

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga
Taotluse number	1008

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Meditsiiniline näidustus on ära toodud taotluses 3.1 all: Xofigo on näidustatud kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel, kellel on sümptomitega luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.

Eesnäärmevähi haigestumus tõuseb Euroopas aasta-aastalt ja on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja meestel ning kolmandal kohal vähisurma põhjustest. Haigestumus on kõrgeim Põhja- ja Ida-Euroopas; Eestis 100,000 elaniku kohta on toodud hinnanguiline haigestumuse vanuskordaja 2012.a. 145,4 ja suremuse vanuskordaja 32,8 (1).

Eesti Tervise Arengu Instituudi andmebaas piirdub paraku küll 2009.a. andmetega, kuid võrreldes neid 2012.a. Euroopa hinnanguliste andmetega, on vastavus üsna tõepärane (esmasjuhud 2009.a. 925, haigestumuse vanuskordaja 149,8). Eesti Surmapõhjuste Registri andmetel oli suremus 2012.a. eesnäärme vähki 100,000 elaniku kohta 36,6 (2).

Nagu ära toodud taotluses lk. 4; Luumetastaasid all: on antud kasvaja paikme sagedasemaiks metastaseerumise paikmeks on luud, metastaasid on domineerivalt osteoblastilised ja neid esineb metastaseerunud eesnäärmevähi patsientidel ~80%. Luumetastaasid põhjustavad tugevat valusündroomi, olles riskifaktoriks luumurdude ja neuroloogilise defitsiidi tekkes (4,5). Eesnäärmevähi luumetastaasid on peamine elulemuse vähenemise ja elukvaliteeti halvenemise põhjus.

Siiani on luumetastaaside ravivõimalused piiratud palliatsiooniga (bisfosfanaadid, üksiku luumetastaasi puhul väliskiiritusravi).

Siiani kasutusel olnud radioaktiivsete preparaatide (samaarium, strontsium) kasutamispõhjus on sageli nende kõrvaltoimed.

Raadium 223 kõrvaltoimete esinemine oli samas suurusjärgus platseebogrupiga.

(Lk.5 viga: 223 asemel on 233-raadium).

Raadium 223 on esimene luumetastaasidele toimiv ravim, mis pikendab üldist elulemust ja pikendab aega luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste (SRE) tekkeni. Samuti pikendab aega ALP ja PSA progressiooni tekkeni.

Kahjuks ei õnnestunud viidatud artiklist (taotluses kasutatud kirjanduse nr. 20 alt leida viidatud joonist nr1.)

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses on ära toodud viie (III faasi uuring ALSYMPCA ja nelja II faasi) randomiseeritud uuringute tulemused, mis olid aluseks 223-raadiumi registreerimisele NCCN (*National Comprehensive Cancer Network Clinical practice Guidelines in Oncology*) ravijuhistes 15. Mai 2013.a. ja ESMO (*European Society for Medical Oncology*) ravijuhistes 15. November 2013.a.

III faasi mitmekeskuselise topeltpimeda randomiseeritud uuringu väga ülevaatlik kokkuvõte on toodud taotluse lk.7,8,13.

II faasi randomiseeritud, mitmekeskuseline, platseebo-kontrollitud uuringu ülevaade on kirjeldatud taotluse lk.9 ja 14.

II faasi randomiseeritud, topeltpimeda, platseebo-kontrollitud, eelmise uuringu jätkuuuring 2-aasta elulemuse lühiülevaade taotluses lk.14.

II faasi mitmekeskuselise, randomiseeritud uuring, doosist-sõltuv palliatsioon valulike luumetastaaside korral on toodud taotluse lk.14,15.

II faasi mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimeda, doosi-otsingu uuring toodud lk.15.

