

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

*** rohelisega märgistatud on konfidentsiaalne info, mida palume mitte avalikustada.**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Radioloogia Ühing</i>
Postiaadress	<i>Ravi 18, Tallinn 10138</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Telefoninumber: 620 7190, Fax: 0 620 7318</i>
E-posti aadress	<i>info@ery.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Kontaktisik: dr. Aadu Simisker e-post: aadu.simisker@ph.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Pole kohaldatav</i>
2.3. Kohaldamise tingimus	<p>Ravi määratakse kastreerimise suhtes resistentse ulatuslikult skeletti haarava (visualiseerimisuuringul on metastaaside arv ≥ 6) eesnäärmevähiga täiskasvanutele, kellele keemiaravi ei ole sobiv, üldseisund on ECOG kriteeriumide järgi 0 – 2 ja esineb sümptomitega haigus (kombineeritud medikamentoosset valuravi on kasutatud eelnevalt vähemalt 12 nädalat) ning puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.</p> <p>Täpsustatud kriteeriumid tuginevad 223-raadiumi registreerimisuuringul ALSYMPCA ning reaalse elu vajadusel Eesti tingimustes ja piiravad patsiente arvu aastas ning see ei suurene üle 20 patsiendi: seega esimesel aastal - 10, teisel aastal 15 ja kolmandal aastal ligikaudu 20 patsienti.</p>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahanged ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
3. Tõendus põhjus ja näidustused	
<p>3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks; Käesolevaga taotletakse Eesti Haigekasse Tervishoiuteenuste loetellu uue teenuse lisamist - Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga. Teenust kasutatakse kaastreerimise suhtes resistentse ulatuslikult skeletti haarava (visualiseerimisuuringul on metastaaside arv ≥ 6) eesnäärmevähiga täiskasvanutele, kellele keemiaravi ei ole sobiv, üldseisund on ECOG kriteeriumide järgi 0 – 2 ja esineb sümptomitega haigus (kombineeritud medikamentoosset valuravi on kasutatud eelnevalt vähemalt 12 nädalat) ning puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.</p> <p>Ravimpreparaat, mida kasutatakse selles teenuses on Xofigo 1100 kBq/ml süstelahus. Xofigo on terapeutiline alfaosakesi kiirgav ravim, mille toimeaine on 223-raadium (223-Ra).</p> <p>Üks milliliiter (ml) Xofigo lahust sisaldab 1100 kBq raadium Ra-223 dikloriidi, mis vastab referentskuupäeval 0,58 ng 223-raadiumile. Raadium on lahuses vaba ioonina. Üks vial sisaldab 6 ml lahust (6,6 MBq raadium 223 dikloriidi referentskuupäeval). 223-raadium kiirgab alfaosakesi ning tema poolestusaeg on 11,4 päeva ning eriaktiivsus on 1,9 MBq/ng.</p> <p>223-raadium käitub sarnaselt kaltsiumiga ja toimib valikuliselt luudele, eriti luumetastaasidega piirkondadele, moodustades komplekse luumineraali hüdroksüapatiidiga. Alfakiirgajate suur lineaarne energiasaeg (80 keV/mikromeetris) tekitab DNA kaksikahela purunemise kasvajakudedes, mille tulemuseks on tugev tsütotoksiline toime. 223-raadiumi alfaosakeste leviulatus on väiksem kui 100 mikromeetrit (so. vähem kui 10 raku diameetrit), mis on oluline ümbritseva koe säästmiseks.</p> <p>Xofigo't tohivad manustada ainult radiofarmatseutiliste preparaatide käsitlemiseks volitatud isikud selleks ette nähtud kliinilistes asutustes pärast seda, kui patsiendi tervislikku seisundit on hinnanud vastava kvalifikatsiooniga arst. Üksikasjalik kirjeldus ravi teostavale osakonnale esitavatest nõuetest on toodud Nuklearmeditsiini Seltsi spetsifikaadi punktis 11, mis on vastuvõetud 12. Novembri 2013 üldkoosolekul. Spetsifikaadiga tutvumiseks palun võtke ühendust e-kirjaga enms@gmail.com.</p> <p>Vajadus teenuse osutamiseks. Eesnäärmevähk on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja meestel ja on kolmandal kohal vähisurmade põhjusena kogu maailmas ning Euroopas. Eesti Vähiregistri andmetel lisandub Eestis iga aasta üle 1000 uue eesnäärmevähi haigusjuhtu ja tegemist on kasvajaliigiga,</p>	

millesse mehed enim haigestuvad ning haigestumine püsib kõrgel tasemel (tabel 1).

Tabel 1. Eesnäärmevähi (C61) esmasjuhud ja haigestumise vanuskordajad aastatel 2010-2014 (TAI andmebaas).

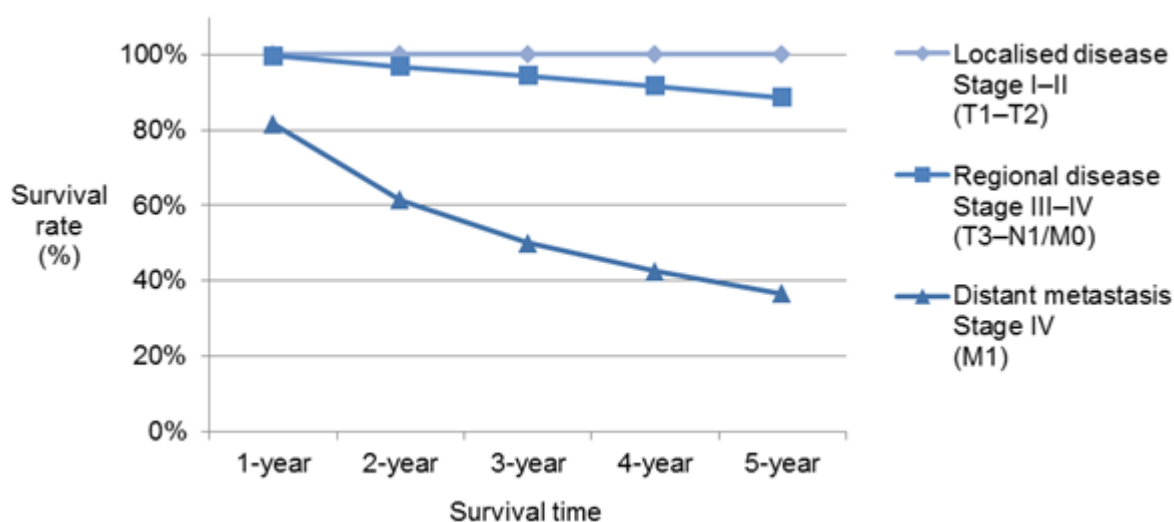
Aasta	Esmasjuhud	Haigestumuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta
2010	1 120	180,57
2011	1 192	192,59
2012	1 148	186,02
2013	1 090	177,08
2014	1 083	176,20

Allikas: Eesti Vähiregister (Uuendatud: 2016-12-14 10:00; 14.12.2016 korrigeeriti andmeid 2000-2013);
Mõõtühik: Juhtude arv 100 000 elaniku kohta; Andmebaas: Tervise Arengu Instituut; Tabeli kood: PK30

Eesnäärme vähi elulemus.

Kastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähk on kauglearenenud seni ravimatu haigus, mille elulemus on madal võrreldes varases staadiumis kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga (*ESMO guidelines, NCCN guidelines*). Sellest tulenevalt on haiguse ravi eesmärgiks elulemuse pikendamine, sümptomite ravi ja elukvaliteedi parandamine. Järgneval joonisel 1 on viie-aasta elulemus erinevates kastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähi staadiumites.

Joonis 1. Viie-aasta elulemus erinevates kastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähi staadiumites (20).



Suremus.

Järgnevas tabelis 2 on näitlikustamiseks toodud hinnanguline suremuse vanuskordaja valitud Euroopa riikides 2012. aastal. Euroopa Liidus on eesnäärmevähi suremus 19,3 inimest 100 000 elaniku kohta. Eestis surma põhjuste registri andmetel on vastav näitaja 2015 aastal üle 37 inimest 100 000 elaniku kohta (tabel 3) ja meeste vähisuremuse põhjusena on ta esimesel kohal. Eesnäärmevähi suremuse näitajalt on Eesti Euroopa riikide seas halvimate hulgas ning seega on Eestis vaja ravi, mis pikendaks eesnäärme vähi patsientide elulemust.

Tabel 2. Hinnanguline haigestumus ja suremus 100 000 elaniku kohta valitud EU riikides 2012 (3, 11).

Riik	Haigestumuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta	Suremuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta
EU	92,1	19,3
EU - 27	105,5	18,9
Eesti	145,4	34,3
Soome	145,2	21,1
Prantsusmaa	144,7	17,7
Saksamaa	114,1	17,8
Itaalia	100,9	14,1
Läti	127,2	30,2
Leedu	93,8	36,0
Ühendkuningriik	111,1	22,8

Tabel 3. C61 surmade arv ja suremuskordaja Eestis aastatel 2011-2015 (*Surma põhjuste register*).

Aasta	SD21: Surmade arv	SD22: Surmad 100 000 elaniku kohta
2011	223	31,77
2012	256	35,55
2013	259	34,00
2014	271	36,46
2015	295	37,87

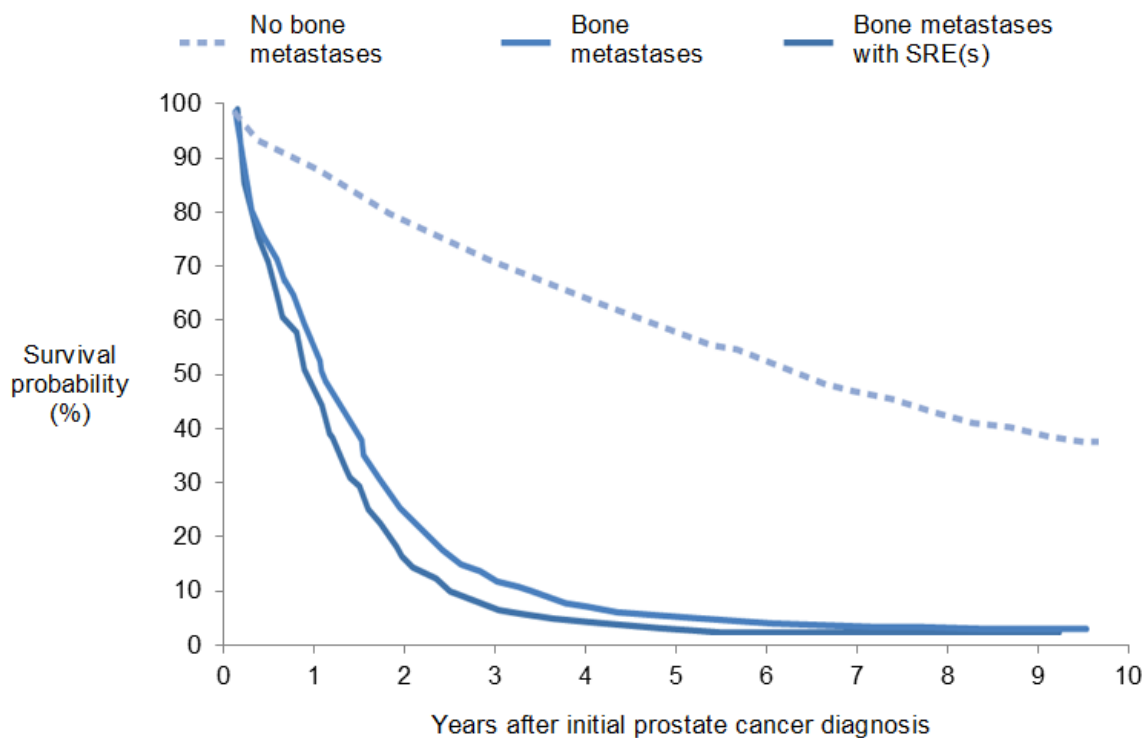
Allikas: Surma põhjuste register; Mõõtühik: Arv; Andmebaas:Tervise Arengu Instituut

Luumetastaasid

Üheks sagedamaks eesnäärmevähi tüsistuseks on metastaasid, mis tekivad põhiliselt luudesse, sh vaagnasse, lülisambasse, roietesse ja mujale. 10% patsientidel on metastaasid diagnoosimisel ja ligikaudu 80% - 90% tekivad need haiguse ajal. Lahangul esinevad metastaasid 90% eesnäärmevähi patsientidest (5, 16, 11).

