



A Utilização dos Novos Fármacos para o Cancro da Próstata Metastizado Resistente à Castração no Norte de Portugal

The Use of New Therapies for Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer in the North of Portugal

Francisco Botelho^{1,2}, André Miranda², Isaac Braga^{2,3}, Ricardo Leão⁴, Frederico Teves⁵, Jorge Dias⁶, Filipe Rodrigues⁷, Jorge Oliveira³, Isabel Augusto⁸, Catarina Portela⁹, Joana Febra¹⁰, Sandra Custódio¹¹, Patrícia Liu¹², Patrícia Gago¹², Carlos Silva^{1,13}, Luís Pacheco-Figueiredo^{2,14}

Resumo

Introdução: Novos fármacos, como a abiraterona (Abi), enzalutamida (Enz), cabazitaxel (Cab) e rádio-223 (Rad), foram recentemente aprovados para utilização nos doentes com cancro da próstata metastizado resistente à castração (mCRPC). No entanto a sua utilização é largamente desconhecida, pelo que o objectivo deste projecto de investigação é descrever a utilização destes fármacos nos doentes mCRPC nos hospitais públicos do norte de Portugal.

- 1 – Serviço de Urologia do Centro Hospitalar Universitário S. João, Porto, Portugal
- 2 – Instituto de Ciências da Vida e da Saúde, Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal
- 3 – Serviço de Urologia do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal
- 4 – Serviço de Urologia da CUF e do Hospital de Braga, Braga, Portugal
- 5 – Serviço de Urologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
- 6 – Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Vila Nova Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
- 7 – Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal
- 8 – Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Universitário S. João, Porto, Portugal
- 9 – Serviço de Oncologia do Hospital de Braga, Braga, Portugal
- 10 – Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal
- 11 – Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar de Vila Nova Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
- 12 – Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal
- 13 – Serviço de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 14 – Serviço de Urologia Hospitais Privados Trofa Saúde, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.24915/aup.207>

Métodos: Todos os doentes mCRPC tratados com estes fármacos nos Centro Hospitalar de Vila Nova Gaia/Espinho, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto, Centro Hospitalar Universitário S. João, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Hospital de Braga ou no Centro Hospitalar Universitário do Porto foram incluídos. Após obtenção das respectivas aprovações, os dados foram retrospectivamente colhidos do registo clínico informático, de uma forma padronizada.

Resultados: Foram incluídos um total de 1075 tratamentos, sendo que a sua frequência foi aumentando anualmente até 2018. Foram tratados 368 (34,2%) doentes com Abi e 524 (48,7%) doentes com Enz, sendo estes fármacos sobretudo prescritos em 2ª linha pós-docetaxel até 2016, depois mais em 1ª linha (pré-docetaxel). Com Cab foram tratados 147 (13,7%) doentes, sobretudo em 2ª linha pós-docetaxel ou em 3ª linha, sendo que estes doentes são mais novos ($p < 0,001$) e têm maior probabilidade de ter neoplasias mais indiferenciadas ($p = 0,007$) e com metástases viscerais ($p < 0,001$). Foram tratados com Rad 36 (3,3%) doentes, geralmente em 3ª linha de tratamento e que se distinguem dos outros por não terem metástases viscerais e em 97,2% terem mais de 3 metástases ósseas.

Conclusão: O uso destes fármacos na prática clínica diária refletiu as respectivas aprovações terapêuticas. O estudo é limitado pelo seu desenho retrospectivo e observacional e pode não ser um retrato fiel da situação nacional, mas traduz numa grande amostra, a realidade vivida pelos doentes com mCRPC com estes novos fármacos, nos seis maiores hospitais do norte de Portugal.

Palavras-chave: Neoplasias de Próstata Resistentes à Castração/secundário; Neoplasias de Próstata Resistentes à Castração/tratamento farmacológico

Abstract

Introduction: New drugs such as abiraterone (Abi), enzalutamide (Enz), cabazitaxel (Cab) and radium 223 (Rad) were recently approved for metastatic castrate resistant prostate cancer



(mCRPC) patients. However, their use in clinical practice is largely unknown, so the objective of this research is to describe their use in mCRPC patients in public hospitals in the north of Portugal.

