



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 16/2011 z dnia 21 marca 2011 r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania
świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem
gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych
zawierających substancję czynną flutamidum”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną flutamidum”.

Uzasadnienie stanowiska

Przyjmując powyższe stanowisko Rada Konsultacyjna miała na uwadze wykazaną korzyść kliniczną ze stosowania niesteroidowych antagonistów androgenów (AA) w prewencji zespołu zaostreń, wykazaną możliwość opłacalnego stosowania flutamidu przy aktualnych cenach i trybie finansowania oraz przewidywane negatywne skutki decyzji o zmianie poziomu lub trybu finansowania w postaci ograniczenia dostępności pacjentów do skutecznej terapii lub dodatkowego obciążenia organizacyjnego dla systemu ochrony zdrowia.

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 (rozsziany): 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 zaszeregować 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 bikalutamid). 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. Flutamid należy do grupy niesteroidowych antagonistów androgenów (kod ATC: L02BB01). Hamuje wychwytywanie i wiązanie androgenów przez receptory komórek gruczołu krokowego. Stosowany łącznie z kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną, blokuje zarówno androgeny pochodzenia jądrowego, jak i nadnerczowego. Flutamid jest dopuszczony do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego, gdy wskazane jest zahamowanie działania testosteronu, jako terapia początkowa lub uzupełniająca w skojarzeniu z agonistami LHRH, po orchidektomii oraz u pacjentów, którzy nie reagowali lub nie tolerowali innego leczenia hormonalnego⁸⁻¹⁰.

Aktualnie produkty lecznicze zawierające substancję czynną *flutamidum* znajdują się w wykazach leków refundowanych¹.

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną flutamidu analizowano poprzez przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań klinicznych z randomizacją. Odnaleziono badania oceniające zastosowanie flutamidu w monoterapii w następujących subpopulacjach chorych z RGK: pacjenci z wczesnym RGK (jako adiuwant po prostatektomii) i pacjenci z zaawansowanym RGK (w monoterapii i w ramach CAB) oraz w prewencji zespołu zaostrzeń. Ponadto badano efektywność stosowania flutamidu w skojarzeniu z analogami LHRH jako neoadiuwantu lub adiuwantu, leczenia radykalnego wczesnego RGK, jak również w zaawansowanym RGK (w ramach CAB)¹.

W leczeniu wczesnego RGK terapia skojarzona gosereliną i flutamidem stosowana przed prostatektomią pozwala zmniejszyć stopień zaawansowania RGK i poprawia bezpośrednio efekty zabiegu, tj. istotnie redukuje ryzyko tzw. dodatnich marginesów chirurgicznych (obecność komórek nowotworowych w linii cięcia), nie ma natomiast dowodów korzystnego jej wpływu na przeżycie całkowite lub przeżycie związane z RGK. Terapia skojarzona flutamidem i gosereliną stosowana przed i/lub w trakcie radioterapii zmniejsza śmiertelność całkowitą oraz śmiertelność z powodu RGK, poprawia przeżycie wolne od progresji, a stosowana przez okres nie krótszy niż 4 miesiące poprawia również przeżycie wolne od przerzutów odległych. Zastosowanie leuproreliny z flutamidem przed prostatektomią poprawia bezpośrednio efekty zabiegu (marginesy chirurgiczne) oraz zmniejsza stadium zaawansowania RGK, przy braku potwierdzonego wpływu na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja choroby). Leczenie neoadiuwantowe flutamidem w skojarzeniu z leuproreliną przed radioterapią zwiększa odsetek pacjentów, u których poziom PSA utrzymuje się w granicach świadczących o braku progresji RGK. Nie oceniano natomiast wpływu tej terapii na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja choroby). Zastosowanie flutamidu w skojarzeniu z analogiem LHRH jako adiuwantu po radioterapii zmniejsza śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK i redukuje ryzyko progresji biochemicznej. Flutamid stosowany w monoterapii jako adiuwant prostatektomii przyczynia się do poprawy przeżycia wolnego od progresji biochemicznej, natomiast nie wykazano wpływu tej interwencji na redukcję śmiertelności całkowitej¹.

W terapii zaawansowanego RGK nie wykazano różnic pomiędzy flutamidem a orchidektomią pod względem wpływu na śmiertelność ogólną oraz progresję choroby, jednak badanie miało zbyt małą liczebność próby dla wykazania ewentualnych różnic między grupami. Flutamid nie różnił się od octanu cyproteronu pod względem wpływu na śmiertelność ogólną, śmiertelność z powodu RGK, jak również czas do wystąpienia progresji. W CAB zaawansowanego RGK badania wykazywały niewielkie różnice na korzyść flutamidu z gosereliną w porównaniu z gosereliną w monoterapii lub orchidektomią w zakresie zmniejszenia śmiertelności ogólnej, śmiertelności z powodu RGK i czasu do progresji (wyniki poszczególnych badań były jednak niespójne). Zastosowanie CAB przy użyciu flutamidu i leuproreliny w porównaniu do monoterapii leuproreliną wydaje się poprawiać przeżycie całkowite oraz czas do progresji, jednak w związku z rozbieżnością wyników poszczególnych badań wniosek ten obciążony jest znaczną niepewnością. Nie stwierdzono wpływu dodania flutamidu do orchidektomii na poprawę przeżycia całkowitego, jak również na progresję choroby. W skojarzeniu z gosereliną, u pacjentów po progresji w trakcie stosowania gosereliny z octanem cyproteronu, flutamid zmniejsza śmiertelność całkowitą oraz ryzyko progresji w porównaniu z kontynuacją terapii w schemacie „goserelina + octan cyproteronu”. Nie wykazano jednoznacznych różnic pod względem ryzyka zgonu i progresji choroby pomiędzy flutamidem a bikalutamidem 50 mg, stosowanymi w ramach CAB¹.

