oncosil™ dans un endroit protégé approprié jusqu'au moment de son administration.

Après la préparation, la suspension d'Oncosil™ doit être conservée dans le flacon en verre, à l'intérieur du pot en plomb-Perspex et à la température ambiante.

Oncosil™ doit être utilisé dans les 24 heures de la préparation, sauf si la préparation a été effectuée plus de 7 jours à compter de la date de référence. Si la suspension est préparée le jour +7, elle doit être utilisée le même jour.

Jeter tous les flacons, les pots en plomb-Perspex et les matériaux d'emballage dans un conteneur de déchets radioactifs adéquat et selon la pratique de sécurité radiologique du centre de soins.

10. PRÉPARATION DE LA SERINGUE BLINDÉE BÊTA

1. Pour garantir l'homogénéité d'Oncosil™, maintenir fermement les segments supérieurs et inférieurs du pot en plomb-Perspex en position fermée et retourner la suspension pour obtenir un mélange homogène. Effectuer ce geste 10 à 20 fois ou jusqu'à l'obtention de l'homogénéité.
2. Étiqueter la boîte de transport vide avec au moins les mentions suivantes :
 - a. Identifiants du patient (initiales)

- b. Nom de la matière radioactive (Microparticules de phosphore-32 Oncosil)
 - c. Dose contenue dans la seringue (ml)
 - d. Radioactivité calculée de la seringue (MBq)
 - e. Date et heure de péremption d'Oncosil™
3. Placer la seringue vide dans un protège-seringue bêta approprié et le verrouiller.
4. Fixer l'aiguille de 7 cm de long à la seringue blindée bêta.
5. Retirer LENTEMENT et PRUDEMENT le couvercle en plomb (en laissant en place le couvercle en Perspex) du pot en plomb-Perspex contenant la suspension finale d'Oncosil™.
6. Si elle n'est pas déjà en place, insérer une aiguille filtrante ventilée par le trou situé sur le couvercle en Perspex, dans le bouchon en caoutchouc du flacon P6 contenant la suspension finale d'Oncosil™.
7. Introduire l'aiguille de 7 cm de long dans le flacon P6 contenant la suspension finale d'Oncosil™ au travers du petit trou situé dans le couvercle en Perspex et prélever le volume requis, estimé à partir du volume tumoral (ml) (**étape 3 : Détermination du volume à implanter - Section 5**) dans la seringue blindée bêta.
8. Une fois la suspension Oncosil™ aspirée dans la seringue, détacher l'aiguille et fixer un robinet Luer à trois voies à l'extrémité de la seringue pour en assurer l'étanchéité.
9. Placer la seringue blindée bêta dans une boîte de transport en plomb et transporter vers la zone prévue pour la procédure.
10. Après l'arrivée de la boîte de transport dans la zone prévue pour la procédure, la seringue blindée bêta contenant la suspension d'Oncosil™ doit demeurer dans la boîte de transport en plomb jusqu'à l'implantation.

Remarque : pour garantir l'homogénéité de la suspension d'Oncosil™ avant l'implantation chez le patient, maintenir la seringue au niveau du corps du protège-seringue, en veillant à ne pas appuyer sur le piston de la seringue, et mélanger la suspension d'Oncosil™ en retournant la seringue **blindée bêta** trois fois, ou jusqu'à l'obtention de l'homogénéité.

11. PROCÉDURE D'IMPLANTATION D'ONCOSIL™ PAR GUIDAGE ÉCHO-ENDOSCOPIQUE (EE)

La procédure d'implantation d'Oncosil™ doit être réalisée dans un endroit approprié du centre de soins, par un endoscopiste dûment qualifié et l'utilisateur autorisé (c'est-à-dire un spécialiste de médecine nucléaire / radio-oncologue formé par Oncosil Medical).

Plusieurs produits supplémentaires, disponibles sur le marché, sont nécessaires pour implanter Oncosil™ sous guidage écho-endoscopique (EE). Ils ne font pas partie du système Oncosil™ et ne sont pas fournis par Oncosil Medical. Ces produits sont notamment :

- Écho-endoscope.
- Aiguille de calibre 22 pour biopsie à l'aiguille fine (FNA) sous guidage écho-endoscopique, introduite à travers le canal de biopsie de l'écho-endoscope ou d'un autre dispositif comparable.
- Kit d'extension de cathéter.
- Seringues remplies de solution saline.
- Sac servant à l'élimination des déchets hospitaliers,

doublé d'une quantité suffisante de gaze pour absorber 50 ml de liquide.

- Sacs servant à l'élimination des déchets hospitaliers pour les accessoires et les vêtements de protection jetables du personnel de salle chargé des procédures.
- Vêtements de protection (gants, blouses, lunettes, etc.).

Si nécessaire, un kit d'extension peut être utilisé, comme indiqué ci-dessous :

- Retirer la seringue blindée bêta contenant la suspension d'Oncosil™ de la boîte de transport en plomb.
- Sans appuyer sur le piston de la seringue, maintenir la seringue blindée bêta par sa partie centrale et mélanger la suspension Oncosil™ en retournant la seringue blindée bêta trois fois, ou jusqu'à l'obtention de l'homogénéité.
- Retirer le capuchon de protection Luer et fixer un kit d'extension de cathéter à la seringue blindée bêta à l'aide du robinet Luer Lock à trois voies au niveau de l'extrémité distale du kit d'extension de cathéter.
- Régler le robinet Luer Lock à trois voies en position « OUVERTE ».
- TOUT EN MAINTENANT LA SERINGUE BLINDÉE BÊTA PAR SES CÔTÉS ET EN GARDANT LES DOIGTS À DISTANCE DES EXTRÉMITÉS, positionner la seringue verticalement, évacuer TOUT l'air résiduel de la seringue en pressant doucement le piston de la seringue blindée bêta contre une surface horizontale jusqu'à l'apparition de la suspension d'Oncosil™ dans le tube du kit d'extension.
- Régler le robinet Luer Lock à trois voies en position « FERMÉE ».

Remarque : pendant la réalisation des étapes décrites ci-dessus, s'assurer que le protège-seringue bêta est à tout moment maintenu au niveau de sa partie centrale. Tout au long de la procédure, l'opérateur doit limiter l'exposition au rayonnement axial des extrémités de la seringue blindée bêta.

Procédure d'implantation :

1. L'endoscope doit être utilisé conformément aux indications détaillées fournies dans le mode d'emploi du fabricant (fourni avec l'endoscope).
2. Le patient doit être préparé selon la pratique clinique courante.
Remarque : une antibioprophylaxie destinée à couvrir la procédure d'implantation d'Oncosil™ est recommandée. La sélection et la durée du schéma antimicrobien sont fondées sur les lignes directrices et la pratique locales.
3. La lésion pancréatique ciblée est identifiée sur l'écran d'échographie.
4. Une aiguille de calibre 22 pour FNA sous guidage écho-endoscopique est introduite à travers le canal de biopsie de l'écho-endoscope et avancée lentement à travers la paroi gastrique ou la paroi duodénale dans la tumeur pancréatique ciblée (en évitant une lésion des organes proches).
5. Après le positionnement satisfaisant de l'aiguille FNA dans la tumeur (en évitant les vaisseaux), le stylet est retiré et un robinet Luer est fixé à l'aiguille FNA.