Uuringute detailed tulemused ja kõrvaltoimed toodud tabelites 7 ja 8 (lk.15, 16)

Viited tõesed, kasutatud kirjandus taotluses, kasutatud kirjanduse alt 1-5 (siin vastavalt (7-10)

2.2 ravijuhiste järgi

Eestis lähtutakse, nagu on äratoodud ka taotluses, pahaloomuliste kasvaja ravis ESMO – Euroopa Onkoterapia Ühingu (*European Society for Medical Oncology*) ja NCCN – Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste (*National Comprehensive Cancer Network Clinical practice Guidelines in Oncology*) ravijuhistest ning Euroopa Uroloogide Seltsi – EAU (*European Assotiation of Urology*) ravijuhistest uroloogiliste kasvaja korral.

Kajastatud kahe esimeses ravijuhises (ESMO, NCCN) leiab antud ravimpreparaat käsitlemist viidatud soovitude alt ja toodud väljavõtetes (lk.9,10 punkt 3.3).

Kuigi ravim registreeriti alles 15. november 2013.a., leiab see siiski kajastamist ka EAU ravijuhistes, mille kaasajastamine toimus enne ravimi Euroopas registreerimist: *Treatment of castration-resistant CRPC includes sipuleucel-T, abiraterone acetate plus prednisone (AA/P), or chemotherapy with docetaxel 75 mg/m(2) every 3 wk. Cabazitaxel, AA/P, enzalutamide, and radium-223 are available for second-line treatment of CRPC following docetaxel. Zoledronic acid and denosumab can be used in men with CRPC and osseous metastases to prevent skeletal-related complications.*

Guideline on Prostate cancer- European assotiation of Urology leitav lingil:

www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf

Lisatud väljavõte NCCN ravijuhendist:

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

Post-Prostatectomy Radiation Therapy

- Evidence supports offering adjuvant/salvage RT in all men with adverse pathologic features or detectable PSA and no evidence of disseminated disease.
- Indications for adjuvant RT include pT3 disease, positive margin(s), Gleason score 8-10, or seminal vesicle involvement. Adjuvant RT is usually given within 1 year after RP and once any operative side effects have improved/stabilized. Patients with positive surgical margins and PSADT >9 mo may benefit the most.
- Indications for salvage RT include an undetectable PSA that becomes detectable and then increases on 2 subsequent measurements. Treatment is most effective when pre-treatment PSA is <1 ng/mL and PSADT is slow.
- The recommended prescribed doses for adjuvant/salvage post-prostatectomy RT are 64-70 Gy in standard fractionation.
- The defined target volumes include the prostate bed. The pelvic lymph nodes may be irradiated, but pelvic radiation is not necessary.

Radiopharmaceutical Therapy

- Radium-223 is an alpha-emitting radiopharmaceutical that has been shown to extend survival in men who have CRPC with symptomatic bone metastases, but no visceral metastases. Radium-223 differs from beta-emitting agents, such as samarium 153 and strontium 89, which are palliative and have no survival advantage. Radium-223 causes double-strand DNA breaks and has a short radius of activity. Grade 3-4 hematologic toxicity (2% neutropenia, 3% thrombocytopenia, 6% anemia) occurs at a low risk.
- Radium-223 is administered intravenously once a month for 6 months by an appropriately licensed facility, usually in nuclear medicine or RT departments.
- Prior to the initial dose, patients must have absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$, platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$, and hemoglobin $\geq 10g/dL$.
- Prior to subsequent doses, patients must have absolute neutrophil count $\geq 1 \times 10^9/L$ and platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ (per label, although this may be too low in practice). Radium-223 should be discontinued if a delay of 6 to 8 weeks does not result in the return of blood counts to these levels.
- Non-hematologic side effects are generally mild, and include nausea, diarrhea, and vomiting. These symptoms are likely related to the fact that radium-223 is predominantly eliminated by fecal excretion.
- At the present time, except on a clinical trial, radium-223 is not intended to be used in combination with chemotherapy due to the potential for additive myelosuppression.
- Concomitant use of denosumab or zoledronic acid does not interfere with the beneficial effects of radium-223 on survival.

Palliative Radiotherapy

- 800 cGy as a single dose should be used instead of 3000 cGy in 10 fractions for non-vertebral metastases.
- Widespread bone metastases can be palliated using strontium 89 or samarium 153 with or without focal external beam radiation.

