

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e
Eventos em Saúde

Talazoparibe associado à enzalutamida para o
tratamento de primeira linha de pacientes
com câncer de próstata metastático resistente
à castração com mutação nos genes HRR

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Talazoparibe associado à enzalutamida para o
tratamento de primeira linha de pacientes com câncer
de próstata metastático resistente à castração com
mutação nos genes HRR

São Paulo - SP

Dezembro/ 2025

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	7
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	7
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	19
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	20
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	20
5.2. Tratamento recomendado	22
6. TECNOLOGIA	24
6.1. Fluxograma da linha de cuidado	24
6.2. Descrição	24
6.3. Ficha técnica	25
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	29
7.1. Pergunta estruturada	30
7.2. Critérios de elegibilidade	32
7.3. Busca por evidências	35
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	49
7.5. Resultados	54
7.5.1 Características dos estudos incluídos	54
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos	61
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	66
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	74
7.6 Discussão e conclusões	15
7.7 Elementos pós-texto	21
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	22
8.1 Métodos	22
8.2 Resultados	28
8.3 Discussão e conclusões	30
8.4 Elementos pós-texto	32
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33
9.1 Métodos	33
9.2 Resultados	40
9.3 Discussão e conclusões	45
9.4 Elementos pós-texto	47
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	48
10.2 Considerações sobre a implementação	50
10.3 Conclusões	51
11. REFERÊNCIAS	53

ANEXOS EXTERNOS

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise do PARECERISTAS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo.

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Quadro 17. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada

na análise do PARECERISTAS, para tratamento de câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E

Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 23. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 24. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 25. Resultado da avaliação de custo-utilidade e da avaliação de custo-efetividade elaboradas pelo PROPONENTE (caso base).

Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões.

Quadro 27. Elementos pós-texto.

Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 31. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do medicamento TALAZOPARIBE ASSOCIADO À ENZALUTAMIDA PARA TRATAMENTO, EM PRIMEIRA LINHA, DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTES À CASTRAÇÃO COM A IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES NOS GENES DO REPARO POR RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA (HRR), visando avaliar a INCORPORAÇÃO DE NOVA TECNOLOGIA EM SAÚDE NO ROL.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2025.2.000305	UAT190	Pfizer Brasil Ltda

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

A verificação da presença de mutações em genes HRR (*Homologous Recombination Repair*) é realizada por meio de testes genéticos. Atualmente, a análise de DNA genômico com painel de sequenciamento de nova geração está incorporada com cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da ANS para câncer de próstata, para os genes BRCA1 e BRCA2, conforme a DUT 110.7, que trata de cânceres hereditários. Painéis que avaliam maior número de genes HRR são de cobertura obrigatória para alguns tipos de câncer de mama e ovário conforme a DUT 110.26, que trata de critérios para mastectomia, salpingo-ooforectomia e gerenciamento de alto risco.

Nos pacientes com câncer de próstata metastático resistentes à castração (mCPRC) incluídos no estudo TALAPRO-2, a confirmação da mutação em genes HRR foi feita por painel de sequenciamento de nova geração incluindo, os genes ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C. Na PICO do PTC enviado na submissão, o PROPONENTE inclui estes mesmos genes.

Na introdução do PTC enviado na submissão, o PROPONENTE menciona a necessidade de inclusão de novo painel de sequenciamento de nova geração com cobertura obrigatória para avaliação dos genes supracitados além de HOXB13, MSH2, MSH6, e PMS2, baseado nas diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

Dessa forma, no PTC enviado na submissão, há inconsistências entre os genes que precisam ser mapeados na análise de DNA genômico com painel de sequenciamento de nova geração para o mCPRC-HRR+.

Em eventual incorporação da associação de talazoparibe e enzalutamida para o tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com mCPRC-HRR+, seria necessária a inclusão de novo painel de sequenciamento de nova geração incluindo, os genes HRR mencionados no ECR TALAPRO-2 (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C), com cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da ANS para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração. O custo do teste oncogenético para a identificação das

mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm foi incluído na análise de impacto orçamentário que acompanha este relatório.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA	
<i>Talazoparibe associado à enzalutamida</i>	
INDICAÇÃO	
<i>Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistentes à castração com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR).</i>	
INTRODUÇÃO	
<p>O câncer de próstata (CP) é a segunda neoplasia mais frequente entre os homens. O CP resistente à castração (CPRC) é uma forma avançada e letal da doença, sendo caracterizado por progredir, independentemente, da manutenção dos níveis séricos de testosterona em níveis de castração (<50 ng/dL). Os genes HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C) atuam como supressores tumorais e são indispensáveis para reparar quebras de DNA por recombinação homóloga. Quando há mutação em algum desses genes, esta reparação é feita de modo errôneo, levando a novas mutações do DNA. O objeto deste parecer técnico científico (PTC) é discutir as evidências clínicas de eficácia e segurança do uso associado de talazoparibe com enzalutamida, com vistas a criação de uma diretriz de utilização específica para tratamento, em primeira linha, de pacientes com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 4]</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>População: Pacientes homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal) e com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR), incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C</p> <p>Intervenção (tecnologia): Talazoparibe associado com enzalutamida.</p>	<p>População: adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR), incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C, e que não fizeram tratamento sistêmico prévio da doença resistente à castração metastática.</p>

<p>Comparador: Abiraterona, enzalutamida ou docetaxel.</p> <p>Desfechos (outcomes):</p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sobrevida global ○ Sobrevida livre de progressão <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Taxa de resposta objetiva ○ Tempo de progressão do antígeno específico da próstata ○ Resposta do antígeno específico da próstata ○ Duração da resposta ○ Qualidade de vida ○ Eventos adversos gerais ou totais ○ Eventos adversos emergentes do tratamento ○ Eventos adversos sérios de graus 3 e 4 ○ Eventos adversos que levaram à redução de dose ○ Eventos adversos que levaram à interrupção de dose ○ Eventos adversos que levaram à interrupção permanente do tratamento <p>Estudos: Ensaio clínico randomizado</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 18]</p>	<p>Intervenção (tecnologia): Talazoparibe associado com enzalutamida.</p> <p>Comparador: Abiraterona, enzalutamida ou docetaxel.</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primário: Sobrevida global (SG); Sobrevida livre de progressão (SLP); Eventos adversos graves.</p> <p>Secundário: Quaisquer eventos adversos (QEA); Taxa de resposta tumoral (TRT), Qualidade de vida (QV).</p> <p>Desenho de Estudos: Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
PROponente	
<p>Dois revisores realizaram buscas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov por ensaios clínicos randomizados (ECR) (publicados até 20 de fevereiro de 2025) para localizar evidências diretas entre o uso associado de talazoparibe com enzalutamida vs. enzalutamida no tratamento de homens adultos com CPRcm e com identificação nas mutações</p>	

nos genes HRR. O risco de viés dos ECRs foi avaliado pela ferramenta Risk of Bias da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) e a qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), sempre por dois revisores independentes, com posterior consenso. Ao final, foram incluídas quatro publicações do ECR pivotal TALAPRO-2 para compor a evidência clínica principal do PTC. Esse ECR comparou a eficácia e segurança do uso associado do talazoparibe e enzalutamida com o uso de placebo e enzalutamida na população elegível definida a priori. Em termos de eficácia, a mediana da SG foi de 45,1 meses (IC95%: 35,4 a NA) no grupo talazoparibe + enzalutamida e de 31,1 meses (IC95%: 27,3 a 35,4) no grupo placebo + enzalutamida, com um hazard ratio (HR) para SG de 0,62 (IC95%: 0,48 a 0,81; $p = 0,0005$) com diferença estatisticamente significativa em favor do talazoparibe + enzalutamida; portanto, redução de 38% (19% a 52%) no risco de óbito com um ganho de 14 meses de SG. A mediana da SLPr foi de 30,7 meses (IC95%: 24,3 a 38,5) no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. 12,3 meses (IC 95%: 11,0 a 16,5) no grupo placebo + enzalutamida, com um HR de 0,47 (IC95%: 0,36 a 0,61; $p < 0,0001$) com diferença estatisticamente significativa em favor do talazoparibe + enzalutamida; portanto, redução de 53% (39% a 64%) do risco de progressão radiográfica da doença, sendo que os pacientes tratados com talazoparibe + enzalutamida têm 18,4 meses a mais no tempo até a progressão da doença vs. enzalutamida em monoterapia. A TRO foi de 69% (50/72; IC95%: 58,0% a 80,0%) no grupo talazoparibe + enzalutamida e de 38% (25/65; IC95%: 27,0% a 51,0%) no grupo placebo + enzalutamida, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$). A taxa de resposta completa foi de 44% (32/72) no grupo talazoparibe + enzalutamida e de 17% (11/65) no grupo enzalutamida em monoterapia. A mediana de tempo para a progressão da doença medida pela concentração sérica de PSA foi 28,4 meses (IC95%: 19,4 a 41,7) no grupo talazoparibe + enzalutamida e 11,1 meses (IC95%: 9,3 a 13,9) no grupo placebo + enzalutamida com um HR de 0,46 (IC95%: 0,35 a 0,61; $p < 0,0001$). As medianas dos tempos até a deterioração definitiva da QV, da piora dos sintomas urinários, da piora dos sintomas da dor e do estado geral da saúde, medidos pelos instrumentos European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 ; EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate Module 25, Brief Pain Inventory–Short Form e (EuroQol) EQ-5D-5L, respectivamente, em termos numéricos, foram maiores no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida, mas como não atingiram as diferenças médias definidas a priori no protocolo do estudo, esses resultados não foram considerados clinicamente significativos. Em termos do perfil de segurança, os EA de graus 3 e 4 foram mais frequentes no grupo talazoparibe + enzalutamida, sendo a anemia e a neutropenia os eventos mais relevantes, mas que foram adequadamente manejáveis do ponto de vista clínico. O ECR TALAPRO-2 apresentou baixo risco de viés e, de forma geral, a qualidade da evidência foi

considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto os desfechos de QV com qualidade moderada.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, páginas 5-6]

PARECERISTAS

As evidências clínicas são oriundas de um ECR (TALAPRO-2)¹⁰⁻⁵⁵ que avaliou a eficácia e a segurança da associação de talazoparibe e enzalutamida *versus* associação de placebo e enzalutamida em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração com mutação HRR (mCRPC-HRR).

- Pelos resultados do ECR TALAPRO-2 observou-se que a associação de talazoparibe e enzalutamida nos pacientes com mCRPC-HRR:
 - **Sobrevida global:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida reduziu em 38% o risco de morte comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 52% a 19% (HR 0,62; IC95% 0,48 a 0,81). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.
 - **Sobrevida livre de progressão:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida reduziu em 53% o risco de progressão comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 64% a 39% (HR 0,47; IC95% 0,36 a 0,61). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.
 - **Qualidade de vida:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida reduziu 1,3 pontos no escore de qualidade de vida com a ferramenta EORTC QLQ-C30 comparado à associação de placebo e enzalutamida, com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 2 pontos a aumento de 4,5 pontos (DM -1,3; IC95% -2,0 a 4,5). A certeza da evidência foi classificada como moderada, devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.
 - **Taxa de resposta tumoral completa:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida aumentou em 163% a taxa de resposta tumoral completa comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com aumento de 45% a 378% (RR 2,63; IC 95% 1,45 a 4,78). A certeza da evidência foi classificada como

baixa, devido à imprecisão dos resultados e às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.

- o **Quaisquer eventos adversos:** A estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida não alterou a proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com efeito nulo a um aumento em 5% (RR 1,00; IC95% 1,00 a 1,05). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.
- o **Eventos adversos graves:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida aumentou em 70% a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com aumento de 43% a 103% (RR 1,70; IC95% 1,43 a 2,03). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O PROPONENTE realizou uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade, com modelo de sobrevida particionada, horizonte temporal de 20 anos, perspectiva da ANS e ciclos mensais, comparando talazoparibe em associação à enzalutamida versus enzalutamida em monoterapia no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e mutações nos genes HRR. A coorte hipotética transitou entre os estados de sobrevida livre de progressão, progressão da doença e morte, com transições estimadas a partir das curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) do ensaio clínico TALAPRO-2, extrapoladas por modelos paramétricos. As medidas de efetividade consideradas foram anos de vida ganhos (AVG) e AVAQ, com aplicação de taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. A combinação talazoparibe + enzalutamida gerou ganhos incrementais de 1,39 AVAQ e 1,61 AVG em relação à enzalutamida em monoterapia. Considerando o custo incremental estimado de R\$ 461.046,15, foram obtidas uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 331.032,57 por AVAQ e uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 286.751,31 por AVG. As análises de sensibilidade determinística e probabilística indicaram robustez dos resultados frente ao caso base.

Embora o PROPONENTE reporte ganhos de efetividade com talazoparibe associado à enzalutamida em comparação à enzalutamida em monoterapia, os custos incrementais elevados resultaram em

razões de custo-efetividade substanciais. As limitações metodológicas apontadas pelos PARECERISTAS, especialmente o uso de utilidades provenientes de análise interna não verificável e a superestimação do custo no braço comparador, fragilizam a robustez das estimativas e limitam a generalização dos resultados.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
A análise efetuada pelo PROPONENTE revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do talazoparibe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 28.433.766,12 (média anual de R\$ 5.686.753,22) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do talazoparibe de 30% a 70% e uma média populacional de 1256 pacientes elegíveis no período de 5 anos. Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ R\$ 37.418.286,12 (média anual de R\$ 7.483.657,22).	A reanálise efetuada pelos PARECERISTAS revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do talazoparibe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 181.529.375,38 (média anual de R\$ 36.305.875,08) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do talazoparibe de 60% a 80% e uma média anual de 124 pacientes elegíveis no período de 5 anos. Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 185.517.029,81 (média anual de R\$ 37.103.405,96).

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>Status da avaliação do talazoparibe para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração com a mutação no gene HRR nas principais agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● National Institute for Health and Care Excellence: Avaliação em andamento, decisão formal prevista para dezembro de 2025 (52) ● Canadian Drug Agency: Não avaliado (53) ● Institute for Quality and Efficiency in Health Care: não recomendado (54) 	<p>Talazoparibe em associação a enzalutamida é recomendado pelo CDA (Canadá) para o tratamento de pacientes adultos com mCRPC que apresentem uma mutação HRR, não tenham sido tratados com um inibidor da via do receptor de andrógeno (ARPI) para estágios anteriores do câncer de próstata e não tenham recebido tratamentos para mCRPC ou um inibidor da poli(ADP-ribose) polimerase (PARPI) para mCRPC.</p> <p>O SMC (Escócia) e o HAS (França) recomendam o talazoparibe em combinação com enzalutamida para o tratamento de pacientes</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Haute Autorité de Santé: Recomendado para pacientes com CPRCm sem indicação clínica de quimioterapia (55) • Scottish Medicines Consortium Recomendado para pacientes com CPRCm sem indicação clínica de quimioterapia, independente da presença de mutação no gene HRR. (56) • Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: Não avaliado (57) <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 54]</p>	<p>adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) nos quais a quimioterapia não é clinicamente indicada.</p> <p>O G-BA (Alemanha) não recomenda o talazoparibe em combinação com enzalutamida para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que apresentem uma mutação HRR.</p> <p>A avaliação do NICE (Inglaterra) está em andamento e a recomendação preliminar foi desfavorável, podendo ou não ser alterada até o fim do processo.</p> <p>Não foi localizada avaliação da Conitec (Brasil) e o site do PBS (Austrália) não pôde ser acessado.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>“O talazoparibe é um inibidor das enzimas PARP que, quando associado à enzalutamida (inibidor da enzima ARP), promove ganhos significantes do ponto de vista estatístico e clínico para os desfechos de SG, SLPr, TRO, DR, resposta ao PsA e QV, aliado a um perfil de EA manejável. Conforme demonstrado no ECR TALAPRO-2, a combinação com enzalutamida reduziu significativamente o risco de progressão da doença e de morte, com mediana de sobrevida duas vezes maior que o tratamento com enzalutamida em monoterapia e com redução de 38% no risco de óbito. Como a presença de mutações nos genes HRR determinam um pior prognóstico dos pacientes com CPRCm, a empresa entende ser indicada a criação de uma DUT específica para tratamento</p>	<p>Há evidências oriundas de um ECR (TALAPRO-2)¹⁰⁻⁵⁵ que comparou a associação de talazoparibe e enzalutamida com associação de placebo e enzalutamida em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração com mutação HRR (mCRPC-HRR). A certeza da evidência variou de moderada a baixa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente reduz a o risco de morte comparado à associação de placebo e enzalutamida (HR 0,62; IC95% 0,48 a 0,81). A certeza da evidência foi classificada como moderada.

<p>dos pacientes com CPRCm e com mutações identificadas nos genes HRR, para direcionar a cobertura obrigatória da combinação de talazoparibe + enzalutamida como proposto neste PTC e nos demais documentos que subsidiam essa solicitação de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 6]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente reduz o risco de progressão da doença comparado à associação de placebo e enzalutamida (HR 0,47; IC95% 0,36 a 0,61). A certeza da evidência foi classificada como moderada. • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida comparado à associação de placebo e enzalutamida (EORTC QLQ-C30: DM -1,3; IC95% -2,0 a 4,5). A certeza da evidência foi classificada como moderada. • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida pode aumentar a proporção de pacientes com resposta tumoral completa, comparado à associação de placebo e enzalutamida (RR 2,63; IC95% 1,45 a 4,78). A certeza da evidência foi classificada como baixa. • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado à associação de placebo e enzalutamida. Mais de 90% dos pacientes apresentaram algum evento adverso em ambos os grupos (RR 1,00; IC95% 1,00 a 1,05). A certeza da
---	---

	<p>evidência foi classificada como moderada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente aumenta a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado à associação de placebo e enzalutamida (RR 1,70; IC95% 1,43 a 2,03). A certeza da evidência foi classificada como moderada. <p>O PROPONENTE apresentou uma avaliação de custo-utilidade, com modelo de sobrevida particionada, horizonte de 20 anos e perspectiva da ANS, comparando talazoparibe + enzalutamida versus enzalutamida em monoterapia em pacientes com CPRCm e mutações nos genes HRR. Foram estimados ganhos incrementais de 1,39 AVAQ e 1,61 AVG, com custo incremental de R\$ 461.046,15, resultando em RCUI de R\$ 331.032,57 por AVAQ e RCEI de R\$ 286.751,31 por AVG. Apesar dos ganhos de efetividade reportados, os custos incrementais elevados e as limitações metodológicas apontadas pelos PARECERISTAS, especialmente o uso de utilidades provenientes de análise interna não verificável e a superestimação do custo no braço comparador, reduzem a robustez das estimativas e limitam a generalização das conclusões.</p> <p>A reanálise efetuada pelos PARECERISTAS revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do talazoparibe na perspectiva da saúde suplementar foi R\$ 181.529.375,38 (média</p>
--	---

	<p>anual de R\$ 36.305.875,08) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do talazoparibe de 60% a 80% e uma média anual de 124 pacientes elegíveis no período de 5 anos. Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 185.517.029,81 (média anual de R\$ 37.103.405,96).</p>
--	--

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR	
<p>47ª Reunião Técnica, realizada em 27 e 28/01/2026. Gravação disponível no YouTube:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1 – Gravação; • Dia 2 - Gravação. 	
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS	
<p>2ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada, realizada em 06/02/2026. Recomendação preliminar desfavorável. Gravação disponível no YouTube: Gravação.</p>	
CONSULTA PÚBLICA	
<p>Consulta Pública nº 167, no período de 10/02 a 01/03/2026.</p>	
AUDIÊNCIA PÚBLICA	
<p>-----</p>	
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL	
<p>-----</p>	
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS	
<p>-----</p>	

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

Por que este relatório foi feito?

