

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

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: 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 Kontakttelefon: 5116915</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	<i>Ravi määratakse kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga täiskasvanutele, kelle üldseisund on ECOG kriteeriumide järgi 0 – 2 ja kellel on sümptomitega (kasutavad valuvaigisteid) luumetastaasid ning visualiseerimisuuringul on metastaaside arv ≥ 2 (välja arvatud superskaneering) ning patsiendil puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)

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.

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, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
---	--

3. Tõendus põhjus ja näidustused

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 kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel, kelle üldseisund on ECOG kriteeriumide järgi 0 – 2 ja kellel on sümptomitega luumetastaasid (kasutavad valuvaigisteid) ning visualiseerimisuuringul on metastaaside arv ≥ 2 (välja arvatud superskaneering) ning patsiendil puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.

Ravimpreparaat, mida kasutatakse selles teenuses on Xofigo 1000 kBq/ml süstelahus. Xofigo on terapeutiline alfaosakesi kiirgav ravim, mille toimeaine on 223-raadium (223-Ra).

Üks milliliiter (ml) Xofigo lahust sisaldab 1000 kBq raadium Ra-223 dikloriidi, mis vastab referentskuupäeval 0,53 ng 223-raadiumile. Raadium on lahuses vaba ioonina. Üks viaal sisaldab 6 ml lahust (6,0 MBq raadium 223 dikloriidi referentskuupäeval). 223-raadium kiirgab alfaosakesi ning tema poolestusaeg on 11,4 päeva ning eriaktiivsus on 1,9 MBq/ng.

223-raadium käitub sarnaselt kaltsiumiga ja toimib valikuliselt luudele, eriti luumetastaasidega piirkondadele, moodustades komplekse luuminaali hüdroksüapatiidiga. Alfakiirgajate suur lineaarne energiasüüre (80 keV/mikromeetris) tekitab DNA kaksikahela purunemise kasvajakarakkudes, 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.

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.

Vajadus teenuse osutamiseks.

Eesnäärmevähk on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja meestel ja on kolmandal kohal vähisurmade põhjusena kogu maailmas ning Euroopas. Eesti vähiregistri andmetel oli 2000. aastal 374 eesnäärmevähi esmasjuhtu, 2009 aastal aga juba 925 juhtu aastas (tabel 1). Seega lisandub Eestis iga aasta ligikaudu 1000 uut eesnäärmevähi haigusjuhtu ja tegemist on kasvajaaliigiga, millesse mehed enim haigestuvad ning haigestumine suureneb aasta-aastalt.

Tabel 1. Eesnäärmevähi (C61) esmasjuhud ja haigestumise vanuskordajad aastatel 2005-2009 (TAI andmebaas).

Aasta	Esmasjuhud	Haigestumuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta
2005	624	100,7
2006	862	139,3
2007	880	142,4
2008	891	144,3
2009	925	149,8

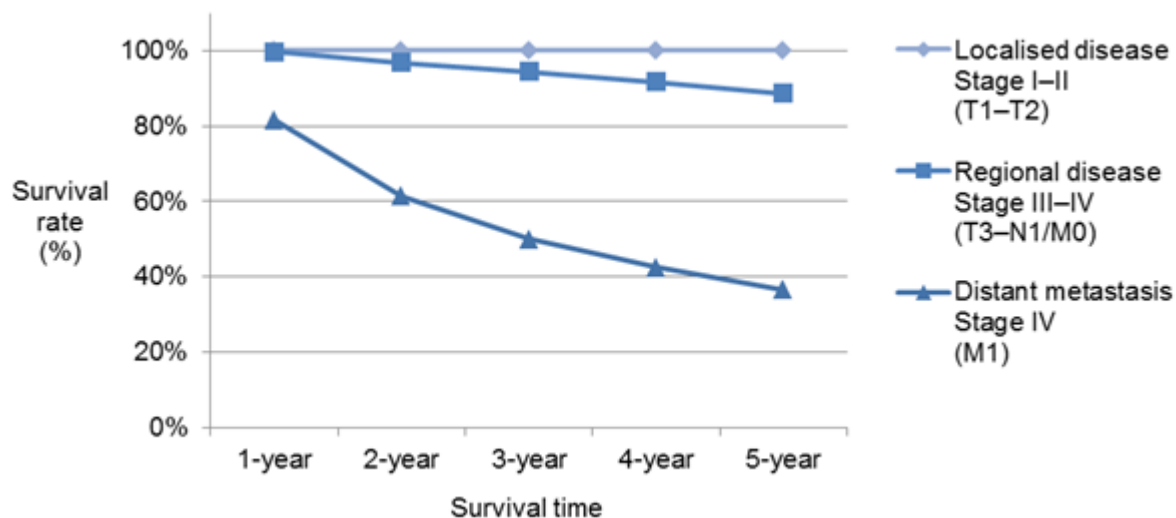
Märkus: 1.10.2013 parandati aastate 2000-2008 andmeid. Uuendatud: 2013-10-01

Allikas: Eesti Vähiregister; 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 inimest 100 000 elaniku kohta. Eestis surma põhjuste registri andmetel on vastav näitaja ligikaudu 37 inimest 100 000 elaniku kohta (tabel 3) ja meeste vähisuremuse põhjusena on ta teisel kohal (256 surmajuhtu 2012 aastal). Eesnäärmevähki 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 (19, 20).