Luumetastaasid muudavad luu struktuuri ja selle tõttu tekivad luustikuga seotud sümptomaatilised tüsistused nagu tugev luuvalu, patoloogilised luumurrud ja seljaaju kompressioon. Eesti Vähivalu ravijuhendi kohaselt esineb valu 66 % CRPC patsientidest. Eesnäärmevähi metastaasid on peamine elulemuse vähenemise ja elukvaliteeti halvenemise põhjus.

1999–2007 aastatel viidi läbi kohortuuring Taanis, kus analüüsiti 23 087 patsiendi andmeid ja leiti, et elulemus oli oluliselt mõjutatud luumetastaaside olemasolust (4). 5-aasta elulemus oli 56% meestel, kellel ei olnud luumetastaase, 3% luumetastaaside esinemisel ja alla 1% kui esinesid luumetastaasidega seotud sümptomaatilised tüsistused (joonis 2).



Joonis 2. Eesnäärmevähi elulemus sõltuvalt luumetastaaside esinemisest (22).

Siiani olid luumetastaaside ravivõimalused piiratud palliatiivse raviga ja ei olnud ravimeetodit, mis pikendaks nende patsientide eluiga.

Kaugelearenenud eesnäärmevähi uuringutes on leitud, et paljud patsiendid ei saa aktiivset ravi, vaid ainult parimat toetavat ravi. Seega on suur vajadus pakkuda kaugelearenenud luumetastaasidega eesnäärmevähi patsientidele efektiivset ja ohutut ravi.

223-raadiumi on esimene luumetastaasidele mõjuv ravim, mis pikendab üldist elulemust ning pikendab aega luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni, samuti aega ALP ja PSA progressioonini. Toime ei sõltu eelnevast dotsetakseeli ravist ega ka metastaaside arvust.

Uuringu autori(t) e) nimed	Uuringu kvaliteet⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus (ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv (id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Parker C, Nilsson S Et al</i>	<i>B</i>	<i>809 CRPC patsienti: - keskmine vanus 70 aastat (vahemik 49-90a.) -87% ECOG 0-1 - 16% patsientidest < 6 luumetastaasi 44% 6...20, 40% oli rohkem kui 20 luumetastaasi või „superskanneering“</i>	<i>50 kBq/kg intravenooselt nelja tsüklina iga nelja nädala järel koos parima standardse raviga</i>	<i>Üldine elulemus</i>	<i>Aeg luustikuga seotud sümptomatiiliste muutuste tekkeni, ALP ja PSA progressioon</i>	<i>Platseebo</i>	<i>36 kuud</i>
<i>Nilsson S, Franzen L, Parker C, et al.</i>	<i>B</i>	<i>64 CRPC patsienti: - luumetastaasid või üks sümptomaatilise luu metastaas, - ECOG 0 – 2 - vajadusel leevendamiseks välist kiiritusravi</i>	<i>50 kBq/kg intravenooselt nelja tsüklina iga nelja nädala järel koos välise kiiritusraviga</i>	<i>Luu aluselise fosfataasi (ALP) progressioon ja aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni</i>	<i>PSA progressioon, üldine elulemus</i>	<i>Platseebo</i>	<i>30 kuud</i>
<i>Nilsson S, Franzen L, Parker C, et al.</i>	<i>B</i>	<i>19 CRPC patsienti</i>	<i>Eelmise uuringu elulemuse jätku-uuring</i>	<i>24-kuu üldine elulemus, ohutus 12-24 kuulise perioodil peale esimest ravi</i>		<i>Platseebo</i>	<i>24 kuud</i>
<i>Nilsson S, Strang P et al</i>	<i>B</i>	<i>100 CRPC patsienti, kellel on luuvalu</i>	<i>5, 25, 50 või 100kBq/kg</i>	<i>Valu intensiivsus visuaalsel analoogskaal (VAS) ja valuvaigistite vajadus</i>		<i>Nelja erineva 223-raadiumannuse võrdlus</i>	<i>24 kuud</i>
<i>Parker CC,</i>	<i>B</i>	<i>122 CRPC patsienti:</i>	<i>25, 50 või 80kBq/kg</i>	<i>PSA progressioon</i>	<i>Luu aluselise</i>	<i>Kolme erineva</i>	<i>24 nädalat</i>

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

Pascoe S, Chodacki A, et al		-multifokaalsed luumetastaasid - ECOG 0 – 2	kolme tsüklina iga kuue nädala järel		fosfataasi progresioon, aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni; ohutus, taluvus, üldine elulemus	223-raadium annuse võrdlus
-----------------------------	--	--	--------------------------------------	--	--	----------------------------

Eeltoodud tabelis uuringu nr. 1. lühikokkuvõtte (väljavõtte ravimi omaduste kokkuvõttest):

III faasi mitmekeskulises topeltpimedas randomiseeritud korduvannustega uuringus ALSYMPCA (1) hinnati Xofigo kliinilist ohutust ja efektiivsust sümptomaatiliste luumetastaasidega kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel. Vistseraalsete metastaasidega ja üle 3 cm suuruse pahaloomulise lümfadenopaatiaga patsiente uuringusse ei kaasatud.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teisesed tulemusnäitajad olid aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni (ing *symptomatic skeletal events* - SSE), ALP ja PSA progressioon.

Kindlal kuupäeval toimunud vaheanalüüsi (kinnitav analüüs) kaasati 809 patsienti, kes olid randomiseeritud suhtes 2:1 saama Xofigo't 50 kBq/kg intravenoosselt kuue tsüklina iga nelja nädala järel (N = 541) koos prima standardse raviga või vastavat platseebot koos prima standardse raviga (N = 268). Prima standardse ravi hulka kuulusid nt paikne väline kiiritusravi, bisfosfonaadid, kortikosteroidid, antiandrogenid, östrogenid, estramustiin või ketokonasool.

Enne üleminekupunkti (st pakkudes platseeborühma patsientidele Xofigo-ravi saamise võimalust) rakendamist viidi 921-l randomiseeritud patsiendil läbi ohutuse ja üldise elulemuse täiendatud kirjeldav analüüs.

Patsientide andmed ja haiguse algnäitajad (vaheanalüüsi populatsioon) olid Xofigo- ja platseeborühmas sarnased. Xofigo osas olid need järgmised:

- patsientide keskmine vanus oli 70 eluaastat (vahemikus 49 kuni 90 eluaastat);
- 87% uuringusse kaasatud patsientidest oli üldseisundi näitaja ECOG kriteeriumide järgi 0 kuni 1;
- 41% said bifosfonaate;
- 42% patsientidest ei olnud saanud eelnevalt dotsetakseeli, sest neid peeti dotsetakseel-raviks mittesobivateks või keeldusid patsiendid sellest ravist;
- 46%-l patsientidest ei olnud valu või oli valu intensiivsus WHO skaala järgi 1 (asümptomaatiline või kergelt sümptomaatiline); 54%-l oli valu intensiivsus WHO skaala järgi 2...3;
- 16%-l patsientidest oli < 6 luumetastaasi, 44%-l patsientidest oli 6...20 luumetastaasi, 40%-l patsientidest oli rohkem kui 20 luumetastaasi või „superskanneering“.

Raviperioodi ajal said 83% patsientidest samaaegselt luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agoniste, 26% patsientidest said samaaegselt antiandrogene.

Nii vaheanalüüsi kui ka täiendatud analüüsi tulemused näitasid, et üldine elulemus oli Xofigo't koos parima standarddraviga saanud patsientidel märkimisväärselt parem kui platseebot koos parima standarddraviga saanud patsientidel. Platseeborühmas täheldati rohkem eesnäärmevähiga mitte-seotud surmajuhte (4,8% Xofigo rühmas (26/541) võrrelduna 8,6% platseeborühmas (23/268)).

Vaheanalüüsi ja täiendatud analüüsi tulemused näitasid võrreldes platseeborühmaga Xofigo-rühmas märkimisväärset paranemist ka kõigis peamistes teisestes tulemusnäitajates. ALP progressiooni andmeid toetasid 12. nädala andmed, kus ilmnes statistiliselt märkimisväärne ülekaal ALP normaliseerumise ja ALP ravivastuste suhtes.

Alarühma elulemuse analüüs. Alarühma elulemuse analüüs näitas Xofigo-ravi püsivat positiivset tulemust elulemusele, mis ei sõltunud üldisest aluselise fosfataasi tasemest (ALP), bisfosfonaatide kasutamisest ravi alguses ega dotsetakseeli eelnevast kasutamisest.

Elukvaliteet. Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQOL) hinnati III faasi ALSYMPCA-uuringus eri küsimustikega: EQ-5D (üldine vahend) ja FACT-P (eesnäärmevähispetsiifiline vahend). Mõlemas rühmas kogesid patsiendid elukvaliteedi langust. Platseeboga võrreldes oli elukvaliteedi langus raviperioodi vältel aeglasem Xofigo-rühmas, mõõdetuna EQ-5D küsimustiku väärtusskoori ($-0,040$ versus $-0,109$; $p = 0,001$), EQ-5D ise teada antud tervise visuaalse analoogskaala (VAS) skooride ($-2,661$ versus $-5,860$; $p = 0,018$) ja FACT-P koguskoori ($-3,880$ versus $-7,651$; $p=0,006$) järgi, kuid siiski ei ole need erinevused statistiliselt olulised. Piiratud andmete kohaselt kestab tervisega seotud elukvaliteedi languse edasilükkumine ka ravijärgses perioodis.

