

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“ - **konfidentsiaalsed osad on märgitud kollasega.**

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	<i>Eesti Radioloogia Ühing</i>
1.2 Taotleja postiaadress	<i>Ravi 18, Tallinn 10138</i>
1.3 Taotleja telefoninumber	<i>Telefoninumber: 620 7190, Fax: 0 620 7318</i>
1.4 Taotleja e-posti aadress	<i>info@ery.ee</i>
1.5 Kaastaotleja	Eesti Uroloogide Selts Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts Eesti Onkoloogide Selts Eesti Nukleaarmeditsiini Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	info@euselts.ee onkoloogia@gmail.com onkoloogideselts@gmail.com sergei.nazarenko@gmail.com
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Martin Reim
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	info@ery.ee; ██████████

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Tervishoiuteenus 244R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga
2.3. Taotluse eesmärk Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ –	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

„Checked“

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

2018. aasta 1. jaanuarist on 223-raadiumi kasutamine lülitatud tervishoiuteenuste loetellu metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähi (edaspidi mCRPC) patsientide raviks tingimusel, et haigus on progresseerunud eelneva dotsetakseeli sisaldava kemoterapia vältel või pärast seda või kemoterapia on katkestatud toksilisuse tõttu ning patsient ei ole saanud eelnevalt ravi abiraterooni ega kabasitakseeliga.

Aastast 2019 alates sai võimalikuks abiraterooni kasutamine haiguse varasemas staadiumis enne kemoterapiat ning toimeaine kasutamine laienes oluliselt. **Abiraterooni kasutamine kemoterapia eelselt ei võimalda enam patsientidel saada tekkivate luumetastaaside korral elupikendavat ravi 223-raadiumiga.** Kehtivate tingimuste alusel on pärast abiraterooni võimalik progressiooni pidurdada vaid keemiaraviga (dotsetakseel), mille järel luumetastaasidega patsientidel ravivõimalused puuduvad.

Euroopa Ravimiamet uuendas 223-raadium näidustust 2018. aasta septembris: "Xofigo (223-raadium) monoterapia või ravi kombinatsioonis luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (*luteinising hormone releasing hormone – LHRH*) analoogiga on näidustatud mCRPC raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on sümptomitega luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid ning kelle haigus progresseerub pärast vähemalt kahte eelnevat mCRPC süsteemset ravikuuri (v.a ravi LHRH analoogidega) või kellele ei sobi ükski olemasolev mCRPC süsteemne ravimeetod" (28).

Hetkel kehtivad teenuse tingimused piiravad raadium-223 ravi kättesaadavust patsientidele, kellel on see ravi näidustatud ning pärast abiraterooni varasema kasutamise algust ei saa luumetastaasidega mCRPC patsiendid enam elupikendavat ravi. Seda näitab ka viimastel aastatel oluliselt langenud 223-raadiumi ravi saanud patsientide arv kuigi luumetastaasidega patsiendid vajavad endiselt seda ravi.

Sihtgrupi täpsustamisel patsientide arvu prognoos võrreldes hetkel kehtiva teenuse 244R prognoosiga ei muutu.

Uued kriteeriumid on toodu punktis 3.1

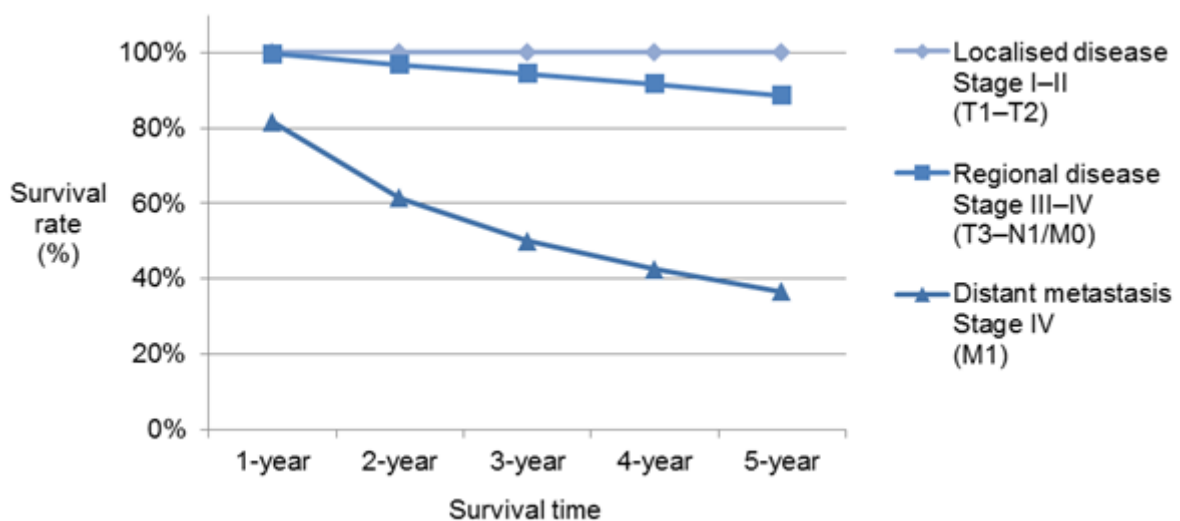
3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>223-raadium ravi määratakse kastreerimise suhtes resistentse ulatuslikult skeletti haarava (visualiseerimisuuringul on metastaaside arv ≥ 6) eesnäärmevähiga täiskasvanutele, kelle üldseisund on ECOG kriteeriumide järgi 0 – 2 ja esineb sümptomitega haigus ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid ning kellele ei sobi ükski olemasolev mCRPC süsteemne ravimeetod või kelle haigus progresseerub pärast vähemalt kahte eelnevat mCRPC süsteemset ravikuuri (v.a ravi LHRH analoogidega).</p> <p>Kriteeriumid tuginevad 223-raadiumi Euroopa Ravimiameti registreeritud näidustusel (28).</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C61</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	

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, millesse mehed enim haigestuvad ning haigestumine püsib kõrgel tasemel.