Riik	Haigestumuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta	Suremuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta
EU	96,0	19,3
EU - 27	110,8	18,9
Eesti	145,4	32,8
Soome	145,2	21,1
Prantsusmaa	187,5	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 2008-2012 (*Surma põhjuste register*).

Aasta	SD21: Surmade arv	SD22: Surmad 100 000 elaniku kohta
2008	250	37,6
2009	243	36,6
2010	256	38,4
2011	223	32,1
2012	256	36,6

Märkus: 04.01.2013 parandatud 2011.a andmeid: Vere- ja vereloomeelundite haigused (D50-D89), ..aneemiad (D50-D64), Sisesekreetsiooni-, toitumis- ja ainevahetushaigused (E00-E90) ja ..suhkurtõbi (E10-E14).; Uuendatud: 2013-06-20; Allikas: Surma põhjuste register; Mõõtühik: Arv; Andmebaas:Tervise Arengu Instituut.

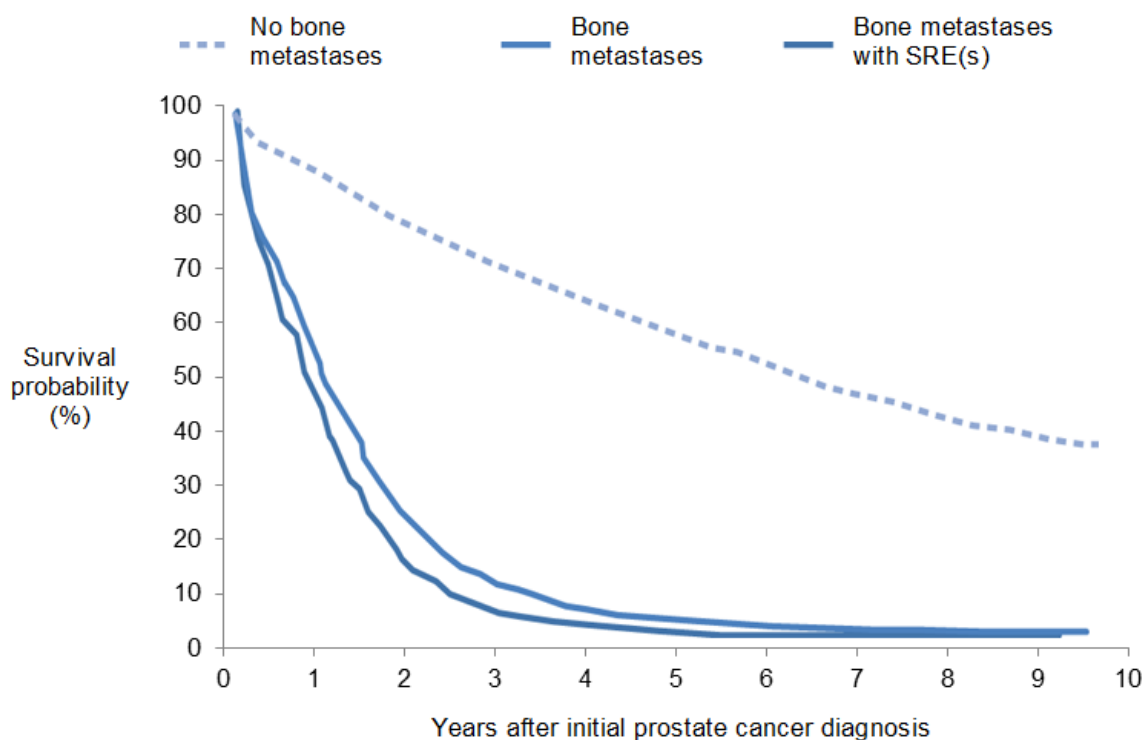
Luumetastaasid

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 (Coleman 2001, McArthur 2012, Ferlay 2013).

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 (Coleman 2006). 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 (*Norgaard M. J Urol 2010;184:162-7*).

Siiani olid luumetastaaside ravivõimalused piiratud palliatiivse raviga ja ei olnud ravimeetodid, 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.

Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQOL) hinnati samuti 223-raadiumi registreerimise aluseks olnud uuringus ning leiti, et elukvaliteedi halvenemine raviperioodi vältel oli aeglasem 223-raadiumi rühmas. Piiratud andmete kohaselt pidurdub tervisega seotud

elukvaliteedi halvenemine ka ravijärgses perioodis. Samuti viitasid uuringu tulemused positiivsele toimele luuvalu leevendamisele.

Kuna siiani kasutusel olnud ravimite kasutamiskiiranguks on sageli tõsised kõrvaltoimed, siis 223- raadiumi kõrvaltoimete esinemine oli samas suurusjärgus kui platseebogrupil ja 3-4 astme kõrvaltoimeid esines vähem kui võrdlusgrupil.

3.2. teenuse tõendus põhises avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Tabelis 4 on ära toodud registreerimise aluseks olnud II ja III faasi uuringud, mis on kirjanduse loetelus uuringud 1-5.

Samuti otsiti uuringuid PubMed'ist. Otsingu märksõnadeks olid „*radium-223 prostate cancer*“. Otsingukriteeriumiteks oli täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid, mis olid avaldatud vähem kui 5 aastat tagasi. Otsingu tulemusel leiti 8 artiklit, mis on leitavad kasutatud kirjanduse loetelus numbrite all 1, 7, 8, 18, 20, 21, 23, 26.

Tabel 4. 223-raadiumi registreerimise aluseks olnud II ja III faasi uuringud.

<i>Uuringu autori(t) nime</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁷</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostumus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
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 intravenoosselt nelja tsüklina iga nelja nädala järel koos prima standardse raviga</i>	<i>Üldine elulemus</i>	<i>Aeg luustikuga seotud sümptomaatiliste 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 sümptomaatiline luu metastaas, - ECOG 0 – 2</i>	<i>50 kBq/kg intravenoosselt nelja tsüklina iga nelja nädala järel koos välise</i>	<i>Luu aluselise fosfataasi (ALP) progressioon ja aeg ravi algusest kuni</i>	<i>PSA progressioon, üldine elulemus</i>	<i>Platseebo</i>	<i>30 kuud</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.

		- vajasad valu leevendamiseks välist kiiritusravi	kiiritusraviga	luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni			
Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al.	B	19 CRPC patsienti	Eelmise uuringu elulemuse jätku-uuring	24-kuu üldine elulemus, ohutus 12-24 kuulise perioodil peale esimest ravi		Platseebo	24 kuud
Nilsson S, Strang P et al	B	100 CRPC patsienti, kellel on luuvalu	5, 25, 50 või 100kBq/kg	Valu intensiivsus visuaalsel analoogskaalal (VAS) ja valuvaigistite vajadus		Nelja erineva 223-raadium annuse võrdlus	24 kuud
Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al	B	122 CRPC patsienti: -multifokaalsed luumetastaasid - ECOG 0 – 2	25, 50 või 80kBq/kg kolme tsükliks iga kuue nädala järel	PSA progressioon	Luu aluselise fosfataasi progressioon, aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni; ohutus, taluvus, üldine elulemus	Kolme erineva 223-raadium annuse võrdlus	24 nädalat

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

III faasi mitmekeskulises topeltpimedas randomiseeritud korduvannustega uuringus ALSYMPCA 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. Teised 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 tsükliks 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, östrogeenid, 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 standardraviga saanud patsientidel märkimisväärselt parem kui platseebot koos parima standardraviga 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 teistes 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 väärtuskoori ($-0,040$ 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 luuväli 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.

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 Onkoteraapia 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 kasvaja korral on kasutusel ka Euroopa Uroloogide Seltsi (EAU - *European Association of Urology*) ja Ameerika Uroloogia Assotsiatsiooni (AUA – *American Urological Association*) ravijuhised.

2014 aastal on ravijuhiseid uuendanud kõik eelnimetatud ühendused: ESMO, NCCN, EAU, ASCO ja AUA. Peale selle publitseeriti Euroopa ekspertide konsensuspaneeli arvamus metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärme vähi ravist. **Kõikides nimetatud ravijuhistes on soovitatud 223-raadiumi kasutada standardravina luumetastaasidega kastratsioonresistentse prostatavähi patsientide alamgrupil.**

Euroopa Onkoteraapia Ühingu ESMO poolt kaasajastatud urogenitaalsete kasvaja ravijuhis on avaldatud taskuväljaandena (*ESMO Urogenital Cancer Pocket Guidelines 2014*) ning soovib 223-raadiumi kasutamist metastaseerunud eesnäärmevähiga patsientidel, kellel on sümptomitega luumetastaasid. Taskuväljaanne on saadaval trükitud versiooni ja e-väljaandena (siin leitavad lingid iOS või ANDROID). Väljavõte ravijuhistest:

Treatment of metastatic disease:

- *Bone targeted therapy with a radionuclide should be considered for patients with symptomatic bone metastases:*
- *Radium-223 is an alpha-particle emitting radionuclide with a favourable toxicity profile. Radium has been shown to extend OS and delay SSE and is indicated in CRPC patients with symptomatic bone metastases and no known visceral metastases*

Euroopa Uroloogide Seltsi EAU 2014. aastal kaasajastatud ravijuhis *Guidelines on prostate cancer - European Association of Urology* on leitav järgneval lingil:

http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf.