6. Pour garantir l'homogénéité de la suspension d'Oncosil™, maintenir la seringue blindée bêta au niveau de sa partie centrale et, tout en veillant à ne pas appuyer sur le piston de la seringue, mélanger la suspension d'Oncosil™ en retournant la seringue blindée bêta trois fois, ou jusqu'à l'obtention de l'homogénéité.
7. Retirer le capuchon protecteur Luer de la seringue blindée bêta contenant la suspension d'Oncosil™ et fixer la seringue à l'aiguille FNA par l'intermédiaire du robinet Luer Lock à trois voies avant le réglage du robinet Luer en position « OUVERTE ». S'assurer que la seringue est solidement fixée au robinet Luer Lock à trois voies.
8. La quantité requise de suspension d'Oncosil™ est ensuite implantée manuellement en appuyant lentement sur le piston de la seringue blindée bêta.
Remarque : si la résistance rencontrée empêche d'expulser davantage de suspension d'Oncosil™ hors de la seringue, l'aiguille doit être retirée lentement dans la tumeur et dirigée vers un point où le piston de la seringue peut être pressé plus avant (*voir ci-dessous : remarque sur la contre-pression).
9. Lorsque la seringue est vide et le contenu implanté dans la tumeur, le robinet Luer Lock à trois voies est réglé en position « FERMÉE ».
10. La seringue blindée bêta contenant la suspension d'Oncosil™ est retirée du robinet Luer Lock à trois voies, puis refermée et replacée dans la boîte de transport en plomb.
11. Une seringue de 5 ml contenant une solution saline doit être à présent fixée à l'aiguille FNA par l'intermédiaire du robinet Luer Lock à trois voies et ce dernier est de nouveau réglé en position « OUVERTE ».
12. Le contenu résiduel présent dans la lumière de l'aiguille FNA est alors rincé avec 1,5 ml de solution saline afin d'injecter dans la tumeur toute suspension d'Oncosil™ encore présente dans la lumière de l'aiguille.
13. Avant le retrait de l'endoscope du patient, tirer le dispositif jusque dans l'estomac, avancer le manchon de l'aiguille jusqu'à environ 3 cm au-delà de l'extrémité de l'endoscope et rincer avec le reste de solution saline de la seringue.
14. Le robinet est ensuite réglé en position « FERMÉE ».
15. Remettre en place le manchon de l'aiguille, mais ne pas désassembler l'aiguille de l'endoscope.
16. Retirer l'endoscope pendant que l'aiguille FNA y est assemblée et le manchon de l'aiguille encore avancé au-delà de l'extrémité de l'endoscope.
17. Maintenir l'extrémité de l'endoscope de manière à orienter le manchon de l'aiguille vers le bas, au-dessus d'un sac pour déchets médicaux qui contient suffisamment de gaze pour absorber et conserver tout liquide résiduel. Rincer l'extrémité de l'endoscope et le manchon à l'aide du contenu d'une seringue d'eau de 50 ml.
18. Après ceci, désassembler l'aiguille de l'endoscope et la jeter dans un conteneur de déchets radioactifs approprié.
19. Placer l'endoscope dans un support approprié pour le transport aux fins de décontamination et de nettoyage.
20. L'écho-endoscope doit être examiné pour détecter une éventuelle contamination radioactive avant et après le nettoyage.

21. Laver et stériliser l'écho-endoscope au moyen de la méthode de nettoyage standard du matériel utilisée au centre.

Remarque : à propos de la contre-pression : si la résistance est trop importante lors de la tentative d'implantation subséquente et s'il n'est pas possible de vider le contenu de la seringue dans la tumeur, la procédure d'implantation doit être interrompue. La seringue contenant la suspension d'OncoSil™ doit être retirée dans les conditions décrites précédemment et le capuchon remis en place avant de replacer la seringue dans la boîte de transport en plomb afin de la retourner au service de médecine nucléaire / de radiopharmacie pour une mesure du volume permettant de calculer la radioactivité résiduelle dans la seringue.

Lorsque la totalité du contenu de la seringue n'a pas été implantée, il est nécessaire d'en avertir OncoSil Medical (complaints@oncosil.com).

12. DÉSASSEMBLAGE DE LA SERINGUE ET DU PROTÈGE-SERINGUE

CECI EST TRÈS IMPORTANT POUR LA COMPARAISON DE LA DOSE ADMINISTRÉE AU PATIENT PAR LE PERSONNEL DU SERVICE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE.

1. Après l'implantation, le capuchon doit être replacé sur la seringue contenant toute suspension résiduelle d'OncoSil™ et cette seringue doit être placée dans la boîte de transport en plomb.
2. Elle doit être transférée au service de médecine nucléaire / de radiopharmacie pour la mesure puis la décroissance de la radioactivité.
3. La radioactivité totale administrée au patient (activité totale implantée dans la tumeur) est déterminée en soustrayant le volume (ml) restant dans la seringue, lu après l'implantation, du volume (ml) présent dans la seringue avant l'implantation (une mesure en chambre d'ionisation n'est pas requise pour déterminer le contenu de la seringue).

13. ÉLIMINATION DE LA SUSPENSION D'ONCOSIL™ EN EXCÈS ET DES ACCESSOIRES

Après la dilution et l'implantation, les tubes / aiguilles, seringues contenant toute suspension résiduelle d'OncoSil™, gazes, gants, tabliers et autres vêtements de protection qui sont jetables, doivent être éliminés en tant que déchets radioactifs et selon la pratique du centre de soins.

14. STÉRILISATION DE L'ENDOSCOPE

Après la procédure d'implantation, l'endoscope doit être nettoyé, lavé et stérilisé conformément aux pratiques locales.

L'écho-endoscope doit être vérifié pour détecter une éventuelle contamination radioactive avant et après le nettoyage.

15. RÉTABLISSEMENT DU PATIENT APRÈS LA PROCÉDURE

- Le patient doit être surveillé attentivement par l'examen et l'enregistrement des signes vitaux, selon son état clinique.
- Le patient doit être autorisé à sortir du service lorsqu'il s'est rétabli de la procédure.
- Selon l'état du patient et l'évaluation effectuée par le médecin, il pourrait être nécessaire que le patient

demeure une nuit au centre de soins.

- Avant l'autorisation de sortie du patient, une imagerie Bremsstrahlung (rayonnement de freinage) faisant appel à la tomographie par émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie (TEMP/TDM) est recommandée après la période d'implantation afin de confirmer l'emplacement satisfaisant de la radioactivité.

16. LIGNES DIRECTRICES SUR LA RADIOPROTECTION CONCERNANT ONCOSIL™

Toutes les personnes qui manipulent, utilisent et implantent OncoSil™ doivent connaître et respecter toutes les exigences réglementaires locales et nationales relatives aux matières radioactives thérapeutiques. Les techniques de protection standard approuvées contre les rayonnements doivent être utilisées pour protéger le personnel lors de la manipulation d'OncoSil™ et du patient. Pour plus de renseignements spécifiques sur la sécurité radiologique se rapportant au système OncoSil™, consulter les lignes directrices sur la radioprotection concernant le système OncoSil™.

16.1 Précautions générales

- Une protection adéquate contre le rayonnement bêta doit être adoptée pendant le stockage, la manipulation et l'utilisation d'OncoSil™.
- Les procédures et les pratiques standard utilisées pour minimiser les doses de rayonnement durant le travail doivent être respectées pendant le stockage, la manipulation et l'utilisation d'OncoSil™.
- Les flacons et les seringues non protégés doivent être manipulés avec une pince qui permet aux doigts de demeurer à distance d'au moins 20 cm de la source radioactive non protégée.
- En dehors de l'objectif thérapeutique, il y a lieu d'assurer une exposition minimale du patient au rayonnement.
- Il y a lieu d'assurer une exposition minimale au rayonnement de tout le personnel et de toute autre personne entrant en contact avec le patient.
- Les pratiques de radioprotection doivent être mises en œuvre conformément aux exigences réglementaires locales et nationales. Toute perte de confinement (déversements et/ou écoulements) d'OncoSil™ doit être isolée, contenue et nettoyée immédiatement. Les pratiques de surveillance de la contamination des zones doivent ensuite être adoptées afin de garantir l'efficacité de l'isolation, du confinement et du nettoyage.
- La pratique clinique standard doit être mise en œuvre au regard de la technique d'implantation utilisée pour OncoSil™.
- OncoSil™ doit être préparé derrière un écran adapté à la protection contre les particules bêta, par exemple, une plaque en Perspex ou en Lucite.
- OncoSil™ doit être entreposé à l'intérieur d'un système de protection à tout moment, avant et après l'implantation.
- Tous les déchets contaminés doivent être placés dans un conteneur approprié pour les déchets radioactifs et éliminés conformément aux pratiques des centres de soins.

16.2 Précautions pour le patient et les visiteurs

- Le patient doit éviter tout contact inutile pendant 2 semaines avec les groupes de personnes vulnérables, tel que les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants.

16.3 Précautions pour le personnel

- Une surveillance individuelle du personnel dans les centres de soins accrédités est une exigence générale. Il n'existe aucune exigence particulière concernant le personnel qui manipule OncoSil™ au regard de la surveillance de la dose. Des badges à feuille plastifiée ordinaires ou une certaine forme de dosimètre personnel sont acceptables.
- Les exigences relatives aux soins infirmiers et au nettoyage des salles sont laissées à la discrétion des centres de soins en ce qui concerne les procédures de radioprotection.

17. EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études cliniques antérieures, les effets indésirables suivants ont été considérés comme probablement ou certainement liés à OncoSil™ :

- Douleur et/ou gêne liée à la procédure
- Douleur et/ou gêne abdominales
- Nausées
- Vomissements
- Léthargie
- Fièvre
- Tests anormaux de la fonction hépatique

18. MISES EN GARDE

- Si un signe quelconque de dommage ou d'intégrité inefficace de barrière stérile concernant le système OncoSil™ est observé, ne pas utiliser le système et contacter OncoSil Medical. Les signes de dommage et/ou d'intégrité inefficace de barrière stérile peuvent être, par exemple, un flacon brisé, un flacon fissuré, une fermeture à arrachage d'anneau brisée, un scellage par bague d'inviolabilité non intact, un capuchon de flacon manquant, etc.
- Le système OncoSil™ est fourni stérile. Il n'existe aucune donnée à l'appui de la stérilité ou de la fonctionnalité d'OncoSil™ au-delà de sa date de péremption.