Este relatório foi feito para avaliar um novo medicamento, usado para tratar pacientes adultos com câncer de próstata.

O que é o câncer de próstata metastático resistente à castração e como é tratado?

- Câncer de próstata metastático resistente à castração é um câncer de próstata que continua crescendo mesmo quando os níveis do hormônio testosterona estão muito baixos. Além disso, já se espalhou para outras partes do corpo, como ossos ou linfonodos, por isso é chamado de “metastático”.
- Algumas células do tumor aprendem a sobreviver e crescer mesmo sem testosterona, tornando-se “resistentes” à chamada castração química (com medicamentos) ou cirúrgica.
- As chamadas mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga são alterações que afetam a forma como a célula mantém seu DNA saudável e são o alvo do tratamento com medicamentos como o talazoparibe.
- O objetivo do tratamento é controlar a doença, aliviar sintomas e aumentar o tempo e a qualidade de vida da pessoa.
- O tratamento é feito com medicamentos que continuam bloqueando a ação dos hormônios, terapias com comprimidos, quimioterapia, radioterapia, medicamentos para dor ou controle local.

Como este relatório foi feito?

O relatório analisou as melhores evidências científicas disponíveis e avaliou os custos dos medicamentos usados no tratamento, além do impacto financeiro para os planos de saúde, caso ele seja disponibilizado.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Os dados sobre a eficácia vêm de um estudo clínico que comparou um grupo de pacientes que usou o medicamento que está sendo avaliado (talazoparibe) com um grupo que usou placebo. Devido ao jeito que o ensaio clínico foi feito, os resultados são menos confiáveis. Houve muitos pacientes que não puderam ser acompanhados até o final do estudo (desistiram ou não retornaram o contato dos pesquisadores), o que pode alterar os resultados do estudo. Para a avaliação do tempo até a progressão da doença e tempo até a morte, foi identificado benefício com o uso do medicamento e

é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo do encontrado no estudo. Para os efeitos colaterais e qualidade de vida, pode ser que o tratamento tenha pouco ou nenhum efeito, por outro lado, o tratamento provavelmente aumenta os efeitos colaterais graves. Já para a taxa de resposta, pode ser que o tratamento aumente a quantidade de pacientes que respondem ao tratamento, mas as questões identificadas na forma como o ensaio clínico foi feito prejudicam a interpretação e o resultado do estudo é uma faixa muito ampla de valores (margem de erro grande), o que diminui a certeza sobre o resultado real.

Pela análise da questão financeira, para ganhar um ano de vida com qualidade, o custo adicional seria, em média, cerca de R\$ 331 mil por paciente. Contudo, os métodos utilizados pelo proponente para chegar a esses resultados apresentam incertezas relevantes, o que reduz a confiança nos valores apresentados.

A análise do investimento necessário, caso o talazoparibe associado à enzalutamida seja incorporado na saúde suplementar, o gasto adicional estimado é de aproximadamente R\$181 milhões ao longo de cinco anos, o que corresponde a uma média anual de R\$ 36 milhões, considerando uma população média de 124 pacientes por ano. Quando são incluídos os custos do teste genético necessário para identificar a mutação nos pacientes, o gasto adicional estimado é de aproximadamente R\$ 185 milhões ao longo de cinco anos, equivalente a uma média anual de R\$ 37 milhões.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de próstata (CP) é uma neoplasia que acomete, majoritariamente, as células epiteliais dos ácinos e/ou ductos do tecido glandular periférico da próstata, sendo conhecido como adenocarcinoma, representando 90% dos casos. Além disso, pode se apresentar, de forma mais rara, como os subtipos sarcoma e linfoma (1). Normalmente, em quase 70% dos casos, o CP se desenvolve na zona periférica da próstata e se apresenta como lesões multifocais (2).

De acordo com os dados mais atualizados da GLOBOCAN (13), mundialmente, o CP é o segundo tipo de câncer mais frequente em homens, representando 14,5% do número de casos em 2022. No Brasil, segundo as estimativas do INCA, o número estimado de casos novos de CP, para o triênio de 2023 a 2025, é de 71.730, correspondendo a um risco estimado de 67,86 casos novos a cada 100 mil homens (14). Entre os homens, é o câncer mais incidente no país (14).

Em relação à mortalidade, em todo o mundo, o CP é o quinto tipo de câncer que mais causa óbitos, totalizando 375.304, com uma taxa global de mortalidade padronizada pela idade de 7,7 por 100.000 pessoas (17). No Brasil, a taxa bruta de mortalidade para 2022 foi estimada em 15,76 por

100.000 homens, bem acima da taxa mundial, sendo que o total de óbitos registrados na população masculina nesse mesmo ano foi de 16.429 (18).

A etiologia do CP é, em grande parte, desconhecida. No entanto, destacam-se os seguintes fatores de risco: idade avançada, histórico familiar, alterações genéticas e epigenéticas em genes associados a neoplasias, etnia (mais frequente em negros), níveis androgênicos aumentados, obesidade, tabagismo, dietas ricas em cálcio e laticínios e pobres em alfa-tocoferol e selênio (3). Além desses fatores, algumas ocupações laborais podem, também, estar relacionadas a um maior risco para o desenvolvimento do CP, tais como: radiologista, bombeiros e operários de usinas de eletrônicos e eletrodos, uma vez que essas pessoas se encontram mais frequentemente expostas ao contato com agentes carcinogênicos (arsênio, cádmio, radiação ionizante e elementos radioativos) (4).

Os estágios iniciais, geralmente, são assintomáticos e, para os casos mais avançados, os pacientes podem apresentar diversos sintomas, tais como dificuldade em urinar, presença de sangue na urina ou no sêmen, disfunção erétil, fraqueza nas pernas ou nos pés, dor nos quadris, coluna vertebral ou em outras áreas ósseas, naqueles casos em que a doença progrediu para os ossos (7). Quando comparado à doença em estágio não metastático, os pacientes que progridem para CP metastático tendem a reportar maior impacto dos sintomas, incluindo fadiga, dor, aumento da frequência urinária e redução do bem-estar funcional (5).

Apesar de, normalmente, o CP ter um bom prognóstico, principalmente, se diagnosticado e tratado precocemente, é estimado que 10% a 20% dos pacientes progridem para a doença resistente à castração em cinco anos (6, 7). O CP resistente à castração (CPRC) é uma forma avançada da doença, sendo caracterizado por progredir, independentemente, da manutenção dos níveis séricos de testosterona em níveis de castração (<50 ng/dL) (6, 7). A maioria dos pacientes desenvolve CPRC metastático (CPRCm) após a progressão de estágios anteriores da doença, sendo estimado que 65% a 72,6% dos pacientes progridem a partir da doença metastática sensível à castração (CPSC) e 26,2% a 35% progridem a partir do estágio não metastático do CPRC (8, 9). Para os pacientes com CPSC metastático, o tempo mediano para a progressão para o CPRCm é de 1,3 ano (IC95%: 1,2 a 1,5) (10). Em contraste, estima-se que apenas 33% dos pacientes com CPRC não metastático desenvolverão a forma metastática da doença em dois anos após o diagnóstico (11). Em relação às taxas de sobrevivência, segundo o Atlas de Mortalidade por Câncer (SIM), em 2022, ocorreram 16.429 óbitos no Brasil em decorrência do CP com uma taxa de óbito por 100 mil homens de 138,63 para homens na faixa etária de 70 a 79 anos de idade e de 407,99 para homens acima de 80 anos de idade (12).

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10-11]

5.2. Tratamento recomendado

Atualmente, para o tratamento em primeira linha do CPRCm, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) disponibiliza os medicamentos acetato de abiraterona e enzalutamida (medicamentos da classe dos agentes direcionados ao eixo do receptor de andrógeno - ARPi), ambos para pacientes com CPRCm assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica. Apesar de não estar incluído no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS por ser de administração injetável intra-hospitalar, o docetaxel (quimioterapia injetável) tem cobertura obrigatória para o tratamento desses pacientes.

O tratamento do CP deve ser determinado de acordo com o estadiamento da doença, bem como a histopatologia do tumor, prognóstico e características do paciente. O objetivo do tratamento da doença avançada é, além de prolongar a vida do paciente, prevenir e postergar os sintomas relacionados à progressão da doença, visando melhorar a qualidade de vida (QV) dos pacientes e reduzir a morbimortalidade (23). Cerca de 10% a 20% dos pacientes com CP progridem após a castração para a doença resistente à castração em cinco anos (6, 7). Nesses casos, de acordo com a DDT do Ministério da Saúde, o uso de quimioterapia está indicado quando os pacientes se tornam sintomáticos, sendo que a hormonioterapia iniciada anteriormente não deverá ser interrompida (23).

Nos últimos anos, foram desenvolvidos novos agentes antiandrogênicos, os chamados agentes direcionados ao eixo do receptor de andrógeno (androgen receptor-axis targeted [ARPi]), que incluem abiraterona, enzalutamida, apalutamida e darolutamida, atuando como antagonistas não esteroidais do receptor de andrógeno (23). O uso desses medicamentos em monoterapia em pacientes com CPRCm, sem a identificação de mutações nos genes HRR, está indicado pelas últimas diretrizes da European Society for Medical Oncology (ESMO) (7), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (7), além de ser recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) (no caso da abiraterona) (23,25) e no rol de procedimentos e eventos da ANS (no caso de abiraterona e enzalutamida) (24).

Apesar dos recentes avanços de novos agentes, o CPRCm continua sendo o estágio mais letal da doença, com taxas de sobrevivência muito ruins (26), gerando a necessidade de novas estratégias terapêuticas. Neste cenário, uma nova classe de medicamentos foi desenvolvida, ou seja, os inibidores da enzima poli (ADP-ribose) polimerase de PARP (PARPi) (27). As enzimas PARP estão envolvidas nas vias de sinalização de resposta a danos no DNA celular, tais como reparo de DNA, transcrição gênica, regulação do ciclo celular e morte celular. Sua inibição, portanto, exerce um efeito citotóxico nas células cancerígenas por meio da inibição da atividade catalítica de PARP e captura de PARP, já que a proteína PARP ligada a uma PARPi não se dissocia facilmente de uma lesão de DNA, impedindo, assim, a reparação, a replicação e a transcrição do DNA e, finalmente, levando à apoptose e/ou morte celular

(28, 29). No Brasil, até o presente momento, apenas dois medicamentos dessa classe estão registrados com indicação para o tratamento do CPRCm, ou seja, olaparibe (30) e o talazoparibe (29).

O uso de medicamentos da classe dos inibidores da PARP é indicado no tratamento do CPRCm seja de forma isolada - diretrizes da ESMO e SBOC (olaparibe) (7) e NCCN (olaparibe e talazoparibe) (6) - ou em combinação com um medicamento da classe dos ARPi - diretrizes do NCCN (olaparibe e talazoparibe) (6).

As diretrizes do NCCN (6) recomendam o uso de talazoparibe em combinação com a enzalutamida para pacientes com CPRCm com a identificação de mutações nos genes HRR, em três situações: (i) sem exposição prévia ao docetaxel ou hormonioterapia; (ii) progressão após uso de docetaxel/ sem exposição prévia à hormonioterapia e (iii) progressão após exposição prévia a hormonioterapia/ sem exposição prévia ao docetaxel. As demais diretrizes (isto é, DDT do MS, SBOC e ESMO) (7, 23, 31) não fizeram atualizações após o registro regulatório do talazoparibe para a indicação no tratamento do CPRCm.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, páginas 12-14]

6. TECNOLOGIA

6.1. Fluxograma da linha de cuidado

Paciente com câncer de próstata metastático resistente à castração sem a identificação da mutação no gene do reparo por recombinação homóloga (HRR) – cenário atual na ANS

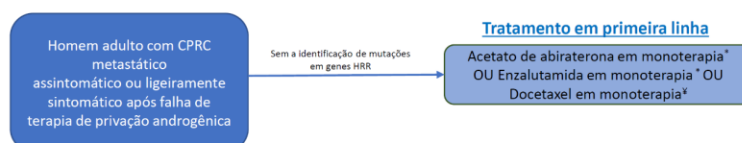


Figura 1. Fluxograma de tratamento medicamentoso do câncer de próstata metastático resistente à castração sem a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR) – cenário atual na ANS. * Medicamentos da classe dos inibidores de sinalização do receptor de andrógeno (ARPI) de cobertura obrigatória. * Quimioterapia com cobertura obrigatória pelos planos de saúde, mas que não faz parte do rol de procedimentos da ANS por ser um quimioterápico injetável. CPRC: câncer de próstata resistente à castração; HRR: gene do reparo por recombinação homóloga.

Paciente com câncer de próstata metastático resistente à castração sem e com a identificação da mutação no gene do reparo por recombinação homóloga (HRR) – cenário futuro na ANS



Figura 2. Fluxograma de tratamento medicamentoso do câncer de próstata metastático resistente à castração com e sem a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR) – cenário atual na ANS. * Medicamentos da classe dos inibidores de sinalização do receptor de andrógeno (ARPI) de cobertura obrigatória; * Teste da mutação precisa ser incorporado na ANS para os pacientes com câncer de próstata resistentes à castração, conforme explicado em todos os documentos que acompanham este fluxograma; * Medicamento da classe dos inibidores da enzima poli (ADP-ribose) polimerase (PARPi); * Quimioterapia com cobertura obrigatória pelos planos de saúde, mas que não faz parte do rol de procedimentos da ANS por ser um quimioterápico injetável. CPRC: câncer de próstata resistente à castração; HRR: gene do reparo por recombinação homóloga.

[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde]

6.2. Descrição

Talazoparibe é um potente inibidor das enzimas PARP, PARP1 e PARP2. As enzimas PARP estão envolvidas nas vias de sinalização de resposta a danos no DNA celular, tais como reparo de DNA, transcrição gênica, regulação do ciclo celular e morte celular. Os PARPi exercem efeitos citotóxicos nas células cancerígenas por dois mecanismos: inibição da atividade catalítica de PARP e captura de PARP, já que a proteína PARP ligada a uma PARPi não se dissocia facilmente de uma lesão de DNA, impedindo, assim, a reparação, a replicação e a transcrição do DNA e, finalmente, levando à apoptose e/ou morte celular. O tratamento de linhagens celulares cancerígenas portadoras de defeitos em genes de reparo de DNA com talazoparibe como agente único leva ao aumento de γ H2AX, que é um marcador da quebra da cadeia dupla de DNA, resultando em diminuição da proliferação celular e aumento da apoptose. A potente citotoxicidade observada com talazoparibe em múltiplas linhagens celulares tumorais contendo mutações nas vias de resposta a danos no DNA pode ser atribuída à sua inibição da atividade catalítica de PARP e à captura robusta de PARP (29).

A combinação de um PARPi e um ARPi foi identificada como uma interação baseada em mecanismo que expande o estado funcional de sensibilidade para uma inibição mais ampla dos mecanismos de reparo de DNA de recombinação homóloga. A inibição da sinalização dos receptores de andrógeno suprime a expressão de genes HRR, incluindo BRCA1, resultando em sensibilidade à inibição de PARP. A atividade de PARPi demonstrou ser necessária para a função máxima dos ARPi e, portanto, a inibição de PARP pode reduzir a sinalização de tais receptores e aumentar a sensibilidade aos ARPi. A resistência clínica ao bloqueio dos receptores de andrógeno pode estar associada à co-deleção de RB1 e BRCA2 que, por sua vez, está associada à sensibilidade à inibição de PARP (29).

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, páginas 17-18]

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Tosilato de talazoparibe
3	Nome comercial	Talzenna®
4	Fabricante	Excella GMBH & Co.KG Feucht – Alemanha

5	Detentor do registro	Pfizer Brasil Ltda
6	Apresentação	Talzenna® 0,1 mg em frascos contendo 30 cápsulas duras. Talzenna® 0,25 mg em frascos contendo 30 cápsulas duras. Talzenna® 1 mg em frascos contendo 30 cápsulas duras. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
7	Indicação aprovada na Anvisa	Talazoparibe é indicado em combinação com enzalutamida para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCPRC) (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	Indicação apresentada pelo proponente no doc FORMROL - Protocolo 2025.2.000305, página 1: Tratamento, em primeira linha, de pacientes homens adultos com câncer de próstata metastático resistentes à castração com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR).
9	Posologia e forma de administração	A dose recomendada de talazoparibe é de 0,5 mg administrado por via oral uma vez ao dia em combinação com enzalutamida 160 mg por via oral uma vez ao dia. Os pacientes que recebem talazoparibe e enzalutamida também devem receber um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) concomitantemente ou devem ter feito orquiectomia bilateral. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
10	Patente / registro na ANVISA	1.2110.0482
11	Requisitos obrigatórios	-
12	Contraindicações	É contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ao talazoparibe ou a qualquer componente da fórmula.