Methods: All mCRPC patients treated with these drugs in Centro Hospitalar de Vila Nova Gaia/Espinho, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto, Centro Hospitalar Universitário S. João, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Hospital de Braga and in Centro Hospitalar Universitário do Porto were included. After obtaining the respective authorizations from all hospitals involved, data were retrospectively and standardized collected from the digital clinical records.

Results: A total of 1075 treatments were included. From these, 368 (34,2%) patients were treated with Abi and 524 (48,7%) patients with Enz. These drugs were mainly prescribed in 2nd line (post-docetaxel) until 2016 and afterwards in 1st line (pre-docetaxel). Cab was used in 147 (13,7%) patients, mostly in 2nd line (post-docetaxel) or in 3rd line. Patients treated with Cab were younger ($p<0,001$), were more likely to have undifferentiated neoplasms ($p=0,007$) and have visceral metastasis ($p<0,001$). Only 36 (3,3%) patients were treated with Rad, usually in the 3rd line and none of them had visceral metastasis and 97,2% had more than 3 bone metastases.

Conclusion: The use of these drugs replicated their respective therapeutic approvals. This study is limited by the retrospective and observational design and might not represent the entire country but is based in a multicentric big sample of the six biggest hospitals in the north of Portugal and reflects the reality experienced by patients.

Keywords: Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant/drug therapy; Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant/secondary

Introdução

O cancro da próstata (CP) é a segunda neoplasia mais frequente no mundo e a mais frequente na Europa nos homens, correspondendo respectivamente a 14,1% e 20,2% dos casos incidentes.¹ Em Portugal, estima-se que em 2020, tenham sido identificados 6759 novos casos, constituindo a neoplasia mais frequente nos homens (20,4% dos casos incidentes) e a terceira causa de morte oncológica masculina (1917 mortes).

A mortalidade pelo CP está a diminuir na maioria dos países desenvolvidos, sendo que na União Europeia tem diminuído cerca de 3,8%/ano desde 2006. Em Portugal esta tendência também se verifica, estando demonstrada uma diminuição da mortalidade por CP de 3,1%/ano desde 1998.²

Nas fases mais avançadas da doença é quando o cancro se torna metastático e resistente à castração (mCRPC). Até recentemente a única terapêutica com benefício comprovado na sobrevida era quimioterapia com docetaxel. Na última década foram disponibilizados novos tratamentos para doentes com

cancro da próstata metastizado resistente à castração: abiraterona (Abi), enzalutamida (Enz), cabazitaxel (Cab) e rádio 223³ (Rad). Foram inicialmente aprovados após o uso do docetaxel, mas posteriormente a Abi e a Enz também foram aprovadas em primeira linha (pré-docetaxel) e actualmente também são utilizados em fases mais precoces da doença.³ O Rad sofreu uma restrição em 2018, passando a ser usado quase só em terceira linha.⁴

Estes fármacos constituem tratamentos dispendiosos e, dado o aumento progressivo das suas indicações a um número cada vez mais alargado de doentes, colocam-se questões relevantes relativamente à sustentabilidade financeira no tratamento destes doentes. O uso destas terapêuticas em Portugal é largamente desconhecido, nomeadamente o padrão da sua aplicação clínica e a evolução da sua utilização ao longo do tempo.

O objectivo deste trabalho é descrever a utilização destes fármacos nos doentes mCRPC nos hospitais públicos do norte de Portugal.

Métodos

Todos os doentes com mCRPC que iniciaram tratamento com Abi, Enz, Cab ou Rad no Centro Hospitalar de Vila Nova Gaia/Espinho e no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro até Dezembro de 2019 ou no Centro Hospitalar Universitário S. João, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Hospital de Braga ou Centro Hospitalar Universitário do Porto até Dezembro de 2020 foram incluídos. Doentes que foram incluídos em ensaios clínicos foram excluídos desta investigação. O critério para a seleção destes hospitais foi devido ao facto de serem os seis hospitais públicos com maior volume assistencial de Urologia no norte de Portugal e a escolha do período de avaliação esteve relacionada com a disponibilidade dos dados e conveniência para o estudo.

O consentimento dos Conselhos de Administração e das Comissões de Ética de cada hospital foi obtido. Em todos os hospitais o departamento de Farmácia forneceu a lista dos doentes tratados com estes fármacos. Os seus dados clínicos foram retrospectivamente recolhidos através dos registos clínicos informatizados, utilizando uma base de dados estruturada e padronizada.