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.

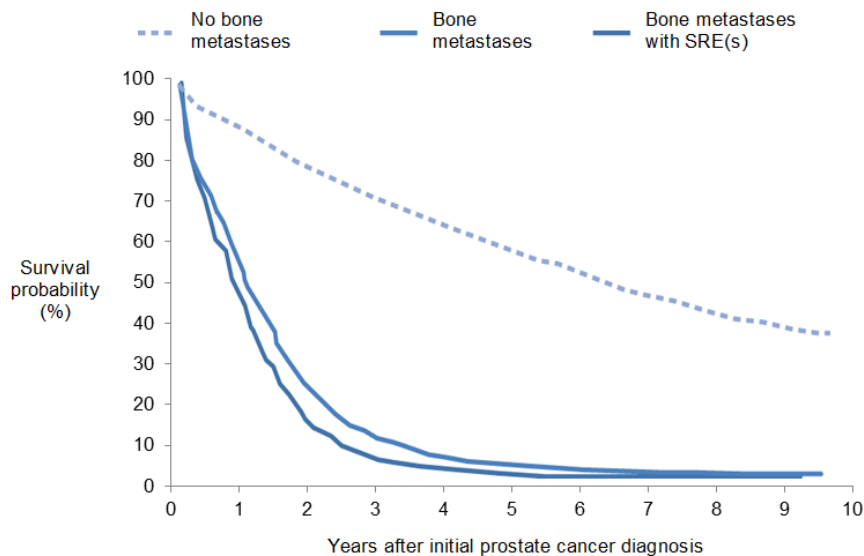
Joonis 1. Viie-aasta elulemus erinevates kastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähi staadiumites (20).



Üheks sagedamaks eesnäärmevähi tüsistuseks on **luumetastaasid**, mis tekivad põhiliselt vaagnasse, lülisambasse, roietesse ja mujale. 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. Luumetastaaside olemasolu mõju elulemusele eesnäärmevähi diagnoosimise järel (4).



Aastal 2019 alates sai võimalikuks abiraterooni kasutamine haiguse varasemas staadiumis enne kemoterapiat. See muudatus omakorda kriipsutas läbi patsientide võimaluse saada tekkivate luumetastaaside korral elupikendavat ravi 223-raadiumiga. Kehtivate tingimuste alusel on pärast abiraterooni võimalik progressiooni pidurdada vaid dotsetakseeli kasutamisega, mille järel luumetastaasidega patsientidel ravivõimalused ammenduvad.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Teenuse tingimuste muudatuste jaoks otsiti uuringuid PubMed'ist ja otsingu märksõnadeks olid „radium-223 prostate cancer“. Otsingukriteeriumiteks olid täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid (*clinical trial, review, guideline, government publications*). Otsingu tulemusel leiti 170 artiklit, mis on leitavad kasutatud kirjanduse loetelus. Taotluses on ära toodud registreerimise aluseks olnud III faasi uuring.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Xofigo (223-raadium) kliinilist ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas randomiseeritud korduvannustega III faasi mitmekeskulises uuringus (ALSYMPCA) sümptomaatiliste luumetastaasidega kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel. Vistseraalsete metastaasidega ja üle 3 cm suuruse pahaloomulise lümfadenopaatiaga patsiente uuringusse ei kaasatud (1).

