

## Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga
<b>Taotluse number</b>	1059

### 1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Radium -223 (alfaradin) on näidustatud kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähi ravis täiskasvanud patsientidel, kelle üldseisund vastab ECOG skaalale 0-2, kellel esinevad sümptomaatilised luumetastaasid (tarvitavad regulaarselt valuvaigisteid) ning diagnoositud luumetastaaside arv on rohkem või võrdne kahega ning puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.

Teenus peaks sisalduma ambulatoorse eriarstiabi peatükis, kuigi taotluses on märgitud Uuringute ja protseduuride alajaotusesse (taotletava teenuse osas on tegemist raviteenusega)

### 2. Tõendus põhise

#### 2.1. kliiniliste uuringute järgi – tõendus põhise B (põhineb ühel randomiseeritud III faasi kliinilisel uuringul)

Alfaradini registreerimise aluseks on III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrollitud uuring ALSYMPCA (1) (C. Parker; S. Nilsson; D. Heinrich et al. Alfa Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2013;369;213-223). ALSYMPCA uuringus hinnati Radium -223 efektiivust ja kliinilist ohtust. Uuringusse kaasati 921 kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähiga patsienti, kellel haigus oli levinud luudesse, puudusid vistseraalsed metastaasid ning puudusid lümfisõlmede metastaasid suuremad kui 3 cm. 57 % patsientidest olid eelnevalt saanud ravi docetaxeliga (II liini ravi) ning 43 % uuringus osalenud patsientidest ei olnud sobivad docetaxel raviks kaasuvate patoloogiate tõttu või keeldusid tsütotoksilisest ravist (seega oli Radium-223 ravi I liini ravi). Patsiendid jaotusid uuringus 2:1 saamaks ravi Radium -223-ga või platseeboga kokku 6 ravitsükli. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus. Teised tulemusnäitajad olid: aeg esimese skeletiga seotud tüsistuse (sünnimuse) ning erinevate biokeemiliste parameetrite dünaamika väljendus raviefektist tulenevalt

(näiteks PSA, seerumi üldine ALP tase, albumiini ja hemoglobiini tase). Patsiendid stratifitseeriti eelneva docetaxel ravi alusel, ravieelse alkaalse fosfataasi väärtuse alusel ja samaaegse bisfosfanaatravi alusel. Elukvaliteeti hinnati FACT-P ja EQ-5D küsimustikega.

Samaaegset bisfosfanaatravi said mõlemas grupis 40 % patsientidest. ECOG 0-1 oli ravigrupis 87 % ja platseebogrupis 86 % haigetest.

Uuringusse lülitati patsiendid, kellel oli diagnoositud vähemalt 2 luumetastaasi, kuid 74-78 % patsientidest oli 6 – üle 20 metastaasi.

Lisaks on taotluses äratoodud kaks uuringut Radium -223 erinevate annuste võrdlemiseks (2; 3) ning uuring, mis on disainitud luu aluselise fosfataasi jt luu remodelleerumist näitava seerumi biomarkerite progressiooni (ravimi toimet üldisele elulemusele ja haiguse progressioonivaba elulemusele ei hinnatud) ja luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekke seoste analüüsiks (4). Viimasel nimetatud uuringul on ka jätkuuuring väga

tagasihoidliku patsientide arvuga ( 19), milles hinnati ka 24-kuu üldist elulemust ning preparaadi ohtust (5).

Alternatiivseteks raviteenusteks on luumetastaaside mõjutamiseks ja valuüandroomi vähendamiseks seni kasutusel olevad  $\beta$ -osakesi kiirgavad Strontium-89-chloride ja Samarium-153-ethylene. Mõlemad omavad efektiivset toimet luumetastaasidest tingitud valu leevendamisel (6; 7; 8). Valu leevendus on täheldatav kirjanduse järgi 60-85% patsientidest umbes 2 nädala möödudes ( 6; 7; 8). Põhiliseks kõrvaltoimeks ja probleemiks eelnimetatud preparaatide korral on hematoloogiline toksilisus – trombotsütopeeniat esineb palju sagedamini kui leukopeeniat. Erinevalt Radium-223-ga läbiviidud III faasi randomiseeritud uuringust, ei ole Strontium- 89 ega Samarium -153 läbiviidud uuringuid, mis hindaksid toimet üldisele elulemusele. Samuti puuduvad  $\alpha$ - ja  $\beta$ - osakeste toime efektiivsust võrdlevad uuringud.

