



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 14/2011 z dnia 21 marca 2011 r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania
świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka gruczołu
krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych
zawierających substancję czynną *bicalutamidum*”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną *bicalutamidum*” poprzez jego przeniesienie z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na listę leków refundowanych wydawanych przy odpłatności 50%.

Uzasadnienie stanowiska

Na podstawie analizy efektywności klinicznej Rada Konsultacyjna uznaje, że korzyść kliniczna ze stosowania niesteroidowych antagonistów androgenów (AA) w leczeniu raka gruczołu krokowego została naukowo wykazana. Zauważono jednak również, że bicalutamid jest droższy od innego leku z grupy AA - flutamidu, przy czym korzyść z zastąpienia flutamidu bicalutamidem odnosi tylko niewielka grupa pacjentów z RGK – są to nieliczni chorzy, u których stosuje się tzw. całkowitą blokadę androgenową (CAB), którzy nie tolerują flutamidu lub u których w toku CAB z udziałem flutamidu doszło do progresji, oraz młodzi pacjenci, dla których istotne jest zachowanie funkcji seksualnych. Analiza ekonomiczna wykazała, że przy obecnej wycenie bicalutamidu w katalogu chemioterapii (znacznie przekraczającej ceny rynkowe) i obecnym trybie finansowania (katalog chemioterapii) stosowanie bicalutamidu nie jest opłacalne dla płatnika publicznego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wskazuje, że umieszczenie bicalutamidu w wykazie leków refundowanych, we wspólnej grupie limitowej z flutamidem, przyniesie oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia, przy braku negatywnych skutków dla znacznej większości chorych. Ze względu na stosunkowo dużą różnicę ceny pomiędzy bicalutamidem a flutamidem, nie uzasadnioną przewagą kliniczną, wskazane jest wprowadzenie trybu refundacji zapobiegającego nadmiernemu, bezpodstawnemu zużyciu bicalutamidu (refundacja 50% kwoty limitu, grupa limitowa wspólna z flutamidem).

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, złożonego z analizy klinicznej (przeglądu systematycznego)¹, analizy ekonomicznej² i analizy wpływu na system ochrony zdrowia³,



wykonanego na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych. We wspomnianym raporcie ocenie poddano wszystkie finansowane aktualnie produkty lecznicze stosowane w leczeniu hormonalnym raka gruczołu krokowego, dla których zlecono wydanie rekomendacji w trybie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych, tj. produkty lecznicze zawierające następujące substancje czynne: *bicalutamidum*, *tryptorelinum*, *flutamidum*, *leuprorelinum* i *goserelinum*.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK) zwykle rozwija się powoli, bezobjawowo, a ponieważ najczęściej występuje u schyłku życia, chorzy umierają na ogół z innych przyczyn aniżeli RGK. Stopniowy rozwój tego nowotworu jest odzwierciedlony w klasyfikacji TNM (guz, węzły chłonne, przerzuty; z ang. *Tumor, Node, Metastases*)¹:

- rak zlokalizowany, ograniczony do GK: T1 i T2 (T1, bez objawów klinicznych; T2, nie wychodzący poza GK),
- rak miejscowo zaawansowany: T3 i T4 (N0 lub N1, brak lub obecne przerzuty w węzłach chłonnych; M0, brak przerzutów odległych),
- rak uogólniony (rozsiany): M1 (są przerzuty odległe), każde T, każde N.

Najważniejsze objawy to ból, zaburzenia w oddawaniu moczu i zaburzenia erekcji. Stopień zaawansowania RGK określa się na podstawie badania GK *per rectum*, zarówno palpacyjnie, jak i przy pomocy przezodbytniczego USG, określenia stężenia PSA w surowicy i scyntygrafii kości. Badaniami uzupełniającymi są tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej – w ten sposób można zaseregować guz zgodnie z ww. klasyfikacją¹.