Na comparação das características dos participantes, por fármaco administrado, foi utilizada o teste ANOVA para a estimativa do valor de p na comparação das variáveis contínuas paramétricas (idade e PSA basal) e o teste qui-quadrado na comparação das variáveis categóricas (ECOG Performance Status, grau ISUP, metástases viscerais e fase da doença). A análise dos dados foi realizada com o software IBM® SPSS® Statistics versão 26 e foi considerado como estatisticamente significativo um valor de $p<0,05$.



Resultados

Foram realizados 1075 tratamentos inovadores para doentes com mCRPC nos seis hospitais incluídos no estudo. O número de tratamentos iniciados por ano revelou um aumento significativo até 2018, sendo que em relação a 2020 não existem dados disponíveis para dois hospitais (Fig. 1).

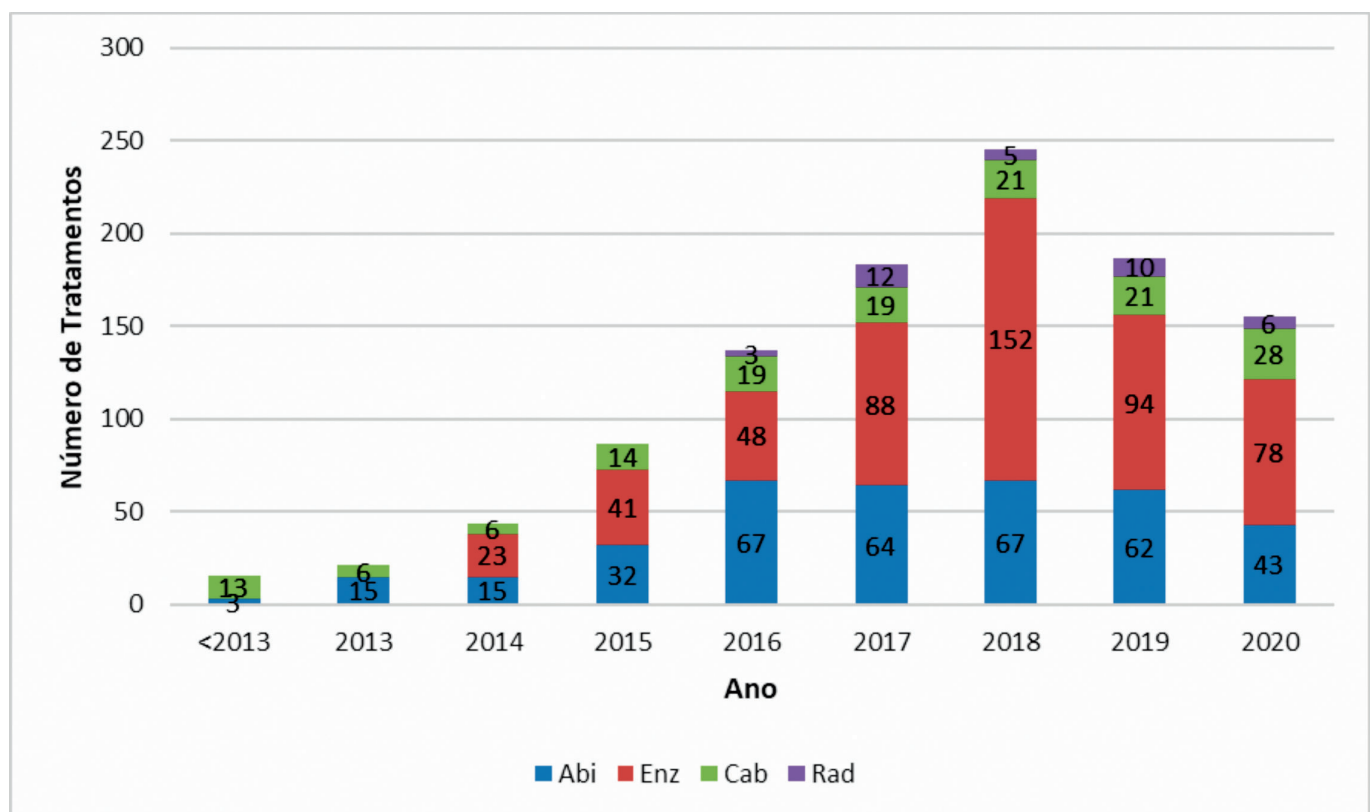
No total foram tratados 368 (34,2%) doentes com Abi, 524 (48,7%) doentes com Enz, 147 (13,7%) doentes com Cab e 36 (3,3%) doentes com Rad. Globalmente foram prescritos nas seguintes situações: 470 (43,7%) em primeira linha (pré-docetaxel), 373 (34,7%) em segunda linha após docetaxel, 194 (18,0%) em terceira linha após docetaxel e outra hormonoterapia de 2ª geração e 38 (3,5%) em segunda linha após outra hormonoterapia de 2ª geração.