Valu leevendamine. III faasi ALSYMPCA uuringu andmed (aeg valu leevendamiseks kasutatud välise kiiritusravi teostamiseni ning luuvähi kõrvaltoimena märkinud patsientide väiksem arv Xofigo-rühmas) viitasid Xofigo positiivsele toimele luuvähi leevendamisel.

Järgnev ravi tsütotoksiliste ainetega. 2:1 suhtega randomiseeritud ALSYMPCA uuringus said 93 (17%) Xofigo-rühma patsienti ja 54 (16,8%) platseeborühma patsienti pärast viimast ravi erinevatel aegadel tsütotoksilist keemiaravi. Kahe rühma hematoloogiliste laboratoorsete näitajate vahel erinevusi ei täheldatud.

Eeltoodud tabelis uuringu nr. 2. lühikokkuvõtte (2):

II faasi randomiseeritud uuringus leiti platseeboga võrreldes Xofigo puhul märkimisväärne paremus kõigi viie luu remodelleerimist näitava seerumi biomarkeri osas (luutekke markerid: luu aluseline fosfataas [ALP], üldine ALP ja I tüüpi prokollageeni N terminaalne propeptiid [PINP], luuresorptsiooni markerid: I tüüpi kollageeni C terminaalne ristsidemega telopeptiid [S CTX I] ja I tüüpi kollageeni ristsidemega C telopeptiid [ICTP]).

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Eestis lähtuvad vähiravi spetsialistid kasvaja ravis Euroopa Onkoterapia Ühing ESMO (*European Society for Medical Oncology*) ja Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste

ühisest NCCN (*National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology*) ravijuhistest. Lisaks jälgitakse Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu (ASCO) vähiravi soovitusi ning uroloogiliste kasvajate korral on kasutusel ka Euroopa Uroloogide Seltsi (*EAU - European Association of Urology*) ja Ameerika Uroloogia Assotsiatsiooni (*AUA – American Urological Association*) ravijuhised. Kõikides nimetatud ravijuhistes on soovitatud 223-raadiumi kasutada standardravina luumetastaasidega kastratsioonresistentse prostatavähi patsientide alamgrupil.

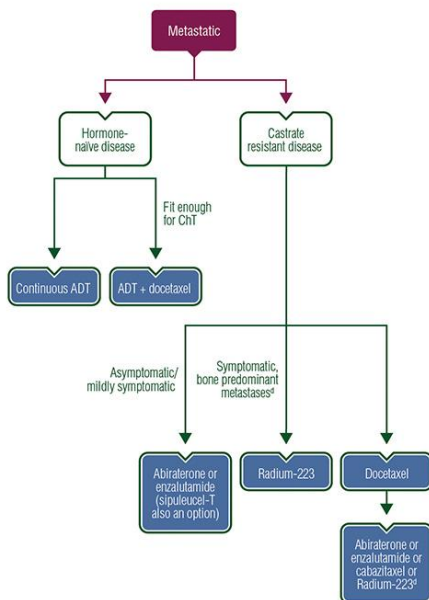
Euroopa Onkoterapia Ühingu ESMO poolt kaasajastatud urogenitaalsete kasvajate ravijuhis on avaldatud 2015 aasta *Annals of Oncology* lisaväljaandes (9). 223-raadiumi soovitatakse kasutada nii esimese kui ka teise rea ravina kaugelearenenud metastaatilise kastratsioon- resistentse eesnäärmevähi korral.

Väljavõtte ravijuhisest:

- *Radium-223 is recommended for men with bone-predominant, symptomatic metastatic CRPC without visceral metastases [I, A].*
- *In patients with metastatic CRPC in the post-docetaxel setting, abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel and radium-223 (in those without visceral disease) are recommended options [I, A].*

2016 aasta septembris on ESMO kaasajastanud online väljaandes ravi algoritmide nn. *eUpdate – Prostate Cancer Algorithms, mis on leitav järgneval lingil*

<http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Algorithms>. Järgneval joonisel on näha 223- raadiumi on soovitatav esmavaliku ravina juhul kui patsiendil on ülekaalus sümptomaatilised luu metastaasid ja teises reas samaväärsena abiraterooni, ensalutamiidi ja kabasitakseeliga.



Euroopa Uroloogide Seltsi EAU 2016 aasta ravijuhised on leitavad seltsi veebilehel: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6> (13). Ravijuhises viidatakse, et kaugelarenenud juhtudel on enamuses eesnäärme vähi patsientidel luumetastaasid, millega kaasneb valu (*Painful bone metastases*) ning 223-raadiumi on ainuke luuspetsiifiline elupikendav ravim. Ravimit soovitatakse kasutada metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärme vähi (*Castrate-resistant PCa*) luumetastaasidega haiguse korral nii enne kui ka

pärast dotsetakseelravi. Väljavõte ravijuhiste osast, mis sisaldab radium-223:

Castrate-resistant PCa

- ***Summary of evidence and guidelines for life-prolonging treatments of castrate-resistant PCa:***

*Base the choice of first line treatment on the performance status, symptoms, comorbidities and extent of disease (alphabetical order: abiraterone, docetaxel, enzalutamide, **radium-223**, sipuleucel-T)- grade of recommendation - A; level of evidence – 1b*

- ***Guidelines for cytotoxic treatment in castrate-resistant PCa:***

*In patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy offer further life prolonging treatment options, which include cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide and **radium-223** - grade of recommendation - A; level of evidence – 1a*

Ameerika Uroloogia Assotsiatsiooni AUA ravijuhistes (6) soovatakse 223-raadiumit järgnevatel patsientidel nii enne kui pärast dotsetakseelravi:

- *Guideline Statement 8. Clinicians should offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy and without known visceral disease. (Standard; Evidence Level Grade B)*
- *Guideline Statement 13. Clinicians may offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC with poor performance status and no prior docetaxel chemotherapy and without known visceral disease in select cases, specifically when the performance status is directly related to symptoms related to bone metastases. (Expert Opinion)*
- *Guideline Statement 18. Clinicians should offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC with good performance status who received prior docetaxel chemotherapy and without known visceral disease. (Standard; Evidence Level Grade B)*

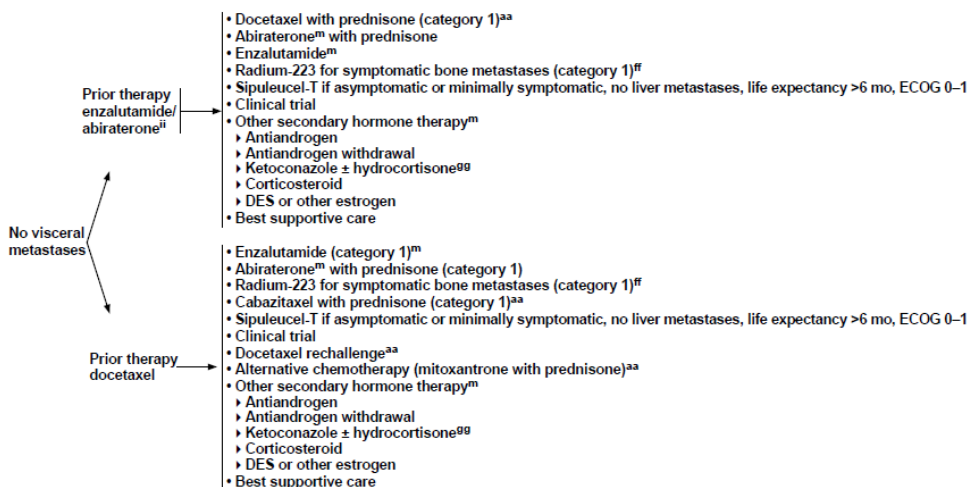
Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste NCCN ravijuhis nr 1. 2017 on leitav järgneval lingil: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

Ameerika Ühendriikides on 223-raadium registreeritud 15. mail 2013 ja seega on ta soovitatud ravimina juhises alates 2013 aastast kategooria 1 tõendus põhiseusega. NCCN annab kategooria 1 juhul kui see tugineb kõrge tõendus põhiseusega andmetel ja NCCN poolt on konsensuslikult leitud, et tegu on vajaliku ravimeetodiga metastaseerunud, kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel (17).

NCCN ravijuhises sisalduv raviskeem on sobiv kasutamiseks ka Eestis.

Joonis 3. Väljavõte NCCN ravijuhisest.

SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY FOR M1 CASTRATION-RECURRENT PROSTATE CANCER^{hh}



^mSee Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-F).

^{aa}See Principles of Immunotherapy and Chemotherapy (PROS-G).

^{ff}Radium-223 is not approved for use in combination with docetaxel or any other chemotherapy. See Principles of Radiation Therapy (PROS-D, page 2 of 2).

^{gg}Ketoconazole ± hydrocortisone should not be used if the disease progressed on abiraterone.

^{hh}Patients can continue through all treatment options listed. Best supportive care is always an appropriate option.

ⁱⁱLimited data suggest a possible role for AR-V7 testing to help guide selection of therapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2017, 12/16/16 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PROS-13

Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühing (ASCO) on avaldanud ravijuhise ajakirjas *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2014 aastal (33), mis on leitav järgneval lingil: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.54.8404>. Ravijuhise alusel soovitatakse 223-raadiumi kasutada metastaseerunud kastratsioon resistentse eesnäärmevähiga meestel, kellel on luumetastaasid, inglise keeles vastavalt:

Therapies in Addition to Androgen-Deprivation Therapy:

Therapies with demonstrated survival and quality-of-life benefits:

Radium-223 should be offered to men with bone metastases. (Benefit: moderate; harm: low; evidence quality: strong; recommendation strength: strong).

Euroopa Konsensus Paneel avaldas ajakirjas *European Journal of Cancer* (32) soovitud metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga raviks ning soovib 223-raadiumi enne või pärast dotsetakseelravi metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga patsientidel, kellel on sümptomaatilised luumetastaasid. Kasutussoovitused võeti vastu kasutamiseks enne dotsetakseelravi tugeva konsensususega ja pärast dotsetakseelravi – konsensususega. Inglise keeles vastavalt:

Postdocetaxel as monotherapy: Yes 75%; No 20%; Abstain 5% - Consensus

Predocetaxel as monotherapy: Yes 80%; No 20%; Abstain 5% - Strong consensus

Kasutusjuhised on leitav järgneval lingil

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804914002536>.

Kõik ravijuhised eristavad 223-raadiumi teisest mCRPC ravimitest ja soovivad 223-raadiumi kasutamist luumetastaasidega patsientidel standardravina. Kokkuvõtteks tuleb rõhutada et 223-raadiumil ei ole otsest alternatiivi - ta on esimene elulemust pikendav luumetastaasidele mõjuv ravim.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Euroopa Liidus, sh. Eestis on ravim Xofigo (toimeaine 223-raadium) registreeritud 15. novembril 2013.