		(Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
13	Precauções	<p>As seguintes precauções devem ser observadas:</p> <p>Mielossupressão</p> <p>Foi relatada mielossupressão, que consiste em anemia, leucopenia/neutropenia e/ou trombocitopenia, em pacientes tratados com talazoparibe. Não inicie talazoparibe até que os pacientes tenham se recuperado da toxicidade hematológica causada pela terapia anterior (\leq Grau 1).</p> <p>Devem ser tomadas precauções para monitorar rotineiramente os parâmetros hematológicos e os sinais e sintomas associados à anemia, leucopenia/neutropenia e/ou trombocitopenia em pacientes que recebem talazoparibe. Na ocorrência de tais eventos, modificações de dose (redução ou interrupção) são recomendadas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Tratamento de suporte com ou sem transfusões de sangue e/ou plaquetas e/ou administração de fatores estimulantes de colônias podem ser usados conforme apropriado.</p> <p>Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda</p> <p>Foi relatada síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) em pacientes que receberam inibidores da polimerase poli (adenosina difosfato [ADP] ribose) (PARP). No geral, foi relatada SMD/LMA em < 1% dos pacientes com tumores sólidos tratados com talazoparibe em estudos clínicos. Os potenciais fatores que contribuem para o desenvolvimento de SMD/LMA incluem quimioterapia anterior contendo platina, outros agentes prejudiciais ao DNA ou radioterapia. Deve ser realizado um hemograma completo na avaliação inicial e monitorado mensalmente quanto a sinais de toxicidade hematológica durante o tratamento. Se SMD/LMA forem confirmadas, o talazoparibe deverá ser descontinuado.</p> <p>Toxicidade embriofetal</p> <p>Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal, e talazoparibe foi clastogênico em ensaios in vitro e in vivo. O talazoparibe não deve ser administrado a pacientes grávidas ou que</p>

		<p>pretendam engravidar durante o tratamento. Mulheres em idade reprodutiva devem ser orientadas a evitar a gravidez durante o uso de Talzenna®. Talzenna® pode prejudicar o feto quando administrado a uma mulher grávida. Oriente pacientes grávidas sobre o risco potencial para o feto.</p> <p>Um método altamente efetivo de contracepção é necessário para pacientes do sexo feminino durante o tratamento com Talzenna® e por, pelo menos, sete meses após o término da terapia. Oriente pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo e parceiras grávidas a usar contracepção efetiva (mesmo após vasectomia) durante o tratamento com Talzenna® por pelo menos 4 meses após a dose final.</p> <p>Doença cardiovascular recente</p> <p>O estudo TALAPRO-2 excluiu pacientes com infarto do miocárdio recente ou isquemia cardíaca sintomática (nos últimos 6 meses), insuficiência cardíaca congestiva Classe III ou IV da New York Heart Association (NYHA), história de arritmias ventriculares clinicamente significativas (nos últimos 12 meses), História de bloqueio cardíaco Mobitz II de segundo ou terceiro grau, a menos que um marcapasso permanente estivesse colocado, hipotensão, bradicardia ou hipertensão não controlada. Isto deve ser levado em consideração se talazoparibe em combinação com enzalutamida for prescrito nestes pacientes.</p> <p>Fertilidade, gravidez e lactação</p> <p>Mulheres em idade fértil/contracepção em homens e mulheres</p> <p>Mulheres em idade fértil não devem engravidar enquanto recebem Talzenna® e não devem estar grávidas no início do tratamento. Um teste de gravidez deve ser realizado em todas as mulheres em idade fértil antes do tratamento.</p> <p>Um método altamente efetivo de contracepção é necessário para pacientes do sexo feminino durante o tratamento com Talzenna® e por, pelo menos, sete meses após o término da terapia. Oriente pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com</p>
--	--	--

		<p>potencial reprodutivo e parceiras grávidas a usar preservativo (mesmo após vasectomia) durante o tratamento com Talzenna® por pelo menos 4 meses após a dose final.</p> <p>Gravidez</p> <p>Não há dados sobre o uso da Talzenna® em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal. Talzenna® pode prejudicar o feto quando administrado a uma mulher grávida. Talzenna® não é recomendado durante a gravidez ou para mulheres em idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos.</p> <p>Talzenna® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez.</p> <p>Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.</p> <p>Amamentação</p> <p>Não se sabe se Talzenna® é excretado no leite humano. Não pode ser excluído um risco para recém-nascidos/lactentes e, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Talzenna® e por pelo menos 1 mês após a dose final.</p> <p>Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.</p> <p>O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.</p> <p>Fertilidade</p> <p>Não há informações sobre a fertilidade em pacientes. Com base em achados não clínicos em testículos e ovários, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com Talzenna®.</p> <p>Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas</p> <p>Não foram conduzidos estudos sobre o efeito do talazoparibe na habilidade para dirigir e operar máquinas.</p> <p>Entretanto, os pacientes que apresentarem fadiga/astenia ou tontura com o uso de Talzenna® deverão ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.</p> <p>(Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)</p>
--	--	--

14	Eventos adversos	As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) em pacientes tratados com talazoparibe nesses estudos clínicos foram anemia (58,3%), fadiga (53,9%), náusea (35,5%), neutropenia (31,7%), trombocitopenia (26,5%) e diminuição do apetite (21,8%). As reações adversas de Grau ≥ 3 mais comuns ($\geq 10\%$) de talazoparibe foram anemia (39,3%) e neutropenia (15,4%) (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
----	-------------------------	---

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

() Revisão sistemática.

(X) Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há.

7.1. Pergunta estruturada

O talazoparibe associado com enzalutamida é eficaz e seguro no tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com CPRcm e com a identificação de mutações nos genes HRR quando comparado aos tratamentos com abiraterona, enzalutamida ou docetaxel em monoterapia?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas).

Componente	Proponente	Pareceristas
População	Pacientes homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal) e com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR), incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C	Adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR), incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C, e que não fizeram tratamento sistêmico prévio da doença resistente à castração metastática.
Intervenção (tecnologia)	Talazoparibe associado com enzalutamida	Talazoparibe associado com enzalutamida
Comparador	Abiraterona, enzalutamida ou docetaxel	Abiraterona, enzalutamida ou docetaxel
Desfechos (outcomes)	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sobrevida global ◦ Sobrevida livre de progressão <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Taxa de resposta objetiva ◦ Tempo de progressão do antígeno específico da próstata ◦ Resposta do antígeno específico da próstata ◦ Duração da resposta ◦ Qualidade de vida ◦ Eventos adversos gerais ou totais ◦ Eventos adversos emergentes do tratamento ◦ Eventos adversos sérios de graus 3 e 4 ◦ Eventos adversos que levaram à redução de dose ◦ Eventos adversos que levaram à interrupção de dose 	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sobrevida global (SG) ◦ Sobrevida livre de progressão (SLP) ◦ Eventos adversos graves. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Quaisquer eventos adversos ◦ Taxa de resposta tumoral ◦ Qualidade de vida (QV).

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Eventos adversos que levaram à interrupção permanente do tratamento 	
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO	
<ul style="list-style-type: none"> • Na população, os PARECERISTAS incluíram a indicação de que os pacientes não fizeram tratamento sistêmico prévio da doença metastática, visto tratar-se de proposta de incorporação para o tratamento em primeira linha. • Para os desfechos primários, os PARECERISTAS incluíram o desfecho de segurança de eventos adversos graves, dada sua relevância clínica. Para os desfechos secundários de eficácia, foi considerada a taxa de resposta tumoral em detrimento da taxa de resposta objetiva, devido à relevância clínica. Para o desfecho secundário de segurança, foi incluído apenas o desfecho de quaisquer eventos adversos, dada sua relevância clínica. • Em relação ao tipo de estudo, os PARECERISTAS consideraram ensaios clínicos randomizados, e, apenas na ausência destes, serão considerados ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único. 	

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas).

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão (PICOS)	<p>População: Pacientes homens adultos com CPRCm, ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal e com a identificação de mutações nos genes HRR, sendo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C (foram incluídos apenas pacientes que não tenham recebido terapia sistêmica prévia de prolongamento da vida para doença resistente à castração. No entanto, foram permitidos pacientes que receberam terapias anteriores no cenário sensível à castração).</p> <p>Intervenção: A intervenção estudada foi o talazoparibe 0,5mg/dia, em associação à enzalutamida 160mg/dia, como primeira linha de tratamento após a falha à terapia de privação hormonal na ANS.</p> <p>Comparadores: abiraterona, enzalutamida ou docetaxel.</p> <p>(Os medicamentos registrados pela ANVISA para a mesma indicação — olaparibe, apalutamida, darolutamida e cabazitaxel não estão incluídos no rol de procedimentos e eventos da ANS. Por este motivo, esses medicamentos não foram inseridos na pergunta PICOS; porém, foram considerados para sensibilizar a busca por evidências).</p>	<p>População: adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR), incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C, e que não fizeram tratamento sistêmico prévio da doença resistente à castração metastática.</p> <p>Intervenção: Talazoparibe associado com enzalutamida</p> <p>Comparador: abiraterona, enzalutamida ou docetaxel</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primários: sobrevida global; sobrevida livre de progressão; eventos adversos graves.</p> <p>Secundários: quaisquer eventos adversos; taxa de resposta tumoral; qualidade de vida.</p> <p>Desenho de Estudos: Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>

	<p>Desfechos:</p> <p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sobrevida global ◦ Sobrevida livre de progressão <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Taxa de resposta objetiva ◦ Tempo de progressão do antígeno específico da próstata ◦ Resposta do antígeno específico da próstata ◦ Duração da resposta ◦ Qualidade de vida ◦ Eventos adversos gerais ou totais ◦ Eventos adversos emergentes do tratamento ◦ Eventos adversos sérios de graus 3 e 4 ◦ Eventos adversos que levaram à redução de dose ◦ Eventos adversos que levaram à interrupção de dose ◦ Eventos adversos que levaram à interrupção permanente do tratamento <p>Estudos: Os delineamentos dos estudos elegíveis foram ECR. Foram considerados estudos publicados em formato de texto completo, sem restrições quanto ao idioma ou à data de publicação.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, páginas 20-24]</p>	
Exclusão (PICOS)	Foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, foram usados para localização dos estudos completos. Além disso, se possível, poderiam ser utilizados nas análises de	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).

	<p>sensibilidade. De forma adicional, também foram excluídos estudos do tipo análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, diretrizes clínicas, estudos incompletos ou parciais - brief report, análise post-hoc ou secundárias de ECR, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos em animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 23-24]</p>	
Outros critérios	-	Não foram aplicados outros critérios.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<ul style="list-style-type: none"> • Na população, os PARECERISTAS incluíram a indicação de que os pacientes não fizeram tratamento sistêmico prévio da doença metastática, visto tratar-se de proposta de incorporação para o tratamento em primeira linha. • Para os desfechos primários, os PARECERISTAS incluíram o desfecho de segurança de eventos adversos graves, dada sua relevância clínica. Para os desfechos secundários de eficácia, foi considerada a taxa de resposta tumoral em detrimento da taxa de resposta objetiva, devido à relevância clínica. Para o desfecho secundário de segurança, foi incluído apenas o desfecho de quaisquer eventos adversos, dada sua relevância clínica. • Em relação ao tipo de estudo, os PARECERISTAS consideraram ensaios clínicos randomizados, e, apenas na ausência destes, serão considerados ensaios clínicos não

randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único

- Os PARECERISTAS optaram por não excluir estudos conforme a forma de publicação (artigo completo ou resumo), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹ e a de revisões sistemáticas², assim como as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵.

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	4.694 resultados [20/02/2025]
	("Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR (Prostate Cancer)) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR (Metastase) OR (Metastases) OR (Metastasis) OR (metastatic) OR (Advanced) OR (advanced-stage) OR (advanced stage)) AND ("talazoparib" [Supplementary Concept] OR (talazoparib) OR (BMN 673) OR (BMN-673) OR (BMN673) OR (Talzenna) OR "Abiraterone Acetate"[Mesh] OR (abiraterone) OR (17-(3-pyridyl)-5,16-androstadien-3beta-acetate) OR (CB 7630) OR (CB-7630) OR (CB7630) OR (Zytiga) "enzalutamide" [Supplementary Concept] OR (enzalutamide) OR (MDV 3100) OR (MDV-3100) OR (MDV3100) OR (Xtandi) OR (enzalutamide D3) OR (HC-1119) OR (HC 1119) OR "Docetaxel"[Mesh] OR (Docetaxel Hydrate) OR (Docetaxel Trihydrate) OR (Docetaxol) OR (NSC 628503) OR (RP 56976) OR (RP-56976) OR (RP56976) OR (Taxotere) OR (Taxoltere Metro) OR (Docetaxel Anhydrous) OR (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyltaxol) OR (N Debenzoyl N tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol) OR "olaparib" [Supplementary Concept] OR (AZD 2281) OR (AZD-	

	<p>2281) OR (AZD2281) OR (AZD221) OR (Lynparza) OR "apalutamide" [Supplementary Concept] OR (ARN-509) OR (Erleada) OR "apalutamide" [Supplementary Concept] OR (ARN-509) OR (Erleada) OR "darolutamide" [Supplementary Concept] OR (ORM-16555) OR (ODM-201) OR (ORM-16497) OR (Nubeqa) OR "cabazitaxel" [Supplementary Concept] OR (kabazitaxel) OR (Jevtana)) AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))</p>	
	<p>Pareceristas</p> <p>#1 "talazoparib" [Supplementary Concept] or "BMN 673" OR "BMN-673" or "BMN673" or "Talzenna" OR "talazoparib"</p> <p>#2 "Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR (Cancer of Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Cancer, Prostate) OR (Cancer, Prostatic) OR (Cancers, Prostate) OR (Cancers, Prostatic) OR (Neoplasm, Prostate) OR (Neoplasm, Prostatic) OR (Neoplasms, Prostate) OR (Neoplasms, Prostatic) OR (Prostate Cancer) OR (Prostate Cancers) OR (Prostate Neoplasm) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostatic Neoplasms)</p> <p>#3 "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] OR (Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant) OR (Castration-Resistant Prostatic Neoplasm) OR (Neoplasm, Castration-Resistant Prostatic) OR (Neoplasms, Castration-Resistant Prostatic) OR</p>	<p>130 resultados [27/11/2025]</p>

	(Prostatic Neoplasm, Castration-Resistant) OR	
	(Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant) OR	
	(Prostatic Neoplasms, Castration Resistant) OR	
	(Androgen-Independent Prostatic Neoplasms) OR	
	(Androgen Independent Prostatic Neoplasms) OR	
	(Androgen-Insensitive Prostatic Neoplasms) OR	
	(Androgen Insensitive Prostatic Neoplasms) OR	
	(Androgen-Resistant Prostatic Neoplasms) OR	
	(Androgen Resistant Prostatic Neoplasms) OR	
	(Castration-Resistant Prostatic Neoplasms) OR	
	(Castration Resistant Prostatic Neoplasms) OR	
	(Hormone Refractory Prostatic Neoplasms) OR	
	(Prostatic Neoplasms, Androgen-Independent) OR	
	(Androgen-Independent Prostatic Neoplasm) OR	
	(Neoplasm, Androgen-Independent Prostatic) OR	
	(Neoplasms, Androgen-Independent Prostatic) OR	
	(Prostatic Neoplasm, Androgen-Independent) OR	
	(Prostatic Neoplasms, Androgen Independent) OR	
	(Prostatic Neoplasms, Androgen-Insensitive) OR	
	(Androgen-Insensitive Prostatic Neoplasm) OR	
	(Neoplasm, Androgen-Insensitive Prostatic) OR	
	(Neoplasms, Androgen-Insensitive Prostatic) OR	
	(Prostatic Neoplasm, Androgen-Insensitive) OR	
	(Prostatic Neoplasms, Androgen Insensitive) OR	
	(Prostatic Neoplasms, Androgen-Resistant) OR	
	(Androgen-Resistant Prostatic Neoplasm) OR	
	(Neoplasm, Androgen-Resistant Prostatic) OR	
	(Neoplasms, Androgen-Resistant Prostatic) OR	
	(Prostatic Neoplasm, Androgen-Resistant) OR	
	(Prostatic Neoplasms, Androgen Resistant) OR	
	(Prostatic Neoplasms, Hormone Refractory) OR	
	(Prostatic Cancer, Castration-Resistant) OR (Cancer, Castration-Resistant Prostatic) OR (Cancers, Castration-Resistant Prostatic) OR (Castration-	

	<p>Resistant Prostatic Cancers) OR (Prostatic Cancer, Castration Resistant) OR (Prostatic Cancers, Castration-Resistant) OR (Androgen-Insensitive Prostatic Cancer) OR (Androgen Insensitive Prostatic Cancer) OR (Androgen-Resistant Prostatic Cancer) OR (Androgen Resistant Prostatic Cancer) OR (Castration-Resistant Prostatic Cancer) OR (Castration Resistant Prostatic Cancer) OR (Hormone Refractory Prostatic Cancer) OR (Androgen-Independent Prostatic Cancer) OR (Androgen Independent Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancer, Androgen-Insensitive) OR (Androgen-Insensitive Prostatic Cancers) OR (Cancer, Androgen-Insensitive Prostatic) OR (Cancers, Androgen-Insensitive Prostatic) OR (Prostatic Cancer, Androgen Insensitive) OR (Prostatic Cancers, Androgen-Insensitive) OR (Prostatic Cancer, Androgen-Resistant) OR (Androgen-Resistant Prostatic Cancers) OR (Cancer, Androgen-Resistant Prostatic) OR (Cancers, Androgen-Resistant Prostatic) OR (Prostatic Cancer, Androgen Resistant) OR (Prostatic Cancers, Androgen-Resistant) OR (Prostatic Cancer, Hormone Refractory) OR (Prostatic Cancer, Androgen-Independent) OR (Androgen-Independent Prostatic Cancers) OR (Cancer, Androgen-Independent Prostatic) OR (Cancers, Androgen-Independent Prostatic) OR (Prostatic Cancer, Androgen Independent) OR (Prostatic Cancers, Androgen-Independent)</p> <p>#4 #2 OR #3</p> <p>#5 #1 AND #4</p>	
EMBASE	Proponente	2.575 resultados