A Tabela 1 descreve as características dos doentes estratificadas por fármaco. Os tratamentos com Abi e Enz foram realizados sobretudo em 1ª e 2ª linha pós-docetaxel, enquanto a utilização de Cab foi efectuada em 2ª linha pós-docetaxel ou em 3ª linha. A utilização do Rad ocorreu sobretudo em 3ª linha, particularmente após a restrição em 2018 (81% casos após vs 60% pré 2018). Ao longo dos anos, a percentagem de utilização

de Abi e Enz aumentou em primeira linha e reduziu em 2ª linha pós-docetaxel (Fig. 2).

O grupo de doentes avaliados apresentava uma média de idade de $72,5 \pm 8,5$ anos (média $\pm$ desvio padrão), um PSA basal médio de 327 ± 60 ng/mL, 83,7% tinham *ECOG Performance Status* de 0 ou 1 e 61,5% tinham *ISUP* grau 4 ou 5. Analisando estas variáveis por fármaco, os doentes tratados com Cab eram cerca de 5 anos mais novos que os tratados com outros fármacos ($p < 0,001$), e apresentavam maior frequência de neoplasias mais indiferenciadas ($p = 0,007$); no entanto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para o PSA basal e ECOG, embora os doentes tratados com Abi tivessem uma média de PSA basal ligeiramente inferior.

Em relação ao padrão de metastização, apenas 125 doentes (13,4%) tinham metástases viscerais, 61,9% não tinham metástases viscerais e tinham mais do que três metástases ósseas, 15,5% não tinham metástases viscerais e tinham três ou menos metástases ósseas e 9,2% não tinham metástases viscerais ou ósseas, apresentando apenas metástases ganglionares à distância. Analisando por fármaco, os doentes tratados com Cab foram os que apresentaram maior frequência de metástases viscerais



Abi – aAbiraterona; Enz – eEnzalutamida; Cab – cCabazitaxel; Rad – rRadio 223; mCRPC: cancro da próstata metastático resistente à castração