Ravim on soodustatud järgnevates riikides: Ühendkuningriik, Hispaania, Austria, Belgia, Taani, Itaaliua, Tšehhi vabariik, Soome, Kreeka, Küpros, Iirimaa, Prantsusmaa, Saksamaa, Ungari, Luksemburg, Holland, Norra, Sloveenia, Šveits ja Rootsi.

Soomes on 2016 aastal ravi saanud üle 200 patsienti, Leedus 5 ja Lätis on ravimit on saanud 1 patsient.

Eestis on ravim kasutusel alates 2014 aastat. 2014 sai ravi kaks patsienti: üks Ida-Tallinna Keskhaiglas ja üks Põhja-Eesti Regionaalhaiglas. 2016 aastal sai ravi 1 patsient Põhja-Eesti Regionaalhaiglas. Ravi on rahastanud patsiendid ise.

Teenuses kasutatav ravim Xofigo on Ameerika Ühendriikides registreeritud 15. mail 2013. Ameerika Ühendriikides on registreeritud järgnev näidustus - sümptomaatiliste luumetastaasidega kastratseerimise suhtes resistentse eesnäärme vähiga patsientide ravi, kellel ei ole teada vistseraalset metastaatilist haigust. Ameerika Ühendriikides on teenus kasutusel standardravina.

3.5. meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,;

223-raadium on unikaalne radiofarmatseutiline preparaat unikaalse ATC koodiga V10XX03. 223-raadiumil ei ole otsest alternatiivi - ta on esimene elulemust pikendav luumetastaasidele mõjuv ravim. Teised luudele toimivad ravimid on palliatiivsed ega paranda üldist elulemust.

Varasemates staadiumides, kui haigus on asümptomaatiline ning selle areng aeglase kuluga, on seetõttu võimalik kasutada luumetastaasidest tingitud tüsistuste vältimiseks bisfosfonaate või luu mineralisatsiooni mõjustavaid aineid. Luu mineralisatsiooni mõjustavad ained nagu denosumab, mis inhibeerib RANK sellega pärssides osteoklastide moodustumist ega oma luudes kasvajakude vastast toimet- ei pikenda elu. Kuigi kastratsioonrefraktaarse eesnäärme vähiga patsientidel on luumetastaasid üheks peamiseks haiguse süvenemise ja surma põhjuseks, on praeguseni puudunud luumetastaasidele mõjuv elupikendav ravim.

Nii Haigekassa oma varasemates hinnangutes kui ka Ühendkuningriigi Riiklik Terviseinstituut NICE (*National Institute of Clinical Excellence*) on 223- raadiumi võrdlusravimina nimetatud toimeainet **abirateroon**, mis on androgeeni biosünteesi inhibiitor ning otsest toimet luumetastaasidesse ei oma. Abirateroon ei ole näidustatud luumetastaasidega patsientide raviks, näidustus on metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi ravi täiskasvanud meestel, kes on asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised peale ebaõnnestunud androgeenide deprivatsioonravi, ning kellel kemoterapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud või haigus on progresseerunud, või pärast kemoterapiat dotsetakseeli sisaldavate preparaatidega.

2014. aastast on ravim Zytiga (toimeaine abirateroon) lülitatud soodusravimite loetellu järgnevate väljakirjutamiskriteeriumitega: uroloogil ja onkoloogil metastaseerunud kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1 või valusündroomist tingitud ECOG 2) patsientidele, kelle haigus on eelneva dotsetakseeli sisaldava kemoterapia vältel või pärast seda progresseerunud.

Varasemates Haigekassa hinnangutes teise võrdlusena toodud keemiaravi preparaadi **kabasiitakseeli**, mille kasvajakasvatane toime avaldub rakkude mitootilise ja interfaasifunktsioonide pärssimise tõttu. Kabasiitakseel ei ole samuti näidustatud luumetastaaside raviks, selle näidustuseks on dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga eelnevalt ravitud hormoonrefraktaarse metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide ravi kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga. Kabasiitakseel on Eestis rahastatud Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus ning rahastamine on kaetud eesnäärmevähiga patsientide kemoterapiakuuriga (kood 350R). Ravimit kompenseeritakse kombinatsioonis prednisolooniga kastratsioonrefraktaarse eesnäärme vähi juhtudel heas üldseisundis patsiendil (ECOG 0-1) kui dotsetakseelravi on 1. raviliinis saavutatud ravivastus, kuid haigus on progresseerunud kolme kuu jooksul alates dotsetakseelravi lõppemisest.

NICE jõudis oma 2015 aasta lõpus avaldatud hinnangus järeldusele, et abirateroon oli ainus sobiv võrdlusravim neile, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseelravi ning seetõttu keskendume siin võrdlusele abiraterooniga ja seda just eelnevalt dotsetakseeli ravi saanud patsientidel.

Järgneval lingil on leitav NICE hinnang <http://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG345/documents/final-appraisal-determination-document>.

Abiraterooni kasutamist eelnevalt dotsetakseeli ravi saanud patsientidel võrreldi uuringus COU-AA-301(31), 223-raadiumi kasutamist dotsetakseeli järgselt jälgiti ALSYMPCA (1) uuringu ühe alamrühma patsientidel.

Kui võrrelda 223-raadiumi ja abiraterooni elulemust, siis tuleb rõhutada, et otsesed võrdlusuuringuid tehtud pole ja uuringutest saadud elulemuse mediaanaegu pole võimalik otseselt omavahel võrrelda kuna uuringutesse kaasatud patsientide iseloomustavad näitajad olid erinevad ning seega tuleb kaudse võrdluse andmetesse suhtuda ettevaatusega.

Järgnevalt esitame uuringusse kaasamise kriteeriumid 223-raadium'il ja abirateroonil vastavalt uuringutes COU-AA-301(31) ja ALSYMPCA (1):

223-raadium uuringusse kaasamise kriteeriumid:

- histoloogiliselt kinnitatud kastratsioonresistentne progresseeruv prostata kartsinoom
- ≥ 2 luumetastaasi
- sümptomaatilised luumetastaasid (vajasisid analgeetilist ravi)
- puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid
- PSA algväärtus ≥ 5 ng/ml või progresseeruv PSA tõus
- seerumi testosterooni tase ≤ 50 ng/dl
- ECOG 0-2
- oodatav elulemus üle 6 kuu

Abiraterooni uuringusse kaasamise kriteeriumid:

- histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud kastratsioonresistentne prostata kartsinoom
- eelnev dotsetakseel-ravi
- PSA progressioon vastavalt PCWG kriteeriumitele või radiograafilise progressioon pehmetes kudedes või luudes ilma PSA tõusuta

- käimasolev antiandrogeenravi seerumi testosterooni säilitamiseks ≤ 50 ng/dl
- ECOG 0-2
- hematoloogilised ja biokeemilised laboratoorsed näitajad eelmäaratletud normis

Eelnevalt dotsetakseeli saanud patsientide rühmades olid eeltoodud uuringutes leitud elulemuse andmed järgmised:

- üldine elulemus abiraterooni kasutamisel koos prednisolooniga oli 15,8 kuud võrreldes 11,2 kuuga platseebo rühmas, riskisuhe 0,74 (95% UI 0,64 -0,86, $P < 0,001$) (COU-AA-301)
- 223-raadium üldine elulemus oli 14,4 kuud võrreldes 11,3 kuuga platseebo rühmas, riskisuhe 0,71 (95% UI 0,59-0,89; $P < 0,001$) (ALSYMPCA)

Luustikuga seotud toimeid ei saa eelnevalt viidatud uuringute alusel samuti otseselt võrrelda, kuna need on uuringutes ALSYMPCA ja COU-AA-301 erinevalt defineeritud:

- 223-raadiumi uuringus oli teisene tulemusnäitaja sümptomaatiline skeletitüsistus (*symptomatic skeletal event - SSE*)
- abiraterooni uuringus hinnati skeletiga seotud tüsistusi (*skeletal related event – SRE*), mille hulka kuulusid ka asümptomaatilised, ainult kuvauuringutega tuvastatavad tüsistused.

Kuna 223-raadium uuringus hinnati ainult sümptomaatilist leidu, siis võib olla see kliiniliselt rohkem oluline:

- 223-raadium pikendas aega esimese sümptomaatilise skeletitüsistuseni 5,8 kuud võrreldes platseeboga (15,6 vs 9,8 kuud; riskisuhe=0,66; 95% UI: 0,52–0,83; $p < 0,001$) (ALSYMPCA)
- abirateroon koos prednisolooniga pikendas aega esimese skeletiga seotud tüsistuseni 4,7 kuud võrreldes prednisolooni üksinda tarvitamisega (25,0 vs 20,3 kuud; $p = 0,0001$) (COU-AA-301).

Sümptomaatilised skeletitüsistused on peamine elulemuse vähenemise ja elukvaliteedi halvenemise põhjus ning seetõttu otsitakse tõhusamat ravi. Sel eesmärgil on alustatud kliinilisi uuringuid, mis hindavad võimalust kasutada neid kahe erineva toimemehhanismiga ravimit omavahel kombinatsioonis.

ESMO hindas viie elupikendava eesnäärmevähi ravimi, sealhulgas 223-raadiumi ja abiraterooni, kliinilist kasu. Xofigo on ainuke eesnäärmevähi ravim, mis sai ESMO-MCBS skaalal kõrgeima hinnangu “5”. 223-raadiumi kõrgeim hinnang põhines tõestatud elupikendaval toimel, ravimi vähesel toksilisusel ning elukvaliteeti parandaval toimel (tabel 5). Abiraterooni puhul ei esinenud ESMO hinnangul positiivset mõju elukvaliteedile.

ESMO hinnangu alusel tuleb kõrgeima hinnanguga ravimid võimalikult kiiresti muuta patsientidele riiklikul tasemel kättesaadavaks kuna nendest saadav kliiniline kasu on suur.

Tabel 5. ESMO-MCBS skaalal hinnatud eesnäärmevähi ravimid.