	<p>((('ca prostate'/exp OR 'cancer in the prostate'/exp OR 'prostatic cancer'/exp) AND ('cancer, advanced'/exp OR 'advanced cancer'/exp OR 'advanced' OR 'metastases from prostate'/exp OR 'metastases of prostate'/exp OR 'metastasis from prostate'/exp OR 'metastasis of prostate'/exp OR 'metastatic prostate'/exp 'metastatic prostatic carcinoma'/exp OR 'prostate metastases'/exp OR 'prostate metastasis'/exp OR 'prostatic metastases'/exp OR 'prostatic metastasis'/exp OR 'metastatic prostate cancer'/exp) AND [embase]/lim)) AND (OR 'bmn 673'/exp OR 'bmn 673ts'/exp OR 'bmn673'/exp OR 'bmn673ts'/exp OR 'lt 006673'/exp OR 'lt 673'/exp OR 'lt006673'/exp OR 'lt673'/exp OR 'mdv 3800'/exp OR 'mdv3800'/exp OR 'talazoparib tosylate'/exp OR 'talzena'/exp OR 'talazoparib'/exp) OR ('cb7598'/exp OR 'dst 2970'/exp OR 'dst2970'/exp OR 'abiraterone'/exp) OR ('asp 9785'/exp OR 'asp9785'/exp OR 'mdv 3100'/exp OR 'mdv3100'/exp OR 'pf 04998299'/exp OR 'pf04998299'/exp OR 'ro 5251782'/exp OR 'ro5251782'/exp OR 'xtandi'/exp OR 'enzalutamide'/exp) OR ('ati 1123'/exp OR 'ati1123'/exp OR 'axtere'/exp OR 'bind 014'/exp OR 'bind014'/exp OR 'bs 102'/exp OR 'bs102'/exp OR 'ckd 810'/exp OR 'ckd810'/exp OR 'crlx 301'/exp OR 'crlx301'/exp OR 'daxotel'/exp OR 'dexotel'/exp OR 'docefrez'/exp OR 'docetaxel accord'/exp OR 'docivyx'/exp OR 'lit 976'/exp OR 'lit976'/exp OR 'n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetylaxol'/exp OR 'n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoylaxol'/exp OR 'nsc 628503'/exp OR 'nsc628503'/exp OR 'oncodocel'/exp OR 'rp 56976'/exp OR 'rp56976'/exp OR 'syp 0704a'/exp OR 'syp0704a'/exp OR 'taxanit'/exp OR 'taxespira'/exp OR</p>	<p>[20/02/2025]</p>
--	---	---------------------

	<p>'taxoter'/exp OR 'taxotere'/exp OR 'texot'/exp OR 'xrp 6976'/exp OR 'xrp6976'/exp OR 'docetaxel'/exp) OR ('azd 2281'/exp OR 'azd2281'/exp OR 'ku 0059436'/exp OR 'ku 59436'/exp OR 'ku0059436'/exp OR 'ku59436'/exp OR 'lynparza'/exp OR 'mk 7339'/exp OR 'mk7339'/exp OR 'ng 1002'/exp OR 'ng1002'/exp OR 'ro 8508245'/exp OR 'ro8508245'/exp OR 'olaparib'/exp OR 'arn 509'/exp OR 'arn509'/exp OR 'erleada'/exp OR 'erlyand'/exp OR 'jnj 56021927'/exp OR 'jnj 927'/exp OR 'jnj56021927'/exp OR 'jnj927'/exp OR 'apalutamide'/exp) OR ('bay 1841788'/exp OR 'bay1841788'/exp OR 'nubeqa'/exp OR 'odm 201'/exp OR 'odm201'/exp OR 'darolutamide'/exp) OR ('bh 002'/exp OR 'bh002'/exp OR 'cbzed-nano'/exp OR 'ctx spl9111'/exp OR 'ctxspl9111'/exp OR 'eleber'/exp OR 'jevtana'/exp OR 'jevtana kit'/exp OR 'mpb 1734'/exp OR 'mpb1734'/exp OR 'rpr 116258 a'/exp OR 'rpr 116258a'/exp OR 'rpr116258a'/exp OR 'txd 258'/exp OR 'txd258'/exp OR 'xrp 6258'/exp OR 'xrp6258'/exp OR 'cabazitaxel'/exp)</p>	
	<p style="text-align: center;">Pareceristas</p> <p>#1 'talazoparib'/exp OR 'bmh 673' OR 'bmh 673ts' OR 'bmh673' OR 'bmh673ts' OR 'lt 006673' OR 'lt 673' OR 'lt006673' OR 'lt673' OR 'mdv 3800' OR 'mdv3800' OR 'talazoparib tosylate' OR 'talzenna' OR 'talazoparib'</p> <p>#2 'prostate cancer'/exp OR 'ca prostate' OR 'cancer in the prostate' OR 'cancer of the prostate' OR 'cancer, prostate' OR 'carcinogenesis of the prostate' OR 'malignancies of the prostate' OR 'malignancy of the prostate' OR 'malignant neoplasm of the prostate' OR 'malignant prostate tumor' OR 'malignant prostate tumour' OR 'malignant prostatic tumor' OR 'malignant</p>	<p>302 resultados [27/11/2025]</p>

	<p>prostatic tumour' OR 'malignant tumor of the prostate' OR 'prostate cancerogenesis' OR 'prostate carcinogenesis' OR 'prostate gland cancer' OR 'prostate malignancies' OR 'prostate malignancy' OR 'prostate malignant neoplasm' OR 'prostate malignant tumor' OR 'prostate malignant tumour' OR 'prostatic cancer' OR 'prostatic cancerogenesis' OR 'prostatic carcinogenesis' OR 'prostatic malignancies' OR 'prostatic malignancy' OR 'prostate cancer'</p> <p>#3 'castration resistant prostate cancer'/exp OR 'androgen-independent pc' OR 'androgen-independent pca' OR 'androgen-independent prostate cancer' OR 'androgen-independent prostatic cancer' OR 'androgen-insensitive pc' OR 'androgen-insensitive pca' OR 'androgen-insensitive prostate cancer' OR 'androgen-insensitive prostatic cancer' OR 'castrate-refractory pc' OR 'castrate-refractory pca' OR 'castrate-refractory prostate cancer' OR 'castrate-refractory prostatic cancer' OR 'castrate-resistant pc' OR 'castrate-resistant pca' OR 'castrate-resistant prostate cancer' OR 'castration-refractory pc' OR 'castration-refractory pca' OR 'castration-refractory prostate cancer' OR 'castration-refractory prostatic cancer' OR 'castration-resistant pc' OR 'castration-resistant pca' OR 'castration-resistant prostatic cancer' OR 'castration-resistant prostatic neoplasms' OR 'crpc (castration resistant prostate cancer)' OR 'hormone refractory prostate cancer' OR 'hormone-refractory pc' OR 'hormone-refractory pca' OR 'hormone-refractory prostatic cancer' OR 'hormone-resistant pc' OR 'hormone-resistant pca' OR 'hormone-resistant prostate cancer' OR 'hormone-resistant prostatic</p>	
--	--	--

	<p>cancer' OR 'prostatic neoplasms, castration-resistant' OR 'castration resistant prostate cancer'</p> <p>#4 #2 OR #3</p> <p>#5 #1 AND #4</p> <p>#6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
CENTRAL	Proponente	
	<p>((MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees) (Cancer of Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostate cancer) OR (Prostate neoplasm) OR (Prostatic cancer) OR (Cancer, Prostatic) OR (Prostatic cancers) OR (Advanced) OR (Advanced stage) OR (advanced cancer) OR (MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees) OR (Neoplasm metastases) OR (Metastasis, Neoplasm) OR (Metastases, neoplasm) OR (metastatic) OR (metastases) OR (metastasis)) AND (talazoparib OR (BMN 673) OR (BMN-673) OR (BMN673) OR (Talzenna) OR (MeSH descriptor: [Abiraterone Acetate] explode all trees) OR (abiraterone) OR (CB 7630) OR (CB7630) OR (Zytiga) OR (enzalutamide) OR (MDV 3100) OR (MDV-3100) OR (Xtandi) OR (enzalutamide D3) OR (HC-1119) OR (MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees) OR (Docetaxel Hydrate) OR (Docetaxel Trihydrate) OR (Docetaxol) OR (NSC 628503) OR (Taxotere) OR (Docetaxel Anhydrous) OR (olaparib) OR (AZD 2281) OR (AZD-2281) OR (AZD2281) OR (Lynparza) OR (apalutamide) OR (ARN-509) OR (Erleada) OR (darolutamide) OR (ORM-16555) OR (ORM-16555) OR (ODM-201) OR (ORM-16497) OR (Nubeqa) OR (cabazitaxel) OR (kabazitaxel) OR (Jevtana))</p>	<p>2.539 resultados [20/02/2025]</p>
	Pareceristas	74 resultados

	<p>#1 "talazoparib" OR "bmh 673" OR "bmh 673ts" OR "bmh673" OR "bmh673ts" OR "lt 006673" OR "lt 673" OR "lt006673" OR "lt673" OR "mdv 3800" OR "mdv3800" OR "talazoparib tosylate" OR "talzenna"</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees</p> <p>#3 (Prostatic Cancer) OR (Cancers, Prostatic) OR (Cancer of Prostate) OR (Cancer, Prostatic) OR (Cancers, Prostate) OR (Prostatic Cancers) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostate Cancer) OR (Cancer, Prostate) OR (Prostate Cancers) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Neoplasms, Prostate) OR (Neoplasms, Prostatic) OR (Prostate Neoplasm) OR (Neoplasm, Prostate) OR (Neoplasm, Prostatic) OR (Prostatic neoplasms)</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees</p> <p>#5 (Prostatic Cancer, Androgen Insensitive) OR (Prostatic Cancer, Androgen-Insensitive) OR (Cancers, Androgen-Resistant Prostatic) OR (Cancer, Androgen-Resistant Prostatic) OR (Androgen-Independent Prostatic Cancers) OR (Prostatic Cancers, Androgen-Independent) OR (Androgen-Insensitive Prostatic Cancer) OR (Androgen-Resistant Prostatic Cancers) OR (Cancer, Castration-Resistant Prostatic) OR (Androgen Independent Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancer, Androgen Independent) OR (Androgen-Independent Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers, Castration-Resistant) OR (Prostatic Cancer, Hormone Refractory) OR (Cancers, Castration-Resistant Prostatic) OR (Prostatic Cancer, Castration-Resistant) OR (Androgen Insensitive Prostatic Cancer) OR (Androgen-Insensitive Prostatic Cancers) OR (Prostatic</p>	<p>[27/11/2025]</p>
--	--	---------------------

	<p>Cancer, Androgen-Resistant) OR (Prostatic Cancer, Androgen Resistant) OR (Castration-Resistant Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers, Androgen-Resistant) OR (Hormone Refractory Prostatic Cancer) OR (Cancers, Androgen-Independent Prostatic) OR (Castration Resistant Prostatic Cancer) OR (Cancer, Androgen-Independent Prostatic) OR (Prostatic Cancers, Androgen-Insensitive) OR (Androgen-Resistant Prostatic Cancer) OR (Androgen Resistant Prostatic Cancer) OR (Cancers, Androgen-Insensitive Prostatic) OR (Prostatic Cancer, Androgen-Independent) OR (Castration-Resistant Prostatic Cancers) OR (Prostatic Cancer, Castration Resistant) OR (Cancer, Androgen-Insensitive Prostatic) OR (Castration-Resistant Prostatic Neoplasms) OR (Neoplasms, Androgen-Resistant Prostatic) OR (Neoplasms, Androgen-Independent Prostatic) OR (Prostatic Neoplasms, Castration Resistant) OR (Prostatic Neoplasms, Androgen-Independent) OR (Androgen-Independent Prostatic Neoplasm) OR (Prostatic Neoplasms, Androgen-Resistant) OR (Androgen-Independent Prostatic Neoplasms) OR (Neoplasm, Androgen-Insensitive Prostatic) OR (Neoplasm, Androgen-Resistant Prostatic) OR (Prostatic Neoplasm, Androgen-Insensitive) OR (Prostatic Neoplasms, Androgen Insensitive) OR (Androgen-Insensitive Prostatic Neoplasm) OR (Androgen-Resistant Prostatic Neoplasms) OR (Castration-Resistant Prostatic Neoplasm) OR (Androgen-Resistant Prostatic Neoplasm) OR (Prostatic Neoplasm, Androgen-Resistant) OR (Prostatic Neoplasm, Castration-Resistant) OR (Prostatic Neoplasm, Androgen-Independent) OR (Hormone Refractory Prostatic Neoplasms) OR (Prostatic Neoplasms, Androgen-Insensitive) OR (Neoplasm, Castration-Resistant Prostatic) OR (Castration Resistant Prostatic Neoplasms) OR (Prostatic Neoplasms, Androgen Resistant) OR (Prostatic Neoplasms, Hormone</p>	
--	--	--

	Refractory) OR (Androgen-Insensitive Prostatic Neoplasms) OR (Androgen Insensitive Prostatic Neoplasms) OR (Androgen Independent Prostatic Neoplasms) OR (Neoplasm, Androgen-Independent Prostatic) OR (Prostatic Neoplasms, Androgen Independent) OR (Androgen Resistant Prostatic Neoplasms) OR (Neoplasms, Castration-Resistant Prostatic) OR (Neoplasms, Androgen-Insensitive Prostatic) #6 #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 #1 AND #6 #8 #7 in Trials	
LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	Proponente	-
	Não realizada	
	Pareceristas	-
	Não realizada	

Legenda: EMBASE: Excerpta Medica dataBASE; LILCAS: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas).

Fonte	Proponente	Pareceristas
Busca manual	<p><i>“Também foi efetuada uma pesquisa manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 da RS (leitura e seleção dos textos completos). Vale salientar que os resumos de congresso incluídos na fase 2 da busca, sempre que possível, foram usados para recuperar os estudos na íntegra.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 24]</p>	<p>As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e em websites de agências de ATS</p> <p>0 resultados</p> <p>[02/12/2025]</p>

<p>ClinicalTrials.gov</p>	<p>15 resultados [20/02/2025]</p> <p>Castration-resistant Prostate Cancer AND (talazoparib OR Talzenna)</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 26]</p>	<p>24 resultados [27/11/2025]</p> <p>Intervention: "bmh 673" OR "bmh 673ts" OR "bmh673" OR "bmh673ts" OR "lt 006673" OR "lt 673" OR "lt006673" OR "lt673" OR "mdv 3800" OR "mdv3800" OR "talazoparib tosylate" OR "talzenna" OR "talazoparib"</p> <p>Condition: "Cancer of Prostate" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostate Cancer" OR "Prostate Cancers" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostatic Cancer" OR "Prostatic Cancers" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostatic Neoplasms" OR "metastases from prostate" OR "metastases of prostate" OR "metastasis from prostate" OR "metastasis of prostate" OR "metastatic prostate" OR "metastatic prostate carcinoma" OR "metastatic prostatic" OR "metastatic prostatic cancer" OR "metastatic prostatic carcinoma" OR "prostate metastases" OR "prostate metastasis" OR "prostatic metastases" OR "prostatic metastasis" OR "metastatic prostate cancer"</p>
<p>WHO/ICTRP</p>	<p>Não realizada.</p>	<p>26 resultados [27/11/2025]</p> <p>Intervention: "bmh 673" OR "bmh 673ts" OR "bmh673" OR "bmh673ts"</p>

		<p>OR "It 006673" OR "It 673" OR "It006673" OR "It673" OR "mdv 3800" OR "mdv3800" OR "talazoparib tosylate" OR "talzenna" OR "talazoparib"</p> <p>Condition: "Cancer of Prostate" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostate Cancer" OR "Prostate Cancers" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostatic Cancer" OR "Prostatic Cancers" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostatic Neoplasms" OR "metastases from prostate" OR "metastases of prostate" OR "metastasis from prostate" OR "metastasis of prostate" OR "metastatic prostate" OR "metastatic prostate carcinoma" OR "metastatic prostatic" OR "metastatic prostatic cancer" OR "metastatic prostatic carcinoma" OR "prostate metastases" OR "prostate metastasis" OR "prostatic metastases" OR "prostatic metastasis" OR "metastatic prostate cancer"</p>
--	--	--

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE relata que realizou buscas sensíveis para localizar estudos clínicos. Algumas queries de busca deram erro ao tentar reproduzir as estratégias do PROPONENTE. • Os PARECERISTAS realizaram buscas sensíveis nas bases MEDLINE (via pubmed), Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e em duas bases de registros de ensaios clínicos, ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelas diretrizes

metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde^{1,2}.

- Os PARECERISTAS realizaram buscas complementares em websites de agências de ATS.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Endnote (versão 21) e Plataforma Rayyan	Adequado	Plataforma Rayyan ⁶
Revisores envolvidos	<p><i>“Dois revisores avaliaram, independentemente, todas as etapas”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 26]</p>	Adequado	Dois revisores de modo independente
Resolução divergências	<p><i>“em caso de discordância, um terceiro revisor decidiu sobre a elegibilidade.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 26]</p>	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	<i>“O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado</i>	Adequado	Pareceristas usaram a plataforma Google Planilhas.