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	809 mCRPC patsienti: - keskmise vanus 70 aastat (vahemik 49-90a.) - 87% ECOG 0-1 - 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% patsientidest < 6 luumetastaasi, 44% 6...20 ja 40% oli rohkem kui 20 luumetastaasi või „superskanneering“																																																												
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	50 kBq/kg intravenoosselt kuue tsüklina iga nelja nädala järel koos prima standardse raviga.																																																												
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo																																																												
4.2.4 Uuringu pikkus	36 kuud																																																												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Üldine elulemus																																																												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Üldine elulemus oli oluliselt pikem 223-raadiumi grupis vs platseebogrupiga, vastavalt 14,9 vs 11,3 kuud.																																																												
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni (ing symptomatic skeletal events – SSE) Aeg üldise aluselise fosfataasi (ALP) progressioonini Aeg prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) progressioonini Ravivastus üldisele ALP-le ja üldise ALP normaliseerumine																																																												
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Esinemine [patsientide arv (%)]</th> <th colspan="2">Aeg haigusjuhuni-analüüs (95% CI)</th> <th rowspan="2">Riskitiheduste p-väärtus suhe</th> </tr> <tr> <th>Xofigo N = 541</th> <th>Platseebo N = 268</th> <th>Xofigo N = 541</th> <th>Platseebo N = 268</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">Luustikuga seotud sümptomaatiline muutus (SSE) osad</td> <td>SSE ühendatud tulemusnäitaja^a</td> <td>132 (24,4%)</td> <td>82 (30,6%)</td> <td>13,5 (12,2–19,6)</td> <td>8,4 (7,2–NE)^b</td> <td>0,610 (0,461 – 0,807)</td> <td>0,00046</td> </tr> <tr> <td>Väline kiiritusravi valu leevendamiseks</td> <td>122 (22,6%)</td> <td>72 (26,9%)</td> <td>17,0 (12,9–NE)</td> <td>10,8 (7,9–NE)</td> <td>0,649 (0,483 – 0,871)</td> <td>0,00375</td> </tr> <tr> <td>Seljaaju kompressioon</td> <td>17 (3,1%)</td> <td>16 (6,0%)</td> <td>NE</td> <td>NE</td> <td>0,443 (0,223 – 0,877)</td> <td>0,01647</td> </tr> <tr> <td>Kirurgiline sekkumine</td> <td>9 (1,7%)</td> <td>5 (1,9%)</td> <td>NE</td> <td>NE</td> <td>0,801 (0,267 – 2,398)</td> <td>0,69041</td> </tr> <tr> <td>Luumurrud</td> <td>20 (3,7%)</td> <td>18 (6,7%)</td> <td>NE</td> <td>NE</td> <td>0,450 (0,236 – 0,856)</td> <td>0,01255</td> </tr> <tr> <td>Üldine ALP progressioon^c</td> <td>79 (14,6%)</td> <td>116 (43,3%)</td> <td>NE</td> <td>3,7 (3,5 – 4,1)</td> <td>0,162 (0,120 – 0,220)</td> <td>< 0,00001</td> </tr> <tr> <td>PSA progressioon^d</td> <td>288 (53,2%)</td> <td>141 (52,6%)</td> <td>3,6 (3,5 – 3,7)</td> <td>3,4 (3,3 – 3,5)</td> <td>0,671 (0,546 – 0,826)</td> <td>0,00015</td> </tr> </tbody> </table> <p>ALP = aluseline fosfataas; CI = usaldusintervall; NE = ei ole hinnatav; PSA = prostatapetsiifiline antigeen; SSE (ing symptomatic skeletal event) = luustikuga seotud sümptomaatiline muutus a Määratletud kui: väline kiiritusravi valu leevendamiseks või patoloogiline luumurd või seljaaju kompressioon või kasvaja seotud ortopeediline kirurgiline sekkumine b Ei ole hinnatav mediaanijärgsete ebapiisavate haigusjuhtude tõttu c Määratletud kui $\geq 25\%$ suurenemine võrreldes algnäitaja/madalaima näitajaga d Määratletud kui $\geq 25\%$ suurenemine ja absoluutväärtus suurenemine ≥ 2 ng/ml võrreldes algnäitaja/madalaima näitajaga</p>		Esinemine [patsientide arv (%)]		Aeg haigusjuhuni-analüüs (95% CI)		Riskitiheduste p-väärtus suhe	Xofigo N = 541	Platseebo N = 268	Xofigo N = 541	Platseebo N = 268	Luustikuga seotud sümptomaatiline muutus (SSE) osad	SSE ühendatud tulemusnäitaja ^a	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NE) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046	Väline kiiritusravi valu leevendamiseks	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375	Seljaaju kompressioon	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647	Kirurgiline sekkumine	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041	Luumurrud	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255	Üldine ALP progressioon ^c	79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001	PSA progressioon ^d	288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015
	Esinemine [patsientide arv (%)]		Aeg haigusjuhuni-analüüs (95% CI)		Riskitiheduste p-väärtus suhe																																																								
	Xofigo N = 541	Platseebo N = 268	Xofigo N = 541	Platseebo N = 268																																																									
Luustikuga seotud sümptomaatiline muutus (SSE) osad	SSE ühendatud tulemusnäitaja ^a	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NE) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046																																																						
	Väline kiiritusravi valu leevendamiseks	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375																																																						
	Seljaaju kompressioon	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647																																																						
	Kirurgiline sekkumine	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041																																																						
	Luumurrud	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255																																																						
	Üldine ALP progressioon ^c	79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001																																																						
PSA progressioon ^d	288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015																																																							

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8. Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Trombotsütopeenia, kõhulahtisus, oksendamine,

	iiveldus, luumurd. (28)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Neutropeenia, pantsütopeenia, leukopeenia ja süstekoha reaktsioonid. (28)
Rasked kõrvaltoimed	3. ja 4. astme trombotsütopeeniat täheldati 6,3%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 2%-l platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme neutropeeniat täheldati 2,2%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,7%-l platseebot saanud patsientidest. (28)
Võimalikud tüsistused	

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

223-raadiumi alfaosakeste leviulatus on vähem kui 10 raku diameetrit, mis on oluline ümbritseva koe säästmiseks ning seetõttu on 223-raadium hästi talutav ja kõrvaltoimete profiil on sarnane platseebote ning kõrvaltoimete tõttu olulist kulu ei lisandu. Kuna 223-raadiumiga ravitud patsientidel on esinenud lüüdi supressiooni, eelkõige trombotsütopeeniat, neutropeeniat, leukopeeniat ja pantsütopeeniat, tehakse seetõttu patsientidel hematoloogilised analüüsid enne ravi alustamist ja enne iga annuse manustamist. (28)