19. CONTRE-INDICATIONS

- OncoSil™ est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents connus d'hypersensibilité au silicium ou au phosphore.
- OncoSil™ est contre-indiqué lorsque l'implantation sous guidage écho-endoscopique (EE) est considérée comme dangereuse (voir les **PRÉCAUTIONS**).

20. PRÉCAUTIONS

- L'implantation d'OncoSil™ ne doit pas avoir lieu dans les cas particuliers suivants :
 - Présence de nombreux vaisseaux collatéraux environnants ou adjacents à la tumeur ciblée.
 - Présence (ou un risque majeur) de varices

près de la tumeur ciblée.

- La prudence est recommandée lorsqu'une EE (notamment un diagnostic EE-FNA) a été considérée comme techniquement difficile.
- La prudence est fortement recommandée dans le cas d'une pancréatite récente, cliniquement significative. L'implantation n'est pas recommandée.
- Une chimiothérapie ne doit pas être administrée dans les 48 heures précédant ou suivant l'implantation d'OncoSil™.
- OncoSil™ n'a pas fait l'objet d'études chez des patients ayant préalablement suivi une radiothérapie pour l'organe ciblé.
- Dans la mesure où l'association d'une radiothérapie standard et d'OncoSil™ n'a pas été étudiée, une radiothérapie complémentaire n'est pas recommandée après le traitement par OncoSil™.
- Une antibioprophylaxie destinée à couvrir la procédure d'implantation d'OncoSil™ est recommandée. Le choix et la durée du schéma antimicrobien sont fondés sur les lignes directrices et les pratiques locales.
- Un soulagement de la douleur peut être requis pour traiter une douleur abdominale ressentie immédiatement après l'implantation d'OncoSil™.
- Une protection gastrique, notamment par un traitement à base d'inhibiteur de la pompe à protons ou d'un produit équivalent, commencée immédiatement avant ou au moment de l'implantation, et poursuivie pendant une durée maximale de 6 mois après l'implantation, est considérée comme raisonnable.
- La sécurité d'OncoSil™ n'a pas été établie chez les patientes enceintes ou qui, dans les douze mois suivant l'implantation, entament une grossesse.
- La sécurité d'OncoSil™ n'a pas été établie pour les futurs enfants de patientes qui sont enceintes au moment de l'implantation, ou qui, dans les douze mois suivant l'implantation, entament une grossesse.
- La sécurité d'OncoSil™ n'a pas été établie chez les enfants allaités par des patientes au moment de l'implantation ou après l'implantation.
- La sécurité d'OncoSil™ n'a pas été établie chez les patients âgés de moins de 18 ans et l'implantation n'est donc pas indiquée dans ce groupe de population.
- En raison des limites de l'expérience clinique, la prudence est recommandée pour le traitement par OncoSil™ des tumeurs d'un volume supérieur à 50 cm³. Une évaluation des risques et bénéfices par le médecin chargé de l'implantation est vivement recommandée.

Sistema OncoSil™

Istruzioni per l'uso

Nome del prodotto: Sistema OncoSil™

Numero prodotto: OS01-10

ENGLISH
GERMAN
FRENCH
ITALIAN



Leggere le istruzioni per l'uso nella loro interezza prima di utilizzare OncoSil™.

1. DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO.....	2
2. USO PREVISTO / FINALITÀ PREVISTE.....	2
3. CERTIFICAZIONE DEL PERSONALE E DELLE STRUTTURE DI TRATTAMENTO.....	2
3.1 Dosatore autorizzato e utente autorizzato.....	2
4. CONDIZIONI DI TRASPORTO E CONSERVAZIONE	3
5. PRESENTAZIONE DEL DISPOSITIVO.....	3
6. ACCESSORI.....	3
7. SELEZIONE PAZIENTI E TEST PRE-TRATTAMENTO	3
8. CALCOLO DELLA POSOLOGIA E STRATEGIA DI IMPIANTO .	4
9. PROTOCOLLO DETTAGLIATO PER LA PREPARAZIONE DELLA SOSPENSIONE.....	4
10. PREPARAZIONE DELLA SIRINGA CON SCHERMO BETA.....	7
11. PROCEDURA DI IMPIANTO DI ONCOSIL™ ASSISTITA CON ECOENDOSCOPIA (EUS).....	7
12. SMONTAGGIO DI SIRINGA E SCHERMO.....	8
13. SMALTIMENTO DELLA SOSPENSIONE ONCOSIL™ IN ECCESSO E DEGLI ACCESSORI	8
14. STERILIZZAZIONE DELL'ENDOSCOPIO	8
15. RECUPERO POST-OPERATORIO	9
16. LINEE GUIDA PER LA RADIOPROTEZIONE CON ONCOSIL™	9
16.1 Precauzioni generali	9
16.2 Precauzioni per pazienti e visitatori.....	9
16.3 Precauzioni per il personale	9
17. EVENTI AVVERSI	9
18. AVVERTENZE	9
19. CONTROINDICAZIONI	9
20. PRECAUZIONI	9

1. DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

OncoSil™ è costituito da **microparticelle OncoSil di fosforo 32** (in appresso **microparticelle**) e da **diluente OncoSil** (in appresso **diluente**).

Le microparticelle contengono fosforo-32, un radioisotopo emettitore beta puro con tempo di dimezzamento fisico di 14,27 giorni. L'energia massima delle particelle beta emesse è pari a 1,711 MeV. L'energia media delle particelle beta emesse è pari a 0,6950 MeV. Il range massimo delle emissioni nei tessuti è di 8,2 mm. Il range medio nei tessuti è di 2,76 mm. Nell'uso terapeutico, il 98% delle radiazioni è erogato entro 81 giorni. Le microparticelle sono un impianto permanente.

Le microparticelle sono fornite in fiale sigillate singolarmente con ghiera contenenti 250 ±10% MBq alle ore 12.00 CET (CEST) alla data di riferimento. Ciascuna fiala è sterilizzata con calore umido (autoclave). Ciascuna fiala di microparticelle è inserita all'interno di un contenitore di piombo rivestito in Perspex per schermare il personale dalle radiazioni durante il trasporto e la manipolazione.

Il diluente, costituito da eccipienti inattivi conformi agli standard della farmacopea, funge da vettore per agevolare l'impianto delle microparticelle nel tumore bersaglio del trattamento.

Il diluente è sterilizzato con calore umido (autoclave) e fornito in fiale sigillate individualmente con ghiera contenenti circa 9 ml di diluente ciascuna.

Il sistema OncoSil™ è fornito sterile per monouso e monopaziente.

NB: OncoSil™ non contiene alcun materiale o ingrediente di origine medicinale, umana, animale o ricombinante.

2. USO PREVISTO / FINALITÀ PREVISTE

OncoSil™ è destinato all'impianto intratumorale in un tumore pancreatico tramite iniezione sotto guida eco-endoscopica.

INDICAZIONI D'USO

OncoSil™ è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato non resecabile, in associazione a chemioterapia con gemcitabina.

3. CERTIFICAZIONE DEL PERSONALE E DELLE STRUTTURE DI TRATTAMENTO

Il sistema OncoSil™ deve essere usato in una struttura sanitaria autorizzata. La struttura deve disporre della dovuta autorizzazione per l'isotopo fosforo-32 (³²P), che impone la nomina di un addetto incaricato della radioprotezione il quale fungerà da principale punto di contatto per tutte le questioni afferenti la radioprotezione.

La sospensione OncoSil™ deve essere preparata nel reparto di medicina nucleare o in una radiofarmacia autorizzata. Il prodotto deve essere preparato all'impianto solamente da personale debitamente autorizzato e formato nella preparazione della sospensione di OncoSil™.

Dato che l'impianto e la manipolazione di OncoSil™ richiedono un approccio d'équipe multidisciplinare, si può prevedere la necessità della partecipazione al programma di formazione di OncoSil Medical per:

- Personale di medicina nucleare (medici, fisici, tecnici, radiofarmacisti)
- Addetti incaricati della radioprotezione
- Radio-oncologi, medici oncologi, chirurghi oncologi
- Radiologi interventisti
- Endoscopisti
- Personale di supporto (infermieri, anestesisti)

OncoSil Medical autorizzerà la spedizione del sistema OncoSil™ solamente a seguito di:

1. verifica da parte di OncoSil Medical dell'autorizzazione della struttura sanitaria per la ricezione e detenzione di ³²P;
2. una visita di formazione in occasione della quale i soggetti interessati, autorizzati a espletare le funzioni di dosatore autorizzato (DA) e utente autorizzato (UA) e il personale chirurgico/di supporto ecc., completano la formazione e acquisiscono l'esperienza secondo quanto stabilito da OncoSil Medical. Si vedano le definizioni successive.