	<p><i>elaborado para este PTC no Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA)."</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 26]</p>		
Revisores envolvidos	<i>Não informado</i>	Inadequado	Dois revisores
Resolução divergências	<i>Não informado</i>	Inadequado	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE utilizou o Endnote (versão 21) para remoção de duplicatas e a plataforma Rayyan para triagem de títulos e resumos. Dois revisores realizaram a triagem de forma independente, assim como a seleção por leitura de textos completos. Se necessário, um terceiro revisor foi responsável por definir a elegibilidade. • O PROPONENTE organizou os dados para extração em uma planilha padronizada em Microsoft Excel® e informou quais dados seriam extraídos. O PROPONENTE não informou quantos revisores foram envolvidos no processo de extração de dados e como os eventuais conflitos foram solucionados. • Os PARECERISTAS utilizaram a plataforma Rayyan⁶ para seleção dos estudos e para extração dos dados foi usada a plataforma Google planilhas. As duas etapas foram conduzidas em duplicata e de forma mascarada, seguindo a recomendação do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵ e as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹ e de revisões sistemáticas². Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção, um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados, os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

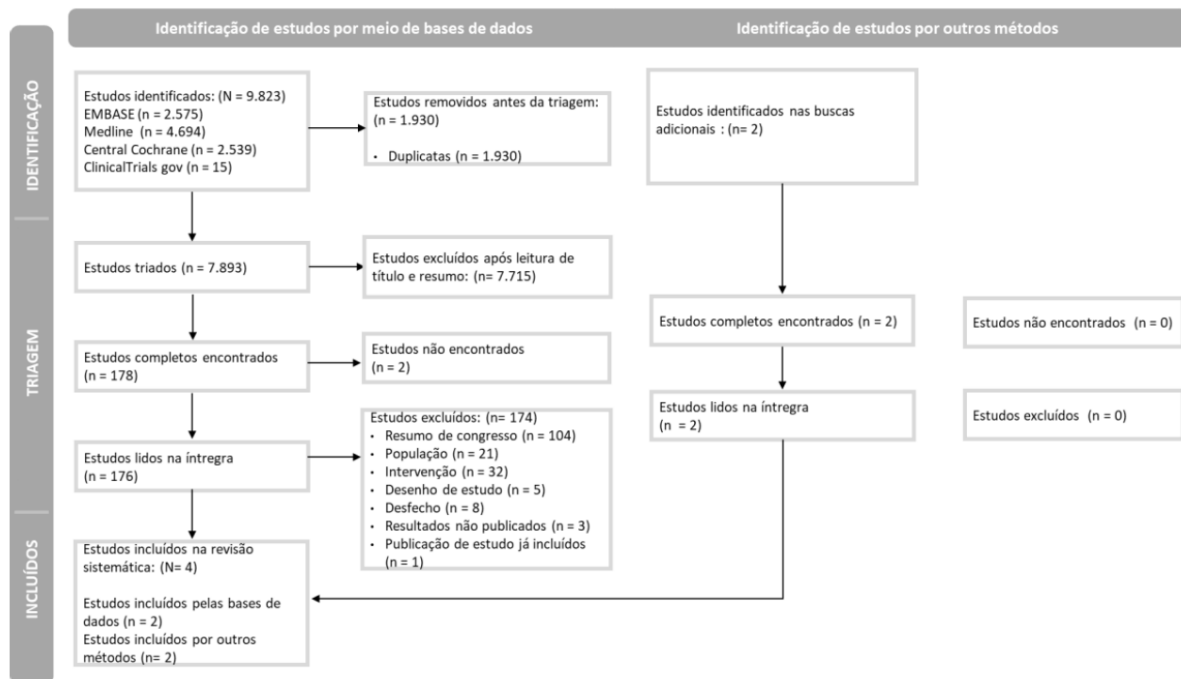
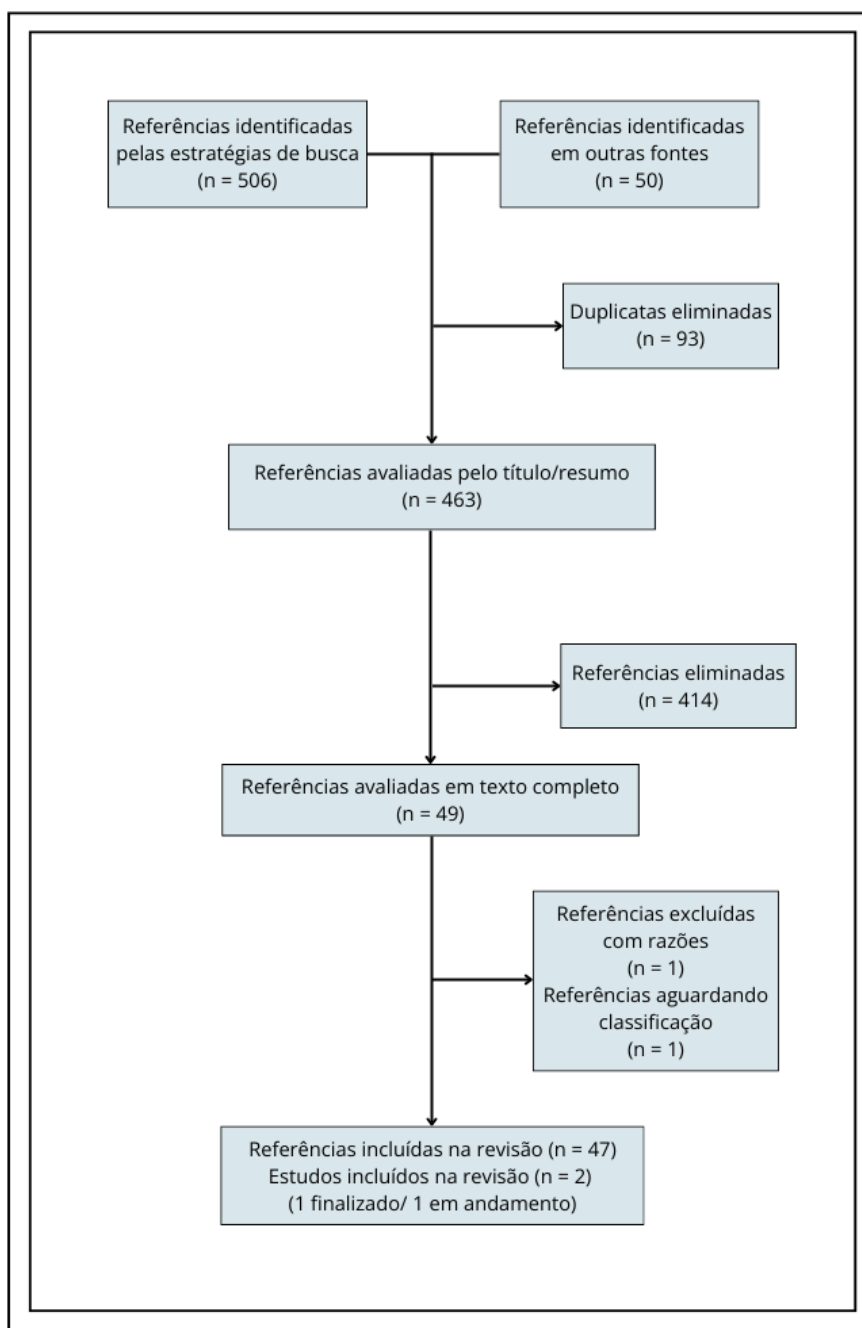


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do uso de talazoparibe associado com enzalutamida no tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com a identificação nas mutações dos genes HRR.

Fonte: Adaptado de Page *et al.*, (2021) (36).

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 31]

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas).

PROponente

Estudo	Razão para exclusão
O PROPONENTE excluiu 174 estudos após a segunda etapa da seleção. As causas de exclusão foram relatadas no Anexo 1 do documento submetido – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática (páginas 60-86).	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Um estudo ⁷ foi elencado como “aguardando classificação” pois não há informações suficientes para determinar sua elegibilidade.	
Um estudo ⁸ foi excluído por não ser um ensaio clínico randomizado.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
O PROPONENTE relatou as razões para exclusão de 174 referências avaliadas por leitura do texto completo e as razões individuais foram descritas no Anexo 1 do documento submetido – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática (páginas 60-86), conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico científicos do Ministério da Saúde ^{1,2} .

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas).

PROponente	
Estudo	PICO
Não apresentado.	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
<p>NCT06582628⁹</p> <p>EUCT-2023-510536-37-00⁹</p>	<p>P: adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com ou sem a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR), e que fizeram tratamento sistêmico prévio para câncer</p>

	<p>de próstata metastático sensível à castração com abiraterona.</p> <p>I: talazoparibe e enzalutamida</p> <p>C: enzalutamida</p> <p>O: resposta sorológica (PSA); taxa de resposta objetiva; sobrevida livre de progressão (radiológica; sorológica; inequívoca; e a que ocorrer primeiro); eventos adversos graves; quaisquer eventos adversos; e cumprimento da posologia.</p> <p>S: ensaio clínico randomizado</p>
--	--

PSA: Antígeno Prostático Específico

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE realizou busca na base de registros de ensaios clínicos ClinicalTrial.gov, e não relatou a inclusão de estudos em andamento. • Os PARECERISTAS realizaram a busca no ClinicalTrials.gov e na base International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Foi localizado um estudo⁹ em andamento.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relatou a inclusão de um ensaio clínico randomizado. As características do estudo incluído pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio do Quadro 5 do documento 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, páginas 31 a 36, representado pelo Quadro 13 deste relatório.

Os PARECERISTAS incluíram um ECR, relatado em 45 referências¹⁰⁻⁵⁵.

As características do estudo incluído pelos PARECERISTAS foram extraídas de duas publicações, o artigo completo do protocolo do estudo¹⁰ e o artigo completo contendo os dados de eficácia do seguimento mais longo¹¹. As características estão apresentadas no Quadro 14.

Quadro 13. Características do estudo incluído apresentadas pelo PROPONENTE.

Quadro 5. Características gerais do estudo TALAPRO-2 e dos pacientes incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida no tratamento de pacientes homens adultos com CPRCm e com a identificação das mutações nos genes HRR (coorte 2 do ECR TALAPRO-2).

Autor, ano (Estudo)	Desfechos avaliados	Delineamento do estudo	Local	População em estudo	Característica dos participantes	Talazoparibe + enzalutamida	Placebo + enzalutamida
Fizazi <i>et al.</i> , (2024) (46) (TALAPRO-2)	SG; SLPr TRO; duração da resposta; tempo para a progressão; resposta de 50% do PSA e egurança	ECR fase III, duplo cego, controlado por placebo e multicêntrico	América do Norte, América do Sul, Europa, Israel, África do Sul e região Ásia-Pacífico	Pacientes homens adultos (≥18 anos de idade), com CPRC metastático, assintomático ou levemente sintomático, status ECOG de 0 ou 1, com doença progressiva no momento do recrutamento do estudo, função da medula óssea adequada e que não receberam terapia sistêmica para prolongamento de vida para CPRC ou CPRC metastático.	N	200	199
					Idade, anos	70 (41-90)	71 (44-90)
					Concentração séria mediana de PSA (µg/L) no baseline	19,6 (0,2 – 3.412,0)	18,0 (0,0 – 1.055,0)
					Localização da doença metastática		
					Ossos (incluindo componente de tecido mole)	175 (88%)	158 (79%)
					Linfonodos	82 (41%)	94 (47%)
					Visceral (pulmão)	9 (4%)	6 (3%)
					Outros tecidos moles	23 (12%)	20 (10%)
					Status ECOG		
					0	128 (64%)	118 (59%)
					1	72 (36%)	81 (41%)
					Tratamento prévio com quimioterapia a base de taxano	57 (28%)	60 (30%)
					Tratamento prévio com hormonioterapia		
					Abiraterona	16 (8%)	16 (8%)
					Orteronel	1 (<1%)	1 (<1%)
					Pacientes com no mínimo uma mutação no gene HRR	198 (99%)	197 (99%)
					ATM	47 (24%)	39 (20%)
					ATR	3 (2%)	12 (6%)
					BRCA1	11 (6%)	12 (6%)
					BRCA2	62 (31%)	73 (37%)
					CDK12	36 (18%)	39 (20%)
					CHEK2	34 (17%)	37 (19%)
					FANCA	4 (2)	5 (3)
					MLH1	9 (4)	1 (<1%)
					MRE11A	1 (<1%)	2 (<1%)
					NBN	8 (4%)	3 (2%)
					PALB2	9 (4%)	8 (4%)

Legenda: Dados em n(%) ou mediana (IQR). ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; HRR: reparo por recombinação homóloga. SLPr: sobrevida livre de progressão radiográfica; SG: sobrevida global; ECR: ensaio clínico randomizado; TRO: taxa de resposta objetiva; *Análise exploratória de desfecho por testes prospectivos de tecido tumoral com o objetivo de diferenciar o status do gene HRR de desconhecido do não deficiente.

Quadro 14. Características do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Nº registro)	TALAPRO-2 ^{10,55} (NCT03395197)
Publicação (Autor, ano)	Agarwal, 2022 ¹⁰ e Fizazi, 2025 ¹¹
País, cenário	26 países, 142 centros
Desenho	Ensaio clínico randomizado duplo cego
População (n)	n = 399
Intervenção	<p>Talazoparibe 0,5 mg uma vez ao dia por via oral e enzalutamida 160 mg uma vez ao dia por via oral</p> <p>População total randomizada n = 200 Idade média = 70 anos Características clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSA sérico no baseline: 19,6 µg/L (6,74-62,8) - EGO 0: 128 (64%) - ECOG 1: 72 (36%) - Metástase: <ul style="list-style-type: none"> - Óssea: 175 (88%) - Linfonodos: 82 (41%) - Pulmão: 23 (12%) - Fígado: 9 (4%) - Outro tecido mole: 23 (12%) - Tratamento prévio: <ul style="list-style-type: none"> - Abiraterona: 16 (8%) - Ortoronel: 1 (<1%) - Taxanos: 57 (28%)

<p>Comparador</p>	<p>Placebo uma vez ao dia por via oral e enzalutamida 160 mg uma vez ao dia por via oral</p> <p>População total randomizada n = 199 Idade média = 71 anos Características clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSA sérico no baseline: 18,0 µg/L (7,1-57,4) - EGO 0: 118 (59%) - ECOG 1: 81 (41%) - Metástase: <ul style="list-style-type: none"> - Óssea: 758 (79%) - Linfonodos: 94 (47%) - Pulmão: 26 (13%) - Fígado: 6 (3%) - Outro tecido mole: 20 (10%) - Tratamento prévio: <ul style="list-style-type: none"> - Abiraterona: 16 (8%) - Ortoronel: 1 (<1%) - Taxanos: 60 (30%)
<p>Desfechos e time point de avaliação</p>	<p><i>Desfechos primários:</i></p> <p>Sobrevida livre de progressão radiográfica avaliada por central independente mascarada</p> <p><i>Desfechos secundário:</i></p> <p>(1) Sobrevida global, definida como o tempo desde a randomização até o óbito por qualquer causa.</p> <p>(2) Taxa de resposta objetiva definida como a proporção de pacientes com doença mensurável de tecidos moles no início do estudo com resposta objetiva de acordo com o RECIST 1.1;</p> <p>(3) Duração da resposta dos tecidos moles definida como o tempo decorrido desde a primeira evidência objetiva de resposta completa ou resposta parcial até a primeira evidência objetiva de progressão da doença (avaliada em tecidos moles de acordo com o RECIST (1.1) ou óbito, o que ocorrer primeiro.</p> <p>(4) Resposta de PSA confirmada $\geq 50\%$; e tempo até a progressão confirmada do PSA.</p> <p>(5) Tempo até o início da quimioterapia citotóxica ou terapia antineoplásica;</p> <p>(6) Tempo até o primeiro evento esquelético sintomático;</p> <p>(7) Sobrevida livre de progressão na terapia de segunda linha, definida como o tempo desde a randomização até a data de progressão documentada na primeira terapia antineoplásica subsequente ou óbito por qualquer causa, o que ocorrer primeiro;</p>

	<p>(8) Tempo até o uso de opiáceos;</p> <p>(9) Farmacocinética: concentrações plasmáticas mínimas pré-dose e pós-dose de talazoparibe, enzalutamida e seu metabólito N-desmetilado</p> <p>(10) Alteração em relação ao valor basal e tempo até a deterioração dos sintomas de dor, de acordo com o BPI-SF</p> <p>(11) Alteração em relação ao valor basal no estado geral de saúde, de acordo com o EQ-5D-5L</p> <p>(12) Alteração em relação ao valor basal e tempo até a deterioração definitiva no estado geral de saúde/qualidade de vida específica para o câncer, funcionalidade e sintomas, de acordo com o EORTC QLQ-C30</p> <p>(13) Tempo até a deterioração definitiva dos sintomas urinários específicos da doença, de acordo com o EORTC QLQ-PR25</p> <p>(14) Segurança: incidência de eventos adversos e eventos adversos sérios por tipo e gravidade (NCI CTCAE versão 4.03)</p>
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p><i>Todos os pacientes foram avaliados prospectivamente quanto a alterações nos genes HRR antes da randomização e inscritos sequencialmente em duas coortes. Os primeiros 805 pacientes foram inscritos na coorte 1, independentemente de alterações nos genes HRR (169 com alterações no gene HRR e 636 sem alterações no gene HRR ou desconhecidas). Os 169 pacientes com alterações nos genes HRR inscritos na coorte 1 foram combinados com os 230 pacientes com alterações no gene HRR inscritos posteriormente para formar a coorte 2, a população com deficiência de HRR, a qual atende aos critérios de elegibilidade deste relatório.</i></p> <p><i>Critérios da coorte 2 do estudo</i></p> <p><i>Inclusão:</i></p> <p>Idade de pelo menos 18 anos (ou pelo menos 20 no Japão);</p> <p>Adenocarcinoma de próstata confirmado histologicamente/citologicamente, sem características de pequenas células ou células em anel de sinete, sendo assintomático ou levemente sintomático para mCRPC</p> <p>Ter sido submetido a orquiectomia bilateral ou estar recebendo TPA contínua com um agonista/antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina e testosterona sérica ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,73$ nmol/l) na triagem (A TPA deve ser mantida durante todo o estudo para pacientes que não foram submetidos à orquiectomia bilateral.).</p> <p>Doença progressiva na entrada do estudo, definida por pelo menos um dos três critérios a seguir: progressão do PSA, definida como ≥ 2 valores crescentes de PSA em três avaliações consecutivas com ≥ 7 dias entre as avaliações; progressão da doença em tecidos moles, de acordo com o RECIST 1.1 (TC ou RM); e progressão da doença óssea, de acordo com as diretrizes do PCWG3, com ≥ 2 novas lesões ósseas metastáticas na cintilografia óssea de corpo inteiro.</p> <p>ECOG ≤ 1</p> <p>Expectativa de vida ≥ 12 meses, conforme avaliação do investigador</p> <p>Avaliação prospectiva do estado de mutação do DDR por meio de um painel de biomarcadores de mutação genética (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, ATR, CHEK2, FANCA, RAD51C, NBN, MLH1, MRE11A and CDK12) utilizando sangue ou tecido tumoral.</p> <p><i>Exclusão:</i></p> <p>Qualquer tratamento sistêmico prévio para câncer iniciado no estágio de CRPC não metastático ou mCRPC, com exceção da TPA prévia e antiandrogênicos de primeira geração.</p> <p>Tratamento prévio com inibidores de AR de segunda geração (enzalutamida, apalutamida e darolutamida), um inibidor de PARP,</p>