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Pole relevantne.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Ei ole muudatusi võrreldes juba kehtiva teenusega 244R.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav

selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO)(9)</i>	2020	223-raadiumi soovitatakse kasutada kaugelearenenud metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral nii esimese rea ravina , kui esinevad ainult luumetastaasid ja patsient ei ole sobiv abiraterooni, dotsetakseeli või enzalutamiidi kasutamiseks ja teise rea ravina või pärast dotsetakseeli kasutamist.	<i>I B</i>
<i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale vers. 1.1 (MCBS) (29)</i>	2017	223-raadiumi ESMO-MCBS kõrgeim hinnang „5“ põhineb tõestatud elupikendaval toimel, ravimi vähesel toksilisusel ning elukvaliteeti parandaval toimel.	-
<i>National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN)(17)</i>	2.2021	223-raadiumi on soovitatud kui esinevad sümptomitega luumetastaasid ja seda nii eelnevat doktsetakseeli või uut hormoonravi saanud patsientidel kui ka mitte saanutel.	NCCN kategooria 1 (<i>Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate</i>)
<i>European Association of Urology (EAU)(13)</i>	2021	223-raadiumil on tugev soovitusaste metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi luumetastaasidega haiguse korral pärast dotsetakseelravi ja ka ühe rea hormonaalse ravi (abirateroon või ensalutamiid) kasutamist.	<i>Strenght rating: Strong</i>
<i>AUA – American Urological Association (AUA) (6)</i>	2020	223-Raadium - kastratsioonresistentse prostatavähi patsientidel, kellel on tekkinud luumetastaaside tõttu sümptomid ning puuduvad	<i>Strong Recommendation Evidence Level: Grade B</i>

		teadaolevad vistseraalsed metastaasid ning >3 cm lümfadenopaatia.	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Ei ole muudatusi võrreldes juba kehtiva teenusega 244R.</p>			

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
<p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus <i>Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.</i></p>	
<p>Ei ole muudatusi võrreldes juba kehtiva teenusega 244R.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Ei ole muudatusi võrreldes juba kehtiva teenusega 244R. Teenust osutatakse vaid regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas nukleaarmeditsiini osakond, millel on kiirgustegevus luba 223-raadium käitlemiseks. Luba on olemas Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Ida-Tallinna Keskhaigla nukleaarmeditsiini osakondadel.</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Ei ole muudatusi võrreldes juba kehtiva teenusega 244R. Ambulatoorne, statsionaarne või päevaravi.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Ei ole muudatusi võrreldes juba kehtiva teenusega 244R. Nukleaarmeditsiin.</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>Ei ole muudatusi võrreldes juba kehtiva teenusega 244R. Minimaalne maht kvaliteetse teenuse osutamiseks on 15 isotoopravi protseduuri aastas.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p>	

Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Ei ole muudatusi võrreldes juba kehtiva teenusega 244R. Teenust osutab personal, kes on volitatud ja tohib vastu võtta, kasutada ning manustada radiofarmatseutilisi preparaate: nuklearmeditsiini arst, nuklearmeditsiini tehnik, biomeditsiini tehnika ja meditsiinifüüsika spetsialist, nuklearmeditsiinialase täiendõppe läbinud sekretär, registraator ja abiline.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiineseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

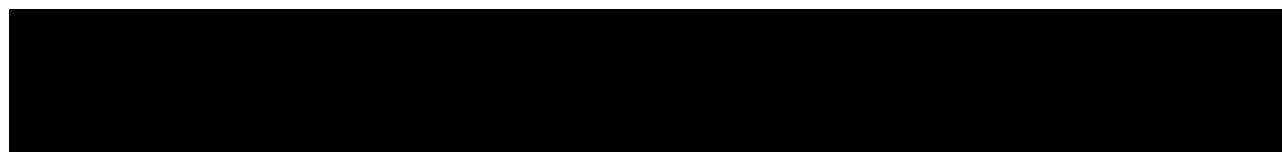
Ei ole muudatusi võrreldes juba kehtiva teenusega 244R. Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	1. jaanuar 2018
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Täpsed andmed on olemas haigekassal – kood 244R
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Ida-Tallinna Keskhaigla.
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Kood 244R - Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga.
8.6 Ravi tulemused Eestis	

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta			
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes KONFIDENTSIAALNE			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta			
2. aasta			
3. aasta			

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.



9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Nukleaarmeditsiin</i>	<i>50% (ligikaudne)</i>
<i>AS Ida- Tallinna Keskaigla</i>	<i>Nukleaarmeditsiin</i>	<i>25% (ligikaudne)</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Nukleaarmeditsiin</i>	<i>25% (ligikaudne)</i>

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Kaasnevad tervishoiuteenused ei erine praegusest (tervishoiuteenus 244R).
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Pole relevantne.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Muudetakse loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse 244R kohaldamise tingimusi (sihtgrupi täpsustamine).
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Muudetakse loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse 244R kohaldamise tingimusi vastavaks reaalse elu muutunud tingimustele ning uusi ravijuhte ei lisandu võrreldes teenuse 244R planeeritud ravijuhtude arvuga.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse	Pole relevantne.

<p>raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	Pole relevantne.
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	Pole relevantne.
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	Pole relevantne.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Pole relevantne kuna muudetakse loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse 244R kohaldamise tingimusi (sihtgrupi täpsustamine).

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Pole relevantne kuna muudetakse loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse 244R kohaldamise tingimusi (sihtgrupi täpsustamine).

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut. Pole relevantne kuna muudetakse loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse 244R kohaldamise tingimusi (sihtgrupi täpsustamine).

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi

11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta

11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Pole relevantne kuna muudetakse loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse 244R kohaldamise tingimusi (sihtgrupi täpsustamine). Kuna onkoloogiliste patsientide ravi on kallid, siis võimalus ise tasuda puudub.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus
Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel).