3.1 Dosatore autorizzato e utente autorizzato

Dosatore autorizzato (DA)

- **Definizione di dosatore autorizzato (DA):** in base alla definizione di OncoSil Medical, trattasi della persona che prepara la sospensione OncoSil™ (ovvero il radiofarmacista, personale di medicina nucleare), la quale deve completare con buon esito la formazione aggiuntiva relativa al dispositivo OncoSil™ descritta di seguito.

Formazione del DA: il DA partecipa al programma di formazione di OncoSil Medical ed esegue almeno una diluizione con la supervisione e la presenza fisica di un rappresentante di OncoSil Medical (formatore autorizzato).

Il completamento della formazione consente al Dosatore autorizzato (DA) di:

- ordinare il sistema di calibrazione OncoSil™ iniziale per eseguire la procedura di calibrazione.
- Una volta completata con esito positivo la calibrazione della sospensione OncoSil™, il centro potrà ordinare il sistema OncoSil™, che sarà utilizzato durante la procedura di impianto con guida eco-endoscopica (EUS) del primo paziente nella struttura sanitaria corrispondente (vedi sotto), con la supervisione degli Utenti autorizzati (UA).

Utente autorizzato (UA)

- Definizione di utente autorizzato (UA):** in base alla definizione di OncoSil Medical, trattasi del medico che fisicamente preme lo stantuffo della siringa contenente OncoSil™ durante la procedura di impianto, il quale deve completare con buon esito la formazione aggiuntiva relativa al dispositivo OncoSil™ descritta di seguito.

Formazione dell'UA: per ottenere la certificazione completa quale Utente autorizzato, è necessario partecipare al programma di formazione di OncoSil Medical ed eseguire la prima procedura di impianto in un paziente alla presenza fisica di un rappresentante di OncoSil Medical (formatore autorizzato).

NB: in alcuni casi il DA e l'UA sono la stessa persona. In tal caso, sarà necessario completare entrambi i programmi di formazione di OncoSil Medical per ottenere la certificazione in entrambi i ruoli.

Tutto il personale deve essere formato da un rappresentante di OncoSil Medical (formatore autorizzato). Potrebbe rendersi necessaria ulteriore formazione qualora OncoSil Medical proceda a revisioni significative delle procedure esistenti.

Il DA e l'UA riceveranno un certificato ciascuno comprovante la qualifica a inoltrare ordini e utilizzare il sistema OncoSil™.

4. CONDIZIONI DI TRASPORTO E CONSERVAZIONE

Alla ricezione e successivamente all'espletamento delle formalità di verifica in ingresso, il sistema OncoSil™ deve essere conservato in imballaggio di tipo A e portato nel reparto di medicina nucleare o nella radiofarmacia o altro locale autorizzato in grado di gestire materiale radioattivo, fino al momento della preparazione della sospensione OncoSil™.

Le microparticelle e il diluente devono essere conservati a temperatura ambiente. **Non congelare il diluente.**

5. PRESENTAZIONE DEL DISPOSITIVO

Ciascun sistema OncoSil™ riporta un'etichetta indicante il codice prodotto **OS01-10** e contenente i seguenti componenti:

- Un barattolo di latta sigillato contenente una fiala di 250 $\pm 10\%$ MBq di microparticelle alle ore 12.00 CET (CEST) alla data di riferimento. La fiala è fornita all'interno di un contenitore di piombo rivestito in Perspex.
- Due fiale di 9 ml circa di diluente OncoSil.
- Una fiala P6 vuota e sterilizzata per la diluizione della

sospensione di OncoSil™ (contrassegnata da una striscia verde nella parte superiore dell'etichetta).

- Un contenitore di piombo vuoto per la diluizione della sospensione di OncoSil™ (contrassegnato da una striscia verde nella parte superiore dell'etichetta)

6. ACCESSORI

La preparazione della sospensione OncoSil™ richiede vari accessori normalmente disponibili nei reparti di medicina nucleare e nelle radiofarmacie. Tali accessori non sono forniti con il sistema OncoSil™. A titolo esemplificativo, può trattarsi di:

- Forcipi/pinze lunghe con punte in gomma (di preferenza di 20-25 cm per ridurre al minimo l'esposizione delle dita alle radiazioni)
- Panni assorbenti con pellicola impermeabile
- Siringhe Luer Lock sterili (3 ml o 5 ml e 10 ml)
- Aghi sterili, diametro di 16-21 gauge e lunghezza di 5-7 cm
- Aghi ventilati con filtro / presa d'aria sterili
- Salviette sterili di alcol isopropilico
- Schermi siringhe per radiazioni beta (3 ml o 5 ml e 10 ml)
- Contenitore in piombo per trasporto
- Indumenti protettivi (guanti, camici, occhiali ecc.)
- Rubinetti a tre vie Luer Lock

7. SELEZIONE PAZIENTI E TEST PRE-TRATTAMENTO

I pazienti con tumori pancreatici non resecabili possono essere presi in considerazione per il trattamento con OncoSil™.

In generale, il tumore bersaglio deve essere:

- scelto in base a indagini radiologiche
- visibile con ecografia
- considerato tecnicamente accessibile

L'uso del dispositivo è raccomandato per tumori bersaglio di dimensioni inferiori a 7 cm (massimo diametro) e di volume inferiore a 110 cc. L'esperienza con l'impianto in tumori di volume >50 cc è limitata. Negli studi clinici di OncoSil™ il volume mediano era di 24 cc.

Si raccomandano varie valutazioni prima del trattamento con OncoSil™. In molti casi trattasi del normale workup del paziente, per esempio:

- valutazione medica delle caratteristiche di rischio e delle controindicazioni del paziente (per confermare che la procedura di impianto sia una scelta ragionevole). Consultare le **PRECAUZIONI** nella **Sezione 20**.
- Conferma istologica o citologica della diagnosi
- Analisi di laboratorio a conferma dell'adeguatezza della funzionalità epatica, renale ed ematologica
- Analisi biochimiche della funzionalità pancreatica (per es. amilasi, lipasi)
- Esami della coagulazione
- Tra le indagini radiologiche rientrano:
 - TC di pancreas, torace, addome, bacino
 - Scansione TC per determinare il volume del tumore
 - Scansioni PET

8. CALCOLO DELLA POSOLOGIA E STRATEGIA DI IMPIANTO

Prima dell'impianto nel paziente, OncoSil™ deve essere preparato nel reparto di medicina nucleare della struttura sanitaria in cui è effettuato l'impianto, o in una radiofarmacia autorizzata. Le microparticelle e il diluente sono miscelati secondo il **PROTOCOLLO DETTAGLIATO PER LA PREPARAZIONE DELLA SOSPENSIONE** predefinito dettagliato nella Sezione 9.

Il sistema OncoSil™ è fornito sterile per monouso e monopaziente. È somministrato tramite l'impianto diretto nel tumore (evitando i vasi), utilizzando la sospensione di OncoSil™ preparata con una concentrazione radioattiva finale di 6,6 MBq/ml. Il volume della dose corrisponde a un rapporto tra volume dell'infusione e volume del tumore (VI/VT) pari all'8%, per erogare 100 Gy nella massa tumorale. Per conseguire tale volume è necessario seguire i passi successivi.

Stima del volume del tumore (VT)

Il team incaricato del trattamento del paziente è responsabile della stima del volume basale del tumore.

Fase 1 - Prima diluizione

La prima diluizione mira a ottenere radioattività nell'intervallo 35,3 MBq/ml $\pm$ 0,59%

1. La prima diluizione delle microparticelle OncoSil deve essere calcolata utilizzando la tabella 1, **Volume necessario per la prima diluizione della sospensione OncoSil™** modificando la quantità di diluente aggiunta in funzione del giorno dell'infusione in relazione alla data di riferimento.
2. Dopo aver completato il primo passaggio di diluizione di cui sopra, la prima diluizione deve avere radioattività compresa nell'intervallo 35,3 MBq/ml $\pm$ 0,59%.

NB: la data e l'ora di riferimento delle dosi di OncoSil™ corrispondono all'ora dell'Europa centrale (CET o CEST) alle 12:00 (mezzogiorno). Bisognerà procedere a opportuna correzione per la camera a ionizzazione (o calibratore di dose per radiofarmaco) in funzione del fuso orario.

Tabella 1: Volume necessario per la prima diluizione della sospensione OncoSil™

Data dell'impianto (in relazione alla data di riferimento)	Aliquota di diluente da aggiungere (ml)	Radioattività totale fiala (MBq)
-2	7,7	276
-1	7,3	262
0	7,0	250
+1	6,7	238
+2	6,4	227
+3	6,0	216
+4	5,8	206
+5	5,5	196
+6	5,2	187
+7	5,0	178

Fase 2 - Seconda diluizione

La seconda diluizione mira a ottenere la concentrazione standardizzata di 6,6 MBq/ml per la somministrazione.

1. Aggiungere 7,5 ml di diluente nella fiala P6 vuota

(contrassegnata da una striscia verde sulla parte superiore dell'etichetta).