Szczególnie ważna – z punktu widzenia omawianego problemu – jest etiopatogeneza gruczolakoraków (95% wszystkich guzów GK), które są hormonozależne. Uważa się, że za powstanie nowotworu odpowiedzialne są wysokie stężenia androgenów, zaś w podeszłym wieku – wysoki poziom estrogenów¹.

Średni wiek zachorowania wynosi 70 lat. Pod względem zapadalności RGK zajmuje trzecie miejsce wśród nowotworów występujących u mężczyzn. Zapadalność na ten nowotwór wykazuje w Europie tendencję wzrostową w wyniku rozpowszechnienia badań PSA, co prowadzi do „nadwykrywalności” RGK, ale nie prowadzi do zmniejszenia śmiertelności. Liczba zachorowań wykrywanych w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat zwiększyła się 4-krotnie. W 2007 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano ponad 7600 zachorowań i ok. 3900 zgonów z powodu RGK¹.

Obecna standardowa terapia

Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia zaawansowania nowotworu i wieku chorego. U chorych, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego szacowany jest przynajmniej na 10 lat, z rakiem ograniczonym do GK, zastosowanie ma leczenie radykalne (leczenie chirurgiczne – prostatektomia, lub radioterapia). W chorobie zaawansowanej, u chorych nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego, standardem jest postępowanie zachowawcze, w postaci leczenia hormonalnego, polegającego na eliminowaniu androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. U wybranych chorych z rakiem zaawansowanym leczenie hormonalne stosuje się również w połączeniu z terapią radykalną. W niektórych przypadkach uzasadnione jest objęcie chorego procedurą czujnego wyczekiwania

(ang. *watchful waiting*) i wdrożenie aktywnego leczenia dopiero w momencie wystąpienia progresji^{1,4}.

Podstawę leczenia hormonalnego stanowi hormonozależność RGK. Do rozwoju komórek gruczołowych stercza niezbędne są androgeny; po wyeliminowaniu ich wpływu komórki ulegają apoptozie. Leczenie hormonalne ma na celu zniesienie pobudzenia androgennego, co można osiągnąć poprzez (1) zahamowanie uwalniania androgenów z jąder przez kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną lub (2) zablokowanie w gruczole krokowym receptorów dla krążących androgenów¹.

Złoty standard leczenia hormonalnego stanowi kastracja chirurgiczna, polegająca na obustronnym usunięciu jąder (obustronna orchidektomia), co prowadzi do bardzo niskiego poziomu testosteronu w surowicy krwi (tzw. poziom kastracyjny), jednak terapia ta zwykle nie jest akceptowana przez pacjentów. W badaniach farmakoterapii hormonalnych orchidektomia stanowi najczęściej interwencję referencyjną¹.

Do metod kastracji farmakologicznej zalicza się podawanie analogów gonadoliberyn (analogi LHRH) i leków blokujących receptor androgenowy (tj. antyandrogenów; AA). Analogi LHRH (goserelina, leuprorelina, tryptorelina) podawane są w sposób ciągły (*depot*), co powoduje zmniejszenie stężenia testosteronu dzięki zahamowaniu wydzielania przez przysadkę hormonu luteinizującego, regulującego aktywność wydzielniczą jąder⁵. W początkowej fazie leczenia analogami LHRH następuje przejściowy wzrost poziomu androgenów, co u części chorych powoduje zjawisko przejściowego zaostrzenia objawów nowotworu (ang. *flare-up*, zespół zaostrzeń) – z tego względu, zwłaszcza u chorych z rakiem zaawansowanym i groźbą kompresji rdzenia kręgowego, leki z tej grupy powinno się podawać w skojarzeniu z AA. Wśród leków blokujących receptor androgenowy wyróżnia się preparaty steroidowe (octan cyproteronu) i niesteroidowe (flutamid i bicalutamid). Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i uszkodzenia wątroby obecnie stosowane są głównie AA niesteroidowe, działające poprzez blokowanie wiązania testosteronu i dihydrotestosteronu z receptorem androgenowym. Niesteroidowe AA stosowane są zwykle w skojarzeniu z analogami LHRH – w zapobieganiu zespołowi zaostrzeń, lub długotrwale, jako element tzw. całkowitej blokady androgenowej (ang. *complete androgen blockade*, CAB)⁶. Leki z tej grupy nie zmieniają stężenia krążącego testosteronu, w związku z czym nie powodują działań niepożądanych typowych dla pozostałych metod leczenia hormonalnego, tj. spadku libido, zmniejszenia gęstości kości i siły mięśni¹.