Table 5.
Field testing ESMO-MCBS v1.0: prostate cancer

Medication	Trial name	Setting	Primary outcome	Prostate cancer							ESMO-MCBS	R
				PFS control	PFS gain	PFS HR	OS control	OS gain	OS HR	QoL		
Best standard non-chemotherapy or radiotherapy treatment ± radium-223	ALSYMPCA	Castration refractory and bone pain	OS				11.3 months	3.6 months	0.70 (0.55–0.88)	Improved	5	[⁶
Prednisone ± abiraterone		Castration refractory after docetaxel	OS				10.9 months	3.9 months	0.65 (0.54–0.77)		4	[⁶
Enzalutamide versus placebo	AFFIRM	Castration refractory after docetaxel	OS				13.6 months	4.8 months	0.63 (0.53–0.75)	Improved	4	[⁷
Enzalutamide versus placebo	PREVAIL	Castration refractory pre-docetaxel	PFS and OS	3.2 months	>12 months	0.19 (0.15–0.23)	30.2 months	2.2 months	0.71 (0.60–0.84)	Improved	3	[⁷
Docetaxel(Q7 or Q21) prednisone versus mitoxantrone + prednisone		Castration refractory	OS				16.5 months	2.4 months (Q21) 0.83 (0.70–0.99) months (Q7)	Improved Improved	3	[⁷	
Cabazitaxel + prednisone versus mitoxantrone + prednisone	TROPIC	Castration refractory after docetaxel	OS				12.7 months	2.4 months	0.70 (0.59–0.83)		2	[⁷

Allikas: ESMO <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Manuscript>

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga;

Seos seni kehtiva loeteluga puudub, sest ravi 223-raadiumi ei ole Eestis kasutatud ning tegu on unikaalse radiofarmatseutilise preparaadiga, mille käitlemine eeldab spetsiifilisi protseduure. Sellest tulenevalt on vajalik, et teenus on eraldi kodeeritav.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenust osutatakse paikmepõhise multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni (onkoloogilise konsiiliumi) otsuse alusel. Kuna tegu on radiofarmatseutilise preparaadiga, siis tohivad neid vastu võtta, kasutada ja manustada ainult volitatud isikud, selleks ette nähtud kliinilistes asutustes. Teenust võib osutada ainult nuklearmeditsiini osakonnas, millel on olemas kiirgustegevusluba 223-raadium säilitamiseks ja kasutamiseks.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Eesnäärme vähi metastaseerumine luudesse on tõsine kliiniline probleem, sest see on seotud tugeva valusündroomiga ja teiste tüsistustega, milleks on patoloogilised luumurrud ning närvisüsteemi kompressiooni sündroomid. Eesnäärmevähi luumetastaasid halvendavad oluliselt inimeste elukvaliteeti ning on peamine elulemuse lühenemise põhjus. Siiani on ravivõimalused olnud piiratud lühiajalise palliatiivse raviga, millel on mitmeid kõrvaltoimeid ja mis ei pikenda elulemust.

223-raadium on uus ravim, mis pidurdab eesnäärmevähi tüsistuste teket, pikendab haigete elulemust ja parandab patsiendi elukvaliteeti.

223-raadiumi ravi eesmärgiks on luumetastaasidega kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientide elulemuse pikendamine ja luustikuga seotud

sümptomaatiliste muutuste tekke edasilükkamine. NCCN ravijuhistes on 223-raadium nii esimeses kui teises ravireas patsientidele, kellel on sümptomaatilised luu metastaasid kuid puuduvad vistseraalsed metastaasid. Sama märgivad ka Euroopa ravijuhised: 223-raadium pikendas üldist elulemust koos minimaalsete kõrvaltoimetega ning leevendas valu luumetastaaside korral ja on hea ravivõimalus neile patsientidele.

NCCN ravijuhis rõhutab, et 223-raadium on terapeutiline alfaosakesi kiirgav ravim, mis pikendab prostatavähi üldist elulemust ning eristub nii seni kasutusel olnud beetaosakesi kiirgavatest ravimitest nagu samaarium-153 ja strontsium-89, mille toime on selle haiguse puhul palliativne valu leevendamine kuid puudub toime üldise elulemuse pikendamisele.

- **Uuringu 1** esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mis oli defineeritud kui päevade arv randomiseerimisest kuni surmani, mis tahes põhjusel. 921 randomiseeritud patsiendist 528 suri uuringu ajal, vastavalt 54,2% 223-raadiumi grupis ja 63,5% platseebo grupis. Keskmine elulemus oli oluliselt pikem 223-raadiumi grupis vs platseebogrupiga, vastavalt 14,9 vs 11,3 kuud.

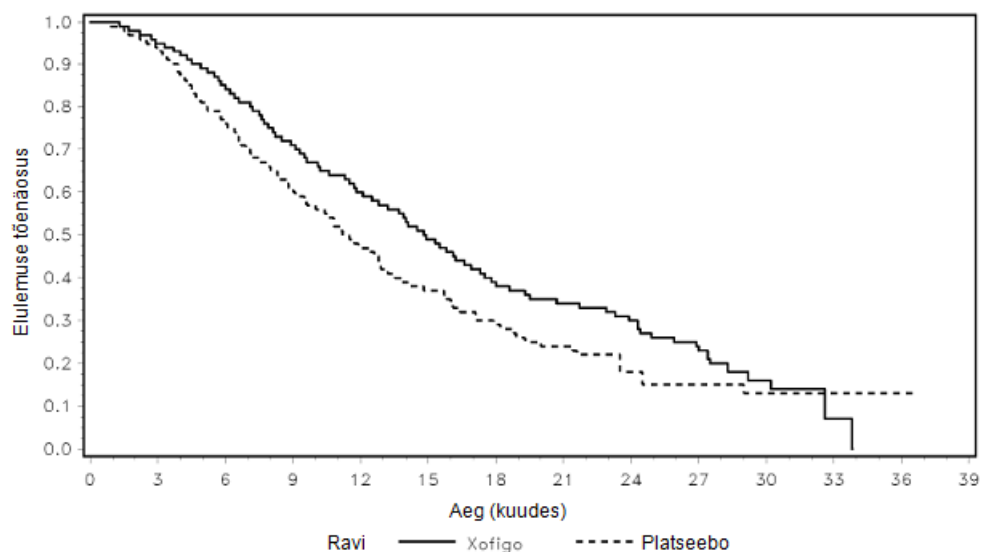
Tabel 6 .III faasi ALSYMPCA-uuringu tulemused elulemuse kohta.

	Xofigo	Platseebo
Vaheanalüüs	N = 541	N = 268
Surmajuhtude arv (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Üldise elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	14,0 (12,1...15,8)	11,2 (9,0...13,2)
Riskisuhe ^b (95% CI)	0,695 (0,552...0,875)	
p-väärtus ^a (2-poolne)	0,00185	
Täiendatud analüüs	N = 614	N = 307
Surmajuhtude arv (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Üldise elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	14,9 (13,9...16,1)	11,3 (10,4...12,8)
Riskisuhe ^b (95% CI)	0,695 (0,581...0,832)	

CI = usaldusintervall, ^a III faasi ALSYMPCA-uuring peatati pärast vaheanalüüsi seoses uuringuravimi efektiivsusega. Kuna täiendatud analüüs on ainult kirjeldava eesmärgiga, ei ole p-väärtust antud.

^b Riskisuhe (Xofigo vs platseebo) < 1 Xofigo kasuks.

Joonis 5. Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõverad (täiendatud analüüs).



Riskiga patsientide arv

Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Platseebo	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

- **Uuringu 2** esmased tulemusnäitajad olid luu aluselise fosfataasi (luuline ALP) progressioon ja aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni. Uuringus leiti platseeboga võrreldes Xofigo puhul märkimisväärne paremus kõigi viie luu remodelleerimist näitava seerumi biomarkeri osas (luutekke markerid: luu aluseline fosfataas [ALP], üldine ALP ja I tüüpi prokollageeni N terminaalne propeptiid [PINP], luuesorptsiooni markerid: I tüüpi kollageeni C terminaalne ristsidemega telopeptiid [S CTX I] ja I tüüpi kollageeni ristsidemega C telopeptiid [ICTP]).
- **Uuringu 3** esmased tulemusnäitajad olid 24-kuu üldine elulemus ja ohutus 12- 24 kuulise perioodil peale esimest ravikuuri. Üldine elulemus oli 223-raadium grupis (patsient oli saanud vähemalt 1 ravikuuri) 65 nädalat vs 46 nädalat platseebo grupis (logaritmiline astak p 0,056). Üldise elulemuse riskitihedus (*hazard ratio*) oli 0,476 (CI 95%; Coxi võrdeliste riskide mudelis p 0,017). Raviga seotud kõrvaltoimeid ja hilist hematoloogilist toksilisust ei leitud.
- **Uuringu 4** esmane tulemusnäitaja oli valu intensiivsus visuaalsel analoogskaalal (VAS) ja valuvaigistite vajadus. Järgnevas tabelis 7 on äratoodud valu indeks sõltuvalt valu intensiivsusest ja valuvaigistite kasutusest.

Tabel 7. Valu intensiivsuse indeks uuringus 4.

Classification of pain index based on diary pain rating and analgesic intake.

Pain response	Pain index	Diary pain rating change from baseline	Analgesic intake compared with baseline
Complete	1	Decrease $\geq 90\%$	Stable or reduced
Marked	2	Decrease $\geq 50\%$ to $<90\%$	Stable or reduced
Moderate	3	Decrease $\geq 33\%$ to $<50\%$	Stable or reduced
Minimal	4	Decrease $\geq 20\%$ to $<33\%$	Stable or reduced
None	5	Decrease $<20\%$ or increase $<20\%$	Stable
Pain progression]	6	Increase $\geq 20\%$ Decrease $<20\%$ or increase $<20\%$	Stable or increased Increased

Post hoc analüüsil jaotati patsiendid valu intensiivsuse muutuse järgi: valu vähenes (valu indeks 1-4), muutuseta (valu indeks 5) või valu tugevnes (valu indeks 6). 8. nädalal vähenes valu 56% ja 71% patsientidest vastavalt 50 või 100 kBq/kg

uuringugrupis.

VAS skaalal vähenes keskmiselt valu 30mm (grupp valu indeksiga 1-4), ei muutunud väärtus neil, kel oli valu indeks 5 ja vähenes samuti 12 mm patsientidel, kelle valu indeks oli 6. Toime valu vähenemisele kestis 50 või 100 kBq/kg uuringugrupis 44 päeva.

- **Uuring nr 5** esmane tulemusnäitaja oli PSA progressioon. Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja kinnitas selle statistiliselt olulise seose annusega: 50-kBq/kg grupis vähenes PSA 2 patsiendil (6%) ja 5 patsiendil (13%) 80-kBq/kg grupis (p = 0.0297).

Järgnevas tabelis 8 on esitatud eelpool kirjeldatud uuringute tulemuste numbrilised väärtused. Annuse määramise uuringutel (nr 4 ja 5) on alternatiiviks võetud tugevuselt järgmine annus (võrdlusannus).

Tabel 8. Uuringute tulemused.