2. In condizioni aseptiche, aspirare 1,7 ml della prima diluizione preparata nella precedente fase 2.
3. Aggiungere gli 1,7 ml aspirati alla fiala P6 per ottenere un volume finale di 9,2 ml.
4. La sospensione di OncoSil™ così ottenuta è di 6,6 MBq/ml nel giorno dell'impianto. Questo valore rappresenta la concentrazione necessaria per la somministrazione.

OncoSil™ deve essere utilizzato entro 24 ore dalla preparazione, a esclusione delle sospensioni preparate +7 giorni dalla data di riferimento. Se la sospensione è preparata il giorno +7, deve essere usata il giorno stesso.

NB: una volta scelto il giorno di impianto ed eseguite le diluizioni descritte sopra, non è possibile modificare la data dell'impianto, altrimenti la concentrazione di 6,6 MBq/ml necessaria alla procedura non sarà corretta.

Fase 3 - Determinazione del volume da impiantare

Utilizzare le due equazioni sottostanti per calcolare il volume effettivo di OncoSil™ da erogare e iniettare.

1.
$$\text{Volume da iniettare di OncoSil}^{\text{TM}}_{\text{ml}} = \frac{\text{Volume tumorale}_{\text{ml}} \times \frac{8}{100}}{\text{Volume da iniettare di OncoSil}^{\text{TM}}_{\text{ml}} \times 6,6}$$
2.
$$\text{Dose da iniettare}_{\text{MBq}} = \text{Volume da iniettare di OncoSil}^{\text{TM}}_{\text{ml}} \times 6,6$$

Fase 4 - Conferma pre-iniezione

Per confermare la radioattività dell'impianto nel paziente:

1. Misurare la radioattività totale della fiala P6 con camera a ionizzazione.
2. Aspirare nella siringa il volume necessario di OncoSil™ da impiantare.
3. Dopodiché, misurare la sospensione di OncoSil™ residua rimasta nella fiala P6 con la camera a ionizzazione per confermare che la quantità aspirata/preparata per l'iniezione sia corretta.

Fase 5 - Conferma post-iniezione

Per determinare la radioattività totale erogata al paziente (attività totale iniettata nel tumore), si sottrae il volume post-iniezione (ml) letto sulla siringa dal volume pre-iniezione (ml) letto sulla siringa (di conseguenza, non è necessaria la misurazione del contenuto della siringa in camera di ionizzazione).

9. PROTOCOLLO DETTAGLIATO PER LA PREPARAZIONE DELLA SOSPENSIONE

La presente sezione fornisce istruzioni dettagliate per la preparazione di OncoSil™ come calcolato nella Sezione 8, più sopra.

NB:

- la sospensione deve essere preparata dal Dosatore autorizzato formato da un rappresentante di OncoSil Medical.
- La preparazione della sospensione è esula dal controllo di OncoSil Medical ed è responsabilità della struttura sanitaria.

- Prima di iniziare la procedura, verificare l'etichettatura di tutti i componenti del sistema OncoSil™ per assicurarsi di avere a disposizione i materiali corretti. **Prima dell'uso**, procedere a ispezione visiva delle fiale per individuare eventuali fenditure, spaccature o sigillature incomplete. In caso di danni, rimettere i(i) componenti(e) danneggiati(o) negli schermi per radiazioni e contattare OncoSil Medical.
- Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione biologica, OncoSil™ deve essere preparato in un ambiente pulito secondo tecniche standard. Per esempio, gli operatori devono indossare guanti nuovi, trattati con detergente per mani battericida di uso commerciale.
- La procedura per la sospensione deve essere eseguita sotto cappa di aspirazione dietro Perspex o Lucite con adeguata schermatura dalle particelle beta.
- La procedura **non** deve essere eseguita sotto una cappa a flusso laminare che indirizza il flusso d'aria verso l'operatore con conseguente rischio di esposizione al materiale radioattivo.
- Tutte le siringhe devono essere utilizzate con apposito schermo per radiazioni beta (Perspex/Lucite).
- Tutte le fiale parte del sistema OncoSil™ devono essere utilizzate unicamente per una sola preparazione. Tutti i rifiuti contaminati devono essere smaltiti in un contenitore per rifiuti radioattivi apposito.
- Quando si rimuove l'ago dalla fiala prestare attenzione a eventuali fuoriuscite di sospensione radioattiva che dalla punta dell'ago possono andare a cadere sulla fiala o sul banco.



Figura1: Il sistema OncoSil™

Procedura passo a passo:

Contenuto: un barattolo di latta sigillato contenente una fiala di microparticelle 250 ±10% MBq all'interno di un contenitore di piombo rivestito di Perspex, due fiale di 9 ml circa di diluente OncoSil, una fiala P6 vuota e sterilizzata per la diluizione della sospensione di OncoSil™ (contrassegnata da una striscia verde nella parte superiore dell'etichetta), un contenitore di piombo vuoto per la diluizione della sospensione di OncoSil™ (contrassegnato da una striscia verde nella parte superiore dell'etichetta).

1. Rimuovere i componenti dall'inserto di polistirolo nella confezione di tipo A.
2. Afferrare saldamente il barattolo di latta sigillato.
3. Tirare l'anello e togliere il coperchio del barattolo.
4. Rimuovere dal barattolo il materiale di imballaggio e il contenitore di piombo rivestito in Perspex contenente la fiala di microparticelle.

5. Dopo aver verificato l'eventuale contaminazione radioattiva, smaltire il barattolo, il coperchio e il materiale di imballaggio in apposito contenitore.

NB: la preparazione iniziale e la diluizione alla concentrazione standardizzata di 6,6 MBq/ml per la somministrazione vanno eseguite consecutivamente.

NB: utilizzare un ago ventilato con filtro/presa d'aria per agevolare tutte le fasi della procedura di preparazione della dose.

Fase 1 - Prima diluizione

6. **Fiala di microparticelle:** prendere il contenitore di piombo rivestito in Perspex che contiene la fiala di microparticelle.
7. Rimuovere il nastro che fissa i segmenti superiore e inferiore del contenitore di piombo con Perspex e rimuovere **SOLAMENTE** il coperchio di piombo dal contenitore **CON ATTENZIONE E LENTAMENTE**.
NB: il coperchio è il segmento di piombo di dimensioni maggiori.
8. La fiala di microparticelle è protetta da un ulteriore schermo rivestito in Perspex.
9. Utilizzare forcipi/pinze lunghe per rimuovere solamente il coperchio di Perspex.
10. Utilizzare pinzette lunghe per disinfettare il tappo in gomma della fiala di microparticelle con una salvietta sterile di alcol isopropilico.
11. Utilizzare forcipi/pinze lunghe per rimettere il coperchio di Perspex.
12. **Fiala di diluente:** capovolgere la fiala di diluente finché la sospensione non è omogenea.
13. Rimuovere il cappuccio in plastica per esporre il tappo di gomma e pulire con una salvietta sterile di alcol isopropilico.
14. Utilizzare una siringa sterile da 10 ml con ago per aspirare il volume necessario di diluente (vedi **Volume necessario per la prima diluizione della sospensione OncoSil™**) e iniettare nella fiala di microparticelle attraverso il tappo in gomma utilizzando il piccolo foro sulla parte superiore del tappo di Perspex.
15. Tenendo la punta dell'ago sopra la sospensione, aspirare l'aria dalla fiala contenente la sospensione di microparticelle ed espellere l'eventuale diluente residuo nell'ago. Ripetere l'operazione se il diluente non è stato completamente rimosso dalla siringa e dall'ago.
16. Con la punta dell'ago sopra la sospensione, estrarre lo stantuffo della siringa per ridurre al minimo il rischio di gocciolamento dalla punta dell'ago, prima di rimuovere l'ago dalla fiala **CON ATTENZIONE**.
17. Smaltire aghi e siringhe in contenitori appositi/per rifiuti radioattivi.
18. Rimettere il coperchio di piombo sul contenitore.
19. **Per agevolare la miscelazione:** tenere saldamente la parte superiore e inferiore del contenitore di piombo rivestito in Perspex in posizione chiusa e capovolgere la sospensione per ottenere una miscela omogenea. Ripetere 20-30 volte.
20. Rimuovere il coperchio di piombo dal contenitore e utilizzare forcipi/pinze lunghe per rimuovere il coperchio di Perspex.
21. Utilizzare forcipi/pinze lunghe per rimuovere la fiala di microparticelle dallo schermo rivestito in Perspex per verificare che la sospensione sia omogenea.