	<p>ciclofosfamida ou mitoxantrona para câncer de próstata</p> <p>Tratamento prévio com terapia à base de platina ≤ 6 meses (a partir da última dose) ou qualquer histórico de progressão da doença com terapia à base de platina ≤ 6 meses (a partir da última dose)</p> <p>Qualquer agente experimental ≤ 4 semanas antes do dia 1 ou da randomização</p> <p>Tratamento prévio com opioides para dor relacionada ao câncer de próstata primário ou metástase ≤ 28 dias antes do dia 1 ou da randomização</p> <p>Cirurgia de grande porte, definida pelo investigador, ≤ 2 semanas antes do dia 1 ou da randomização, ou radioterapia paliativa localizada ≤ 3 semanas antes da randomização</p> <p>Uso de inibidores potentes da P-gp ≤ 7 dias antes do dia 1 ou da randomização</p> <p>Tratamento sistêmico de prolongamento da vida iniciado no estado de doença CRPC não metastático ou mCRPC</p> <p>Não são critérios de exclusão terapia prévia com docetaxel, terapia biológica (por exemplo, sipuleucel-T) ou terapia com radionuclídeos recebidos para CSPC se descontinuada 28 dias antes do dia 1 (parte 1) ou randomização (parte 2); ou terapia hormonal (p. ex., bicalutamida, nilutamida, flutamida, estrogênios) ou abiraterona, se descontinuada antes da randomização.</p> <p>Presença de metástases cerebrais conhecidas ou suspeitas, ou doença leptomeníngea ativa; qualquer histórico de síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda ou malignidade prévia (exceto carcinoma in situ ou câncer de pele não melanoma, qualquer malignidade prévia ≥ 3 anos antes da randomização sem evidência subsequente de recorrência ou progressão, independentemente do estágio, ou câncer em estágio 0/1 do American Joint Committee on Cancer < 3 anos antes da randomização que tenha uma probabilidade remota de recorrência</p> <p>Doença clinicamente significativa:</p> <p>Doença cardiovascular clinicamente significativa</p> <p>Doença renal: TFG ≥ 30 mL/min/1,73 m² pelo Equação MDRD</p> <p>Doença hepática: bilirrubina sérica total $1,5 \times$ LSN ou $3 \times$ LSN em pacientes com síndrome de Gilbert ou com suspeita de fonte extra-hepática de elevação; AST ou ALT $2,5 \times$ LSN ($5 \times$ LSN se as anormalidades da função hepática forem devidas a metástase hepática); ou ALB $2,8$ g/dl (na triagem)</p> <p>Doença neurológica: metástase cerebral conhecida ou suspeita ou doença leptomeníngea ativa; compressão da medula espinhal sintomática ou iminente ou síndrome da cauda equina; risco de convulsão; histórico de perda de consciência ou AIT ≤ 12 meses antes da randomização</p> <p>Doença hematológica: ANC $1500/\mu\text{L}$, plaquetas $100.000/\mu\text{L}$ ou hemoglobina 9 g/dl; Sem fatores de crescimento ou transfusões de sangue ≤ 14 dias antes da triagem valores hematológicos</p> <p>Doença gastrointestinal: distúrbios que afetam a absorção</p> <p>Cânceres prévios: incluindo SMD e LMA, com exceção de carcinoma in situ ou cânceres de pele não melanoma, quaisquer malignidades prévias ≥ 3 anos antes da randomização, sem evidência subsequente de recorrência/progressão, independentemente do estágio, ou câncer em estágio 0/1 da AJCC 3 anos antes da randomização que apresentem uma remota possibilidade de recorrência/progressão na opinião do investigador ou progressão, conforme a opinião do investigador)</p>
--	--

Financiamento	Pfizer
----------------------	--------

Legenda: BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; CRPC: câncer de próstata resistente à castração; CSPC: câncer de próstata sensível à castração; ECOG: Escala de Status de Desempenho do *Eastern Cooperative Group*; EQ-5D-5L: questionário European Quality of Life 5-dimension 5-levels; EORTC QLQ-C30: questionário de saúde global específico para câncer da European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-PR25: questionário específico da doença para sintomas urinários da European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: número de participantes; NCI CTCAE: critérios de terminologia de eventos adversos do National Cancer Institute; mCRPC: câncer de próstata resistente à castração metastático; PARP: enzima Poli (ADP-ribose) polimerase; PCWG3: Grupo de Trabalho 3 sobre Câncer de Próstata 3; PSA: antígeno prostático específico; RECIST: Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos do inglês Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TPA: terapia de privação androgênica; (PCWG3).

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- As características do estudo incluído pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio de tabela no documento 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, páginas 31 a 36.
- O ECR^{10,55} incluído pelos PARECERISTAS avaliou a eficácia e a segurança da combinação de talazoparibe e enzalutamida comparada à combinação de placebo e enzalutamida. As características do estudo TALAPRO-2 foram extraídas de 2 publicações^{10,11}:
 - O estudo TALAPRO-2 é um ensaio clínico, multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado, que tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da combinação de talazoparibe e enzalutamida comparada à combinação de placebo e enzalutamida.
 - Todos os pacientes foram avaliados prospectivamente quanto a alterações nos genes HRR antes da randomização e inscritos sequencialmente em duas coortes. Os primeiros 805 pacientes foram inscritos na coorte 1, independentemente de alterações nos genes HRR (169 com alterações no gene HRR e 636 sem alterações no gene HRR ou desconhecidas). Os 169 pacientes com alterações nos genes HRR inscritos na coorte 1 foram combinados com os 230 pacientes com alterações no gene HRR inscritos posteriormente para formar a coorte 2, a população com deficiência de HRR, a qual atende aos critérios de elegibilidade deste relatório.
 - Dos 399 pacientes randomizados na coorte 2, 200 receberam combinação de talazoparibe e enzalutamida e 199 receberam combinação de placebo e enzalutamida.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados do ECR nas páginas 38 a 47 do documento 20252000305_PTC - Revisão Sistemática.

Os PARECERISTAS incluíram o ECR TALAPRO-2, do qual foram extraídos os resultados de dois artigos na íntegra que apresentaram os dados do seguimento mais longo para os desfechos de eficácia e segurança¹¹ e para qualidade de vida¹².

Os resultados dos ECR incluídos para cada desfecho foram apresentados pelos PARECERISTAS nos Quadros 15 e 16.

Quadro 15. Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

ESTUDO (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	QUALIDADE DE VIDA	TAXA DE RESPOSTA COMPLETA
TALAPRO-2 (Fizazi, 2025)¹¹ (Fay, 2025)¹²	<p><i>n=399</i></p> <p>HR 0,62 (IC 95% 0,48 a 0,81)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 52% a 19% no risco de morte com o uso de talazoparibe e enzalutamida comparado ao placebo e enzalutamida.</p> <p>A sobrevida global mediana foi 45,1 meses (IC95% 35,4 a não estimável) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 31,1 meses (IC95% 27,3 a 35,4) no grupo placebo e enzalutamida.</p> <p>A porcentagem de pacientes vivos com o tratamento foi de 53,5% (107/200) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 36,7% (73/199) no grupo placebo e enzalutamida com mediana de acompanhamento de 44,2 meses (IQR 36,0–50,8).</p>	<p><i>n=399</i></p> <p>HR 0,47 (IC 95% 0,36 a 0,61)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 64% a 39% no risco de progressão da doença com o uso de talazoparibe e enzalutamida comparado ao placebo e enzalutamida.</p> <p>A sobrevida livre de progressão mediana foi 30,7 meses (IC95% 24,3 a 38,5) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 12,3 meses (IC95% 11,0 a 16,5) no grupo placebo e enzalutamida.</p> <p>A porcentagem de pacientes que apresentaram progressão com o tratamento foi de 51% (101/200) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 36% (72/199) no grupo placebo e enzalutamida com mediana de</p>	<p><i>n=338</i></p> <p>DM 1,3 (IC 95% -2,0 a 4,5)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 2,0 a aumento de 4,5 pontos na escala EORTC QLQ-C30 de qualidade de vida com o uso de talazoparibe e enzalutamida comparado ao placebo e enzalutamida.</p> <p>A alteração dos escores de EORTC QLQ-C30 em relação ao baseline foram de -3,6 (IC 95% -5,9 a -1,4) para o grupo talazoparibe e enzalutamida e -4,9 (IC 95% -7,3 a -2,6) para o grupo placebo e enzalutamida.</p> <p>(Material suplementar de Fay, 2025)¹²</p>	<p><i>n=137</i></p> <p>RR 2,63 (IC 95% 1,45 a 4,78)</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 45% a 378% na proporção de pacientes com taxa de resposta tumoral completa com o uso de talazoparibe e enzalutamida comparado ao placebo e enzalutamida.</p> <p>A porcentagem de pacientes que apresentaram taxa de resposta tumoral com o tratamento foi de 44% (32/72) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 17% (11/65) no grupo placebo e enzalutamida.</p> <p>(Fizazi, 2025)¹¹</p>

	(Fizazi, 2025) ¹¹	acompanhamento de 44,2 meses (IQR 36,0–50,8). (Fizazi, 2025) ¹¹		
--	------------------------------	--	--	--

Legenda: EORTC QLQ-C30: Questionário C30 de qualidade de vida da European Organisation For Research And Treatment Of Cancer; EQ-5D-5L: questionário European Quality of Life 5-dimension 5-levels; IQR: intervalo interquartil; HR: *Hazard Ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; n: número de participantes; NR: não relatado; RR: risco relativo.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
TALAPRO-2 (Fizazi, 2025)¹¹	<p><i>n=397</i></p> <p>A porcentagem de pacientes que apresentaram quaisquer eventos adversos com o tratamento foi de 99% (197/200) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 97% (194/199) no grupo placebo e enzalutamida</p> <p>RR 1,00 (IC 95% 1,0 a 1,05)</p> <p>IC 95% compatível com não efeito a aumento de 5% na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos com o uso de talazoparibe e enzalutamida comparado ao placebo e enzalutamida.</p> <p>Os eventos adversos mais comuns de todas as causas (em ≥25% dos pacientes) no grupo talazoparibe e enzalutamida foram anemia (132 [67%] pacientes), neutropenia (69 [35%]), fadiga (69 [35%]) e trombocitopenia (51 [26%]), e no grupo placebo e enzalutamida foram fadiga (56 [28%]) e artralgia (49 [25%]).</p>	<p><i>n=397</i></p> <p>A porcentagem de pacientes que apresentaram eventos adversos graves com o tratamento foi de 75% (149/200) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 44% (88/199) no grupo placebo e enzalutamida</p> <p>RR 1,70 (IC 95% 1,43 a 2,03)</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 43% a 103% na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de talazoparibe e enzalutamida comparado ao placebo e enzalutamida.</p> <p>Os eventos adversos de graves (grau 3–4) mais comuns (em ≥10% dos pacientes) no grupo talazoparibe e enzalutamida foram anemia (86 [43%] pacientes), neutropenia (39 [20%]) e hipertensão (22 [11%]).</p> <p>Eventos adversos fatais (grau 5) ocorreram em 3% (5/198) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 3% (6/199) no grupo placebo e enzalutamida.</p> <p>Uma morte no grupo talazoparibe foi relatada pelo investigador como: "Havia uma possibilidade razoável de que o evento estivesse relacionado ao tratamento, com os medicamentos do estudo contribuindo para a causa imediata do óbito, que foi relatada como choque séptico".</p>

Legenda: IC 95%: intervalo de confiança de 95%; n: número de participantes; RR: risco relativo.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e com figuras reproduzidas dos artigos. Os PARECERISTAS descreveram os resultados em tabelas, e, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos apresentados.
- O PROPONENTE apresentou os dados para todos os desfechos relatados pelo estudo incluído. Os PARECERISTAS priorizaram os resultados dos desfechos considerados clinicamente relevantes conforme o escopo da pergunta de pesquisa estabelecida neste RAC.
- No estudo TALAPRO-2, a SG mediana foi de 45,1 meses (IC95% 35,4 a não estimável) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 31,1 meses (IC95% 27,3 a 35,4) no grupo placebo e enzalutamida (HR 0,62; IC 95% 0,48 a 0,81)¹¹. A SLP mediana foi 30,7 meses (IC95% 24,3-38,5) no grupo talazoparibe e enzalutamida e 12,3 meses (IC65% 11,0 a 16,5) no grupo placebo e enzalutamida (HR 0,47; IC 95% 0,36 a 0,61)¹¹. A taxa de resposta tumoral completa foi de 44% no grupo talazoparibe e enzalutamida e 17% no grupo placebo e enzalutamida (RR 2,63; IC 95% 1,45 a 4,78)¹¹. A qualidade de vida foi avaliada por duas ferramentas, mas os resultados da EQ-5D-5L não foram identificados nas publicações disponíveis até o momento. A alteração dos escores de EORTC QLQ-C30 em relação ao baseline foram de -3,6 (IC 95% -5,9 a -1,4) para o grupo talazoparibe e enzalutamida e -4,9 (IC 95% -7,3 a -2,6) para o grupo placebo e enzalutamida (DM 1,3; IC 95% -2,0 a 4,5)¹².
- Em relação aos desfechos de segurança, no estudo TALAPRO-2, eventos adversos de grau 3 ou pior foram relatados em 75% dos pacientes no grupo talazoparibe e enzalutamida e 44% no grupo placebo e enzalutamida (RR 1,70; IC 95% 1,43 a 2,03)¹¹. A incidência de quaisquer eventos adversos foi considerada semelhante entre os grupos (RR 1,00; IC95% 1,00 a 1,05)¹¹, sendo 99% no grupo talazoparibe e enzalutamida e 97% no grupo placebo e enzalutamida.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 17. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	<p><i>“A avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos foi realizada utilizando-se a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (The Cochrane Collaboration’s tools for assessing risk of bias in randomised trials), versão 2.0 (Rob 2) (43).”</i></p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 27]</p>	Inadequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) para ensaios clínicos randomizados
Revisores envolvidos	<p><i>“A avaliação do risco de viés pelo RoB 2 foi realizada por um único pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente”</i></p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 28]</p>	Inadequado	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	<p><i>“inconsistências resolvidas por consenso”</i></p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 28]</p>	Adequado	Consenso ou terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta Cochrane de risco de viés (Risk of Bias, RoB2) para a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés do ensaio clínico randomizado.
- O PROPONENTE relatou a avaliação da qualidade metodológica e o risco de viés do ensaio clínico randomizado por um único pesquisador com posterior verificação por um investigador independente, sendo necessário consenso em caso de inconsistências.
- Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos com a ferramenta RoB 1. A escolha dos PARECERISTAS pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (*Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis*), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta ainda é pouco utilizada na prática e o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode resultar em uma avaliação incompleta.
- A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada pelos PARECERISTAS em duplicata e de forma mascarada, seguindo a recomendação do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵ e as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹ e de revisões sistemáticas². Para a resolução dos conflitos, foi adotado o consenso ou um terceiro revisor foi adicionado.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foi relatada de forma narrativa (indicado abaixo), na Figura 2 e no Anexo 2 do documento 20252000305_PTC - Revisão Sistemática – páginas 37, 38 e 87 a 90, e os resultados resumidos seguem abaixo na Figura 3.

“O risco de viés foi considerado baixo para todos os domínios na maioria dos desfechos avaliados. O domínio 3 (dados faltantes) foi penalizado para o desfecho taxa de resposta objetiva como “algumas preocupações” por ter incluído apenas parte dos pacientes randomizados. O desfecho foi definido em protocolo como aplicável apenas aos pacientes que tinham doença de tecido mole mensurável no baseline; no entanto, os dados finais do estudo não estão claros em relação a quantos pacientes seriam elegíveis para avaliação deste desfecho. A avaliação completa do risco de viés por desfecho está mostrada no Anexo 2.”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 37]

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global	
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	Sobrevida Global	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	SLPr	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	Taxa de resposta objetiva	+	!	!	+	+	!	!
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	Tempo para a progressão da doença	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	Resposta ao PSA	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	Frequência de EA graves	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	EAT	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	EAET	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	EAS	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	EA descontinuação	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	EA interrupção	+	+	+	+	+	+	+
TALAPRO-2	Talazoparibe	Placebo	EA redução	+	+	+	+	+	+	+

 Baixo risco
 Algumas preocupações
 Alto risco

D1 Processo de randomização
 D2 Desvio das intervenções pretendidas
 D3 Dados faltantes
 D4 Mensuração do desfecho
 D5 Seleção dos resultados reportados

Figura 2. Risco de viés para os desfechos avaliados, com base no estudo TALAPRO-2

Nota: O risco de viés foi avaliado base nos estudos de maior cutoff, ou seja, o estudo de Fay et al. 2025 (49) para os desfechos de qualidade de vida avaliada considerando os resultados do EORTC QLQ-C30 e o estudo de Fizazi et al., 2025 (48) para os demais desfechos.

Abreviações: SLPr: sobrevida livre de progressão radiográfica, PSA: antígeno prostático, EAT: eventos adversos totais, EAET: eventos adversos emergentes do tratamento, EAS: eventos adversos sérios, EA: eventos adversos.

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 37].

Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB versão 1). Para avaliação do risco de viés, foram considerados aspectos metodológicos e de relato indicados nos artigos completos do protocolo¹⁰ e do seguimento mais longo^{11,12}, além do registro de protocolo^{13,14}. Os resultados estão apresentados no Quadro 18 e na Figura 4.