Alternatiivseteks ravivalikuteks on ravijuhiste ja olemasoleva teaduspõhisuse alusel ka I–II liini tsütostaatilise ja hormoonravi ( vt palun punkt 2.3)

## 2.2. ravijuhiste järgi;

Radium-223 on paljudes rahvusvahelistes ravijuhistes soovitatud I ( ilma docetaxel ravi rakendamata) ja II raviliinis ( docetaxeli ravi järgselt) ainult luumetastaasidega kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähi ühe ravivalikuna ( samaväärselt tsütostaatilise ravi ja hormoonraviga, mis samuti kasutatakse nii I kui II ravireas ja omavad kasvajakavastast efektiivsust).

Euroopa Onkoterapia Ühingu ( ESMO) urogenitaalkasvajate ravijuhis soovitab radionukleiidravi sümptomaatiliste luumetastaaside korral:

- a) Radium-223 on soovitatav ravivalik kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähi luumetastaasidega patsientidele, kellel puuduvad vistseraalsed metastaasid. Ravim on näidanud soodsat toksilisuse profiili ja üldise elulemuse paranemist ning skeletiga seotud tüsistuste tekkeaja edasilükkumist.
- b) Teiste radionukleiidravi preparaatide ( Strontium-89 jt) kasutamist soovitatakse palliatiivsel eesmärgil valuüandroomi leevendamiseks.

Euroopa Uroloogide Seltsi ( EAU) ravijuhistes soovitatakse Radium-223 kasutada sümptomaatiliste luumetastaaside esinemisel enne docetaxel ravi kui patsient on tsütostaatiliseks raviks mittesobiv ( unfit) või haigus on progresseerunud docetaxel ravi foonil ( LE 2a GR A).

Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste ravijuhis (NCCN)

Soovitab Radium-223 kasutada sümptomaatiliste luumetastaaside esinemise korral kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähi haigetel ühena ravivalikutest esimeses raviliinis ning pärast haiguse progresseerumist docetaxeli ravile.

Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühing ( ASCO)

Soovitab Radium-223 kasutada metastaseerunud kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähiga patsientidel, kellel esinevad luumetastaasid ja puuduvad vistseraalsed metastaasid ( Benefit: moderaate; Harm: low; Evidence quality : strong; Recommendation strength: strong)

Ameerika Uroloogide Assotsiatsiooni (AUA) ravijuhis

Soovitab Radium-223 kasutada standarddravis heas üldseisundis sümptomaatiliste luumetastaasidega kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähiga patsientidel, kellel puuduvad vistseraalsed metastaasid ning kellele ei ole eelnevalt tehtud docetaxelravi (Standard; Evidence Level Grade B) ning samuti nendele patsientidele, kellel eelnevalt on tehtud docetaxelravi (Standard; Evidence Level Grade B).

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega:

ALSYMPCA uuringu alusel on keskmine üldine elulemus (mOS) 14.0 kuud radium-223 ravi saanute grupis ja 11.2 kuud platseebo grupis, surma riski vähenemine 30 % (hazard ratio 0.70;  $p=0.002$ ). Radium-223 efekt üldisele elulemusele ilmnes kõikides subgruppides. Hilisemas täiendatud analüüsis oli keskmine üldine elulemus ravigrupis 14.9 kuud vs 11.3 kuud platseebogrupis. Kõik teised tulemusnäitajad toetasid samuti Radium-223 kasu võrreldes platseebogrupiga. Radium-223 lükkas statistiliselt oluliselt edasi esimese skeletiga seotud tüsistuse teket (keskmiselt 15.6 kuud vs 9.8 kuud; hazard ratio 0.66; 95% CI, 0.13 – 0.22;  $p < 0.001$ ).

Tulenevalt uuringus läbiviidud elukvaliteedi küsimustike analüüsile, kogesid patsiendid mõlemas rühmas elukvaliteedi langust. Võrreldes platseeboga oli Radium-223 ravirühmas elukvaliteedi langus aeglasem, kuid tulemused ei olnud statistiliselt olulised.