22. Se la sospensione non è omogenea, rimettere la fiala di microparticelle nello schermo rivestito in Perspex, riposizionare il coperchio di Perspex e il coperchio di piombo sul contenitore e ripetere l'inversione finché la sospensione non è omogenea. Rimuovere nuovamente il coperchio di piombo dal contenitore e utilizzare forcipi/pinze lunghe per rimuovere il coperchio di Perspex e la fiala di microparticelle per verificare nuovamente se la sospensione è omogenea.
23. Ottenuta una sospensione omogenea, utilizzare forcipi/pinze lunghe per posizionare la fiala di microparticelle in una camera di ionizzazione OncoSil™ calibrata per verificare la radioattività totale della fiala per le microparticelle dopo la prima diluizione. Si veda la tabella 1, **Volume necessario per la prima diluizione della sospensione OncoSil™** per confermare la radioattività totale fiala (MBq) diluita rispetto alla data di riferimento.
24. Rimettere la fiala di microparticelle nello schermo di piombo rivestito in Perspex e utilizzare forcipi/pinze lunghe per rimettere il coperchio in Perspex. Rimettere il coperchio di piombo sul contenitore.
25. Passare immediatamente alla seconda fase della procedura di diluizione (si veda di seguito).

Fase 2 - Seconda diluizione

26. Prendere il contenitore di piombo rivestito in Perspex vuoto.
27. Rimuovere il nastro che fissa i segmenti superiore e inferiore del contenitore rivestito di piombo e rimuovere SOLAMENTE il coperchio di piombo dal contenitore CON ATTENZIONE E LENTAMENTE.
NB: il coperchio è il segmento di piombo di dimensioni maggiori.
28. Rimuovere il coperchio di Perspex.
29. Prendere la fiala P6 vuota (contrassegnata da una striscia verde nella parte superiore dell'etichetta) e posizionarla nello schermo di Perspex all'interno del contenitore di piombo vuoto.
30. Rimuovere il cappuccio in plastica della fiala P6 vuota per esporre il tappo di gomma e pulire con una salvietta sterile di alcol isopropilico.
31. Rimettere il coperchio di Perspex.
32. **SECONDA fiala di diluente:** capovolgere la seconda fiala di diluente finché la sospensione non è omogenea.
33. Rimuovere il cappuccio in plastica della fiala vuota per esporre il tappo di gomma e pulire con una salvietta sterile di alcol isopropilico.
34. Utilizzare una siringa sterile da 10 ml con ago per aspirare 7,5 ml di diluente e iniettare nella fiala P6 vuota (contrassegnata da una striscia verde nella parte superiore dell'etichetta) attraverso il coperchio di Perspex e il tappo di gomma.
35. Tenendo la punta dell'ago sopra la sospensione, aspirare l'aria dalla fiala ed espellere l'eventuale diluente residuo nell'ago.
NB: ripetere l'operazione se il diluente non è stato completamente rimosso dalla siringa e dall'ago.
36. Con la punta dell'ago sopra la sospensione, estrarre lo stantuffo della siringa per ridurre al minimo il rischio di gocciolamento dalla punta dell'ago, prima di rimuovere l'ago dalla fiala CON ATTENZIONE.

37. Smaltire aghi e siringhe in contenitori appositi/per rifiuti radioattivi.
38. **Prima diluizione:** assicurarsi che la sospensione sia omogenea. In caso contrario, capovolgere la sospensione 10-20 volte o finché non diventa omogenea, con il coperchio di Perspex e il coperchio di piombo chiusi.
39. Rimuovere il coperchio di piombo CON ATTENZIONE e LENTAMENTE, lasciando il coperchio di Perspex in posizione.
40. Utilizzando una siringa con schermo per radiazioni beta da 3 o 5 ml e un ago di 5 cm, aspirare 1,7 ml di sospensione di microparticelle e trasferire nella fiala P6 contenente 7,5 ml di diluente, servendosi del piccolo foro nella parte superiore del coperchio di Perspex e attraverso il tappo in gomma.
41. Tenendo la punta dell'ago sopra la sospensione OncoSil™, aspirare l'aria dalla fiala ed espellere l'eventuale sospensione residua nell'ago.
NB: ripetere l'operazione se la sospensione OncoSil™ non è stata completamente rimossa dalla siringa e dall'ago.
42. Con la punta dell'ago sopra la sospensione, estrarre lo stantuffo della siringa per ridurre al minimo il rischio di gocciolamento dalla punta dell'ago, prima di rimuovere l'ago dalla fiala CON ATTENZIONE.
43. Smaltire aghi e siringhe in contenitori per rifiuti radioattivi.
44. Rimettere il coperchio di piombo sul contenitore.
45. **Per agevolare la miscelazione:** tenere saldamente la parte superiore e inferiore del contenitore di piombo rivestito in Perspex in posizione chiusa e capovolgere la sospensione per ottenere una miscela omogenea. Ripetere 20-30 volte.
46. Rimuovere il coperchio di piombo dal contenitore e utilizzare forcipi/pinze lunghe per rimuovere CON ATTENZIONE il coperchio di Perspex.
47. Utilizzare forcipi/pinze lunghe per rimuovere la fiala P6 contenente OncoSil™ dallo schermo di Perspex per verificare che la sospensione sia omogenea.
48. Se la sospensione non è omogenea, rimettere la fiala P6 contenente OncoSil™ nello schermo rivestito in Perspex, riposizionare il coperchio di Perspex e il coperchio di piombo sul contenitore e ripetere l'inversione finché la sospensione non è omogenea. Rimuovere nuovamente il coperchio di piombo dal contenitore e utilizzare forcipi/pinze lunghe per rimuovere il coperchio di Perspex e la fiala P6 contenente OncoSil™ per verificare nuovamente se la sospensione è omogenea.
49. Ottenuta una sospensione omogenea, utilizzare forcipi/pinze lunghe per posizionare la fiala contenente OncoSil™ in una camera di ionizzazione OncoSil™ calibrata per verificare che la radioattività totale della fiala per le microparticelle dopo l'ultima diluizione sia pari a 60 MBq per fiala. Di conseguenza la concentrazione standardizzata per la somministrazione voluta è di 6,6 MBq/ml il giorno dell'impianto.
50. Se la sospensione di OncoSil™ non è aspirata immediatamente nella siringa utilizzata per l'impianto, rimettere la fiala con la sospensione di OncoSil™ nello schermo rivestito in Perspex e riposizionare il coperchio di Perspex (con forcipe lungo) e il coperchio di piombo.

Spostare la sospensione di OncoSil™ e conservarla in un luogo con schermatura adeguata fino al momento della somministrazione.

Dopo essere stata preparata la soluzione di OncoSil™ deve essere conservata nella fiala in vetro, all'interno del contenitore di piombo rivestito in Perspex, a temperatura ambiente.

OncoSil™ deve essere utilizzato entro 24 ore dalla preparazione, a esclusione delle sospensioni preparate +7 giorni dalla data di riferimento. Se la sospensione è preparata il giorno +7, deve essere usata il giorno stesso.

Smaltire tutte le fiale, i contenitori di piombo rivestiti in Perspex e il materiale di imballaggio adeguatamente con i rifiuti radioattivi e in conformità alle norme per la radioprotezione vigenti nella struttura sanitaria.

10. PREPARAZIONE DELLA SIRINGA CON SCHERMO BETA

1. Per assicurarsi che OncoSil™ sia omogeneo, afferrare saldamente la parte superiore e inferiore del contenitore di piombo rivestito in Perspex in posizione chiusa e capovolgere la sospensione per ottenere una miscela omogenea. Ripetere 10-20 volte, o finché non diventa omogenea.
2. Sul contenitore per il trasporto deve essere apposta un'etichetta contenente come minimo le seguenti informazioni:
 - a. Dati identificativi del paziente (iniziali)
 - b. Nome del materiale radioattivo (microparticelle di fosforo-32 OncoSil)
 - c. Dose della siringa (ml)
 - d. Radioattività calcolata della siringa (MBq)
 - e. Data e ora di scadenza di OncoSil™
3. Posizionare la siringa vuota in un apposito schermo per siringa per radiazioni beta e bloccare in posizione.
4. Collegare l'ago di 7 cm alla siringa all'interno dello schermo per radiazioni beta.
5. Rimuovere il coperchio di piombo CON ATTENZIONE E LENTAMENTE (lasciando il coperchio di Perspex in posizione) dal contenitore di piombo rivestito in Perspex contenente la soluzione finale di OncoSil™.
6. Se non è già in posizione, inserire un ago ventilato con filtro/presa d'aria attraverso il foro nella parte superiore del coperchio di Perspex nel tappo di gomma della fiala P6 contenente la sospensione finale di OncoSil™.
7. Penetrare la fiala P6 contenente la sospensione finale OncoSil™ con l'ago di 7 cm attraverso il piccolo foro nel coperchio di Perspex e aspirare il volume necessario stimato in base al volume tumorale in ml (vedi **Fase 3 - Determinazione del volume da impiantare nella sezione 8**) nella siringa con schermo per radiazioni beta.
8. Quando la sospensione di OncoSil™ si trova nella siringa, staccare l'ago e collegare un rubinetto Luer a tre vie per sigillare l'estremità della siringa.
9. Posizionare la siringa con schermo per radiazioni beta in un contenitore in piombo per il trasporto e trasferire nella zona dove avverrà la procedura.
10. Dopo che il contenitore in piombo per il trasporto giunge nella zona dove avverrà la procedura, la siringa con schermo per radiazioni beta contenente la sospensione OncoSil™ deve rimanere nel contenitore in piombo per il trasporto fino al momento dell'impianto.