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 2.2014, 04/01/14 © 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-D
(2 of 2)

2.2. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus alternatiividega;

Oodatavad ravitulemused tulenevad III faasi kliinilisest uuringust, kus esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teised tulemusnäitajad olid aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud muutuste tekkeni ja ALP ja PSA progressioonini. Tulemused elulemuse ja teiste näitajate osas on esitatud taotluses tabel 5. Teised tulemusnäitajad järgneval leheküljel, tabel 3.

Alternatiivravi puudub, ühelgi teisel ravimil elunevust pikendavat toimet luumetastaaside korral ei ole.

Tabel 3. III faasi ALSYMPCA-uuringu teised tulemusnäitajad (vaheanalüüs)

		Esinemine		Aeg haigusjuhuni-analüüs (95% CI)			
		[patsientide arv (%)] Xofigo N = 541	Platseebo N = 268	[mediaan, kuude arv] Xofigo N = 541	Platseebo N = 268	Riskisuhe < 1 Xofigo kasuks	p-väärtus
Luustikuga seotud sümptomaatiline muutus (SSE)	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

ALP = aluseline fosfaas; CI = usaldusintervall; NE = ei ole hinnatav; PSA = prostataspetsiifiline antigeen;

SSE (ing *symptomatic skeletal event*) = luustikuga seotud sümptomaatiline muutus

- a Määratletud kui: väline kiiritusravi valu leevendamiseks või patoloogiline luumurd või seljaaju kompressioon või kasvajaga 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 absoluutväärtuse suurenemine ≥ 2 ng/ml võrreldes algnäitaja/madalaima näitajaga

2.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Ravimi võimalikud kõrvaltoimed on toodud: Ravimite omaduste kokkuvõttes http://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2013/20131113126978/anx_126978_et.pdf

Xofigo 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.

Alljärgnevas tabelis on esitatud Xofigo kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed.

Need on klassifitseeritud organsüsteemi klasside järgi. Teatud reaktsiooni, selle sünonüümide ning sellega seotud seisundite kirjeldamiseks on kasutatud kõige sobivamaid MedDR termineid.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	trombotsütopeenia	neutropeenia, pantsütopeenia, leukopeenia	lümfopeenia
Seedetrakti häired	kõhulahtisus,		

	oksendamine, iiveldus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		süstekoha reaktsioonid	

Kõrvaltoimete detailne kirjeldus taotluse lk.17.

2.4. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Tervishoiuteenuste loetelus ei ole alternatiivseid teenuseid ja/või ravimeid, mis pikendavad elu ja vähendavad luudega seotud tüsistusi patsientidel, kellel on kastratsioon-resistentne eesnäärmevähk koos sümptomitega luumetastaasidega. Hormoonravi (bikalutamiid, tsüproteroon) on eelkõige näidustatud kaugelearenenud eesnäärmekartsinoomi lokaalsete vormide korral.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Toodud punktis 2.2

Eestis lähtutakse, nagu on äratoodud ka taotluses, pahaloomuliste kasvajate ravis ESMO – Euroopa Onkoterapia Ühingu (*European Society for Medical Oncology*) ja NCCN Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste (*National Comprehensive Cancer Network Clinical practice Guidelines in Oncology*) ravijuhistest ning Euroopa Uroloogide Seltsi – EAU (*European Assotiation of Urology*) ravijuhistest uroloogiliste kasvajate korral.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Eestis praktika puudub, Euroopa Liidus s.h Eestis on ravim registreeritud 15. November. Ameerika Ühendriikides on ravim Xofigo registreeritud 15.mail 2013.a. näidustusega-sümptomaatiliste luumetastaasidega kastratsioon-resistentse eesnäärme vähiga patsientide ravi, kellel ei ole teada vistseraalset metastaatilist haigust.2013.a. sügiseks oli Ameerika Ühendriikides 223- raadiumiga ravi saanud kokku 862 patsienti.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Üksikasjaline kirjeldus on toodud taotluses lk. 19. Punkt 6 ja taotluse lisa tabelivormis.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Patsientide arvu hinnang ja prognoos järgnevate aastate lõikes on antud erialaspetsialistide poolt taotluse punktis 5.1. ja 5.2.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Eakad patsiendid

III faasi uuringus ei täheldatud eakatel (≥ 65 eluaastat) ja noorematel patsientidel (vanus < 65 eluaastat) märkimisväärseid erinevusi ohutuses või efektiivsuses.