* - para o ano de 2020 não existem dados relativos a dois hospitais

Figura 1 – Número de tratamentos para o mCRPC, por ano e por fármaco

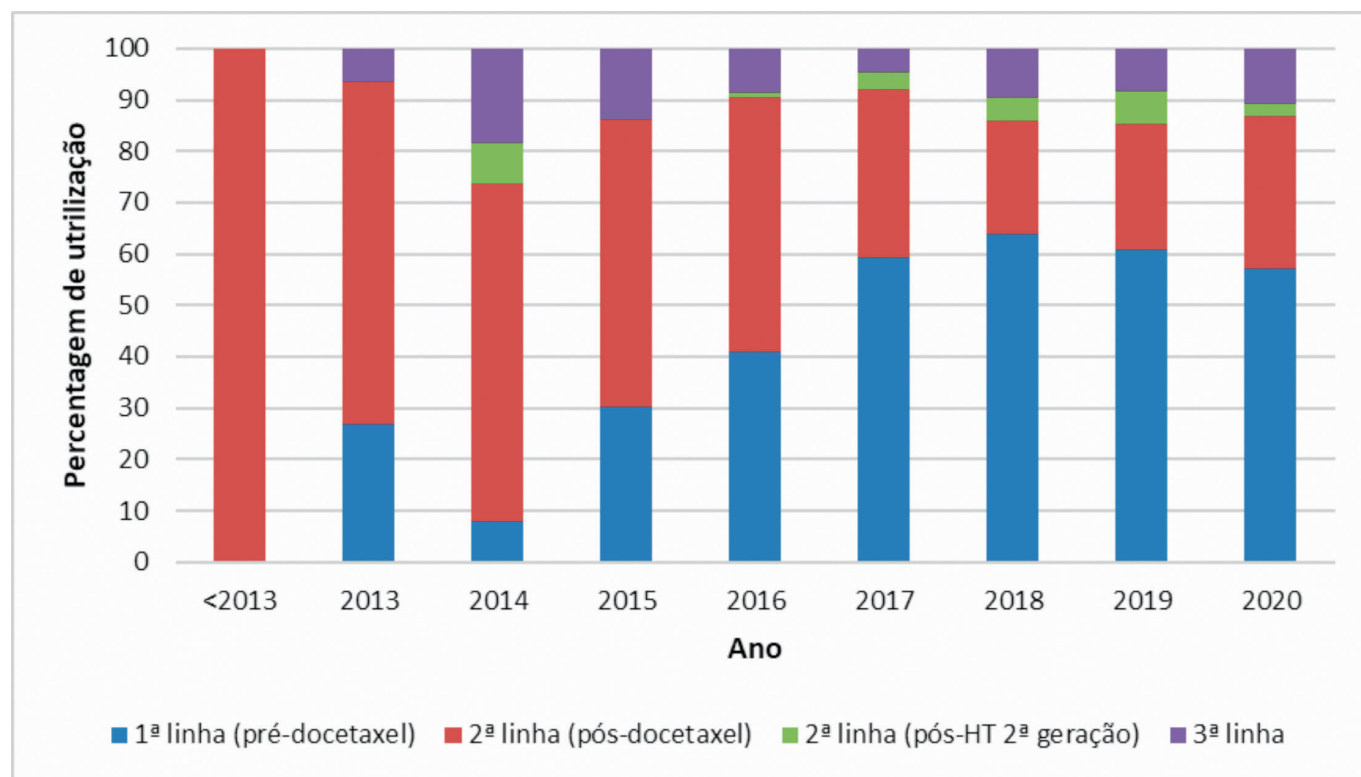


Tabela 1 – Características dos doentes estratificadas por fármaco

	Total	Abi	Enz	Cab	Rad	p
N	1075	368	524	147	36	
Idade§	72,5±8,5	72,7±8,9	73,8±8,0	67,5±7,4	72,1±7,8	<0,001
ECOG PS=1	83,7%	82,6%	85,5%	85,4%	90,7%	0,225
Grau ISUP=4	61,5%	56,0%	61,3%	76,3%	61,3%	0,007
PSA basal¥	327±60	258±29	361±120	376±55	334±99	0,873
Metástases viscerais	13,4%	14,7%	11,3%	21,1%	0%	<0,001
Fase						
1ª linha	43,7%	44,3%	58,6%	0%	0%	<0,001
2ª linha após docetaxel	34,7%	43,5%	28,2%	40,1%	16,7%	
2ª linha após HT 2ª geração	3,5%	3,3%	3,8%	0,7%	13,9%	
3ª linha	18,0%	9,0%	9,4%	59,2%	69,4%	

Abi – abiraterona; Enz – enzalutamida; Cab – cabazitaxel; Rad – radio 223;

§ - média ± desvio padrão, em anos; ¥ - - média ± desvio padrão, em ng/mL;



*: cancro da próstata metastático resistente à castração

Fig. 2 – Percentagem de utilização da abiraterona e enzalutamida por fase da doença, nos doentes mCRPC*, ao longo dos anos



(21,1%) enquanto os tratados com Rad não tinham metástases viscerais; todos tinham metástases ósseas e 97,2% tinham mais de 3 metástases. Cerca de 93% dos doentes com apenas metástases ganglionares ou com menos de 3 metástases ósseas foram tratados com hormonoterapias de 2ª geração (dados não apresentados na Tabela 1).

Dos doentes tratados em primeira linha, 126 (26,8%) ainda estavam estabilizados nesse tratamento à data da última avaliação, enquanto 344 (73,2%) já o tinham suspenso. Destes 344 doentes que já o tinham suspenso, 245 (71,2%) já tinham falecido. Dos doentes tratados em segunda linha (pós docetaxel ou hormonoterapia de 2ª geração), 41 (10,0%), ainda estavam estabilizados nesse tratamento à data da última avaliação, enquanto 370 (90,0%) já o tinham suspenso. Destes 370 doentes que já o tinham suspenso, 310 (75,4%) já tinham falecido.