NB: per assicurarsi dell'omogeneità della sospensione di OncoSil™ prima dell'iniezione, tenere la siringa afferrando il corpo dello schermo, prestando attenzione a non premere lo stantuffo; miscelare la sospensione di OncoSil™ capovolgendo la siringa con schermo per radiazioni beta tre volte o finché la sospensione non è omogenea.

11. PROCEDURA DI IMPIANTO DI ONCOSIL™ ASSISTITA CON ECOENDOSCOPIA (EUS)

La procedura di impianto di OncoSil™ deve essere eseguita in una struttura sanitaria adeguata da un endoscopista adeguatamente qualificato e dall'utente autorizzato (ovvero un medico di medicina nucleare/radio-oncologo formato da OncoSil Medical).

L'impianto di OncoSil™ con guida ecoendoscopica necessita di una serie di altri prodotti disponibili in commercio. Tali prodotti non fanno parte del sistema OncoSil™ e non sono forniti da OncoSil Medical. Tra essi rientrano:

- Ecoendoscopio
- Un ago sottile per biopsia aspirata con guida ecoendoscopica da 22 gauge montato sul canale di biopsia dell'endoscopio o strumento equivalente
- Linea di estensione catetere
- Siringhe riempite con soluzione fisiologica
- Sacchetto per rifiuti sanitari rivestito con garza sufficiente per assorbire 50 ml di liquido
- Sacchetti per rifiuti sanitari per accessori e indumenti protettivi monouso del personale addetto alla sala dell'intervento
- Indumenti protettivi (guanti, camici, occhiali ecc.)

Se necessario, è possibile utilizzare una linea di estensione come illustrato di seguito:

- Rimuovere la siringa con schermo per radiazioni beta contenente la sospensione di OncoSil™ dal contenitore in piombo per il trasporto.
- Senza premere lo stantuffo, tenere la siringa con schermo per radiazioni beta afferrandone la parte centrale e miscelare la sospensione di OncoSil™ capovolgendo la siringa schermata tre volte, o finché la soluzione è omogenea.
- Rimuovere il cappuccio protettivo Luer e collegare l'estensione per catetere alla siringa schermata con il rubinetto a tre vie Luer Lock all'estremità distale della linea di estensione del catetere.
- Posizionare il rubinetto a tre vie Luer Lock su APERTO.
- TENERE LA SIRINGA SCHERMATA AI LATI, SENZA TOCCARNE LE ESTREMITÀ CON LE DITA. Posizionare la siringa verticalmente, espellere TUTTA l'aria residua premendo delicatamente lo stantuffo della siringa schermata su una superficie orizzontale finché la sospensione di OncoSil™ non è visibile nella linea di estensione del catetere.
- Posizionare il rubinetto a tre vie Luer Lock su CHIUSO.

NB: mentre si eseguono i passi descritti sopra bisogna assicurarsi di tenere sempre la siringa con schermo nella parte centrale. L'operatore deve limitare l'esposizione alla radiazione assiale dalle estremità della siringa con schermo durante l'intera procedura.

Procedura di impianto:

1. L'endoscopio deve essere utilizzato conformemente alle istruzioni dettagliate contenute nel manuale d'uso fornito dal fabbricante (in dotazione con l'endoscopio).
2. Il paziente deve essere preparato secondo la normale pratica clinica.
NB: si consiglia profilassi antibiotica a copertura della procedura di impianto di OncoSil™. La selezione e la durata del regime antimicrobico si baseranno sulle linee guida e pratiche locali.
3. La lesione pancreaticata bersaglio è individuata sullo schermo ecografico.
4. Un ago sottile per biopsia aspirata con guida ecoendoscopica da 22 gauge è montato sul canale di biopsia dell'ecoendoscopio e inserito lentamente attraverso la parete gastrica o duodenale nel tumore pancreatico bersaglio (evitando di danneggiare gli organi circostanti).
5. Quando l'ago FNA è in posizione soddisfacente all'interno del tumore e non a contatto con i vasi, si rimuove lo stiletto e un rubinetto Luer è collegato all'ago FNA.
6. Per assicurarsi dell'omogeneità della sospensione di OncoSil™, tenere la siringa nella sua parte centrale, prestando attenzione a non premere lo stantuffo; miscelare la sospensione di OncoSil™ capovolgendo la siringa con schermo per radiazioni beta tre volte o finché la sospensione non è omogenea.
7. Rimuovere il cappuccio protettivo Luer dalla siringa con schermo contenente la sospensione OncoSil™ e collegare la siringa all'ago FNA tramite il rubinetto a tre vie Luer Lock prima di posizionare il rubinetto Luer su 'APERTO'. Assicurarsi che la siringa sia saldamente collegata al rubinetto a tre vie Luer Lock.
8. La quantità necessaria di sospensione OncoSil™ è quindi iniettata manualmente premendo lentamente lo stantuffo della siringa con schermo per radiazioni beta.
NB: se, per via della resistenza incontrata, non è possibile espellere la sospensione di OncoSil™ dalla siringa, rimuovere lentamente l'ago dal tumore finché non è possibile continuare a premere lo stantuffo (*vedi nota sottostante su contropressione).
9. Quando la siringa è vuota e i contenuti sono stati iniettati nel tumore, il rubinetto a tre vie Luer Lock è posizionato su 'CHIUSO'.
10. La siringa con schermo per radiazioni beta contenente la sospensione di OncoSil™ è scollegata dal rubinetto a tre vie Luer Lock, chiusa con cappuccio e rimessa nel contenitore in piombo per il trasporto.
11. Collegare ora una siringa da 5 ml contenente soluzione fisiologica all'ago FNA tramite il rubinetto a tre vie Luer Lock e posizionare il rubinetto su 'APERTO'.
12. Irrigare il lume dell'ago FNA con 1,5 ml di fisiologica per erogare eventuale sospensione OncoSil™ rimasta nel lume dell'ago nel tumore.
13. Prima di rimuovere l'endoscopio dal paziente, riposizionare l'endoscopio nello stomaco, estendere la guaina di circa 3 cm oltre la punta dell'endoscopio e sciacquare con la fisiologica rimasta nella siringa.
14. Chiudere il rubinetto (posizionandolo su 'CHIUSO').
15. Riposizionare la guaina sull'ago, senza tuttavia rimuovere l'ago dall'endoscopio.

16. Rimuovere l'endoscopio con l'ago FNA collegato e la guaina estesa oltre la punta del dispositivo.
17. Tenere la punta dell'endoscopio con guaina estesa inclinata verso il basso sopra un sacchetto per rifiuti sanitari contenente garza sufficiente per assorbire e trattenere eventuale liquido residuo. Sciacquare la punta dell'endoscopio e la guaina con il contenuto di una siringa riempita con 50 ml di acqua.
18. Dopodiché, rimuovere l'ago dall'endoscopio e smaltirlo in apposito contenitore per rifiuti radioattivi.
19. Mettere l'endoscopio in un contenitore adatto al trasporto per la decontaminazione e la pulizia.
20. Prima e dopo la pulizia è necessario verificare se l'ecoendoscopio è stato contaminato da radiazioni.
21. Lavare e sterilizzare l'ecoendoscopio secondo la procedura standard di pulizia della strumentazione della struttura.

NB: contropressione: se la resistenza è eccessiva al tentativo di impianto successivo e non è possibile erogare il contenuto della siringa nel tumore, la procedura di impianto deve essere interrotta. La siringa contenente la sospensione di OncoSil™ deve essere rimossa come descritto sopra e chiusa con il cappuccio per poi essere ricollocata nel contenitore in piombo per il trasporto e riportata nel reparto di medicina nucleare/in radiofarmacia per la misurazione del volume per il calcolo della radioattività residua nella siringa.

I casi in cui non è stato iniettato l'intero contenuto della siringa devono essere segnalati a OncoSil Medical (complaints@oncosil.com).

12. SMONTAGGIO DI SIRINGA E SCHERMO

MOLTO IMPORTANTE PER LA RICONCILIAZIONE DELLA DOSE DEL PAZIENTE DA PARTE DEL PERSONALE DI MEDICINA NUCLEARE

1. Al completamento dell'iniezione, la siringa contenente eventuale sospensione OncoSil™ residua deve essere chiusa col cappuccio e collocata nel contenitore in piombo per il trasporto.
2. Trasferire quindi al reparto di medicina nucleare/in radiofarmacia per la misurazione e l'eliminazione.
3. Per determinare la radioattività totale erogata al paziente (attività totale iniettata nel tumore), si sottrae il volume post-iniezione (ml) letto sulla siringa dal volume pre-iniezione (ml) letto sulla siringa (di conseguenza, non è necessaria la misurazione del contenuto della siringa in camera di ionizzazione).