Quadro 18. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo / domínio	TALAPRO-2 ¹⁰⁻¹⁴
Geração da sequência de alocação	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Patients with HRR-deficient tumours were randomly assigned (1:1) [...] using a centralised interactive web response system and a permuted block size of four for each stratum. Randomisation was stratified by previous second-generation ARPI (abiraterone or orteronel) or docetaxel, or both, for castration-sensitive prostate cancer (yes vs no).”</p> <p>Justificativa: a randomização foi realizada por um método considerado adequado.</p>
Sigilo de alocação	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Patients with HRR-deficient tumours were randomly</p>

		<p><i>assigned (1:1) [...] using a centralised interactive web response system and a permuted block size of four for each stratum. Randomisation was stratified by previous second-generation ARPI (abiraterone or orteronel) or docetaxel, or both, for castration-sensitive prostate cancer (yes vs no)."</i></p> <p>Justificativa: a manutenção do sigilo de alocação foi realizada por um método considerado adequado.</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida Global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study."</i></p> <p>Justificativa: Os pesquisadores e participantes foram mascarados para as intervenções.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"The sponsor, patients, and investigators were masked to talazoparib or placebo, and enzalutamide was open label"</i></p> <p>Justificativa: participantes e equipe foram mascarados para o desfecho.</p>
	Qualidade de vida	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study."</i></p> <p>Justificativa: Os pesquisadores e participantes foram mascarados para as intervenções.</p>
	Taxa de resposta completa	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study."</i></p> <p>Justificativa: Os pesquisadores e participantes foram mascarados para as intervenções.</p>

	Eventos adversos graves	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study.”</i></p> <p>Justificativa: Os pesquisadores e participantes foram mascarados para as intervenções.</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study.”</i></p> <p>Justificativa: Os pesquisadores e participantes foram mascarados para as intervenções.</p>
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida Global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study.”</i></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram mascarados.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“rPFS is defined as time from randomization to the evidence of radiographic progression per RECIST 1.1 (soft tissue disease) or PCWG3 (bone disease) by blinded independent central review (BICR) or death, whichever occurs first”</i></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram mascarados.</p>
	Qualidade de vida	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the</i></p>

		<p><i>unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study.”</i></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram mascarados.</p>
	Taxa de resposta completa	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study.”</i></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram mascarados.</p>
	Eventos adversos graves	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study.”</i></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram mascarados.</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“To preserve the blinding of the homologous recombination repair (HRR)-deficient patients within the unselected population at the time of final radiographic progression-free survival (rPFS) analysis in the unselected population, the primary results were first reviewed by the E-DMC. The sponsor was to unblind the unselected population if the E-DMC notified the sponsor that the final analysis of rPFS in the unselected population met the primary endpoint. Otherwise, the sponsor was to remain blinded to the unselected population until the unblinding of the HRR-deficient population at the end of the study.”</i></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram mascarados.</p>
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida Global	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: <i>“Efficacy was analysed in the HRR-deficient intention-to treat population”/ “Missing or partial dates were imputed”/ “Patients last known to be alive were censored at the date of last contact.”</i></p> <p>Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise, houve perdas significativas e desbalanceadas entre os grupos [73% (146/200) no grupo talazoparibe+enzalutamida e 87% (174/199) no grupo enzalutamida]. As razões das perdas também foram desbalanceadas. No grupo talazoparibe+enzalutamida, 17% das perdas foram por eventos adversos e 5% por “outros motivos” (assim relatado), enquanto no grupo controle foram, respectivamente, 9% e 2%. As perdas por retirada de consentimento,</p>

		deterioração do estado de saúde e perda de benefício clínico foram balanceadas entre os grupos.
	Sobrevida livre de progressão	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Efficacy was analysed in the HRR-deficient intention-to treat population”/“The primary end point of progression-free survival [...] was analyzed [...] in all the patients who had undergone randomization.”</p> <p>Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise, houve perdas significativas entre os grupos [46% (92/200) no grupo talazoparibe+enzalutamida e 48% (96/199) no grupo enzalutamida]. As razões das perdas foram desbalanceadas. No grupo talazoparibe+enzalutamida, 17% das perdas foram por eventos adversos e 5% por “outros motivos” (assim relatado), enquanto no grupo controle foram, respectivamente, 9% e 2%. As perdas por retirada de consentimento, deterioração do estado de saúde e perda de benefício clínico foram balanceadas entre os grupos.</p>
	Qualidade de vida	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Table S2: Number of assessments completed by visit (HRR-deficient safety population)”/“Patient-reported outcome assessments were completed electronically by patients at study visits before any other study activities”</p> <p>Justificativa: o desfecho não foi avaliado em toda a população. Não foram informadas as razões das perdas de seguimento na população avaliada para o desfecho de qualidade de vida, mas as perdas de forma geral foram significativas (mais de 70% em ambos os grupos).</p>
	Taxa de resposta completa	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “objective response rate (in patients with measurable soft tissue disease at baseline”</p> <p>Justificativa: o desfecho não foi avaliado em toda a população. Não foram informadas as razões das perdas de seguimento na população avaliada para o desfecho de taxa de resposta completa, mas as perdas de forma geral foram significativas (mais de 70% em ambos os grupos).</p>
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “The safety analysis population included all patients who received at least one dose of the study drug..”</p> <p>Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise, houve perdas significativas e desbalanceadas entre os grupos [62% (123/197) no grupo talazoparibe+enzalutamida e 82% (164/199) no grupo enzalutamida]. No grupo talazoparibe+enzalutamida, 17% das perdas foram por eventos adversos e 5% por “outros motivos” (assim relatado), enquanto no grupo controle foram, respectivamente, 9% e 2%. As perdas por retirada de consentimento, deterioração do estado de saúde e perda de benefício clínico foram balanceadas entre os grupos.</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
Relato seletivo dos desfechos		<p>BAIXO RISCO</p> <p>Justificativa: O protocolo foi registrado prospectivamente (NCT03395197) antes do início do recrutamento.</p>

Outros vieses	BAIXO RISCO Justificativa: Não foram identificadas outras fontes de viés.
----------------------	---

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise do PARECERISTAS.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): SG	Blinding of participants and personnel (performance bias): SLP	Blinding of participants and personnel (performance bias): QV	Blinding of participants and personnel (performance bias): TRC	Blinding of participants and personnel (performance bias): EAG	Blinding of participants and personnel (performance bias): QEA	Blinding of outcome assessment (detection bias): SG	Blinding of outcome assessment (detection bias): SLP	Blinding of outcome assessment (detection bias): QV	Blinding of outcome assessment (detection bias): TRC	Blinding of outcome assessment (detection bias): EAG	Blinding of outcome assessment (detection bias): QEA	Incomplete outcome data (attrition bias): SG	Incomplete outcome data (attrition bias): SLP	Incomplete outcome data (attrition bias): QV	Incomplete outcome data (attrition bias): TRC	Incomplete outcome data (attrition bias): EAG	Incomplete outcome data (attrition bias): QEA	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
TALAPRO-2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo o PROPONENTE, a qualidade metodológica do ECR incluído foi classificada como tendo baixo risco de viés. Foi apontado “algumas preocupações” para o desfecho taxa de resposta objetiva pois a análise incluiu apenas parte dos pacientes randomizados e não está claro quantos pacientes seriam elegíveis para avaliação deste desfecho.
- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), consideraram que o estudo TALAPRO-2¹⁰⁻⁵⁵ possui risco de viés de atrito para todos os desfechos, pois houve perdas significativas (cerca de 70% em ambos os grupos) e as razões das perdas foram desbalanceadas entre os grupos. Para os desfechos taxa de resposta completa e qualidade de vida também há alto risco de viés de atrito pois o desfecho não foi avaliado em toda a população.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE avaliou a certeza das evidências dos desfechos utilizando a ferramenta GRADE. Foram apresentados, no documento 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, dois quadros resumo (páginas 47 a 50) e um quadro completo da avaliação da qualidade da evidência utilizando a metodologia GRADE (Anexo 3 – páginas 91 a 93), e os resultados seguem abaixo no Quadro 19.

Os PARECERISTAS realizaram avaliação da certeza no conjunto final conforme a metodologia GRADE para o ECR incluído e o resultado está apresentado no Quadro 20.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 11. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação entre talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida

Avaliação da qualidade da evidência							Sumário dos resultados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxa de eventos do estudo (%)		Efeito Relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Talazoparibe+ Enzalutamida	Enzalutamida		Risco com Talazoparibe+ Enzalutamida	Risco com Enzalutamida
Sobrevida Global (SG)											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Não grave ^d	Não grave ^e	⊕⊕⊕⊕ Alta	-	-	HR 0,62 (0,48 para 0,81) [morte]	280 por 1000 ^f	174 mais por 1.000 (de 77 mais para 263 mais)
Sobrevida Livre de Progressão radiológica (SLPr)											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Não grave ^e	Não grave ^e	⊕⊕⊕⊕ Alta	-	-	HR 0,47 (0,36 para 0,61) [progressão radiológica ou morte]	210 por 1000 ^h	270 mais por 1.000 (de 176 mais para 360 mais)
Tempo para progressão da doença											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Não grave ⁱ	Não grave ^e	⊕⊕⊕⊕ Alta	-	-	HR 0,46 (0,35 para 0,61) [progressão radiológica ou morte]	241 por 1000 ^j	279 mais por 1000 (de 179 mais para 367 mais)
Taxa de resposta objetiva											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Não grave ⁱ	Não grave ^e	⊕⊕⊕⊕ Alta	50/72 (59,4%)	25/65 (38,5%)	RR 1,80 (1,28 a 2,55)	385 por 1000	308 mais por 1000 (de 108 mais para 596 mais)
Resposta ao PSA (≥50%)											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Não grave ⁱ	Não grave ^e	⊕⊕⊕⊕ Alta	173/199 (87%)	128/198 (70%)	RR 1,37 (1,21 a 1,54)	643 por 1000	238 mais por 1000 (de 135 mais para 347 mais)
Qualidade de vida (avaliada com EORTC QLQ-C30)											

399 (1 ECR) (49)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Grave ^k	Não grave ^e	⊕⊕⊕○ Moderada	-	-	-	Diferença de média 1,3 a mais no EORTC QLQ-C30 (2 a menos para 4,5 a mais)	A média de qualidade de vida variou -3,6 pontos
Qualidade de vida (avaliada com EORTC QLQ-PR25)											
399 (1 ECR) (49)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Grave ^l	Não grave ^e	⊕⊕⊕○ Moderada	-	-	-	Diferença de média 4,3 a mais no EORTC QLQ-PR25 (6,6 a menos para 2,0 a menos)	A média de qualidade de vida variou 1,5 pontos
Qualidade de vida (avaliada com BPI-SF)											
399 (1 ECR) (49)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Grave ^l	Não grave ^e	⊕⊕⊕○ Moderada	-	-	-	Diferença de média 0,6 a mais no BPI-SF (0,9 a menos para 0,3 a menos)	A média de qualidade de vida variou 0,3 pontos
Qualidade de vida (avaliada com EQ-5D-5L)											
399 (1 ECR) (49)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Grave ^l	Não grave ^e	⊕⊕⊕○ Moderada	-	-	-	Diferença de média 0,0 a mais no EQ-5D-5L (0,0 para 0,1 a menos)	A média de qualidade de vida variou -2,4 pontos
Eventos adversos totais											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Grave ^m	Não grave ^e	⊕⊕⊕○ Moderada	197/198 (99%)	197/199 (98%)	RR 1,0 (0,988 a 1,02)	995 por 1000	0 menos por 1000 (de 20 menos para 30 mais)
EAETs de qualquer grau											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Não grave ⁱ	Não grave ^e	⊕⊕⊕⊕ Alta	182/198 (91,9%)	150/199 (75,4%)	RR 1,22 (1,12 a 1,33)	754 por 1000	166 mais por 1000 (de 90 mais para 249 mais)
EAS graus 3 e 4											

399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Não grave ^d	Não grave ^e	⊕⊕⊕⊕ Alta	39/199 (19,6%)	71/198 (35,9%)	RR 1,82 (1,31 a 2,56)	196 por 1000	161 mais por 1000 (de 61 mais para 306 mais)
EA com redução de dose do talazoparibe ou placebo											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Não grave ^d	Não grave ^e	⊕⊕⊕⊕ Alta	10/199 (5,0%)	109/198 (55,1%)	RR 10,95 (5,91 a 30,30)	50 por 1000	500 mais por 1000 (de 247 mais para 1000 mais)
EA com interrupção de dose do talazoparibe ou placebo											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Não grave ^d	Não grave ^e	⊕⊕⊕⊕ Alta	42/199 (21,1%)	123/198 (62,1%)	RR 2,94 (2,20 a 3,93)	211 por 1000	409 mais por 1000 (de 253 mais para 618 mais)
EA com descontinuação permanente do talazoparibe ou placebo											
399 (1 ECR) (48)	Não grave ^a	Não grave ^b	Não grave ^c	Grave ^m	Não grave ^e	⊕⊕⊕○ Moderada	19/199 (9,5%)	26/198 (13,1%)	RR 1,21 (0,68 a 2,16)	95 por 1000	20 mais por 1000 (de 31 menos para 111 mais)

Explicações

^a O risco de viés do estudo TALAPRO-2 foi baixo para todos os domínios avaliados no Rob2.0.

^b Não se aplica penalização por inconsistência, pois apenas um estudo foi incluído.

^c O estudo atende a todos os critérios de inclusão estabelecidos

^d O efeito foi estatisticamente significativo e atingiu significância clínica conforme os critérios estabelecidos, ou seja, o limite inferior do intervalo de confiança do HR $\leq 0,70$ para controle >12 meses (48)

^e Não se aplica penalização por risco de viés, pois foi incluído apenas 1 estudo.

^f Para demonstração do efeito absoluto de sobrevida global, foi considerado o risco em 48 meses do grupo enzalutamida + placebo do estudo TALAPRO-2 (Fizazi et al., 2025) (48)

^g O efeito foi estatisticamente significativo e atingiu significância clínica conforme os critérios estabelecidos, ou seja, o limite inferior do intervalo de confiança do HR $\leq 0,65$ para controle >12 meses (48)

^h Para demonstração do efeito absoluto de sobrevida livre de progressão, foi considerado o risco em 24 meses do grupo enzalutamida+ placebo do estudo TALAPRO-2 (Fizazi et al, 2025) (48)

ⁱ O efeito foi estatisticamente e clinicamente significativo

^j Para demonstração do efeito absoluto de tempo até a progressão, foi considerado o risco em 12 meses do grupo enzalutamida+ placebo do estudo TALAPRO-2 (Fizazi et al., 2025) (48)

^k A diferença nas pontuações ultrapassa o não efeito e não foi clinicamente significativa (as diferenças não atingiram o limite de ≥ 10 pontos definidas a priori)

^l A diferença nas pontuações não foi clinicamente significativa (as diferenças não atingiram o limite de ≥ 10 pontos definidas a priori)

^m A diferença ultrapassa a linha do não efeito

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS, para tratamento de câncer de próstata resistente à castração metastático com mutação HRR

Talazoparibe associado à enzalutamida comparado à enzalutamida para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático com mutação HRR							
Paciente ou população: pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático com mutação HRR (mCRPC HRR+)							
Contexto: ambulatorial							
Intervenção: talazoparibe associado à enzalutamida							
Comparação: enzalutamida							
Desfechos	População	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
		Risco com enzalutamida	Risco com talazoparibe + enzalutamida				
Sobrevida global	mCRPC HRR+	720 por 1.000 (pacientes mortos em 48 meses)	591 por 1.000 (23 a 206)	HR 0,62 (0,48 a 0,81)	399 (1 ECR ¹⁰⁻⁵⁵)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^a	O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente reduz o risco de morte comparado à enzalutamida
Sobrevida livre de progressão	mCRPC HRR+	840 por 1.000 (pacientes com progressão em 24 meses)	237 por 1.000 (113 a 608)	HR 0,47 (0,36 a 0,61)	399 (1 ECR ¹⁰⁻⁵⁵)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^a	O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente reduz o risco de progressão da doença comparado à enzalutamida
Qualidade de vida EORTC QLQ-C30 (0 a 100 - quanto maior melhor)	mCRPC HRR+	A média variou -4,9 pontos	DM 1,3 pontos menor (2,0 menor para 4,5 mais alto)	DM -1,3 (-2,0 a 4,5)	338 (1 ECR ¹⁰⁻⁵⁵)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^{a,b}	O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida comparado à enzalutamida
Taxa de resposta tumoral completa	mCRPC HRR+	169 por 1.000	445 por 1.000 (245 a 809)	RR 2,63 (1,45 a 4,78)	137 (1 ECR ¹⁰⁻⁵⁵)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^{a,c}	O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida pode aumentar a proporção de pacientes com resposta tumoral completa, comparado à enzalutamida
Quaisquer eventos adversos	mCRPC HRR+	975 por 1.000	994 por 1.000 (975 a 1000)	RR 1,00 (1,00 a 1,05)	397 (1 ECR ¹⁰⁻⁵⁵)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^a	O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado à enzalutamida. Mais de 90% dos pacientes apresentaram algum evento adverso em ambos os grupos.
Eventos adversos graves	mCRPC HRR+	442 por 1.000	752 por 1.000 (632 a 898)	RR 1,70 (1,43 a 2,03)	397 (1 ECR ¹⁰⁻⁵⁵)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^a	O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente aumenta a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado à enzalutamida.

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

DM: diferença de médias; **EORTC QLQ-C30:** Questionário C30 de qualidade de vida da European Organisation For Research And Treatment Of Cancer; **IC:** intervalo de confiança; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Risco relativo; **mCRPC**

HRR+: câncer de próstata resistente à castração metastático com mutação HRR

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (redução em um nível).

b. A certeza da evidência não foi rebaixada por imprecisão, pois todo o intervalo de confiança está abaixo do limiar de diferença minimamente importante, definida em 10 pontos para as ferramentas EQ-5D-5L e EORTC QLQ-C30 no estudo TALAPRO-2¹².

c. Imprecisão: razão dos limites superior e inferior do intervalo de confiança do risco relativo é maior que 3 (redução em um nível)

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

- Há inconsistências na aplicação do GRADE pelo PROPONENTE que julgou que a certeza da evidência sem o devido cálculo dos riscos absolutos para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, e julgou a imprecisão em desacordo com os guidelines.
- Os PARECERISTAS avaliaram a certeza da evidência proveniente do ECR incluído¹⁰⁻⁵⁵. Os PARECERISTAS consideraram a certeza da evidência moderada para sobrevida global, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida, e para os desfechos de segurança, devido às limitações metodológicas. Para o desfecho taxa de resposta tumoral completa, a certeza da evidência foi considerada baixa pois além das limitações metodológicas há imprecisão das estimativas.
- As diferenças na avaliação da certeza da evidência do PROPONENTE e dos PARECERISTAS se deve, principalmente, às diferenças na avaliação da qualidade metodológica do ECR incluído que foi considerado como tendo um baixo risco de viés pelo PROPONENTE e alto risco de viés de atrito na análise dos PARECERISTAS.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
Análise da proposta (PROponente)
<p>“Em termos de eficácia, a associação de talazoparibe + enzalutamida proporcionou diferença estatisticamente significativa em todos os desfechos avaliados, com destaque para SG e SLPr, isto é, para os desfechos clínicos mais relevantes na área da oncologia. Assim, pacientes tratados com talazoparibe + enzalutamida apresentaram probabilidade significativamente menor de apresentar um evento de progressão da doença (HR: 0,47; IC95%: 0,36 a 0,61 para SLPr) ou óbito (HR: 0,62; IC95%: 0,48 a 0,81 para SG) na comparação com aqueles tratados com enzalutamida em monoterapia (48). Conforme relatado no método, para mensurar a significância clínica, foram usados os cutoffs clínicos da escala de avaliação da magnitude do benefício clínico de desfechos relevantes para oncologia da ESMO (38) para os desfechos de SG e SLPr. Nesse sentido, considerando-se apenas o critério de análise do benefício relativo do talazoparibe + enzalutamida para SLPr e SG, esses desfechos primários atingiram o limiar de benefício clínico quando</p>

comparado à enzalutamida em monoterapia. Esses resultados indicam que, na prática clínica, pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR poderão ter uma redução de 38% (19% a 52%) no risco de óbito pelo câncer com ganho de 14 meses de SG e de 53% (39% a 64%) no risco de progressão radiográfica da doença, com aumento em 18,4 meses no tempo até a progressão da doença. Da mesma forma, foram verificados resultados estatisticamente significantes favoráveis à combinação talazoparibe + enzalutamida para os desfechos TRO (RR: 1,80; IC95%: 1,28 a 2,55); tempo até a progressão da doença (HR: 0,41; IC95%: 0,30 a 0,57); resposta ao PsA (RR: 1,37; IC95%: 1,21 a 1,54) e duração da resposta clínica (mediana de 22,1 meses vs. 11,4 meses) (48). Em outras palavras, para todos esses desfechos priorizados previamente nos critérios de inclusão do método, os pacientes tratados com talazoparibe + enzalutamida obtiveram resultados estatisticamente significantes, com grande destaque para os ganhos expressivos em termos de SG e SLPr.