Discussão

O uso destes novos tratamentos para o mCRPC aumentou de 2013 até 2018 e depois estabilizou ou até diminuiu. Analisando por fármaco, este aumento até 2018 e posterior redução deve-se sobretudo às duas hormonoterapias de 2ª geração (Abi e Enz) que foram os fármacos mais usados, tal como noutros países.^{5,6} Esta mudança poderá ser explicada pelo uso destes fármacos numa fase mais precoce da doença, devido à sua aprovação em 2017 para o cancro da próstata resistente à castração não metastizado de alto risco e em 2018 para o cancro da próstata metastizado sensível à castração. É importante ter em atenção que os dados de 2020 podem ser influenciados pelo facto de não termos dados de 2 hospitais (sendo, portanto, a comparação com outros anos enviesada) e a um possível efeito da pandemia COVID-19.

Em relação à utilização destes fármacos nas diferentes fases da doença, confirmamos que os fármacos foram utilizados em diferentes linhas de tratamento, conforme as respectivas aprovações, tal como documentado noutros países.⁵⁻⁷ As duas hormonoterapias de 2ª geração foram utilizadas sobretudo numa fase pós-docetaxel, correspondendo à primeira indicação aprovada; posteriormente foi alargada a sua utilização à primeira linha pré-docetaxel, que a partir de 2017 se tornou predominante.^{8,9} O Cab foi prescrito em homens com mCRPC em que a doença progrediu durante ou após um tratamento de quimioterapia baseado em docetaxel, conforme aprovação.¹⁰ O Rad está aprovado em doentes com mCRPC com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas, em progressão, depois de receberem pelo menos duas linhas de tratamento sistémico ou no caso de não existir alternativa terapêutica.¹¹ Esta indicação também explica o facto de os doentes tratados com Rad na prática clínica não terem metástases viscerais.

Também foi verificado nos nossos resultados da vida real que os doentes tratados com Cab têm maior probabilidade de ter

metástases viscerais, tumores com grau ISUP mais elevado e serem mais novos. Este padrão está de acordo com a literatura internacional publicada.^{6,7} A diferença de idades terá estado provavelmente relacionada com o padrão de efeitos laterais que implica a utilização deste fármaco, pelo que doentes mais novos, previsivelmente com menos comorbilidades, terão sido preferencialmente selecionados. A sua maior utilização em doentes com metástases viscerais e tumores mais indiferenciados reflete o facto deste fármaco também ter sido estudado num ensaio clínico com maior percentagem de doentes nestas condições, acarretando assim melhor evidência de benefício nestas populações.

O nosso estudo tem limitações inerentes à sua natureza observacional e retrospectiva. Só foi recolhida informação que fosse registada por rotina na prática clínica, não sendo possível uma avaliação prospectiva, universal e padronizada de todos os doentes incluídos, podendo condicionar a validade externa dos resultados; a possibilidade de ocorrência de erros nos registos e sua interpretação é um factor igualmente a salientar na descrição das limitações do estudo. Este artigo não versou sobre a eficácia e efeitos laterais destas medicações na prática clínica que será sujeita a análise noutra publicação. A utilização dos fármacos foi heterógenea entre os hospitais incluídos (alguns usaram preferencialmente Abi, outros Enz, como hormonoterapias de 2ª geração) e podem não ser representativos de todos os hospitais públicos portugueses, sendo as extrapolações ainda mais difíceis relativamente à utilização destes fármacos nos hospitais privados.

No entanto, a mais-valia deste estudo reside na grande dimensão da coorte de doentes selecionados, resultado de uma colaboração inédita multicêntrica entre os seis maiores hospitais do norte de Portugal, o que permitiu incluir todos os doentes tratados nestas instituições, reflectindo assim a prática clínica diária.

À medida que as indicações para a utilização destes fármacos vão sendo alargadas, será necessário acompanhar a evolução da utilização dos mesmos nos próximos anos, preferencialmente numa amostra mais representativa dos hospitais portugueses e com mais anos de seguimento.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os seguintes autores declaram que receberam remunerações de palestras ou consultadoria das seguintes empresas:

Francisco Botelho: Astellas, Janssen-Cilag, Bayer.