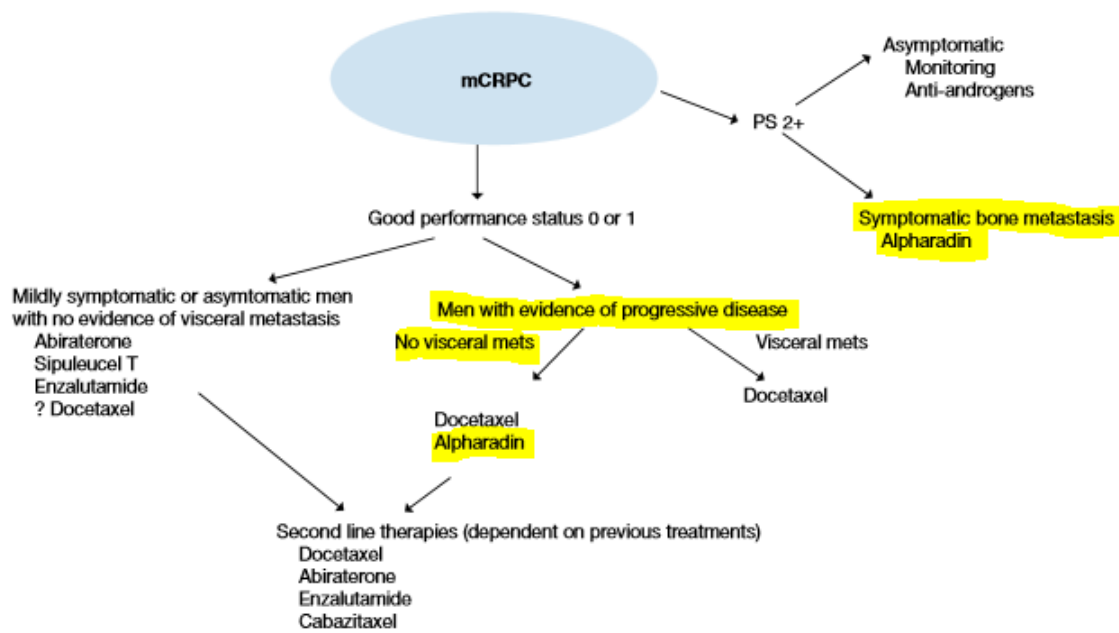
Selles nimetatakse 223-raadiumi, kui ainukest luud- spetsiifilist elupikendavat ravimit ning seda soovatakse kasutada metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärme vähikorral

luumetastaasidega haiguse korral nii enne kui ka pärast dotsetakseelravi . Väljavõte ravijuhistest:

20.11 Conclusion and recommendations for salvage treatment after docetaxel: Ra-223 improves survival in men with bone predominant disease without visceral metastasis. LE 1b GR A

20.14 Recommendations for cytotoxic treatment and pre/post-docetaxel therapy in mCRPC: In men with mCRPC with symptomatic bone metastases, who are ineligible for or progressing after docetaxel, treatment with Ra -223 (alpharadin) has shown a survival benefit. LE 2a GR A

Joonis 3. Ravivõimalused pärast PSA progressiooni pärast esialgset hormoonravi (EAU).



Alpharadin = 223-Radium

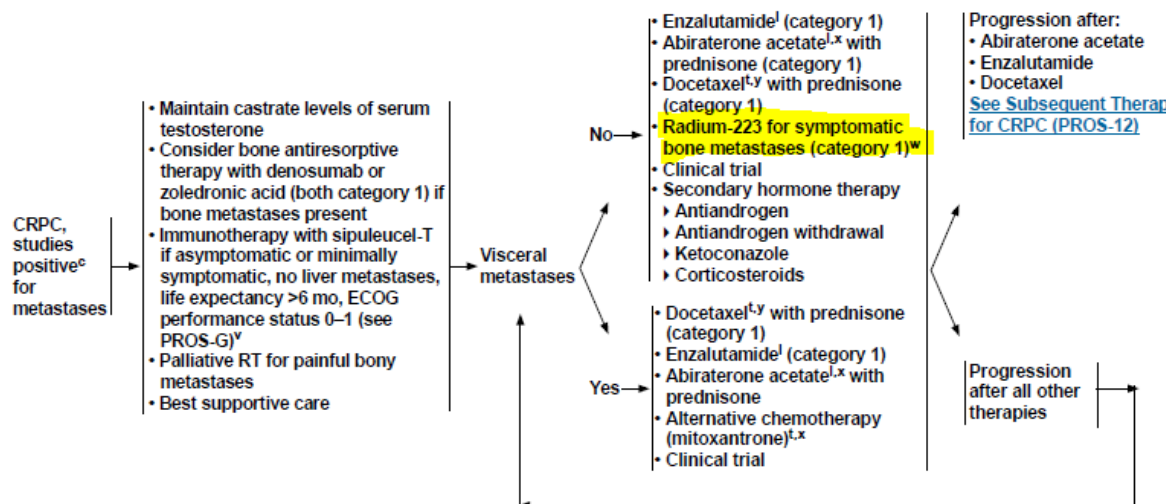
EAU ravijuhis soovitab 223-raadiumi kasutamist esimeses ravireas metastaatilise kastratsioonresistentse prostatavähi patsientidel kellel esinevad luumetastaasid.

Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste NCCN ravijuhis nr 1. 2015 on leitav järgneval lingil: http://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 põhisusega. NCCN annab kategooria 1 juhul kui see tugineb kõrge tõendus põhisusega andmetel ja NCCN poolt on konsensuslikult leitud, et tegu on vajaliku ravimeetodiga.

Ravijuhise leheküljel 20 on kastratatsiooniresistentse eesnäärmevähi raviskeem, kus sümptomaatiliste metastaaside raviskeemis on kategooria 1 tõendus põhisusega 223-raadium. Järgneval joonisel 4 on väljavõte NCCN ravijuhise metastaseerunud kastratatsiooniresistentse eesnäärmevähi raviskeemist. 223-raadium ainukesena soovitatud kasutada sümptomaatiliste luumetastaasidega patsientide alamgrupil.

ADVANCED DISEASE: FIRST-LINE SYSTEMIC THERAPY FOR CRPC



^cSee Principles of Imaging (PROS-B).

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

^eSee Principles of Immunotherapy and Chemotherapy (PROS-G).

^fSipuleucel-T has not been studied in patients with visceral metastases.

^gRadium-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).

^xFor patients who are not candidates for docetaxel-based regimens.

^yAlthough most patients without symptoms are not treated with chemotherapy, the survival benefit reported for docetaxel applies to those with or without symptoms. Docetaxel may be considered for patients with signs of rapid progression or visceral metastases despite lack of symptoms.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2015, 10/24/14 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

PROS.

Joonis 4. Väljavõte NCCN ravijuhisest.

NCCN ravijuhises sisaldub raviskeem on sobiv kasutamiseks ka Eestis.

Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühing (ASCO) on avaldanud ravijuhise ajakirjas *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, mille alusel soovitatakse 223-raadiumi kasutada metastaseerunud kastratsioon resistentse eesnäärmevähiga meestel, kellel on luumetastaasid, 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).

(<http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.54.8404>)

Ameerika Uroloogia Assotsiatsiooni AUA ravijuhistes soovitatakse 223-raadiumit standardravina heas üldseisundis sümptomaatilise metastaatilise kastratsioonresistentse prostata vähiga luumetastaasidega patsientidel, kellel eelnevalt ei ole tehtud dotsetakseelravi (Indeks patsient 3):

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).

Samuti soovivad ravijuhis 223-raadiumit heas üldseisundis sümptomaatilise metastaatilise kastratsioonresistentse prostatavähiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud dotsetakseelravi (indeks patsient 5):

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)

Euroopa Konsensus Paneel avaldas ajakirjas *European Journal of Cancer (Volume 50, Issue 9, June 2014, Pages 1617–1627)* soovitud metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks ning soovivad 223-raadiumi enne või pärast dotsetakseelravi metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidel, kellel on sümptomaatilised luumetastaasid. Kasutussoovitused võeti vastu kasutamiseks enne dotsetakseelravi tugeva konsensusega ja pärast dotsetakseelravi – konsensusega. [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804914002536>]

There is renewed interest in bone-targeted radiopharmaceuticals for mCRPC based on recent data demonstrating an OS advantage for the alpha-emitting agent Ra223 over placebo in patients with mCRPC and bone metastases [13]. Consistent with the patient population from this trial, the panel agreed that Ra223 can be considered as pre-docetaxel or post-docetaxel therapy in patients with mCRPC and symptomatic bone metastases.

Bone-targeted Therapy -

Should every patient with mCRPC and bone metastases (and no contraindications) receive bonemodifying agents?

Yes - 24%; No 76%; Abstain 0%: Consensus

When might radium-223 be used for mCRPC with symptomatic bone metastases?

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

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

Concomitantly with other pre- or post-docetaxel therapies: Yes 33%; No 48%;

Abstain 19% - No consensus

Is there a role for radium-223 in asymptomatic mCRPC?