Teenuse väärkasutamine pole tõenäoline. Teenust osutatakse vaid regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas nuklearmeditsiini osakond, millel on kiirgustegevusluba 223-

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

<i>Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	raadiumi käitlemiseks.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Teenuse liigkasutamine pole tõenäoline. Teenust osutatakse maksimaalselt kuus (6) korda 4 nädalaste vahedega ja vaid regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas nukleaarmeditsiini osakond, millel on kiirgustegevusluba 223-raadiumi käitlemiseks.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Tulenevalt eesnäärmevähi näidustusest osutatakse tervishoiuteenust ainult meessoost patsientidele.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.	
Teenust osutatakse vaid regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas nukleaarmeditsiini osakond, millel on kiirgustegevusluba 223-raadiumi käitlemiseks.	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.

1. Parker C, 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, et al. 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. Lowrance W. et al, Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II J. *Urology.* Vol. 205, 22-29, January 2021 <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001376>
7. Croke J et al. 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 et 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, E. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Ann Oncol*, vol 31, ISSUE 9, P1119-1134, SEPTEMBER 01, 2020 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
 10. Ethan Basch, D. 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, 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. N. Mottet et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2021; <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 2.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
 18. Nilsson S, 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, et al. Two-year survival follow-up of the randomized, 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, 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, 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, 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, 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, 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. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE Xofigo 1100 kBq/ml (raadium 223 dikloriidi) süstelahus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_et.pdf
29. Cherny NI, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 *Annals of Oncology* 28: 2340–2366, 2017 <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310>
30. 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
31. 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>.
32. Philip J. Saylor, et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15, 1736-1743
33. Lewis B, et al. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Tse BW et al. 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.
38. Bastos DA, et al. 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
39. 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.
40. Sternberg CN, et al. 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.
41. Boyer MJ, et al. Palliative radiotherapy for prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2014 Apr;28(4):306-12. Review. PubMed PMID: 24839802.
42. 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.
43. Den RB, et al. Practical guide to the use of radium 223 dichloride. *Can J Urol*. 2014 Apr;21(2 Supp 1):70-6. Review. PubMed PMID: 24775727.
44. 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.

45. Sartor O, et al. 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.
46. Agarwal N, et al. New agents for prostate cancer. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25(9):1700-9. doi: 10.1093/annonc/mdu038. Epub 2014 Mar 20. Review. PubMed PMID: 24658665.
47. 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.
48. Petrylak DP. Challenges in treating advanced disease. *Am J Manag Care.* 2013 Dec;19(18 Suppl):s366-75. Review. PubMed PMID: 24494691.
49. Pandit-Taskar N, et al. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: α therapy with ²²³Ra-dichloride. *J Nucl Med.* 2014 Feb;55(2):268-74. doi:10.2967/jnumed.112.112482. Epub 2013 Dec 16. Review. PubMed PMID: 24343987.
50. Kluetz PG, 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.
51. Wissing MD, 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.
52. Bahl A, 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.
53. Snoeks LL et al. New treatment options for patients with metastatic prostate cancer. *Neth J Med.* 2013 Jul-Aug;71(6):290-4. Review. PubMed PMID: 23956309.
54. 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.
55. Merseburger AS, 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.
56. Suárez C, 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.
57. Saylor PJ, 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.
58. 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.
59. Pal SK, et al. 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.
60. Sartor AO, et al. 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.
61. Cheetham PJ, et al. 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.
62. Autio KA, et al. 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
 63. Goyal J, et al. 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.
 64. 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.
 65. Radium-223 plus chemo shows clear OS benefit. *Oncology (Williston Park)*. 2011 Nov 15;25(12):1232, 1234. PubMed PMID: 22229222.
 66. Armstrong AJ, 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.
 67. Saylor PJ, et al. 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.
 68. Cherny N, 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>
 69. 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/>
 70. Parker C, 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.
 71. 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/>
 72. Aprile C, 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.
 73. Raval A, Dan TD et al. Radioisotopes in management of metastatic prostate cancer. *Indian J Urol*. 2016 Oct-Dec;32(4):277-281.
 74. Nguyen NC, 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.
 75. Ritch CR, Cookson MS. Advances in the management of castration resistant prostate cancer. *BMJ*. 2016 Oct 17;355:i4405. doi: 10.1136/bmj.i4405.
 76. Cox H, et al. Radium-223 for the Management of Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2015 Nov-Dec;6(6):565-70.
 77. Casimiro S, 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.
78. Yoo S, et al. New drugs in prostate cancer. *Prostate Int.* 2016 Jun;4(2):37-42. doi: 10.1016/j.pnil.2016.05.001
79. 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.
80. 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
81. Mehta AR, et al. 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.
82. Nussbaum N, 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.
83. 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.
84. Norum J, 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
85. Tunio M, et al. 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
86. Maffioli 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
87. 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
88. Silva SC, 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.
89. Lien LM, et al. Treatment of castration-resistant prostate cancer and bone metastases with radium-223 dichloride. *Int J Urol Nurs.* 2015 Mar;9(1):3-13.
90. El-Amm J, et al. Radium-223 for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Onco Targets Ther.* 2015 May 18;8:1103-9.
91. Todenhöfer T, 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
92. Cassinello J, 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
93. Ryan CJ et al. 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
94. Zobniw CM, et al. 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
95. Suzman DL, et al. Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and therapeutic implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2014 Jul;6(4):167-79. doi: 10.1177/1758834014529176