Võrdlus punktis 2.1 märgitud alternatiividega:

a) Alternatiivseteks raviteenusteks luumetastaaside mõjutamiseks ja valu sündroomi vähendamiseks on  $\beta$ -osakesi kiirgavad Strontium-89-chloride ja Samarium-153-ethylene. Mõlemad omavad efektiivset toimet luumetastaasidest tingitud valu leevendamisel. Valu leevendus on täheldatav kirjanduse järgi 60-85% patsientidest umbes 2 nädala möödudes (6; 7; 8). Puuduvad  $\beta$ - ja  $\alpha$ -osakesi kiirgavate radionukleiidravi preparaatide võrdlusuuringud. Samuti ei ole teaduspõhiseid andmeid (vastavaid uuringuid pole läbiviidud)

Strontium-89 ja Samarium-153 toimest üldisele elulemusele (6; 7; 8). Kõrvaltoimetest esineb oluliselt sagedamini (võrreldes Radium-223-ga) hematoloogilist toksilisust, eriti trombotsütopeeniat.

b) Docetaxeli ravile progresseerumise järgselt omavad efektiivsust abirateron acetate, cabazitaxel ja enzalutamide – kõikidel nimetatud preparaatidel on teaduspõhiselt läbiviidud III faasi randomiseeritud uuringud, mis tõestavad üldise elulemuse pikenemist.

Abiraterone acetate'ga on docetaxeli ravile progresseerumise järgselt läbiviidud III faasi randomiseeritud uuring COU-AA-301 – platseebokontrollitud uuring, mis tõestas abirateroni ravi saanutel kasu üldise elulemuse paranemisele

(mOS 15,8 kuud vs 11,2 kuud)  $p < 0.0001$ ; HR= 0,65 (95% CI: 0,54-0,77).

(9; 10)

Cabazitaxeli toimet on võrreldud docetaxelile progresseerumise järgselt võrreldes Mitoxantroniga III faasi randomiseeritud uuringus TROPIC. Cabazitaxelil on keskmist üldist elulemust pikendav toime võrreldes Mitoxantroniga vastavalt (mOS 15,1 kuud vs 12,7 kuud)  $p < 0.0001$ ; HR = 0,70

( 95% CI: 0,59 – 0,83). (11)

Enzalutamide omab efektiivsust üldise elulemuse piknemisele pärast docetaxeli ravi ammendumist ( haiguse progressiooni) võrreldes platseeboga, mis on teaduspõhiselt kinnitust leidnud III faasi randomiseeritud uuringus AFFIRM. Patsiendi, kes said ravi enzalutamidiga said kasu keskmise üldise elulemuse piknemisega vastavalt mOS 18,4 kuud vs 13,6 kuud.  $p < 0.0001$ ; HR = 0,63

( 95% CI: 0,53 – 0,75). (12)

Radium -223 toimet uuriti ALSYMPCA uuringus ka docetaxeli ravi eelnevalt mittesaanud haigete grupis, kellel esinesid luumetastaasid ja puudub vistseraalne levik ( patsiendid, kes olid tsütostaatiliseks raviks mittesobivad või ei soovinud keemiaravi). Ka selles subgrupis omab Radium-223 toimet üldise elulemuse piknemisele võrreldes platseeboga. Kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähi patsientidel on enne docetaxeliga ravi läbiviidud 2 randomiseeritud III faasi uuringut, milles uuriti abiraterone acetate ja enzalutamidi efektiivsust võrreldes platseeboga. Vastavalt uuringus COU-AA- 302 ( 13) ja PREVAIL Study (14). Mõlemad eelnimetatud preparaadid omavad raviefektiivsust ka enne docetaxel ravi, pikendades keskmist üldist elulemust.

Abiraterone ja enzalutamide omavad näidustust ka enne docetaxel ravi kasutamiseks kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähiga patsientidel, kellel haigus on asümptomaatiline või väheste vaevustega. Tulenevalt teaduspõhiste uuringute ( COU-AA-302 ja PREVAIL) andmetest ja registreeritud näidustustest, ei ole õigustatud kitsendada II liini hormoonravi saavate haigete gruppi vastavalt keemiaraviks mittesobivate või ravist keelduvate patsientidega. Lisaks tuleb ravitaktikate valikul arvestada eelnevate raviviiside efektiivsust ning progressioonivaba perioodi.

ALSYMPCA uuringus on analüüsitud ka tsütostaatiliseks raviks mittesobivate ( või ravist keeldunud) patsientide rühma ning vastavad andmed on analüüsitud ja publitseeritud.