Yes 52%; No 33%; Abstain 14% - No consensus

Assuming EMA approval of radium-223, is there a role for continued use of beta-emitting

radiopharmaceuticals?

Yes 48%; No 38%; Abstain 14% - No consensus.

Kõik uuendatud ravijuhised eristavad 223-raadiumi teisest CRPC ravimitest ja Xofigo on standardraviks luumetastaasidega patsientidel.

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

Euroopa Liidus, sh. Eestis on ravim registreeritud 15. novembril 2013.

Ravim on soodustatud haiglate kaudu järgnevatel riikides: Austria, Belgia, Taani, Tšehhi vabariik, Soome, Prantsusmaa, Saksamaa, Ungari, Luksemburg, Holland, Norra, Sloveenia, Šveits ja Rootsi.

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

Eestis on ravimit on aastal 2014 saanud 2 patsienti.

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

223-raadium on unikaalne radiofarmatseutiline preparaas unikaalse ATC koodiga V10XX03.

223-raadiumil ei ole 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 ja ei pikenda elu. Kuigi kastratsioonrefraktaarse eesnäärme vähiga patsientidel on luumetastaasid üheks peamiseks haiguse süvenemise ja surma põhjuseks, on praeguse ni puudunud luumetastaase mõjutav, elupikendav ravim.

Haigekassa 2014. aasta taotluse hindamises võrdlusena toodud hormoonravim abirateroon toimib kasvajasse androgeenide biosünteesi inhibeerimise kaudu ning otsest toimet luumetastaasidesse ei oma. Abirateroon ei ole ka 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.

Teise võrdlusena toodud keemiaravi preparaadi kabasitakseeli kasvajakude toime avaldub rakkude mitootilise ja interfaasifunktsioonide pärssimise tõttu. Kabasitakseel ei ole samuti näidustatud luumetastaaside raviks, selle näidustuseks on dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga eelnevalt ravitud hormoonrefraktaarse metastaatilise eesnäärmevähi patsientide ravi kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga.

Seega on nende eelnimetatud ravimite toimemehhanism erinev 223- raadiumist, mis on radiofarmatseutikum - terapeutiline alfaosakesi kiirgav ravim. 223-raadiumi toimemehhanism põhineb sellel, et ta käitub sarnaselt kaltsiumiga ja seondub tugevalt luudes kuna moodustab kompleksi luumineraali hüdroksüapatiidiga.

Peamine 223- raadiumi toime avaldub luumetastaasidega piirkondades, kus toimub aktiivne luu moodustamine ja kus 223-raadium koguneb. 223-raadium kiirgab alfaosakesi, mis tekitavad DNA kaksikahela katkemise, mis omakorda vähendab luumetastaaside kasvu ja avaldab kasvajakude vastast toimet.

Tulenevalt eeltoodust ei ole neid ravimeid asjakohane võrrelda 223- raadiumiga ja sellele viitavad ka ravijuhised, mis soovivad 223-raadiumit kasutada luumetastaasidega patsientidel (tugev tõenduspõhisus).

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;

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 luumetastaasid kuid puuduvad vistseraalsed metastaasid. Sama märgivad ka Euroopa ravijuhised: 223-raadium pikendas üldist elulemust koos minimaalsete kõrvaltoimetega ning leevendas valu luumetastaaside korral ja on nii saamaks uueks ravivõimaluseks 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 strinontsium-89, mille toime on selle haiguse puhul palliatiivne valu leevendamine kuid puudub toime üldise elulemuse pikenemisele.

- **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. Keskmise elulemuse oli oluliselt pikem 223-raadiumi grupis vs platseebogrupiga, vastavalt 14,9 vs 11,3 kuud.

Tabel 5 .III faasi ALSYMPCA-uuringu tulemused elulemuse kohta.