13. SMALTIMENTO DELLA SOSPENSIONE ONCOSIL™ IN ECCESSO E DEGLI ACCESSORI

Dopo la diluizione e l'impianto, eventuali aghi/cateteri monouso, siringhe con sospensione OncoSil™ residua, garze, guanti, grembiuli e altri indumenti protettivi devono essere smaltiti come rifiuti radioattivi in conformità al regolamento della struttura sanitaria.

14. STERILIZZAZIONE DELL'ENDOSCOPIO

Successivamente alla procedura l'endoscopio deve essere pulito, lavato e sterilizzato secondo le procedure locali.

Prima e dopo la pulizia è necessario verificare se l'ecoendoscopio è stato contaminato da radiazioni.

15. RECUPERO POST-OPERATORIO

- Il paziente deve essere monitorato attentamente, con osservazione e misurazione dei segni vitali, come clinicamente indicato.
- Il paziente è dimesso dal reparto dopo il recupero dalla procedura.
- In funzione delle condizioni del paziente e della valutazione del medico, potrebbe essere necessario il ricovero di una notte.
- Si consiglia scansione SPECT-CT Bremsstrahlung dopo l'impianto e prima della dimissione del paziente per confermare localizzazione adeguata della radioattività.

16. LINEE GUIDA PER LA RADIOPROTEZIONE CON ONCOSIL™

Tutto il personale che manipola, eroga e inietta OncoSil™ deve conoscere e rispettare tutte le normative locali, regionali e statali che regolano i materiali radioattivi per uso terapeutico. Si devono usare tecniche di radioprotezione standard approvate per proteggere il personale che manipola OncoSil™ e il paziente. Per informazioni più specifiche sulla radioprotezione in relazione al sistema OncoSil™, consultare le linee guida per la radioprotezione del sistema OncoSil™.

16.1 Precauzioni generali

- Deve essere garantita schermatura adeguata dalle radiazioni beta durante la conservazione, la manipolazione e l'uso di OncoSil™.
- Le procedure e pratiche standard volte a ridurre al minimo le dosi di radiazioni occupazionali devono essere messe in atto durante la conservazione, la manipolazione e l'uso di OncoSil™.
- Fiale e siringhe non schermate devono essere manipolate con forci che consentano di mantenere una distanza di almeno 20 cm tra le dita e la fonte di radiazioni non schermata.
- Adottare le misure necessarie per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni del paziente estranea all'obiettivo terapeutico.
- Adottare le misure necessarie per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni di tutto il personale che viene a contatto con il paziente.
- Si devono mettere in atto pratiche di radioprotezione in conformità alle normative locali, regionali e statali. Eventuali perdite di contenimento (sversamenti e/o fughe) di OncoSil™ devono essere isolate, contenute e pulite immediatamente. Devono quindi seguire misure di monitoraggio della contaminazione per assicurarsi che gli interventi di isolamento, contenimento e pulizia siano stati efficaci.
- Si deve seguire la prassi clinica standard in relazione al metodo di erogazione dell'impianto utilizzato per OncoSil™.
- OncoSil™ deve essere preparato dietro uno schermo atto a schermare le particelle beta, per es. di Perspex o Lucite.
- OncoSil™ deve essere conservato sempre in schermi adeguati pre- e post-iniezione.
- Tutti i rifiuti contaminati devono essere smaltiti in un contenitore per rifiuti radioattivi apposito ed eliminati

secondo le norme della struttura sanitaria.

16.2 Precauzioni per pazienti e visitatori

- Per i gruppi vulnerabili, per es. donne in gravidanza, neonati e bambini, il paziente deve evitare contatti non necessari per 2 settimane.

16.3 Precauzioni per il personale

- Il monitoraggio individuale del personale nelle strutture sanitarie accreditate è un requisito generale. Non si applicano requisiti specifici per il personale che manipola OncoSil™ in relazione al monitoraggio della dose. I normali film badge o altre tipologie di dosimetri personali sono accettabili.
- Le cure infermieristiche e la pulizia di reparto saranno a discrezione delle strutture sanitarie e delle relative procedure di radioprotezione.

17. EVENTI AVVERSI

Nei precedenti studi clinici i seguenti eventi avversi sono stati ritenuti avere un legame causale definitivo o probabile con OncoSil™:

- Dolore e/o fastidio correlato alla procedura
- Dolore e/o fastidio addominale
- Nausea
- Vomito
- Letargia
- Febbre
- Valori anomali della funzionalità renale.

18. AVVERTENZE

- NON UTILIZZARE il sistema e contattare OncoSil Medical in caso di segni di danneggiamento o inefficacia dell'integrità della barriera sterile del sistema OncoSil™. Tra i segni di danneggiamento e/o inefficacia dell'integrità della barriera sterile rientrano, per esempio, fenditure o spaccature della fiala, rottura dell'anello a strappo, sigillo antimanomissione non integro, cappuccio della fiala mancante ecc.
- Il sistema OncoSil™ è fornito sterile. Non vi sono dati avvaloranti la sterilità o funzionalità di OncoSil™ dopo la data di scadenza.

19. CONTROINDICAZIONI

- OncoSil™ è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al silicone o al fosforo.
- OncoSil™ è controindicato nei casi in cui l'impianto con guida ecoendoscopica è ritenuto pericoloso (vedi PRECAUZIONI).

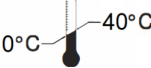
20. PRECAUZIONI

- OncoSil™ non deve essere iniettato nelle seguenti situazioni particolari:
 - Presenza di più vasi collaterali attorno o adiacenti il tumore bersaglio
 - Presenza (o rischio significativo) di varici in prossimità del tumore bersaglio
- Si raccomanda prudenza nei casi in cui la guida ecoendoscopica (per es. biopsia aspirata con guida ecoendoscopica a fini diagnostici) è stata

precedentemente considerata troppo difficoltosa dal punto di vista tecnico.

- Si raccomanda fortemente prudenza in caso di pancreatite recente clinicamente significativa. L'impianto non è raccomandato.
- Non somministrare chemioterapia nelle 48 ore precedenti e successive all'impianto di OncoSil™.
- OncoSil™ non è stato studiato in pazienti sottoposti in precedenza a radioterapia sull'organo bersaglio.
- Dato che l'associazione della radioterapia standard con OncoSil™ non è stata studiata, non si raccomanda radioterapia aggiuntiva a seguito del trattamento con OncoSil™.
- Si consiglia profilassi antibiotica a copertura della procedura di impianto di OncoSil™. La selezione e la durata del regime antimicrobico si baseranno sulle linee guida e pratiche locali.
- Potrebbe essere necessaria terapia analgesica per il trattamento del dolore addominale subito dopo l'iniezione di OncoSil™.
- Si considera ragionevole la gastroprotezione, per es. con inibitore della pompa proteica o terapia simile, da instaurare appena prima o al momento dell'impianto e da proseguirsi per un massimo di 6 mesi successivamente alla procedura
- Non è stata stabilita la sicurezza di OncoSil™ nelle pazienti in gravidanza o che restano incinte nei dodici mesi successivi all'iniezione.
- Non è stata stabilita la sicurezza di OncoSil™ per i figli futuri delle pazienti in gravidanza o che restano incinte nei dodici mesi successivi all'iniezione.
- Non è stata stabilita la sicurezza di OncoSil™ per i bambini allattati al seno da pazienti al momento dell'iniezione o successivamente.
- Non è stata stabilita la sicurezza di OncoSil™ nei pazienti di età inferiore ai 18 anni; l'uso in questa popolazione non è pertanto indicato.
- Si raccomanda prudenza nel trattamento con OncoSil™ di tumori di volume superiore a 50 cc, per via dell'esperienza clinica limitata. Si consiglia fortemente una valutazione dei rischi e benefici da parte del medico che effettua l'iniezione.

APPLICABLE SYMBOLS

	Do Not Re-Use		Use By Date
	Caution		CE Marking
	Radioactive Hazard		This way up
	Do not use if package is damaged		Temperature Limitation (upper and lower)
	Manufacturer combined with Date of Manufacture		Consult Instructions For Use
	Catalogue number		Sterile Using Steam or Dry Heat
	Serial Number		Switzerland Authorised Representative

OncoSil™ is a Registered Trademark of OncoSil Medical Ltd

 OncoSil Medical Ltd.
Suite 503, Level 5
15 Blue Street
North Sydney, NSW 2060
Australia
Tel: +61 2 9223 3344

 confinis ch-rep ag
Hauptstrasse 16
3186 Düringen
Switzerland
Tel: +41 26 494 8 494

CE2797

Page Intentionally Left Blank



OncoSil Medical Ltd.

Suite 503, Level 5,
15 Blue Street,
North Sydney NSW 2060
Australia

P +61 2 9223 3344
oncosil.com