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus 223-raadium	Alternatiiv
1	2	3	4
1	Üldine elulemus	14,9 kuud	Platseebo 11,3 kuud
2	Luu aluselise fosfataasi muutus % algväärtusest kuni 4nädalat peale viimast uuringuravimi manustamist	-65,6% (vahemik -92,2 kuni 124,9)	Platseebo: 9,3% (-77,4 kuni 384,1)
3	<ul style="list-style-type: none"> • 24-kuu üldine elulemus: ITT populatsioon (log-rank p 0,056) • ohutus 12- 24 kuulise perioodil peale esimest raviannust 	65,3 nädalat Raviga seotud kõrvaltoimeid ja hilist hematoloogilist toksilisust ei leitud.	Platseebo 46.4 nädalat
4	Valu intensiivsus (vt. uuringu kirjeldus) 8.nädalal (per protocol andmed) <ul style="list-style-type: none"> • valu vähenes • muutuseta • valu tugevnes • pole andmeid 	50 kBq/kg Ra-22, N= 18 <ul style="list-style-type: none"> • 10 (56%) • 2 (11%) • 6 (33%) • 2 	100 kBq/kg Ra-223, N=21 <ul style="list-style-type: none"> • 15 (71%) • 3 (14%) • 3 (14%) • 2
5	PSA progressioon pt arv N ja % <ul style="list-style-type: none"> • >50% PSA muutus • >30% PSA muutus (Post hoc analüüs) 	50 kBq/kg Ra-223, N (%) <ul style="list-style-type: none"> • 2 (6) • 6 (17) 	80 kBq/kg Ra-223, N (%) <ul style="list-style-type: none"> • 5 (13) • 10 (26)

4.2.teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

223-raadiumi alfaosakeste leviulatus on vähem kui 10 raku diameetrit, mis on oluline ümbritseva koe säästmiseks ning seetõttu on raadium-223 hästi talutav ja kõrvaltoimete profiil on sarnane platseebole. 223-raadiumiravi tõenäoliselt paremini talutav kui hormoon- või keemiaravi.

Kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed on klassifitseeritud nende esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Järgnevas tabelis 8 on kõrvaltoimed, mis on kas sagedad või väga sagedased (üle 10%). Annuse määramise uuringul on alternatiiviks võetud tugevuselt järgmine annus (võrdlusannus).

Tabel 9. Uuringute kõrvaltoimed.

Punktis 3.2. tabeli uuringu järk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus Kordade arv (sagedus %)	Alternatiiv- platseebo või võrdlusannus Kordade arv (sagedus %)
1.	Aneemia Trombotsütopeenia Kõhukinnisus Kõhulahtisus Iiveldus Oksendamine Väsimus Tursed Kaalulangus Isutus Luuvalu Kasvaja progressioon	N= 600 187 (31) 69 (12) 108 (18) 151 (25) 111 (18) 111 (18) 154 (26) 76 (13) 69 (12) 102 (17) 300 (50) 77 (13)	N= 301 (platseebo) 92 (31) 17 (6) 64 (21) 45 (15) 104 (35) 41 (14) 77 (26) 30 (10) 44 (15) 55 (18) 187 (62) 44 (15)
2.	Kõhulahtisus Kõhukinnisus Oksendamine Iiveldus Väsimus Luuvalu Lihavalu Aneemia Kasvaja progressioon	N= 33 9 12 8 9 8 10 5 5 6	N=31 (platseebo) 10 2 6 10 7 16 4 7 7
3.	Uuring hõlmas alates esimest ravikuurist 12- 24 kuulise jälgimisperioodi ja selle aja jooksul ei esinenud raviga seotud kõrvaltoimeid. Samuti ei esinenud erinevusi uuringu ja platseebogrupi hematoloogiliste näitajate osas. Samuti ei esinenud kummaski grupis leukeemiat, müelodüsplastilist sündroomi ega aplastilist aneemiat.		
4.	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus Kõhukinnisus Väsimus	N=25 (50 kBq/kg) 9 (36) 4 (16) 6 (24) 7 (28) 4 (16)	N=24 (100 kBq/kg) 12 (50,0) 5 (20,8) 5 (20,8) 2 (8,3) 8 (33,3)
5.	Seedetrakti vaevused Üldnäht/Süstekoha reaktsioonid Vere/lümfisüsteemi muutus	N= 39 (50kBq/Kg) 18 15 7	N = 42 (80 kBq/kg) 23 7 9

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Xofigo (223-raadiumi) üldine ohutusprofiil põhineb III faasi uuringus Xofigo'ga ravitud 600 patsiendilt saadud andmetel. Xofigo't saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja trombotsütopeenia. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia ja neutropeenia.

Trombotsütopeeniat (kõik astmed) esines 11,5% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 5,6% platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat täheldati 6,3% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 2% platseebot saanud patsientidest. Kokkuvõttes esines 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat harvemini nendel patsientidel, kes ei olnud saanud eelnevalt dotsetakseeli (2,8% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,8% platseebot saanud patsientidest), võrreldes patsientidega, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (8,9% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 2,9% platseebot saanud patsientidest). EOD4 („superskanneering“) patsientidel täheldati trombotsütopeeniat (kõik astmed) 19,6% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 6,7% platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat täheldati 5,9% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 6,7% platseebot saanud patsientidest.

Neutropeeniat (kõik astmed) esines 5% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 1% platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme neutropeeniat täheldati 2,2% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,7% platseebot saanud patsientidest. Kokkuvõttes esines 3. ja 4. astme neutropeeniat harvemini nendel patsientidel, kes ei olnud saanud eelnevalt dotsetakseeli (0,8% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,8% platseebot saanud patsientidest), võrreldes patsientidega, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (3,2% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,6% platseebot saanud patsientidest).

Süstekoha reaktsioonid. Süstekoha 1. ja 2. astme reaktsioone, nt erüteemi, valu ja turset, esines 1,2% l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0% l platseebot saanud patsientidest.

Kuna kõrvaltoimete esinemine III faasi uuringus oli sarnane platseeboga ja 3-4. astme kõrvaltoimete esinemine on madal, siis olulist kulu ei lisandu.

4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Ravi alustamise aluseks on onkoloogilise konsiiliumi otsus. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus vastavalt: ***Pahaloomulise kasvaja esmase raviplaani koostamine või muutmine paikmepõhise multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni poolt, teenuse kood 3042.***

Teenusega osutamisega kaasnevad järgnevad Eesti Haigekassa tervishoiuteenused vastavate koodidega:

- ravi alustamisel üks kord: *Nukleaarmeditsiinilise uuringu planeerimine* (kood 79400).
- iga edasise ravikuuriga kaasneb, maksimaalselt 5 korda: *Eriarsti korduv vastuvõtt*, kood 3004 koos *hemogrammiga* kood 66201.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenuse väär-, ala- ja liigkasutamine pole tõenäoline.

Teenust osutatakse onkoloogilise konsiiliumi otsuse alusel ja vastavalt taotletavale näidustusele.

B. Tegevused patsiendiga:

1. Esimese sammuna tuleb arvutada patsiendile manustatav ravimi lahuse maht. Xofigo[®] manustatakse aktiivsusega 55 kBq kehakaalu kilogrammi kohta. Konkreetsele patsiendile manustatava mahu arvutamisel tuleb kasutada järgmisi andmeid:
 - a. patsiendi kehakaal (kg);
 - b. annus (55 kBq kehakaalu kilogrammi kohta);
 - c. ravimi eriaktiivsus (1100 kBq/ml) referentskuupäeval.
 - d. lagunemise paranduskoefitsient füüsikalise lagunemise korrigeerimiseks.
2. Patsiendile manustatav kogumaht tuleb arvutada vastavalt järgmisele valemile ja märgitakse üles:

$$\text{Manustatav maht (ml)} = \frac{\text{Kehakaal (kg)} \times \text{Aktiivsus (55 kBq kehakaalu kg kohta)}}{\text{Füüsikalise lagunemise paranduskoefitsient} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

3. Peale manustatava koguse arvutamist tuleb vajalik kogus ravimit viaalist süstlasse tõmmata.
 4. Patsiendile manustatava ravimiannuse radioaktiivsust tuleb kontrollida asjakohaselt kalibreeritud ja 223-raadiumile häälestatud dooskalibraatoriga ja seejärel tulemus dokumenteerida.
 5. Ravimi patsiendile manustamine.
 - a. Patsiendile tuleb panna intravenoosne kanüül ja selle külge ühendada kolmikkraan.
 - b. Enne ravimi manustamist tuleb veenduda, et kanüül on veenis ja selleks tuleb manustada isotoonilist naatriumkloriidi 0,9% süstelahust.
 - c. Manustatava ravimiga süstal tuleb otse ühendada kolmikkraani külge.
 - d. Ravimit tuleb manustada aeglase süstena (tavaliselt kuni 1 minuti jooksul).
 - e. Pärast Xofigo süstimist tuleb intravenoosset kanüüli loputada isotoonilise naatriumkloriidi 0,9% süstelahusega, et tagada kogu vajalik koguse manustamine patsiendile.
 6. Patsiendi nõustamine peale radiofarmatseutilise preparaadi manustamist.
- C. Ruumi korrastamine, dekontamineerimine e. saasteärastus.
- D. Jäätmekäitlus.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1.teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Teenust osutatakse vaid regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas nuklearmeditsiini osakond, millel on kiirgustegevus luba 223-raadiumi käitlemiseks- st tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

Luba on olemas Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Ida-Tallinna Keskhaigla nuklearmeditsiini osakondadel.

7.2.infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas.

7.3.personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Teenust osutab personal, kes on volitatud ja tohib vastu võtta, kasutada ning manustada radiofarmatseutilisi preparaate:

- nuklearmeditsiini arst,

- nuklearmeditsiini tehnik,
- biomeditsiini tehnika ja meditsiinifüüsika spetsilist,
- nuklearmeditsiinalase täiendõppe läbinud sekretär, registraator ja abiline

Protseduuri eelnevalt toimub 223-raadiumi-alane täiendõpe.

7.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;
Minimaalne maht kvaliteetse teenuse osutamiseks on 15 isotoopravi protseduuri aastas.

7.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Kui paikmepõhise multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni poolt on tehtud vastav raviotsus, siis teenuse osutaja peab olema valmis osutama teenust mõistliku aja jooksul ja seejärel kindlustama, et ravi viiakse läbi vastavalt raviskeemile - 4 nädalaste vahedega maksimaalselt kuus (6) süsti.

8. Kulutõhusus

8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenuse hinnaks on ■■■ eurot.

Enamuse hinnast moodustab manustatav ravim Xofigo, mille hulгимүүги sisseostuhind koos käibemaksuga on ■■■ eurot. Sellele lisanduvad kulud tulenevad radiofarmatseutilise preparaadi käitlemise nõuetest (tabel 10).