#### 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Ravi Radium-223-ga on üldiselt hästi talutav. ALSYMPCA uuringus oli kõikide raskusastmetega kõrvaltoimeid platseebogrupis rohkem kui ravigrupis – vastavalt 96% vs 93% patsientidest. 3-4 astme kõrvaltoimeid esines ravigrupis 56% ja platseebogrupis 62%. Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 16% Radium-223 grupis olnud patsientidest ning 21% platseebogrupi patsientidest. Hematoloogilist toksilisust esines enam Radium-223 grupis, kuid gruppide vahel esinenud erinevused ei omanud kliiniliselt olulist tähendust. Siiski esines hematoloogilist toksilisust enam eelnevalt docetaxel

ravi saanud patsientide hulgas võrreldes nendega, kes eelnevat tsütotoksilist ravi polnud saanud: docetaxel ravi järgselt esines 3-4 astme trombotsütopeeniat 9% patsientidest. Nendel, kes docetaxel ravi polnud eelnevalt saanud, oli 3-4 astme trombotsütopeeniat 3% patsientidest.

Lisaks hematoloogilistele kõravltoimetele esines ravigrupis sagedamini kõhulahtisust ( 25% vs 15%), iiveldust ( 18% vs 14%), perifeerseid turseid ( 13% vs 10%) (1)

Taotluse punktis 4.2 all on toodud võrdlus ravi oodatava taluvuse kohta võrreldes Radium -223 ja keemia-või hormoonravi. Kuna puuduvad sellekohased võrdlevad uuringud ning ALSYMPCA uuringus oli Radium-223 võrreldud platseebogrupiga, siis ei saa väita, et Radium-223 on eeldatavalt paremini talutav.

### 2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus

Teenust osutatakse onkoloogilise multimodaalse konsiiliumi otsuse alusel vastavalt ravimpreparaadi registreeritud näidustusele. Teenust osutatakse regionaal- või kesksaiglas, kus on olemas nukleaarmeditsiini osakond ning teenuseosutamiseks vajalik kiirgustegevuseluba.

### 3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Alternatiivsetest raviviisidest on Eestis kasutusel luumetastaasidest tingitud valusündroomi vähendamiseks radionukleiidravi Strontium -89 ja Samarium-153ga.

Lisaks on Eesti Haigekassa raviteenuste nimekirjas komplekshinna koodi 350R raames rahastatud kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähi ravi tsütostaatilise preparaadi docetaxeliga ( I raviliin) ning haiguse progresseerumise järgselt docetaxel ravi foonil II rea tsütostaatiline ravi cabazitaxeliga. Abirateron on rahastatud 100% soodushinnaga retseptiravimina docetaxel ravile progresseerumise järgselt ( II raviliinis).

Puudub alternatiivne elupikendav ravivalik nendele patsientidele, kes ei ole sobivad tsütostaatiliseks ravi läbiviimiseks ning ei soovi keemiaravi rakendamist.

### 4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel – vt palun punkt 2.2

Taotluses viidatud rahvusvahelised ravijuhised toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

### 5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis

Radium-223 on Euroopa Liidus ( sh Eestis) registreeritud 15.11.2013.

Ravim on soodustatud mitmes Euroopa riigis ning USA-s ning standardravina kasutusel vastavalt näidustusele.

Eestis on seni kogemus kahe patsiendiga, kes finantseerisid oma ravi ise.

#### 6. Teenuse tegevuse kirjeldus

Ravi alustamiseks on vajalik onkoloogilise konsiiliumi vastav otsus (kood 3042) ning ravi alustamiseks eriarsti esmane vastuvõtt (3002) ning iga järgneva kordus raviprotseduuri eelselt eriarsti korduv vastuvõtt (3004) koos hemogrammiga (kood 66201).

Teenuse osutamiseks on vajalik nuklearmeditsiini osakond, millel on olemas kiirgustegevuse luba Radium-223 käitlemiseks. Vastav luba on olemas Põhja-Eesti Regionaalhaiglal, Tartu Ülikooli Kliinikumil ning Ida-Tallinna Keskhaiglal.

Patsient ei vaja spetsiaalset ettevalmistust ning premediaktsiooni enne Radium-223 manustamist. Taotluses toodud ravimi ettevalmistamise ja kalibreerimise ning radiofarmatseutilise preparaadi käsitlemiseks vajaliku personali-, ruumi- jm kulu kohta ei saa eksperthinnangut anda, sest puudub vastav pädevus.