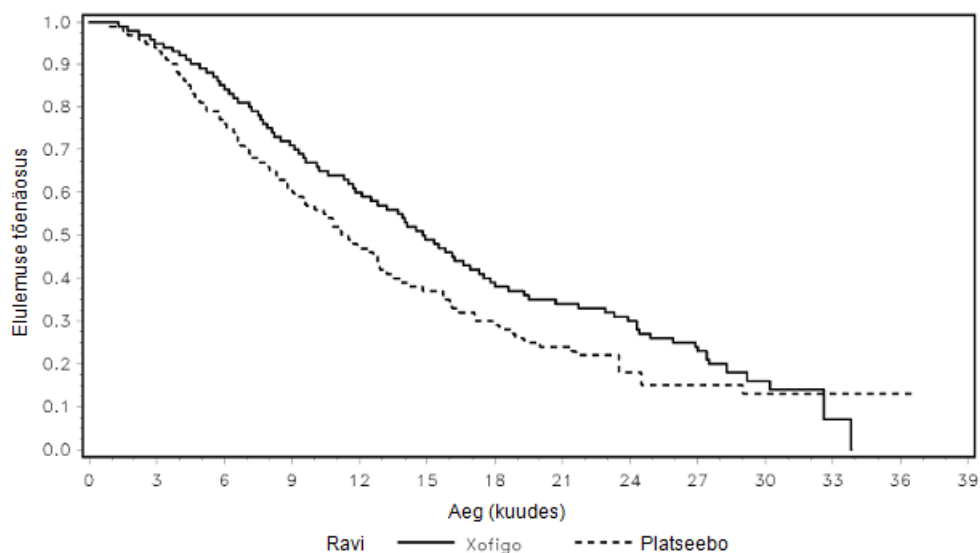
	Xofigo	Platseebo
Vaheanalüüs	N = 541	N = 268
Surmajuhtude arv (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Üldise elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	14,0 (12,1...15,8)	11,2 (9,0...13,2)
Riskisuhe ^b (95% CI)	0,695 (0,552...0,875)	
p-väärtus ^a (2-poolne)	0,00185	
Täiendatud analüüs	N = 614	N = 307
Surmajuhtude arv (%)	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], luuresorptsiooni 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 6 on äratoodud valu indeks sõltuvalt valu intensiivsusest ja valuvaigistite kasutusest.

Tabel 6. 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 7 on esitatud eelpool kirjeldatud uuringute tulemuste numbrilised väärtused. Annuse määramise uuringutel (nr 4 ja 5) on alternatiiviks võetud tugevuselt järgmine annus (võrdlusannus).

Tabel 7. 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	• 24-kuu üldine elulemus: ITT populatsioon (log-rank p 0,056)	65,3 nädalat	Platseebo 46.4 nädalat

	• ohutus 12- 24 kuulise perioodil peale esimest raviannust	Raviga seotud kõrvaltoimeid ja hilist hematoloogilist toksilisust ei leitud.	
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 8. Uuringute kõrvaltoimed.

Punktis 3.2. tabeli uuringu jrk 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 Üldnähud/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: *Eriarsti esmane vastuvõtt* (kood 3002) ja *Nuklearmeditsiinilise uuringu planeerimine* (kood 79400).
- iga ravikuuriga kaasneb, maksimaalselt 6 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 registreeritud näidustusel: *Xofigo on näidustatud kaastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel, kellel on sümptomitega luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.*

Teenust osutatakse vaid regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas nuklearmeditsiini osakond, millel on kiirgustegevusluba 223-raadiumi käitlemiseks.

Teenust osutatakse kuus (6) korda. Xofigo't manustatakse aktiivsusega 50 kBq kehakaalu kilogrammi kohta 4 nädalaste vahedega kuue süstina. Xofigo ohutust ja efektiivsust manustatuna enam kui kuue süstina ei ole uuritud.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Tulenevalt näidustusest osutatakse tervishoiuteenust ainult meessoost patsientidele.

Annuse kohandamine eakatel, maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Ravimit ei ole asjakohane kasutada lastel eesnäärmevähi näidustusel.

Registreerimise aluseks olnud ALSYMPCA uuringu 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.

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal 2015	Patsientide arv aastal 2016	Patsientide arv aastal 2017	Patsientide arv aastal 2018
1	2	3	4	5
C61	30	40	50	60

Patsientide arvu hinnang põhineb erialaekspertide arvamusel (dr. Pokker, dr. Marjamägi, dr. Ojamaa).

5.2.teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse mahu prognoosi aluseks on punktis 5.1 toodud hinnanguline patsientide arv ja tulenevalt raviskeemist on igale patsiendile arvestatud 6 ravikuuri.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2015	Teenuse maht aastal 2016	Teenuse maht aastal 2017	Teenuse maht aastal 2018
1	2	3	4	5
C61	180	240	300	360

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1.teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Ruumid peavad võimaldama ohutut töötamist 223-raadiumiga.
223-raadiumi käitlemiseks vajalik ruum on olemas kõigil nukleaarmeditsiini osakondadel, kellel on olemas kiirgustegevusluba 223-raadiumi käitlemiseks.

6.2.patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Iga kord enne ravi on vajalik koguda anamnees, teostada läbivaatus ning kaalumise ning teha hemogramm.

Vajalik on patsiendi nõustamine ja nõusoleku vormi allkirjastamine.

Ravimi manustamiseks on vajalik asetada intravenoosne kanüül.

6.3.teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

A. Ruumide, personali ja patsiendi ettevalmistamine.

B. Tegevused patsiendiga:

1. Esimese sammuna tuleb arvutada patsiendile manustatav ravimi lahuse maht.

Xofigo't manustatakse aktiivsusega 50 kBq kehakaalu kilogrammi kohta.