Z analizy efektywności AA w prewencji zespołu zaostżeń wynika, że zastosowanie flutamidu przed i na początku leczenia analogiem LHRH zmniejsza ryzyko zespołu zaostżeń 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 badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania flutamidu z gosereliną

przed radioterapią względem samej radioterapii (wczesny RGK) bezpośrednio po zakończeniu radioterapii grupy nie różniły się pod względem dolegliwości żołądkowo-jelitowych oraz ze strony układu moczowego, natomiast aktywność seksualna była istotnie niższa w grupie z leczeniem neoadiuwantowym. Po 12 miesiącach od zakończenia radioterapii nadal obserwowano przewagę grupy kontrolnej pod tym względem, aczkolwiek różnice pomiędzy grupami były mniejsze niż bezpośrednio po radioterapii. W pojedynczych badaniach, w których flutamid stosowano jako adiuwant, obserwowano wzrost ryzyka wymiotów lub nudności. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu terapii adiuwantowej na wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego, jak również zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych¹.

W populacji chorych z zaawansowanym RGK obserwowano wyższe ryzyko utraty z badania pacjentów leczonych flutamidem niż leczonych octanem cyproteronu. U pacjentów przyjmujących AA częściej niż w przypadku zastosowania analogów LHRH lub orchidektomii występowała ginekomastia, z kolei stosowanie analogów LHRH lub orchidektomii wiązało się z wyższym ryzykiem uderzeń gorąca i pogorszenia funkcji seksualnych. Odnalezione badania nie umożliwiają wnioskowania w zakresie wpływu stosowania flutamidu u pacjentów z zaawansowanym RGK na ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko złamań lub zaburzeń funkcji wątroby¹.

Stosowanie flutamidu w ramach CAB zaawansowanego RGK związane jest z wyższym ryzykiem wycofania z leczenia z powodu działań niepożądanych i biegunki niż zastosowanie bikalutamidu w dawce 50 mg, przy mniejszym ryzyku hematurii. Dodanie flutamidu do orchidektomii w porównaniu z samą orchidektomią istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych. W połączeniu z gosereliną flutamid częściej powodował zaburzenia funkcji wątroby niż bikalutamid w dawce 50 mg lub goserelina. Nudności istotnie statystycznie częściej obserwowano u pacjentów stosujących flutamid w skojarzeniu z gosereliną niż u pacjentów po orchidektomii lub leczonych gosereliną. Dodanie flutamidu do gosereliny, leuproreliny lub orchidektomii istotnie statystycznie zwiększało ryzyko biegunki w porównaniu z gosereliną lub leuproreliną w monoterapii lub orchidektomią¹.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność finansowania flutamidu 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 bazowo 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), podania leków, zabiegów wykonywanych w ramach leczenia radykalnego (radioterapia, prostatektomia), monitorowania terapii, hospitalizacji, leczenia działań niepożądanych, chemioterapii, paliatywnej teleradioterapii i leków przeciwbólowych. Za próg opłacalności terapii przyjęto trzykrotność wartości PKB *per capita* za QALY. Wyniki analizy wskazują, że we wczesnym RGK stosowanie flutamidu w skojarzeniu z gosereliną przed leczeniem radykalnym jest droższe od samego leczenia radykalnego, przy porównywalnych efektach zdrowotnych. Natomiast podawanie

flutamidu w skojarzeniu z gosereliną przed i w trakcie radioterapii, przez co najmniej 4 miesiące, jest opłacalne lub dominujące względem samej radioterapii. Również stosowanie flutamidu w skojarzeniu z leuproreliną lub gosereliną przez 6 miesięcy po radioterapii jest leczeniem dominującym nad samą radioterapią. W terapii zaawansowanego RGK opłacalne jest stosowanie flutamidu w monoterapii zamiast octanu cyproteronu (flutamid tańszy przy porównywalnych efektach zdrowotnych), w skojarzeniu z gosereliną zamiast gosereliny z bicalutamidem (flutamid tańszy, przy porównywalnych efektach zdrowotnych) oraz w skojarzeniu z leuproreliną w porównaniu do leuproreliny w monoterapii (lepsze efekty leczenia, przy wyższym koszcie, koszt uzyskania dodatkowego QALY spełnia kryterium opłacalności). Nie jest natomiast opłacalne stosowanie flutamidu po orchidektomii zamiast samej orchidektomii, jak również w skojarzeniu z leuproreliną zamiast leuproreliny z bicalutamidem w dawce 50 mg, a porównanie schematu skojarzonego flutamidem z gosereliną do orchidektomii nie dało jednoznacznych rezultatów².

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia zbadano, jaki wpływ na budżet płatnika publicznego wywarłoby podjęcie decyzji o usunięciu lub zmianie finansowania poszczególnych produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu hormonalnym RGK, stanowiących przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia. Prognozę wydatków związanych z terapią hormonalną RGK (koszty refundacji cen 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 organizacyjne aspekty ochrony zdrowia (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 *bicalutamidum* z katalogu chemioterapii i włączenie produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną do wykazu leków refundowanych, natomiast tryb finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną *flutamidum* nie ulega żadnym zmianom³.

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, Sazdikowska 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. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Andraxanh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
8. Charakterystyka produktu leczniczego Flutaratio.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Flutamide NeoPharm.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Flutamid ANPHARM 250 mg.