W leczeniu raka hormonoopornego stosuje się też chemioterapię i radioterapię przerzutów do kości⁴.

Proponowana terapia

Oceniane świadczenie gwarantowane należy do wyżej opisanych metod hormonoterapii, stosowanych standardowo w leczeniu RGK. Bicalutamid należy do grupy niesteroidowych antagonistów androgenów (kod ATC: L02BB03). Bicalutamid wiąże się z receptorem androgenowym, blokując w ten sposób aktywację ekspresji genów i hamując stymulację androgenową, co prowadzi do regresji nowotworu gruczołu krokowego. Zarejestrowane wskazania obejmują, w zależności od dawki (1) leczenie zaawansowanej postaci RGK w skojarzeniu z analogami LHRH lub kastracją chirurgiczną (dawka 50 mg dziennie) oraz (2) leczenie miejscowo zaawansowanej postaci RGK (T3-T4, N-każde, M0 oraz T1-T2, N+, M0), jako monoterapia; leczenie uzupełniające do innych metod (radykalnej prostatektomii lub radioterapii) i leczenie pacjentów

bez przerzutów, u których kastracja chirurgiczna/farmakologiczna lub inne typy leczenia są niewskazane lub źle tolerowane (dawka 150 mg dziennie)⁷⁻¹⁵.

Obecnie bikalutamid jest finansowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii¹.

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną bikalutamidu analizowano poprzez przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań klinicznych z randomizacją. Odnaleziono badania oceniające zastosowanie bikalutamidu w następujących subpopulacjach chorych z RGK: pacjenci z wczesnym RGK (bikalutamid jako neoadiuwant lub adiuwant leczenia radykalnego lub po okresie czujnego wyczekiwania) i pacjenci z zaawansowanym RGK (bikalutamid w monoterapii oraz w skojarzeniu z analogiem LHRH – w ramach CAB)¹.

Na podstawie badań, w których leczono pacjentów z wczesnym RGK, stwierdzono, że bikalutamid stosowany przed prostatektomią w dawce dobowej 150 mg, w porównaniu z prostatektomią bez leczenia neoadiuwantowego, poprawia bezpośrednio efekty zabiegu, tj. istotnie redukuje ryzyko tzw. dodatknych marginesów chirurgicznych (obecność komórek nowotworowych w linii cięcia). Brak natomiast dowodów na skuteczność tej terapii w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych (śmiertelność i progresja choroby nie były oceniane). W jednym badaniu, obejmującym dużą próbę chorych z wczesnym RGK, badano skuteczność zastosowania bikalutamidu w dawce dobowej 150 mg jako leczenia adiuwantowego, dodanego do leczenia podstawowego (radioterapia, prostatektomia lub czujne wyczekiwanie). W porównaniu z samym leczeniem podstawowym zastosowanie bikalutamidu związane było z istotnie dłuższym czasem do progresji i mniejszym ryzykiem wycofania z badania z powodu nieskuteczności leczenia. Nie wykazano natomiast poprawy przeżywalności 5-letniej, zmniejszenia ryzyka zgonu ogółem, jak również ryzyka zgonu z powodu RGK oraz ryzyka progresji klinicznej w okresie obserwacji¹.