#### 7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos

2014 aastal kasutati Eesti Haigekassa andmetel kasutati koodi 350R (Eesnäärme- ja emakavähi kemoterapia kuur) kokku 192 patsiendil. Seega on kastratsioonrefraktaarse eesnäärmevähi ravi saanute arv 192. Kahjuks puudub täpsema statistika haigete kohta, kes oleksid vajanud ravi enne docetaxeli kasutamist (on tsütostaatiliseks raviks mittesobivad või keelduvad keemiaravist) või olnud vastavate kriteeriumite alusel sobilikud raviks docetaxel ravi ammendumise järgselt. Radium-223 näidustuse järgselt võib ravimit kasutada nii docetaxeli eelselt kui ka järgselt (II raviliinis). Taotluses toodud ravivajaduse prognoos on toodud väga hinnangulisena. Arvestades eesnäärmevähi esmaste haigusjuhtude arvu kasvu, on prognoositav ka kasvav ravivajaduse suurenemine selles kasvajaoskonnas.

Radium-223 kasutuselevõtmine asendab eesnäärmevähi näidustusel Strontium-89 ja Samarium-153 kasutamise, kuna Radium-223 on oluliselt parem toksilisuse profiil.

#### 8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära ei oma mõju ravi tulemustele. Ravimi kasutamine oleks vastavalt näidustustele.

#### 9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja – teenust osutatakse vaid nuklearmeditsiini osakondades, kus on olemas vastav kiirguskaitse luba Radium-223 käitlemiseks.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus – vajalik infrastruktuur on olemas

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus – Teenust osutab personal, kes on volitused ja oskused radiofarmatseutiliste preparaatide käsitlemiseks.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks on hinnatud taotluses adekvaatselt.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele – vastava onkoloogilise konsiiliumi otsuse järgselt on vajalik tagada ravi kättesaadavus 4-nädalase intervalliga kokku 6 ravikorda.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule

Radium-223 kasutuselevõtmine vajab eraldi hinnakirja koodi, kuna on kasutatav ainult eesnäärmevähi korral olevate luumetastaaside raviks.

Radium-223 kasutuselevõtmine asendab eesnäärmevähi luumetastaasidega haigetel Strontium-89 ja Samarium-153 kasutamise.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Teenuse osutamiseks on vajalik onkoloogilise multimodaalse konsiiliumi otsus raviplaani määramiseks ( kood 3042), eriarsti esmane vastuvõtt ( 1. ravikuur) ja eriarsti korduv vastuvõtt ( 2-6 ravikuur), hemogramm iga ravikuuri eelselt ning nuklearmedistiinilise uuringu planeerimine ( kood 79400). Ravimit manustatakse aeglase intravenoosse süstena kestvusega umbes 1 minut. Taotlusel tabelis 9 toodud radiofarmatseutilise preparaadi käsitlemise nõutest tulenevate ressursside kasutuse kohta hinnangu andmiseks puudub pädevus.

12. Kokkuvõte

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Luumetastaaside ravi Radium-223-ga	<i>Vastavalt registreeritud näidustusele võiks teenuse nimetus olla: Eesnäärmevähi luumetastaaside ravi Radium-223-ga</i>
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Radioloogia Ühing	
<b>Teenuse tõendus põhjus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	<b>B</b>	
<b>Senine praktika Eestis</b>	Teenust on Eestis kasutatud kahel patsiendil, kes ise oma ravi finantseerisid	

<b>Vajadus</b>	Patsientide orienteeruv prognoos 30-50 patsienti aastas. Teenuse hulga prognoos vastavalt toodud patsientide arvule oleks 180-300 (6 ravikuuri patsiendi kohta)	
<b>Muud asjaolud</b>		
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	<i>Radium-223 raviotsuse tegemiseks on vajalik eelneva onkoloogilise konsiliumi otsus.</i>	

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Parker C, Nilsson S, et al Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013 Jul 18;369(3): 213-23
2. 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.2011.12.023Epub 2012 Feb 15
3. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al.A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2study of radium-223 chlride in patients with bone metastases and castrations-resistant prostate cancer. Eur Urol.2013;63(2):189-197
4. Nilsson S, Franzen I, 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
5. Nilsson S, Franzen L, Parker C, et al.Two-years 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
6. Rogue i Figuls M, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev 2011; 7:CD003347
7. Lam MG, de Klerk JM, van Rijk PP, et al. Bone seeking radiopharmaceuticals for palliation of pain in cancer patients with osseous metastases. Anticancer Agents Med Chem 2007; 7:381-97
8. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N. Engl J Med 2011; 364:1995-2005



9. Fizazi K, Scher HI, Molina A, 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.* 2012; 13:983-92
10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisolon plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 9747:1147-54.
11. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1187-97
12. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-48
13. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424-3