Konkreetsel patsiendil manustatava mahu arvutamisel tuleb kasutada järgmisi andmeid:

a. patsiendi kehakaal (kg);

b. annus (50 kBq kehakaalu kilogrammi kohta);

c. ravimi eriaktiivsus (1000 kBq/ml) referentskuupäeval.

d. lagunemise paranduskoefitsient füüsikalise lagunemise korrigeerimiseks.

2. Patsiendile manustatav kogumaht tuleb arvutada vastavalt järgmisele valemile ja märgitakse üles:

$$\text{Manustatav maht (ml)} = \frac{\text{kehakaal (kg)} \times \text{aktiivsus (50 kBq kehakaalu kg kohta)}}{\text{Füüsikalise lagunemise paranduskoefitsient} \times 1000 \text{ kBq/ml}}$$

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 intravenooset 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. Jäätmekäitus.

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. 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,
- nuklearmeditsiinialase 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 kokku kuus (6) süsti.

8. Kulutõhusus

8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenuse hinnaks on 5020 eurot.

Enamuse hinnast moodustab manustatav ravim Xofigo, mille hulгимүүgi sisseostuhind koos käibemaksuga on 4796 eurot. Sellele lisanduvad kulud tulenevad radiofarmatseutilise preparaadi käitlemise nõuetest (tabel 9).

Tabel 9. Teenuse hinna komponendid.

ressursi kood	ressursi nimi	kogus	Ühiku hind	ühik	Maksumus
OST4405	Jäätmekäitus	0.1	1.2780	kilogramm	0.1278
PER0140	Radioloog	120	0.3421	minut	41.0494
PER0404	Registraator	5	0.1606	minut	0.8030
PER0511	Radioloogiaõde	130	0.1610	minut	20.9300
PIN253014	Radioloogia ja/või endoskoopia registratuur	5	0.0301	minut	0.1505
PIN253022	SPET seadme ruum	50	1.7096	minut	85.4795
PIN253024	Radiofarmaatsia ruum	50	0.2399	minut	11.9965
PIN253025	Patsiendi ettevalmistamise ja radiofarmatseutikum	20	0.0787	minut	1.5741
PIN253026	Õe tööjaama ruum	50	0.0213	minut	1.0642
PIN253029	Arsti tööjaam NM pildi kirjeldamiseks	50	0.0106	minut	0.5318
PIN253023	Radiomeetri ruum	15	0.2369	minut	3.5532
PIN253028	Patsientide ooteruum diagnostikumi manustamise jär el	50	0.0427	minut	2.1331
YKM*	EDTA lahus	1	50.6400	liiter	50.6400
YKM*	223-raadium chloride	1	4,796.0000	tükk	4,796.0000
YKM25KO05	Intravenoosse süstimise/tilkinfusiooni komplekt	1	4.3990	tükk	4.3990

Ravim on tunnustatud kulutõhusaks Saksamaal ja Rootsis. Ühendkuningriigi NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) esialgne hinnang Xofigo kulutõhususele detsembris 2014 oli positiivne, lõplik hinnang publitseeritakse 9. jaanuaril 2015.

8.2.teenuse osutamise kaasnivate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Ravi kestus on maksimaalselt 6 kuud. Alternatiivne teenus puudub.

Teenuse osutamise kaasnivate teenuste nimetused, koodid, piirhind ja vajalik kordade arv on esitatud järgnevas tabelis 10.

Tabel 10. Teenuse osutamise kaasnivate teenused.

Teenuse nimetus	Kood	Piirhind eurodes	Keskmine kogus
Pahaloomulise kasvaja esmase raviplaani koostamine või muutmine paikmepõhise multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni poolt	3042		1
Nuklearmeditsiinilise uuringu planeerimine	79400	115,24	1

Eriarsti esmane vastuvõtt	3002	15,32	1
Eriarsti korduv vastuvõtt, kood	3004	9,98	6
Hemogramm	66201	2,4	6

8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste 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 kallis, 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(6243-9)
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/education/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer.cfm>
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. **ESMO Pocket Guidelines Urogenital Cancer 2014.** Printed version updated September 2014. <http://www.esmo.org/Guidelines/Pocket-Guidelines-Mobile-App>
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. **Guidelines on prostate cancer** - European Association of Urology,
http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf
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 1.2015.
http://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 metastaases.** *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. M. Žarkovski ,M, G.Timberg G. **Eesnäärmevähi luumetastaasid: patofüsioloogia ja ravi.** *Eesti Arst* 2007; 86 (11): 824–830
27. **Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas.** Tervise Arengu Instituut.
<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>

28. Xofigo – raadium 223 dikloriid. Ravimi omaduste kokkuvõte.

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113126978/anx_126978_et.pdf