Skuteczność bikalutamidu (monoterapia) w leczeniu zaawansowanego RGK oceniono względem orchidektomii, interwencji złożonej (orchidektomia+goserelina) i analogów LHRH. Wyniki badań wskazują, że leczenie bikalutamidem w dawce dobowej 50 mg w porównaniu z kastracją chirurgiczną lub leczeniem analogami LHRH związane jest z gorszym rokowaniem odnośnie do przeżycia całkowitego, przeżycia związanego z RGK, progresji choroby oraz niepowodzenia leczenia. W populacji z miejscowo zaawansowanym RGK nie wykazano istotnych różnic pomiędzy bikalutamidem w dawce dobowej 150 mg a orchidektomią i gosereliną (interwencja złożona) pod względem wpływu na śmiertelność całkowitą, jak również progresję choroby, natomiast pacjenci z rozsiałym RGK większe korzyści odnosili ze stosowania kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (analogami LHRH). Nie wykazano jednoznacznych różnic pod względem ryzyka zgonu i progresji choroby pomiędzy bikalutamidem 50 mg a flutamidem, stosowanymi w ramach CAB¹.

Z analizy efektywności AA w prewencji zespołu zaostreń wynika, że zastosowanie flutamidu przed i na początku leczenia analogiem LHRH zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu zaostreń oraz że nie ma podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy poszczególnymi AA pod względem wpływu na poziom PSA i poziom testosteronu.¹

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa obejmowała przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją, poszerzony o wyszukiwanie dodatkowych informacji na stronach agencji zajmujących się oceną

bezpieczeństwa leków. W większości badań oceniających efektywność kliniczną leczenia hormonalnego jako adiuwantu w leczeniu wczesnego RGK, leczenie hormonalne związane było z wyższym ryzykiem działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania, a dodatkowo w jednym badaniu oceniającym bikalutamid w dawce 150 mg obserwowano wzrost ryzyka działań niepożądanych ogółem (przy czym statystyczna istotność tej różnicy mogła wynikać z większej liczebności próby niż w przypadku badań pozostałych terapii hormonalnych). Stosowanie AA w monoterapii, jak również w ramach CAB związane jest ze znacznym wzrostem ryzyka ginekomastii. Wśród chorych przyjmujących bikalutamid (150 mg) w ramach leczenia adiuwantowego znacznie rzadziej niż w przypadku innych terapii hormonalnych raportowano uderzenia gorąca, aczkolwiek istotnie częściej niż w grupie kontrolnej. Ponadto stosowanie bikalutamidu (150 mg) jako adiuwantu wiązało się ze wzrostem ryzyka zakażeń układu moczowego, przy spadku ryzyka krwimoczcu. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu terapii adiuwantowej na wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Raportowano pogorszenie funkcji seksualnych podczas stosowania bikalutamidu w dawce 150 mg (określane jako „niewielkie”)¹.

W populacji chorych z zaawansowanym RGK stwierdzono większe ryzyko wystąpienia ginekomastii w związku z zastosowaniem bikalutamidu lub innego AA, w porównaniu z orchidektomią, orchidektomią+gosereliną lub octanem cyproteronu. Z kolei ryzyko pogorszenia funkcji seksualnych i uderzeń gorąca w przypadku zastosowania AA było niższe niż przy orchidektomii i leczeniu analogami LHRH. Bikalutamid częściej niż orchidektomia prowadził do wystąpienia nudności i biegunki, a rzadziej - do dolegliwości związanych z układem moczowym. Odnalezione badania nie umożliwiają wnioskowania w zakresie wpływu stosowania bikalutamidu u pacjentów z zaawansowanym RGK na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego, złamań i zaburzeń funkcji wątroby. Stosowanie bikalutamidu w dawce 50 mg w ramach CAB zaawansowanego RGK związane było z niższym ryzykiem wycofania z leczenia z powodu działań niepożądanych i biegunki niż zastosowanie flutamidu, natomiast zwiększało ryzyko hematurii. W połączeniu z gosereliną bikalutamid w dawce 50 mg rzadziej niż flutamid powodował zaburzenia funkcji wątroby¹.