Annuse kohandamist eakatel patsientidel ei peeta vajalikuks.

Maksakahjustusega patsiendid

Xofigo ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Kuna raadium-223 ei metaboliseeru maksa kaudu ega eritu sapiga, ei mõjuta maksakahjustus eeldatavalt raadium-223 dikoloriidi farmakokineetilisi omadusi.

Annuse kohandamist maksakahjustusega patsientidel ei peeta vajalikuks.

Neerukahjustusega patsiendid

III faasi kliinilises uuringus ei täheldatud kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens CrCL 50...80 ml/min) ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel olulisi erinevusi ohutuses või efektiivsuses. Mõõduka neerukahjustusega (CrCL 30...50 ml/min) patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal. Raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad. Kuna uriini kaudu eritumine on minimaalne ja peamine eritumine toimub rooja kaudu, siis ei mõjuta neerukahjustus siiski oletatavalt raadium-223 dikloriidi farmakokineetilisi omadusi.

Annuse kohandamist neerukahjustusega patsientidel ei peeta vajalikuks.

Luuüdi supressioon

Xofigo'ga ravitud patsientidel on esinenud luuüdi supressiooni, eelkõige trombotsütopeeniat, neutropeeniat, leukopeeniat ja pantsütopeeniat .

Seetõttu tuleb patsientidel teha hematoloogilised analüüsid enne Xofigo-ravi alustamist ja enne iga annuse manustamist. Enne esimest manustamist peab neutrofiilide absoluutarv (ing *absolute neutrophil count* - ANC) olema $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiin $\geq 10,0$ g/dl. Enne järgnevaid manustamisi peab ANC olema $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$. Kui need näitajad vaatamata

standardravile kuue nädala jooksul pärast Xofigo viimast manustamist ei taastu, tohib edasist ravi Xofigo'ga jätkata alles pärast kasu ja riski hoolikat hindamist.

Patsiente, kellel ilmneb luuüdi reservi vähenemine, nt pärast eelnevat tsütotoksilist keemiaravi ja/või välist kiiritusravi või kellel on luudesse levinud difuusne kaugelearenenud eesnäärmevähk (EOD4 (ing *extent of disease*) „superskanneering“), tuleb ravida ettevaatusega. III faasi uuringus täheldati nendel patsientidel sagedamini hematoloogilisi kõrvaltoimeid nagu neutropeenia ja trombotsütopeenia.

Crohni tõbi ja haavandiline koliit

Xofigo ohutust ja efektiivsust Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel ei ole uuritud. Kuna Xofigo eritub rooja kaudu, võib kiirgus põhjustada ägeda soolepõletiku süvenemist. Xofigo't võib manustada ägeda soolepõletikuga patsientidele alles pärast kasu ja riski hoolikat hindamist.

Luumurrud

Luumurdudega patsientidel tuleb enne Xofigo-ravi alustamist või jätkamist luumurrud ortopeediliselt stabiliseerida.

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

9.1. teenuse osutaja;

Teenust osutatakse tervishoiuasutustes, kus on olemas nuklearmeditsiini osakond (s.o regionaal-või keskhaigla) ja kiirgustegevuse luba raadium- 223 käsitlemiseks.

Luba omavad Eestis 3 haiglat: Põhja-Eesti regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum ja Ida- Tallinna Keskhaigla.

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

Infrastruktuur teenuse osutamiseks on antud eelnevates haiglates olemas.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Vajalik täiendõpe manustamisest, doseerimisest, ohutusest.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; Toodud taotluse alapunktis 7.4.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse osutaja peab olema valmis osutama teenust mõistliku aja jooksul konsiiliumi otsusest ja seejärel kindlustama, et ravi viiakse läbi vastavalt raviskemile. Taotluses esitatud potentsiaalse patsientide arvu korral on see tõenäoline ressursede seisukohalt (personal, palatid jm.)