Ricardo Leão: Roche, Janssen-Cilag, Ipsen.

Carlos Silva: Astellas, Janssen-Cilag, Astra Zéneca, Menarini, Ferring, Pfizer, Glaxo, Bayer.

Os restantes autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.



Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2024 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: *The following authors declare that they have received remuneration for lectures or consultancy from the following companies:*

Francisco Botelho: Astellas, Janssen-Cilag, Bayer.

Ricardo Leão: Roche, Janssen-Cilag, Ipsen.

Carlos Silva: Astellas, Janssen-Cilag, Astra Zéneca, Menarini, Ferring, Pfizer, Glaxo, Bayer.

The other authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: *This work has not received any contribution, grant or scholarship*

Confidentiality of Data: *The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.*

Protection of Human and Animal Subjects: *The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2024).*

Provenance and Peer Review: *Not commissioned; externally peer-reviewed.*

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Francisco Botelho

Rua Júlio Dinis, 230 B2 15ºesq – 4050-318 PORTO, Portugal

francisco.botelho@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6666-0883+351913650130>

Declaração de Contribuição/Contributorship Statement

FB – Concetualização, Recolha de dados, Análise dos dados, Redação do rascunho original, Redação – revisão e edição
AM, IB, RL, FT, JD, FR, JO, IA, CP, JF, SC, PL, PG, CS – Recolha de dados, Redação – revisão e edição

LPF – Concetualização, Análise dos dados, Redação do rascunho original, Redação – revisão e edição

Recebido/Received: 2024-11-08

Aceite/Accepted: 2025-05-09

Publicado online/Published online: 2025-07-22

Publicado/Published:

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) Acta Urol Port 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Acta Urol Port 2025. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Referências

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. [accessed 24 June 2021] Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Pina F, Castro C, Ferro A, Bento MJ, Lunet N. Prostate cancer incidence and mortality in Portugal: trends, projections and regional differences. Eur J Cancer Prev. 2017;26:404-10. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000285.
3. Mottet N, Cornford P, Briers E, De Santis M, Eberli D, Gillissen S, et al. Prostate Cancer Guidelines 2022. European Association Urology; ISBN 978-94-92671-16-5. [accessed at 26 June 2022] Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/introduction>.
4. Infarmed. Circular Informativa N.º 109/CD/550.20.001 Data: 02/08/2018; Xofigo – Restrição de uso no cancro da próstata. [accessed at 26 June 2022] Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2409571/Xofigo+-+Restri%C3%A7%C3%A3o+de+uso+no+cancro+da+pr%C3%B3stata/d92d181e-af46-484b-83fc-31276b2ea8c5?version=1.1>.
5. George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a real-world clinical practice setting in the United States. Clin Genitourin Cancer. 2020;18(4):284-94. doi: 10.1016/j.clgc.2019.12.019.
6. Kreis K, Horenkamp-Sonntag D, Schneider U, Zeidler J, Glaeske G, Weissbach L. Treatment-related healthcare costs of metastatic castration-resistant prostate cancer in Germany: a claims data study. Pharmacoecon Open. 2021;5:299-310. doi: 10.1007/s41669-020-00219-6.
7. Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, et al. Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: tThe Prostate Cancer Registry. Target Oncol. 2020;15:301-15. doi: 10.1007/s11523-020-00720-2.
8. Agência Europeia do Medicamento. Ficha Técnica da Abiraterona da Agência Europeia do Medicamento[accessed at 26 June 2022] Available from:; Disponível no dia 29/11/2018 em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139418/anx_139418_pt.pdf.
9. Agência Europeia do Medicamento. Ficha Técnica da Enzalutamida da Agência Europeia do Medicamento[accessed at 26 June 2022] Available from:; Disponível no dia 29/11/2018 em https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pt.pdf.



10. Agência Europeia do Medicamento. Ficha Técnica do Cabazitaxel da Agência Europeia do Medicamento [accessed at 26 June 2022]
Available from: Disponível no dia 29/11/2018 em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137409/anx_137409_pt.pdf.
11. Agência Europeia do Medicamento. Ficha Técnica do Rádio-223 da Agência Europeia do Medicamento [accessed at 26 June 2022]
Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137509/anx_137509_pt.pdf.