W jednym badaniu stosowanie bikalutamidu w prewencji zespołu zaostreń związane było z większym ryzykiem działań niepożądanych ogółem niż leczenie octanem cyproteronu¹.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność finansowania bikalutamidu w terapii RGK przez Narodowy Fundusz Zdrowia oceniono w oparciu o dwa modele użyteczności kosztów (kohortowe, zmodyfikowane modele Markowa - „z pamięcią”): model leczenia wczesnego RGK i zaawansowanego RGK. Efekty kliniczne obserwowane w badaniach z randomizacją ekstrapolowano do horyzontu dożywotniego na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz krzywych czasu do wystąpienia progresji. Wagi użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z opublikowanych badań (na podstawie przeglądu systematycznego). Przyjęte wagi użyteczności odzwierciedlają obniżenie jakości życia w wyniku wystąpienia impotencji, nietrzymania moczu i problemów jelitowych, jak również bazoowo niższą jakość życia chorych z przerzutowym RGK (najniższą użyteczność wyjściową przypisano przerzutowemu, hormonoopornemu RGK), w porównaniu z RGK zlokalizowanym i miejscowo zaawansowanym. W analizie uwzględniono koszty ocenianych interwencji (leków i orchidektomii), koszty podania leków, zabiegów wykonywanych w ramach leczenia radykalnego (radioterapia, prostatektomia), monitorowania terapii, hospitalizacji, leczenia działań niepożądanych, chemioterapii, paliatywnej teloradioterapii i leków przeciwbólowych.

Wyniki analiz wskazują, że stosowanie bicalutamidu we wczesnym RGK, w dawce dobowej 150 mg po prostatektomii lub radioterapii (zamiast samej prostatektomii lub radioterapii bez leczenia adiuwantowego), przynosi pewną korzyść zdrowotną, jednak - przy obecnej cenie bicalutamidu w katalogu chemioterapii - nie jest opłacalne z perspektywy NFZ (za próg opłacalności przyjęto trzykrotność PKB *per capita* za QALY). Zastosowanie bicalutamidu w leczeniu zaawansowanego RGK jest mniej skuteczne i droższe niż leczenie gosereliną lub wykonanie orchidektomii; w skojarzeniu z gosereliną bicalutamid jest droższy od flutamidu (przy braku dodatkowych efektów zdrowotnych), a w skojarzeniu z leuproreliną – daje dodatkową korzyść zdrowotną (w porównaniu do skojarzenia leuproreliny z flutamidem), której koszt przekracza jednak przyjęty próg opłacalności².

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia zbadano możliwy wpływ decyzji o usunięciu lub zmianie finansowania poszczególnych produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu hormonalnym RGK, stanowiących przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia, na budżet płatnika publicznego. Prognozę wydatków związanych z terapią hormonalną RGK (koszty refundacji produktów leczniczych i ich podania) przeprowadzono w horyzoncie 2 lat (2011-2013). W ramach 9 scenariuszy przeanalizowano możliwe skutki finansowe dalszego finansowania terapii hormonalnych na obecnych zasadach (scenariusz aktualny) oraz, w ramach 8 odrębnych scenariuszy, konsekwencje przeniesienia bicalutamidu do wykazu leków refundowanych (wszystkie analizowane leki finansowane w wykazach), przeniesienia flutamidu do katalogu chemioterapii (wszystkie analogi LHRH w wykazach, wszystkie AA niesteroidowe w katalogu chemioterapii), przeniesienia analogów LHRH i flutamidu do katalogu chemioterapii (wszystkie analizowane leki finansowane w ramach katalogu chemioterapii), zaprzestania finansowania AA, ograniczenia finansowania analogów LHRH do pojedynczych produktów oraz zmian cen poszczególnych produktów leczniczych. W oparciu o przeprowadzone analizy można przewidywać, że poza skrajną sytuacją, gdy tylko jedna substancja z grupy analogów LHRH oraz jedna substancja z grupy AA jest finansowana na obecnych zasadach, rozważane zmiany w sposobie finansowania w większości nie powodują wzrostu wydatków płatnika publicznego za leki i ich podanie lub prowadzą do obniżenia tych wydatków o ok. 17% w stosunku do wydatków ponoszonych w scenariuszu aktualnym (maksymalne oszczędności przy założeniach uwzględnionych w analizie). Realizacja niektórych z rozważanych scenariuszy może jednak prowadzić do znacznego wzrostu wydatków ponoszonych przez pacjentów lub wywierać negatywny wpływ na system ochrony zdrowia w aspekcie organizacyjnym (scenariusze, w których poszczególne produkty lecznicze lub całe grupy terapeutyczne finansowane są wyłącznie w ramach katalogu chemioterapii, związane są ze zwiększonym zapotrzebowaniem na świadczenia w zakresie leczenia szpitalnego).