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

Seost kehtiva loeteluga pole, kuna kasutusel Eestis ravim pole. Vajalik teenus eraldi loa korral kodeerida.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Teenuse osutamiseks vajalikud tegevused on toodud taotluse alapunktis 6.3.

Tegevused on dokumenteeritud üksikasjaliselt on asjakohased ja õiged ning üheselt arusaadavad.

12. Kasutatud kirjandus :

- 1) **Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012**
J. Ferlay , E. Steliarova-Foucher , J. Lortet-Tieulent , S. Rosso , J.W.W. Coebergh , H. Comber , D. Forman , F. Bray.
- 2) **Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas.** Tervise arengu instituut.
<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>
- 3) **Xofigo-raadium 223 dikloriid. Ravimi omaduste kokkuvõte.**
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113126978/anx_126978_et.pdf
- 4) **Current and Emerging Treatments in the Management of Castration- Resistant Prostate Cancer**
David Shapiro, Basir Tareen Expert Rev Anticancer
Ther.2012;12(7):951-964.
- 5) **Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review** M. Kirby, C. Hirst and E. D. Crawford
International Journal of Clinical Practice
Volume 65, Issue 11, pages 1180–1192, November 2011
- 6) **Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.**
Parker C, Nilsson S, Heinrich D
N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23.
- 7) **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.**
Parker CC¹, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germá JR, O'Bryan- Tear CG, Haider T, Hoskin P.
Eur Urol. 2013 Feb;63(2):189-97
- 8) **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.**
Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, Staffurth J, Vasanthan S, Andersson C, Bruland ØS.
Eur J Cancer. 2012 Mar;48(5):678-86

- 9) **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.**
Nilsson S, Franzén L, Parker C, Et. Al
Clin Genitourin Cancer. 2013 Mar;11(1):20-6
- 10) **Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study.**
Nilsson S, Franzén L, Parker C, et.al
Lancet Oncol. 2007 Jul;8(7):587-94.
- 11) **The treatment of castration-resistant prostate cancer**
Petrányi Á.
Magy Onkol. 2012 Dec;56(4):219-28
- 12) **Eesnäärmevähi luumetastaasid: patofüsioloogia ja ravi**
M. Žarkovski, G. Timberg.
Eesti Arst 2007;86(11):824-830
- 13) **Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]**
Horwich, C. Parker, T. de Reijke, V. Kataja
Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi106-vi114.
- 14) **Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012.**
Horwich A¹, Hugosson J, et.al
Ann Oncol. 2013 May;24(5):1141-62
- 15) **EAU Guidelines on prostate**
[http:// www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf)
- 16) **Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity**
Coleman R
Clin Cancer Res 2006; 12 (6243-9)
- 17) **Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer**
Ibrahim T.
Cancer 2010; 116(6): 1406-18
- 18) **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 4.2013.**
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- 19) **Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies.**
Coleman R
Cancer Treat Rev 2001; 27:165-76

Lisa:

Küsimus: Palume täpsustada, kas saame õigesti aru, et sarnane rakendustingimus, nagu on arvamuses välja toodud USA kohta, on kohane ka Eestis kehtestada. Kui jah, siis palume see arvamuses täpsemalt sõnastada (vt. kollasega). Kui see rakendustingimus ei ole sobiv, palume välja pakkuda, milline see võiks olla Eestis.

*Ameerika Ühendriikides on ravim Xofigo registreeritud 15.mail 2013.a. näidustusega-
sümptomaatiliste luumetastaasidega kastreerimise suhtes resistentse eesnäärme vähiga
patsientide ravi, kellel ei ole teada vistseraalset metastaatilist haigust.*

Vastus: Taotluses väljapakutud rakendus on: **Kastreerimise suhtes resistentne eesnäärme vähk täiskasvanutel, kelle üldseisund on ECOG 1-2 ja kellel on sümptomaatilised luumetastaasid ning visualiseerimisuuringul on luumetastaaside arv üle 2 ning patsiendil puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid, seega sobib Ameerika Ühendriikide kehtestatud näidustus.**