96. Mukherji D, 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
97. Hoffman-Censits J, et al. Practical guide to the use of enzalutamide. *Can J Urol.* 2014 Apr;21(2 Supp 1):64-9.
98. Omlin A et al. 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.
99. Drake CG, et al. 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.
100. Seal BS, et al. 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.
101. Suárez C, et al. Role of immunotherapy in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *BJU Int.* 2014 Mar;113(3):367-75. doi: 10.1111/bju.12110.
102. Gillessen S, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020 Apr;77(4):508-547. doi: 10.1016/j.eururo.2020.01.012. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32001144.
103. Dizdarevic S, et al. Interim analysis of the REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC population for long-term Evaluation) study: patient characteristics and safety according to prior use of chemotherapy in routine clinical practice. *Eur J Nuc Med Mol Imaging.* 2019;46(5):1102-1110.
104. Higano C, et al. Clinical outcome with radium-223 in patients previously treated with Abiraterone or enzalutamide: a retrospective study of real-world data from patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_8): viii271-viii302.
105. Higano CS, et al. Treatment patterns and outcomes for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in a real-world setting: a retrospective study of more than 2500 patients. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl_7):256-256.
106. Louhanepessy RD, et al. Clinical outcomes of a Dutch prospective observational registry of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with radium-223 (ROTOR registry). *J Clin Oncol.* 2019; 37(suppl 7):323.
107. Louhanepessy RD, et al. Pain and quality of life in metastasized castration resistant prostate cancer patients treated with radium-223 (ROTOR registry); a prospective observational registry in a non-study population. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_8):mdy284.038.
108. Miller K, et al. Radium-223 therapy after abiraterone: analysis of symptomatic skeletal events in an international early access program in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_8): viii271-viii302.
109. Poeppel TD, et al. Symptomatic skeletal event dynamics in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223: an interim review of a prospective, non-interventional study (PARABO). *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_8):viii271-viii302.
110. Palmedo H, et al. Pain evaluation in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 in the PARABO observation study. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl_5): v325-v355.
111. Parker C, et al. Three-year safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from phase 3 randomized alpharadin in symptomatic prostate cancer trial. *Eur Urol.* 2017a;73(3):427-435.

112. Parker C, et al. Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(1):37-47.
113. O'Sullivan JM, et al. Radium-223 within the evolving treatment options for metastatic castration-resistant prostate cancer: recommendations from a European expert working group. *Eur Urol Oncol.* 2019; doi:10.1016/j.euo.2019.02.007.
114. Saad F, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1306-16.
115. Saad F, et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl_15):5082.
116. Sternberg CN, et al. Use of bone health agents in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 after abiraterone: an interim review of REASSURE *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_8):viii271-viii302.
117. Cianferotti L, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget.* 2017; 8(43):75646-75663.
118. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. European Society for Medical Oncology website. <https://www.esmo.org/score/cards>. Accessed January 13, 2020
119. Heinrich D, et al. The contemporary use of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;16(1):e223-e231.
120. Heidenreich A, et al. Radium-223 in asymptomatic patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated in an international early access program. *BMC Cancer.* 2019 Jan 7;19(1):12. doi: 10.1186/s12885-018-5203-y. PMID: 30612558; PMCID: PMC6322274.
121. Sartor O, et al. Re-treatment with radium-223: first experience from an international, open-label, phase I/II study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2464-2471. doi: 10.1093/annonc/mdx331. PMID: 28961839; PMCID: PMC5834059.
122. Sartor O, et al. Clinical outcomes, management, and treatment patterns in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 in community compared to academic settings. *Prostate.* 2021 Jul;81(10):657-666. doi: 10.1002/pros.24143. Epub 2021 May 12. PMID: 33978244
123. McHugh D, et al. A Phase II, Nonrandomized Open Trial Assessing Pain Efficacy with Radium-223 in Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2021 Apr 19:S1558-7673(21)00090-2. doi: 10.1016/j.clgc.2021.04.005. Online ahead of print. PMID: 34088618
124. Caffo O, et al. Sequencing Life-Prolonging Agents in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Comparison of Sequences With and Without 223Ra. *Cancer Biother Radiopharm.* 2021 Jun;36(5):391-396. doi: 10.1089/cbr.2020.4442. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33769088
125. Zhao H, et al. Safety of concomitant therapy with radium-223 and abiraterone or enzalutamide in a real-world population. *Prostate.* 2021 May;81(7):390-397. doi: 10.1002/pros.24115. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33705584
126. van der Doelen MJ, et al. Early alkaline phosphatase dynamics as biomarker of survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Mar 8. doi: 10.1007/s00259-021-05283-6. Online ahead of print. PMID: 33686456
127. Miyoshi Y, et al. A novel prediction model for the completion of six cycles of radium-223 treatment and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *World J Urol.* 2021 Mar 1. doi: 10.1007/s00345-021-03639-z. Online ahead of print. PMID: 33644830