Biorąc pod uwagę prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika, względnie niewielkie obciążenie pacjentów oraz brak negatywnych skutków organizacyjnych, Rada Konsultacyjna uznała za optymalny scenariusz, w którym wszystkie analizowane produkty lecznicze finansowane są w ramach wykazów leków refundowanych – realizacja tego scenariusza wymaga usunięcia substancji czynnej bicalutamidu z katalogu chemioterapii i włączenia produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną do wykazu leków refundowanych. Ze względu na stosunkowo dużą różnicę ceny pomiędzy bicalutamidem a flutamidem, nie uzasadnioną przewagą kliniczną, wskazane jest wprowadzenie trybu refundacji zapobiegającego nadmiernemu, nieuzasadnionemu zużyciu bicalutamidu. Rada proponuje umieszczenie bicalutamidu we wspólnej grupie limitowej z flutamidem oraz ograniczenie finansowania do poziomu 50% kwoty limitu. Dodatkową korzyścią płynącą z realizacji opisywanego scenariusza będzie urealnienie ceny bicalutamidu (aktualna cena w katalogu chemioterapii jest znacznie wyższa od cen rynkowych)³.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Rogóż A, Gomułka A., Michałajko M, Kapuśniak A, Leśniak A, Stożek A, Skowron M, Szmyd J, Wojciechowski P, Jagodzińska K i Ryś P. Analiza kliniczna. Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum. Przegląd systematyczny. Wersja 1.00. HTA Consulting Sp z o.o. Kraków, grudzień 2010 [Materiały niepublikowane]
2. Gwiosda B, Szmurło D, Pochopień M, Nieszczyński G, Fundament T, Żerda I, Władysiuk M, Plisko R. Analiza ekonomiczna. Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum. Wersja 1.0. HTA Consulting Sp z o.o. Kraków, grudzień 2010 [Materiały niepublikowane]
3. Kostrzewska K, Lisiecka B, Plisko R, Władysiuk M. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – wariant. Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum. Wersja 1.5. HTA Consulting Sp. z o.o. Kraków, styczeń 2011 [Materiały niepublikowane]
4. Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sádzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Nowotwory układu moczowo-płciowego (aktualizacja 22.04.2010). W: Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk 2009.
5. Dobruch J, Borówka A. Znaczenie stężenia testosteronu w surowicy u chorych leczonych hormonalnie z powodu raka stercza. *Urologia Polska* 2007/60/2.
6. Senkus-Konefka E, Wełnicka-Jaśkiewicz M, Jassem J. Rola hormonoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego. *Współczesna Onkologia* (2003) vol. 7; 3 (198–205).
7. Charakterystyka produktu leczniczego BicaLEK 50 mg
8. Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Ingers 150 mg
9. Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Polpharma 50 mg
10. Charakterystyka produktu leczniczego BicaHEXAL 50 mg
11. Charakterystyka produktu leczniczego Calubloc 50 mg
12. Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Ingers 50 mg
13. Charakterystyka produktu leczniczego Casodex 150 mg
14. Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Polpharma 150 mg
15. Charakterystyka produktu leczniczego Calubloc 150 mg