Tabel 10. Teenuse hinna komponendid.

ressursi kood	ressursi nimi	kogus	ühiku hind	ühik	maksumus
	Patsiendi reg. radioloogias ja uuringu sisestamine				
PER0404	Registraator	5	0,16	minut	0,8
PIN253014	Radioloogia ja/või endoskoopia registratuur	5	0,03	minut	0,17
	Protseduuri läbiviimine				
PER0140	Radioloog	120	0,44	minut	52,56
PER0511	Radioloogiaõde	130	0,22	minut	28,96
PIN253025	Patsiendi ettevalmistamise ja radiofarmatseutikum	20	0,09	minut	1,71
PIN253023	Radiomeetri ruum	15	0,25	minut	3,74
PIN253022	SPET seadme ruum	50	1,72	minut	86,06
PIN253024	Radiofarmaatsia ruum	50	0,25	minut	12,42
PIN253026	Õe tööjaama ruum	50	0,03	minut	1,25
PIN253029	Arsti tööjaam NM pildi kirjeldamiseks	50	0,01	minut	0,61
PIN253028	Patsientide ooteruum diagnostikumi manustamise järel	50	0,05	minut	2,43
	Kulu materjalidest				
OST4405	Jäätmekäitlus	0.1	1,28	kilogramm	0,13
YKM25KO05	Intravenoosse süstimise/tilkinfusiooni komplekt	1	4,4	tükk	4,4
YKM	Ravim 223-raadium chloride	1	■■■	tükk	

Xofigo on radiofarmatseutikum, mille käitlemine on rangelt reglementeeritud, sh. igale patsiendile valmistatakse personaalne lõpptoode, mis transporditakse Eestisse vastavalt

Tabel 10. Teenuse osutamiseega kaasnevate teenused.

Teenuse nimetus	Kood	Piirhind eurodes	Maksimaalne kogus
Pahaloomulise kasvaja esmase raviplaani koostamine või muutmine paikmepõhise multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni poolt	3042	29,68	1
Nuklearmeditsiinilise uuringu planeerimine	79400	115,24	1
Eriarsti korduv vastuvõtt, kood	3004	9,98	5
Hemogramm	66201	2,4	6

8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhistele uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;
Pole kohaldatav.

8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega
Patsiendi kulutused ei erine teistest antud diagnoosi korral patsiendi poolt tehtud kulutustest.

9. Omaosalus

9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Kuna onkoloogiliste patsientide ravi on kallid, siis võimalus ise tasuda puudub.

10. Esitamise kuupäev

.....
.....

11. Esitaja nimi ja allkiri

12. Kasutatud kirjandus

1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al ALSYMPCA Investigators. **Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.** N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23.
2. Berruti A. **Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease.** J Cancer 2005;93:633-8
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. **Int Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008.** J Cancer. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26
4. Coleman R. **Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity.** Clin Cancer Res 2006;12(6):243-9
5. Coleman R. **Metastatic bone disease : clinical features, pathophysiology and treatment strategies.**Cancer Treat Rev 2001;27:165-76
6. Cookson MS, Bruce J. et al. **Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline.** <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf>
7. Croke J, Leung E, Segal R, Malone S. **Clinical benefits of alpharadin in castrate-chemotherapy-resistant prostate cancer: case report and literature review.** BMJ Case Rep. 2012 Nov 1;2012. pii: bcr2012006540. doi: 10.1136/bcr-2012-006540
8. Dauer LT, Williamson MJ, Humm Jet al. **Radiation safety considerations for the use of ²²³RaCl₂ DE in men with castration-resistant prostate cancer.** Health Phys.

- 2014 Apr;106(4):494-504. doi: 10.1097/HP.0b013e3182a82b37
9. C. Parker, S. Gillessen, A. Heidenreich, and A. Horwich on behalf of the **ESMO Guidelines Committee Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v69-v77 first published online July 22, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv222; **eUpdate – Prostate Cancer Algorithms** <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Algorithms>
 10. Ethan Basch, D. Andrew Loblaw, Thomas K. Oliver et al. **Systemic. Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline.** *JCO* October 20, 2014 vol. 32 no. 30 3436-3448
 11. Ferlay J, Steliarova-Foucher E et al. **Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012.** *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.;
 12. Fitzpatrick J.M.et al. **Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Highlights from a European Expert Consensus Panel.** *European Journal of Cancer* 50 (2014) 1617–1627
 13. **Prostate Cancer- European Association of Urology guidelines** <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
 14. Ibrahim T. **Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer.** *Cancer* 2010;116(6):1406-18
 15. Inoue T. **Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan.** *Urology* 2009;73:1104-9
 16. McArthur C. Br **Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients.** *J Radiol* 2012;85(1012):390-4
 17. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2017.** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
 18. Nilsson S, Franzén L, Parker C et al. **Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study.** *Lancet Oncol.* 2007 Jul;8(7):587-94.
 19. Nilsson S, Franzen L, Parker C, et al. **Two-year survival follow-up of the nrandomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases.** *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:20-6.
 20. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD et al **First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases.** *Clin Cancer Res.* 2005 Jun 15;11(12):4451-9.
 21. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK et al. **A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer.** *Eur J Cancer.* 2012 Mar;48(5):678-86. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.023. Epub 2012 Feb 15. Review.
 22. Norgaard M. **Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007),** *J Urol* 2010;184:162-7.
 23. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. **Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.** *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
 24. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. **A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer.** *Eur Urol.* 2013;63(2):189–

- 197.
25. Ries L. **SEER survival monograph: cancer survival among adults, US SEER program, 1988-2001. National Cancer Institute - SEER program 2007.** http://seer.cancer.gov/archive/publications/survival/seer_survival_mono_lowres.pdf
 26. Sartor O, Coleman R, Nilsson et al. **Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial.** *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):738-46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4. Epub 2014 May 13.
 27. Žarkovski, M, Timberg G. **Eesnäärmevähi luumetastaasid: patofüsioloogia ja ravi.** *Eesti Arst* 2007; 86 (11): 824–830
 28. **Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas.** Tervise Arengu Instituut. <http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>
 29. **Xofigo – raadium 223 dikloriid. Ravimi omaduste kokkuvõte.** http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113126978/anx_126978_et.pdf
 30. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. **A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS).** *Ann Oncol* 2015; 26: 1547–1573.
 31. Ryan, Charles J et al. **Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study.** *Lancet Oncol* 13:983-992, 2012
 32. Fitzpatrick JM et al **Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Highlights from a European Expert Consensus Panel** *European Journal of Cancer* Volume 50, Issue 9, June 2014, Pages 1617–1627 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804914002536>.
 33. Basch E, Loblaw A, **Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline** *JCO* October 20, 2014 vol. 32 no. 30 3436-3448
 34. Lewis B, Chalhoub E, Chalouhy C, Sartor O. **Radium-223 in Bone-Metastatic Prostate Cancer: Current Data and Future Prospects.** *Oncology (Williston Park).* 2015 Jul;29(7):483-8. Review. PubMed PMID: 26178336.
 35. Graff JN, Beer TM. **Reducing Skeletal-Related Events in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.** *Oncology (Williston Park).* 2015 Jun;29(6):416-23. Review. PubMed PMID: 26091674.
 36. Shore ND. **Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective.** *Urology.* 2015 Apr;85(4):717-24. doi: 10.1016/j.urology.2014.11.031. Epub 2015 Feb 11. Review. PubMed PMID: 25681834.
 37. Graff JN, Beer TM. **Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents.** *Drugs Aging.* 2014 Dec;31(12):873-82. doi: 10.1007/s40266-014-0224-y. Review. PubMed PMID: 25387443; PubMed Central PMCID: PMC4418948.
 38. Tse BW, Jovanovic L, Nelson CC, de Souza P, Power CA, Russell PJ. **From bench to bedside: immunotherapy for prostate cancer.** *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 981434. doi: 10.1155/2014/981434. Epub 2014 Sep 4. Review. PubMed PMID: 25276838; PubMed Central PMCID: PMC4168152.

39. Bastos DA, Dzik C, Rathkopf D, Scher HI. **Expanding androgen- and androgen receptor signaling-directed therapies for castration-resistant prostate cancer.** *Oncology (Williston Park)*. 2014 Aug;28(8):693-9. Review. PubMed PMID: 25140626
40. Nilsson S. **Alpha-emitter radium-223 in the management of solid tumors: current status and future directions.** *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e132-9. doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.e132. Review. PubMed PMID: 24857093.
41. Sternberg CN, Petrylak DP, Madan RA, Parker C. **Progress in the treatment of advanced prostate cancer.** *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:117-31. doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.117. Review. PubMed PMID: 24857068.
42. Boyer MJ, Salama JK, Lee WR. **Palliative radiotherapy for prostate cancer.** *Oncology (Williston Park)*. 2014 Apr;28(4):306-12. Review. PubMed PMID: 24839802.
43. Dreicer R. **How to approach sequencing therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer.** *Can J Urol*. 2014 Apr;21(2 Supp 1):93-7. Review. PubMed PMID: 24775730.
44. Den RB, Doyle LA, Knudsen KE. **Practical guide to the use of radium 223 dichloride.** *Can J Urol*. 2014 Apr;21(2 Supp 1):70-6. Review. PubMed PMID: 24775727.
45. Vuong W, Sartor O, Pal SK. **Radium-223 in metastatic castration resistant prostate cancer.** *Asian J Androl*. 2014 May-Jun;16(3):348-53. doi:10.4103/1008-682X.127812. Review. PubMed PMID: 24713838; PubMed Central PMCID: PMC4023358.
46. Sartor O, Gillissen S. **Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer.** *Asian J Androl*. 2014 May-Jun;16(3):426-31. doi:10.4103/1008-682X.126378. Review. PubMed PMID: 24675654; PubMed Central PMCID:PMC4023372.
47. Agarwal N, Di Lorenzo G, Sonpavde G, Bellmunt J. **New agents for prostate cancer.** *Ann Oncol*. 2014 Sep;25(9):1700-9. doi: 10.1093/annonc/mdu038. Epub 2014Mar 20. Review. PubMed PMID: 24658665.
48. Hurwitz M, Petrylak DP. **Sequencing of agents for castration-resistant prostate cancer.** *Oncology (Williston Park)*. 2013 Nov;27(11):1144-9, 1154-8. Review. PubMed PMID: 24575543.
49. Petrylak DP. **Challenges in treating advanced disease.** *Am J Manag Care*. 2013 Dec;19(18 Suppl):s366-75. Review. PubMed PMID: 24494691.
50. Pandit-Taskar N, Larson SM et al. **Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: α therapy with ^{223}Ra -dichloride.** *J Nucl Med*. 2014 Feb;55(2):268-74. doi:10.2967/jnumed.112.112482. Epub 2013 Dec 16. Review. PubMed PMID: 24343987.
51. Kluetz PG, Pierce W et al. **Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary.** *Clin Cancer Res*. 2014 Jan 1;20(1):9-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2665. Epub 2013 Nov 4. PubMed PMID: 24190979.
52. Wissing MD, van Leeuwen FW et al **Radium-223 chloride: Extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases.** *Clin Cancer Res*. 2013 Nov 1;19(21):5822-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1896. Epub 2013 Sep 19. Review. PubMed PMID: 24052017.
53. Bahl A, Masson S, et al. **Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison of key trials with recently approved agents.** *Cancer Treat Rev*. 2014 Feb;40(1):170-7. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.06.008.