128. Jarvis P, et al. Radium-223 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: survival benefit when used earlier in the treatment pathway. *Nucl Med Commun.* 2021 Mar 1;42(3):332-336. doi: 10.1097/MNM.0000000000001325. PMID: 33252512
129. Uemura H, et al. Real-world safety and effectiveness of radium-223 in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastasis: exploratory analysis, based on the results of post-marketing surveillance, according to prior chemotherapy status and in patients without concomitant use of second-generation androgen-receptor axis-targeted agents. *Int J Clin Oncol.* 2021 Apr;26(4):753-763. doi: 10.1007/s10147-020-01850-3. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33575828 Free PMC article.
130. Caffo O, et al. Sequencing radium 223 and other life-prolonging agents in castration-resistant prostate cancer patients. *Future Oncol.* 2021 Mar;17(7):807-815. doi: 10.2217/fon-2020-0391. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33508980
131. Dizdarevic S, et al, Y. Interim analysis of the REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation) study: patient characteristics and safety according to prior use of chemotherapy in routine clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 May;46(5):1102-1110. doi: 10.1007/s00259-019-4261-y. Epub 2019 Jan 12. PMID: 30637501 Free PMC article. Clinical Trial.
132. Ahmed ME, et al. Radium-223 in the Third-Line Setting in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Impact of Concomitant Use of Enzalutamide on Overall Survival (OS) and Predictors of Improved OS. *Clin Genitourin Cancer.* 2021 Jan 7:S1558-7673(21)00009-4. doi: 10.1016/j.clgc.2020.12.009. Online ahead of print. PMID: 33632570
133. Kim SI, et al. A real-world evaluation of radium-223 in combination with abiraterone or enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *PLoS One.* 2021 Jun 21;16(6):e0253021. doi: 10.1371/journal.pone.0253021. eCollection 2021. PMID: 34153052 Free PMC article.
134. Frantellizzi V, et al. Overall survival in mCRPC patients treated with Radium-223 in association with bone health agents: a national multicenter study. *Int J Radiat Biol.* 2020 Dec;96(12):1608-1613. doi: 10.1080/09553002.2020.1838655. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33074066 Clinical Trial.
135. Frantellizzi V, et al. Bone pain palliation outcomes and possibility of Radium-223 re-treatment in mCRPC. *Arch Ital Urol Androl.* 2020 Oct 1;92(3). doi: 0.4081/aiua.2020.3.196. PMID: 33016042
136. Hashimoto K, et al. Dynamic changes of bone metastasis predict bone-predominant status to benefit from radium-223 dichloride for patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Med.* 2020 Nov;9(22):8579-8588. doi: 10.1002/cam4.3459. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32964674 Free PMC article.
137. Sraieb M, et al. Assessing the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases receiving [223Ra]RaCl₂ therapy. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 18;99(38):e22287. doi: 10.1097/MD.00000000000022287. PMID: 32957385 Free PMC article.
138. Yamamoto Y, et al. Clinical indicators for predicting prognosis after radium-223 administration in castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Int J Clin Oncol.* 2021 Jan;26(1):192-198. doi: 10.1007/s10147-020-01776-w. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32875513
139. McKay RR, et al. Treatment of metastatic castration resistant prostate cancer with radium-223: a retrospective study at a US tertiary oncology center. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021 Mar;24(1):210-219. doi: 10.1038/s41391-020-00271-7. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32814846 Free PMC article.
140. Frantellizzi V, et al. Validation of the 3-variable prognostic score (3-PS) in mCRPC patients

- treated with 223Radium-dichloride: a national multicenter study. *Ann Nucl Med.* 2020 Oct;34(10):772-780. doi: 10.1007/s12149-020-01501-7. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32654030 Free PMC article.
141. Kapoor A, et al. Single-center experience with radium-223 in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Asian J Androl.* 2020 Jul-Aug;22(4):437-438. doi: 10.4103/aja.aja_66_19. PMID: 31535625 Free PMC article. No abstract available.
 142. Kuppen MC, et al. Real-world outcomes of radium-223 dichloride for metastatic castration resistant prostate cancer. *Future Oncol.* 2020 Jul;16(19):1371-1384. doi: 10.2217/fon-2020-0039. Epub 2020 May 29. PMID: 32469606
 143. Jiang XY, et al. Optimising Radium 223 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer -5-year Real-World Outcome: Focusing on Treatment Sequence and Quality of Life. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020 Oct;32(10):e177-e187. doi: 10.1016/j.clon.2020.05.002. Epub 2020 May 21. PMID: 32448724 Clinical Trial.
 144. Frantellizzi V, et al. A National Multicenter Study on overall survival in elderly metastatic castrate-resistant prostate cancer patients treated with Radium-223. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Mar;33(3):651-658. doi: 10.1007/s40520-020-01573-5. Epub 2020 May 1. PMID: 32358729
 145. Rizzini EL, et al. Clinical aspects of mCRPC management in patients treated with radium-223. *Sci Rep.* 2020 Apr 21;10(1):6681. doi: 10.1038/s41598-020-63302-2. PMID: 32317750 Free PMC article.
 146. Mazziotti G, et al. Morphometric vertebral fractures in patients with castration-resistant prostate cancer undergoing treatment with radium-223: a longitudinal study in the real-life clinical practice. *Endocrine.* 2020 Jul;69(1):204-211. doi: 10.1007/s12020-020-02277-6. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32239451
 147. Gazzilli M, et al. Three years' clinical practice of Radium-223 therapy in patients with symptomatic bone metastases from metastatic castrate-resistant prostate cancer: a single-centre experience. *Nucl Med Commun.* 2020 Apr;41(4):300-307. doi: 10.1097/MNM.0000000000001164. PMID: 32049940
 148. Vidal M, et al. Overall survival prediction in metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223. *Int Braz J Urol.* 2020 Jul-Aug;46(4):599-611. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0343. Epub 2020 Mar 15. PMID: 32213206 Free PMC article.
 149. Raimondi A, et al. Safety and activity of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: the experience of Istituto Nazionale dei Tumori. *Tumori.* 2020 Oct;106(5):406-412. doi: 10.1177/0300891620905646. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32116138
 150. Terrisse S, et al. MORPHEP Collaborative Group Overall Survival in Men With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Bone-Targeting Radioisotopes: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2020 Feb 1;6(2):206-216. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4097. PMID: 31830233 Free PMC article.
 151. Skelton WP 4th, et al. A Single-center Retrospective Analysis of the Effect of Radium-223 (Xofigo) on Pancytopenia in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Cureus.* 2020 Jan 28;12(1):e6806. doi: 10.7759/cureus.6806. PMID: 32140364 Free PMC article.
 152. Badrising SK, et al; ROTOR investigators and the Dutch Uro-Oncology Study group (DUOS15101). A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. *Int J Cancer.* 2020 Aug 15;147(4):1143-1151. doi: 10.1002/ijc.32851. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31875956 Free PMC article.
 153. Sternberg CN, et al. A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2020 Feb;31(2):257-265. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.025. Epub 2019 Dec 23. PMID:

- 31959342 Clinical Trial.
154. Huynh-Le MP, et al. Adverse Events Associated With Radium-223 in Metastatic Prostate Cancer: Disproportionality Analysis of FDA Data Reflecting Worldwide Utilization. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Jun;18(3):192-200.e2. doi: 10.1016/j.clgc.2019.11.017. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31902714 Free PMC article.
 155. Frantellizzi V, et al. Primary Radical Prostatectomy or Ablative Radiotherapy as Protective Factors for Patients With mCRPC Treated With Radium-223 Dichloride: An Italian Multicenter Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Jun;18(3):185-191. doi: 10.1016/j.clgc.2019.10.009. Epub 2019 Oct 16. PMID: 32173355
 156. Kuppen MCP, et al. Real-world Outcomes of Sequential Androgen-receptor Targeting Therapies with or Without Interposed Life-prolonging Drugs in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from the Dutch Castration-resistant Prostate Cancer Registry. *Eur Urol Oncol*. 2019 Oct 7:S2588-9311(19)30146-4. doi: 10.1016/j.euo.2019.09.005. Online ahead of print. PMID: 31601523
 157. Jiménez-Romero ME, et al. Radium 223 combined with new hormone therapies for the treatment of castrate-resistant metastatic prostate cancer: scientific evidence and sharing of our experience. *Transl Androl Urol*. 2019 Oct;8(5):567-573. doi: 10.21037/tau.2019.10.03. PMID: 31807434 Free PMC article.
 158. Parimi S, et al. Pain response in a population-based study of radium-223 (Ra223) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2019 Oct;13(10):E311-E316. doi: 10.5489/cuaj.5685. PMID: 31364977 Free PMC article.
 159. Lavelli V, et al. Impact of pre-treatment variables on the completion of 223radium-dichloride therapy in mCRPC patients with bone metastases. *Hell J Nucl Med*. 2019 Sep-Dec;22 Suppl 2:153-163. PMID: 31802056
 160. Dizdarevic S, et al. Radium-223 dichloride in prostate cancer: proof of principle for the use of targeted alpha treatment in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jan;47(1):192-217. doi: 10.1007/s00259-019-04475-5. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31471713
 161. Sartor O, et al. Re-treatment with radium-223: 2-year follow-up from an international, open-label, phase 1/2 study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate*. 2019 Oct;79(14):1683-1691. doi: 10.1002/pros.23893. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31442327 Free PMC article. Clinical Trial.
 162. Roque V, et al. Bone scan index as metastatic bone disease quantifier and predictor of radium-223-dichloride biochemical response. *Nucl Med Commun*. 2019 Jun;40(6):588-596. doi: 10.1097/MNM.0000000000001005. PMID: 30908340
 163. Saad F, et al. Disease Characteristics and Completion of Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223 in an International Early Access Program. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Oct;17(5):348-355.e5. doi: 10.1016/j.clgc.2019.05.012. Epub 2019 May 31. PMID: 31311763 Clinical Trial.
 164. De Vincentis G, et al. No evidence of association between psychological distress and pain relief in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with 223Radium. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Sep;28(5):e13112. doi: 10.1111/ecc.13112. Epub 2019 May 31. PMID: 31148330
 165. Morris MJ, et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1 dose escalation/randomised phase 2a trial. *Eur J Cancer*. 2019 Jun;114:107-116. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.007. Epub 2019 May 11. PMID: 31082669 Free PMC article. Clinical Trial.
 166. McNamara MA, et al. Patterns of response and progression in bone and soft tissue during and after treatment with radium-223 for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2019 Jul;79(10):1106-1116. doi: 10.1002/pros.23822. Epub 2019 May 2. PMID: 31045266

167. Den RB, et al. Ra-223 Treatment for Bone Metastases in Castrate-Resistant Prostate Cancer: Practical Management Issues for Patient Selection. *Am J Clin Oncol*. 2019 Apr;42(4):399-406. doi: 10.1097/COC.0000000000000528. PMID: 30844849 Free PMC article. Review
168. O'Sullivan JM, et al. Radium-223 Within the Evolving Treatment Options for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Recommendations from a European Expert Working Group. *Eur Urol Oncol*. 2020 Aug;3(4):455-463. doi: 10.1016/j.euo.2019.02.007. Epub 2019 Mar 26. PMID: 31411991
169. Uemura H, et al. Three-year follow-up of a phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Int J Clin Oncol*. 2019 May;24(5):557-566. doi: 10.1007/s10147-018-01389-4. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30875000 Free PMC article. Clinical Trial.

Taotluse esitamise kuupäev	
<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri</p> <p><i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p>Martin Reim (allkirjastatud digitaalselt)</p>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri</p> <p><i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p>Eesti Uroloogide Selts – Martin Kivi, ■■■ (allkirjastatud digitaalselt)</p> <p>Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts – Marju Kase, ■■■ (allkirjastatud digitaalselt)</p> <p>Eesti Onkoloogide Selts – Jüri Teras, ■■■ (allkirjastatud digitaalselt)</p> <p>Eesti Nukleaarmeditsiini Selts – Sergei Nazarenko, ■■■ (allkirjastatud digitaalselt)</p>