- Epub 2013 Aug 16. Review. PubMed PMID: 23958310.
54. Snoeks LL, Ogilvie AC, van Haarst EP, Siegert CE. **New treatment options for patients with metastatic prostate cancer.** Neth J Med. 2013 Jul-Aug;71(6):290-4. Review. PubMed PMID: 23956309.
 55. Fizazi K. **Nonhormone therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: chemotherapy, bone-targeted treatments, and others.** Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e161. Review. PubMed PMID: 23714488.
 56. Merseburger AS, Bellmunt J, et al. European Treatment Practices Group. **Perspectives on treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer.** Oncologist. 2013;18(5):558-67. doi: 0.1634/theoncologist.2012-0478. Epub 2013 May 13. Review. Erratum in: Oncologist. 2013;18(8):971. Oncologist. 2013;18(6):775. PubMed PMID: 23671006; PubMed Central PMCID: PMC3662847.
 57. Suárez C, Morales-Barrera R, et al. **Role of immunotherapy in castration-resistant prostate cancer (CRPC).** BJU Int. 2014 Mar;113(3):367-75. doi: 10.1111/bju.12110. Epub 2013 Apr 12. Review. PubMed PMID: 23650874.
 58. Saylor PJ, Armstrong AJ, et al. Pienta K. **New and emerging therapies for bone metastases in genitourinary cancers.** Eur Urol. 2013 Feb;63(2):309-20. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.007. Epub 2012 Nov 23. Review. PubMed PMID: 23201471; PubMed Central PMCID: PMC3661203.
 59. Pinto A, Cruz P. **Radium-223 chloride: a new treatment option for metastatic castration-resistant prostate carcinoma.** Drugs R D. 2012 Dec 1;12(4):227-33. doi: 10.2165/11636250-000000000-00000. Review. PubMed PMID: 23190319; PubMed Central PMCID: PMC3586060.
 60. Pal SK, Lewis B, Sartor O. **Management of docetaxel failures in metastatic castrate-resistant prostate cancer.** Urol Clin North Am. 2012 Nov;39(4):583-91. doi: 10.1016/j.ucl.2012.07.013. Epub 2012 Aug 29. Review. PubMed PMID: 23084533; PubMed Central PMCID: PMC3845898.
 61. Sartor AO, Fitzpatrick JM. **Urologists and oncologists: adapting to a new treatment paradigm in castration-resistant prostate cancer (CRPC).** BJU Int. 2012 Aug;110(3):328-35. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10818.x. Epub 2012 Jun 19. Review. PubMed PMID: 22712568.
 62. Cheetham PJ, Petrylak DP. **Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection.** Oncology (Williston Park). 2012 Apr;26(4):330-7, 341. Review. PubMed PMID: 22655525.
 63. Autio KA, Scher HI, Morris MJ. **Therapeutic strategies for bone metastases and their clinical sequelae in prostate cancer.** Curr Treat Options Oncol. 2012 Jun;13(2):174-88. doi: 10.1007/s11864-012-0190-8. Review. PubMed PMID: 22528368; PubMed Central PMCID: PMC3652976
 64. Goyal J, Antonarakis ES. **Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases.** Cancer Lett. 2012 Oct 28;323(2):135-46. doi: 10.1016/j.canlet.2012.04.001. Epub 2012 Apr 17. Review. PubMed PMID: 22521546; PubMed Central PMCID: PMC4124611.
 65. Crawford ED, Flaig TW. **Optimizing outcomes of advanced prostate cancer: drug sequencing and novel therapeutic approaches.** Oncology (Williston Park). 2012 Jan;26(1):70-7. Review. PubMed PMID: 22393799.
 66. **Radium-223 plus chemo shows clear OS benefit.** Oncology (Williston Park). 2011 Nov 15;25(12):1232, 1234. PubMed PMID: 22229222.
 67. Armstrong AJ, Eisenberger MA et al. **Biomarkers in the management and**

- treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer.** Eur Urol. 2012 Mar; 61(3) :549-59.doi: 10.1016/j.eururo.2011.11.009. Epub 2011 Nov 12. Review. PubMed PMID:22099611; PubMed Central PMCID: PMC3445625.
68. Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR. **Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer.** J Clin Oncol. 2011 Sep 20;29(27):3705-14. doi:10.1200/JCO.2010.34.4994. Epub 2011 Aug 22. Review. PubMed PMID: 21860001; PubMed Central PMCID: PMC3675709.
69. Cherny N, Sullivan R et al **ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe.** Annals of Oncology 27: 1423–1443, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw213; <http://www.esmo.org/Policy/Anti-Cancer-Medicines-Availability/European-Study/Article>
70. **Radium-223 for Patients with Castration Resistant Prostate Cancer with Bone Metastases: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines Ottawa (ON):** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Oct 31. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401502/>
71. Parker C, Zhan L, et al. **Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial.** Eur J Cancer. 2016 Dec 5;71:1-6. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.020.
72. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. **Radium-223 Dichloride -Benefit Assessment According to §35a Social Code Book V** [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2014 Mar 28. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385699/>
73. Aprile C, Persico MG et al. **Radium-223 and metastatic castration-resistant prostate cancer: All that glitters is not gold.** World J Radiol. 2016 Oct 28;8(10):816-818. Review. PubMed PMID: 27843540; PubMed Central PMCID: PMC5084059.
74. Raval A, Dan TD et al. **Radioisotopes in management of metastatic prostate cancer.** Indian J Urol. 2016 Oct-Dec;32(4):277-281.
75. Nguyen NC, Shah M et al. **Radium-223 Therapy for Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: An Update on Literature with Case Presentation.** Int J Mol Imaging. 2016;2016:2568031.
76. Ritch CR, Cookson MS. **Advances in the management of castration resistant prostate cancer.** BMJ. 2016 Oct 17;355:i4405. doi: 10.1136/bmj.i4405.
77. Cox H, Hames M, Benrashid M. **Radium-223 for the Management of Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer.** J Adv Pract Oncol. 2015 Nov-Dec;6(6):565-70.
78. Casimiro S, Ferreira AR et al. **Molecular Mechanisms of Bone Metastasis: Which Targets Came from the Bench to the Bedside?** Int J Mol Sci. 2016 Aug 27;17(9). pii: E1415. doi: 10.3390/ijms17091415.
79. Yoo S, Choi SY, You D, Kim CS. **New drugs in prostate cancer.** Prostate Int. 2016 Jun;4(2):37-42. doi: 10.1016/j.pnil.2016.05.001
80. Hague C, Logue JP. **Clinical experience with radium-223 in the treatment of patients with advanced castrate-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases.** Ther Adv Urol. 2016 Jun;8(3):175-80. doi: 10.1177/1756287216629870.
81. El-Amm J, Aragon-Ching JB. **Targeting Bone Metastases in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.** Clin Med Insights Oncol. 2016 Mar 23;10(Suppl 1):11-9. doi: 10.4137/CMO.S30751
82. Mehta AR, Armstrong AJ. **Tasquinimod in the treatment of castrate-resistant prostate cancer - current status and future prospects.** Ther Adv Urol. 2016

- Feb;8(1):9-18. doi: 10.1177/1756287215603558.
83. Nussbaum N, George DJ et al. **Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science.** Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016 Jun;19(2):111-21. doi: 10.1038/pcan.2015.42.
 84. Nilsson S. **Radionuclide Therapies in Prostate Cancer: Integrating Radium-223 in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.** Curr Oncol Rep. 2016 Feb;18(2):14. doi: 10.1007/s11912-015-0495-4.
 85. Norum J, Traasdahl ER, et al. **Health Economics and Radium-223 (Xofigo®) in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): A Case History and a Systematic Review of the Literature.** Glob J Health Sci. 2015 Jul 30;8(4):1-9. doi: 10.5539/gjhs.v8n4p1
 86. Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoumi Y. **Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Drug Des Devel Ther. 2015 Sep 21;9:5291-9. doi:10.2147/DDDT.S87304
 87. Maffioli L, Florimonte L et al. **New radiopharmaceutical agents for the treatment of castration-resistant prostate cancer.** Q J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Dec;59(4):420-38
 88. Rose JN, Crook JM. **The role of radiation therapy in the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer.** Ther Adv Urol. 2015 Jun;7(3):135-45. doi: 10.1177/1756287215576647
 89. Silva SC, Wilson C et al. **Bone-targeted agents in the treatment of lung cancer.** Ther Adv Med Oncol. 2015 Jul;7(4):219-28. doi: 10.1177/1758834015582178.
 90. Lien LM, Tvedt B, Heinrich D. **Treatment of castration-resistant prostate cancer and bone metastases with radium-223 dichloride.** Int J Urol Nurs. 2015 Mar;9(1):3-13.
 91. El-Amm J, Aragon-Ching JB. **Radium-223 for the treatment of castration-resistant prostate cancer.** Onco Targets Ther. 2015 May 18;8:1103-9.
 92. Todenhöfer T, Stenzl A et al. **Targeting bone metabolism in patients with advanced prostate cancer: current options and controversies.** Int J Endocrinol. 2015;2015:838202. doi: 10.1155/2015/838202
 93. Cassinello J, Climent MA et al. **Spanish Society for Medical Oncology. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer.** Clin Transl Oncol. 2014 Dec;16(12):1060-6. doi:10.1007/s12094-014-1225-3
 94. Ryan CJ, Saylor PJ, Everly JJ, Sartor O. **Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of bone-metastatic castration-resistant prostate cancer:exploring the implications of new data.** Oncologist. 2014 Oct;19(10):1012-8. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0472
 95. Zobniw CM, Causebrook A, Fong MK. **Clinical use of abiraterone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer.** Res Rep Urol. 2014 Aug 5;6:97-105. doi: 10.2147/RRU.S29003
 96. Suzman DL, Antonarakis ES. **Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and therapeutic implications.** Ther Adv Med Oncol. 2014 Jul;6(4):167-79. doi: 10.1177/1758834014529176
 97. Mukherji D, El Dika I et al. **Evolving treatment approaches for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer - role of radium-223.** Ther Clin Risk Manag. 2014 May 23;10:373-80. doi:10.2147/TCRM.S45667
 98. Hoffman-Censits J, Kelly WK. **Practical guide to the use of enzalutamide.** Can J Urol. 2014 Apr;21(2 Supp 1):64-9.
 99. Omlin A, Pezaro C, Gillessen Sommer S. **Sequential use of novel therapeutics in**

- advanced prostate cancer following docetaxel chemotherapy.** Ther Adv Urol. 2014 Feb;6(1):3-14. doi: 10.1177/1756287213509677.
100. Drake CG, Sharma P, Gerritsen W. **Metastatic castration-resistant prostate cancer: new therapies, novel combination strategies and implications for immunotherapy.** Oncogene. 2014 Oct 23;33(43):5053-64. doi: 10.1038/onc.2013.497.
101. Seal BS, Asche CV, Puto K, Allen PD. **Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): a systematic literature review.** Value Health. 2013 Jul-Aug;16(5):872-90. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.1628.
102. Suárez C, Morales-Barrera R et al. **Role of immunotherapy in castration-resistant prostate cancer (CRPC).** BJU Int. 2014 Mar;113(3):367-75. doi: 10.1111/bju.12110.