Além dos resultados significativos para esses desfechos de eficácia, os achados do TALAPRO-2 sugerem que a combinação talazoparibe + enzalutamida está associada à melhora na QV (49). Em linhas gerais, a combinação talazoparibe + enzalutamida retardou a piora na QV e saúde geral provocada pelo câncer; nos sintomas relacionados ao sistema genitourinário e nos sintomas da dor. Em outras palavras, o controle mais duradouro da doença em função do aumento expressivo da SLPr pode ter contribuído para o atraso na deterioração dos sintomas da doença, e consequentemente, na melhora na QV dos pacientes avaliados. Contudo, como as DMs nos parâmetros de QV entre os grupos avaliados não atingiram os limites pré-especificados no protocolo do estudo, esses achados não foram considerados estatisticamente significantes. Todavia, a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos para QV pode ser considerado um achado relevante porque, apesar dos ganhos de eficácia em termos de SLPr e SG, a associação do talazoparibe à enzalutamida aumentou a frequência dos EA hematológicos graus 3 e 4 (anemia e neutropenia), com potencial de influenciar negativamente a QV dos pacientes. Isto é, o ganho expressivo na redução da progressão da doença pode ter suplantado a deterioração da QV em função do aumento da frequência dos EAs. É importante salientar que o aumento da anemia e neutropenia nos pacientes expostos ao talazoparibe já era esperado porque os medicamentos da classe dos inibidores PARP afetam a maturação das células hematopoiéticas, com consequente aumento dos EA hematológicos. Esses achados foram identificados em uma revisão sistemática com meta-análise de ECR que mostrou que, apesar do potencial aumento dos EAs provocados pela associação medicamentosa em pacientes com CPRCm, é inequívoco o ganho de QV proporcionado pelas terapias-alvos no tratamento desse tipo de câncer (51).

Do ponto de vista da segurança, apesar do aumento da frequência dos episódios de anemia graus 3 e 4 (43,4% vs. 4,5%) e neutropenia (19,7% vs. 1,0%) no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida, apenas 4% dos pacientes expostos ao talazoparibe tiveram interrupção permanente do tratamento (47). Todavia, é digno de nota que, aproximadamente, 50% dos pacientes que iniciaram o tratamento com talazoparibe já apresentavam anemia de graus 1 e 2 (46) o que, provavelmente, contribuiu para um maior risco de desenvolver anemia de grau 3 ou 4. De toda a forma, a anemia é um evento de relativo controle clínico, especialmente, se os pacientes forem monitorados no início do tratamento. Além disso, é importante notar que os pacientes com CPRCm têm idade mais avançada (idade média de 70 anos no grupo talazoparibe + enzalutamida), com maior potencial de EAs e iatrogenia em relação a grupos de pessoas mais jovens.

O ECR TALAPRO-2 apresentou baixo risco de viés e, de forma geral, a qualidade da evidência foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto os desfechos de QV

53

(qualidade moderada). Ainda do ponto de vista metodológico, apesar de ter sido previsto no método, não foi possível realizar meta-análises em pares ou de comparação indireta para os desfechos priorizados no PTC porque os ECR conduzidos com os comparadores abiraterona, enzalutamida, docetaxel (conjunto decisão), olaparibe, apalutamida, darolutamida e cabazitaxel (conjunto suplementar) incluíram somente pacientes com CPRCm sem a identificação das mutações nos genes HRR (all comers); portanto, diferente da população elegível definida neste documento de PTC.”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, páginas 51-53]

Análise da proposta (PARECERISTAS)

Atualmente, para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração com mutação nos genes HRR (mCRPC-HRR), estão disponíveis no Rol a abiraterona, a enzalutamida e a quimioterapia (como docetaxel) que são usadas em associação à castração (cirúrgica ou por terapia de privação hormonal).

A proposta avaliada consiste na incorporação de talazoparibe em associação à enzalutamida para essa população, com base em evidências provenientes de uma revisão sistemática da literatura. Foi localizado um único ECR (TALAPRO-2)¹⁰⁻⁵⁵ que avaliou a eficácia e a segurança da associação de talazoparibe e enzalutamida *versus* enzalutamida em pacientes com mCRPC-HRR.

- Pelos resultados do ECR¹⁰⁻¹² TALAPRO-2 observou-se que a associação de talazoparibe e enzalutamida nos pacientes com mCRPC-HRR+:

- **Sobrevida global:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida reduziu em 38% a o risco de morte comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 52% a 19% (HR 0,62; IC95% 0,48 a 0,81). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.
- **Sobrevida livre de progressão:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida reduziu em 53% o risco de progressão comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 64% a 39% (HR 0,47; IC95% 0,36 a 0,61). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.
- **Qualidade de vida:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida reduziu 1,3 pontos no escore de qualidade de vida com a ferramenta EORTC QLQ-C30 comparado à associação de placebo e enzalutamida, com intervalo de confiança de 95% compatível com redução de 2 pontos a aumento de 4,5 pontos (DM -1,3; IC95% -2,0 a 4,5). A certeza da evidência foi classificada como moderada, devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito. Os resultados da qualidade de vida com a ferramenta EQ-5D-5L não foram identificados nas publicações disponíveis até o momento.
- **Taxa de resposta tumoral completa:** a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida aumentou em 163% a taxa de resposta tumoral completa comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com aumento de 45% a 378% (RR 2,63; IC 95% 1,45 a 4,78). A certeza da evidência foi classificada como baixa, devido à imprecisão dos resultados e às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.
- **Quaisquer eventos adversos:** A estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida não alterou a proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com efeito nulo a um aumento em 5% (RR 1,00; IC95% 1,00 a 1,05). A certeza da evidência foi

<p>classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.</p> <p>o Eventos adversos graves: a estimativa pontual indicou que o tratamento com associação de talazoparibe e enzalutamida aumentou em 70% a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado à associação de placebo e enzalutamida com intervalo de confiança de 95% compatível com aumento de 43% a 103% (RR 1,70; IC95% 1,43 a 2,03). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito.</p>	
Limitações	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
-	As evidências da comparação da associação de talazoparibe e enzalutamida <i>versus</i> associação de placebo e enzalutamida em pacientes com mCRPC-HRR+ oriundas de um ECR, têm incertezas relacionadas às limitações metodológicas, devido aos dados incompletos de desfechos e à incerteza quanto ao mascaramento de pacientes, participantes e avaliadores dos desfechos após a avaliação do desfecho primário. A estimativa de taxa de resposta tumoral completa também é imprecisa. Os resultados de novos estudos podem modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.
Conclusões	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
“A incorporação do talazoparibe no rol de procedimentos e eventos da ANS representa um grande avanço no tratamento do CPRcm. Atualmente, os pacientes com mutação nos genes de reparo do DNA - em particular, os	Há evidências oriundas de um ECR (TALAPRO-2) ¹⁰⁻⁵⁵ que comparou a associação de talazoparibe e enzalutamida com associação de placebo e enzalutamida em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à

<p>genes da via HRR - apresentam resposta limitada aos tratamentos com abiraterona, enzalutamida ou docetaxel. Esse tipo de abordagem, além dos efeitos adversos significativos, nem sempre proporciona ganhos substanciais de SG, SLPr ou QV, especialmente, para indivíduos com contraindicação clínica ao uso de quimioterápicos tradicionais ou terapias hormonais.</p> <p>Nesse contexto, o talazoparibe surge como uma alternativa inovadora, oferecendo um mecanismo de ação direcionado que potencializa o efeito terapêutico justamente em pacientes com mutações nos genes de reparo do DNA. Os achados do TALAPRO-2 (NCT03395197) demonstram que o medicamento, não apenas aumenta os ganhos em termos de SG e SLPr, como também contribui para a melhoria da QV, reduzindo o impacto dos efeitos adversos típicos da quimioterapia. A incorporação dessa terapia pelas operadoras de saúde no sistema de saúde suplementar pode transformar o cenário de tratamento, proporcionando à população, acesso ao que há de mais moderno e eficaz no manejo do CPRCm.</p> <p>Adicionalmente, cabe ressaltar que o talazoparibe já foi incorporado por outras agências de ATS, como a HAS, na França, e o SMC, no Reino Unido, que aprovam sua indicação para pacientes com CPRCm sem necessidade clínica de quimioterapia, independentemente da presença de mutações</p>	<p>castração com mutação HRR (mCRPC-HRR+). A certeza da evidência variou de moderada a baixa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente reduz o risco de morte comparado à associação de placebo e enzalutamida (HR 0,62; IC95% 0,48 a 0,81). A certeza da evidência foi classificada como moderada. • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente reduz o risco de progressão da doença comparado à associação de placebo e enzalutamida (HR 0,47; IC95% 0,36 a 0,61). A certeza da evidência foi classificada como moderada. • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida comparado à associação de placebo e enzalutamida (EORTC QLQ-C30: DM -1,3; IC95% -2,0 a 4,5). A certeza da evidência foi classificada como moderada. Os resultados da qualidade de vida com a ferramenta EQ-5D-5L não foram identificados nas publicações disponíveis até o momento. • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida pode aumentar a proporção de pacientes
---	--

<p>nos genes HRR. A adoção internacional desse medicamento valida sua eficácia e segurança, reforçando a urgência de sua incorporação no contexto nacional como medida para garantir equidade, qualidade e inovação no acesso ao tratamento oncológico no âmbito da saúde suplementar.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 55]</p>	<p>com resposta tumoral completa, comparado à associação de placebo e enzalutamida (RR 2,63; IC95% 1,45 a 4,78). A certeza da evidência foi classificada como baixa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado à associação de placebo e enzalutamida. Mais de 90% dos pacientes apresentaram algum evento adverso em ambos os grupos (RR 1,00; IC95% 1,00 a 1,05). A certeza da evidência foi classificada como moderada. • O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente aumenta a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado à associação de placebo e enzalutamida (RR 1,70; IC95% 1,43 a 2,03). A certeza da evidência foi classificada como moderada.
--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Não há.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

() Custos (análise parcial)

() Custo-efetividade

(X) Custo-utilidade

() Custo-benefício

() Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
O PROPONENTE realizou uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade, com modelo de sobrevida particionada, horizonte temporal de 20 anos, perspectiva da ANS e ciclos mensais, comparando talazoparibe em associação à enzalutamida versus enzalutamida em monoterapia no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e mutações nos genes HRR. A coorte hipotética transitou entre os estados de sobrevida livre de progressão, progressão da doença e morte, com transições estimadas a partir das curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) do ensaio clínico TALAPRO-2, extrapoladas por modelos paramétricos. As medidas de efetividade consideradas foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), com aplicação de taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 23**.

Quadro 23. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	<p>“A perspectiva do modelo foi a do sistema de saúde suplementar [...]</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 11]</p>	Adequado.
Horizonte temporal	<p>“Foi adotado um horizonte temporal de toda a vida (lifetime), ou seja, 240 ciclos mensais (ou 20 anos).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	Adequado.
População-alvo	<p>“Pacientes homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal) e com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga, incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 10]</p>	Parcialmente adequado
Tecnologia	<p>“[...] talazoparibe 0,5mg/dia em associação à enzalutamida 160mg/dia, como primeira linha de tratamento após a falha à terapia de privação hormonal.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 11]</p>	Adequado.
Comparador	<p>“Enzalutamida 160 mg/dia.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 11]</p>	Adequado.
Taxa de desconto anual	<p>“5% ao ano para custos e desfechos em saúde”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	Adequado.
Desfechos de saúde	<p>“Os desfechos clínicos foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (quality adjusted life years – QALY) e anos de vida ganhos (life years - LYs). Foram estimadas a razão de custo utilidade incremental (RCUI) e a</p>	Adequado.

	<p>razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para o uso de talazoparibe associado à enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia, considerando-se tais desfechos clínicos, respectivamente.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	
Mensuração da efetividade	<p>“Para modelar o tempo até os eventos de progressão da doença e morte, foram utilizadas as curvas de SLP e SG obtidas do estudo TALAPRO-2 (3).</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 14]</p>	Adequado
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	<p>“Os dados de utilidade utilizados no modelo foram obtidos dos dados internos do ECR TALAPRO-2”</p> <p>“[...] os pesquisadores aplicaram alguns instrumentos para mensurar a QV, incluindo o EQ-5D-5L, para a avaliação do desfecho de QV dos participantes do estudo. Os dados foram coletados antes do início dos tratamentos (intervenção e comparador) e durante as visitas de acompanhamento dos participantes incluídos. [...] a partir das avaliações de QV realizadas por meio do EQ-5D-5L, Niyazov et al., (2023) (10) estimaram a utilidade (utility) no estado de saúde pré-progressão da doença, com vistas a disponibilizar este dado para o desenvolvimento de avaliações econômicas (ACU) em pacientes com CPRCm e com mutações identificadas nos genes HRR. Para o estado de progressão da doença após a descontinuação de tratamentos de segunda linha, foram consideradas as utilidades de estudos do contexto brasileiro em pacientes com uso prévio de quimioterapia que progrediram após tratamento com abiraterona, como segunda linha de tratamento.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 17]</p>	Parcialmente adequado

Estimativa de recursos e custos	<p>“Foram incluídos apenas custos médicos diretos, considerando-se, para a composição dos custos, os componentes hospitalares e ambulatoriais relacionados aos procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, além dos custos para manejo dos EAs. Os custos relacionados a exames, procedimentos e acompanhamento foram obtidos, sempre que possível, por meio do painel de Dados de Troca de Informação na Saúde Suplementar (D-TISS).”</p> <p>“Os preços unitários dos medicamentos foram obtidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de outubro de 2025 [...]”</p> <p>“Os custos do teste genético foram considerados no grupo intervenção e foram obtidos do painel D-TISS em consulta realizada em 10 de junho de 2025. O custo médio de R\$1.410,00 para o ano de 2024 engloba o sequenciamento de Nova Geração (NGS), independentemente do número de mutações pesquisadas (código 4.05.03.80-1).”</p> <p>“Os custos de tratamento em segunda linha do CPRcm e mutações nos genes HRR, ou seja, os custos do estado de saúde “progressão da doença”, foram calculados considerando-se a frequência de uso de cada um dos medicamentos que compõem esta linha de tratamento e a posologia de cada um dos medicamentos considerando-se as respectivas bulas aprovadas na ANVISA.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 19 a 23]</p>	Parcialmente adequado
Unidade monetária	<p>“Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (Real, R\$).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	Adequado.
Método de modelagem	<p>“O modelo foi construído por meio da abordagem de sobrevida particionada e em ciclos mensais. [...] Para a montagem da estrutura de sobrevida particionada, foram</p>	Adequado.

	<p>utilizadas as curvas de SLPr e SG oriundas do ECR pivotal TALAPRO-2 para determinar a fração de pacientes em cada estado de saúde ao longo do tempo. O modelo é composto por três estados de saúde mutuamente excludentes, entre os quais, os membros da coorte hipotética podem transitar nos estados “sobrevida livre de progressão”, “progressão da doença” e “morte.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	
Pressupostos do modelo	<p>“• O modelo considerou a enzalutamida como comparador que representa o braço enzalutamida + placebo do ECR TALAPRO-2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se o tempo até a descontinuação do tratamento de primeira linha exceder a SLPr, o tempo até a descontinuação do tratamento de primeira linha foi ajustado para ser igual à SLPr; • Se a SLPr exceder a SG, a SLPr foi ajustada para ser igual à SG; • Se a taxa de mortalidade por SG cair abaixo da taxa de mortalidade da população geral masculina brasileira, ela foi ajustada para ser igual à taxa de mortalidade da população geral masculina; • O tratamento de segunda linha é iniciado com a progressão da doença após o tratamento de primeira linha, sendo esse, o estado de saúde “progressão da doença • A SG é independente do tratamento de segunda linha recebido • O estado de saúde “progressão de doença” corresponde à área entre as curvas de SLPr e SG e foi dividido entre o recebimento do tratamento de segunda linha ou o cuidado após o tratamento de segunda linha (p.e., tratamentos subsequentes, cuidados paliativos). A porcentagem do tempo no estado de saúde “progressão da doença” gasto com tratamento de segunda linha é igual à duração média ponderada do tratamento de segunda linha (estimada com 	Adequado

	<p>base na literatura e em pressupostos), dividida pela diferença entre as medianas (estimadas pelo modelo) de SLPr e SG específicas ao tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não foram incluídos custos com internação em unidade de terapia intensiva (UTI), pois espera-se que o manejo do paciente em tratamento paliativo seja realizado, preferencialmente, em ambiente domiciliar, ambulatorial e de enfermaria • Não foram considerados custos com tratamento cirúrgico de fraturas ósseas por serem relevantes para uma parcela reduzida dos pacientes. • Não foram considerados custos do tratamento ambulatorial da dor, visto que os medicamentos de uso oral não são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da saúde suplementar. • Custos associados ao tratamento de suporte domiciliar de pacientes em cuidados paliativos não foram incluídos devido à indisponibilidade dos dados de custo e da proporção de pacientes que necessitam desses recursos.” <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 24]</p>	
Métodos analíticos	<p>"[...] foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACU.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 32]</p>	Adequado.
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo.	Planilha reprodutível.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

- A população alvo pode ser melhor definida como “pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal) e com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga, incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C.”
- A utilidade pré-progressão foi estimada com base no EQ-5D-5L (utilizado no estudo TALAPRO-2, porém sem resultados publicados) com os dados dos EUA e do Reino Unido. O PROPONENTE utiliza uma estimativa pontual de utilidade mais próxima do estimado para a população do Reino Unido⁵⁶, embora não seja o valor exato da publicação e seus limites superior e inferior não foram utilizados para a análise de sensibilidade. Não foi justificado o uso desses dados de utilidade e somente no estado de progressão o proponente utilizou dados de estudos que estimaram a utilidade para a população brasileira. Pela análise de sensibilidade determinística, a utilidade é um parâmetro muito importante, com impacto relevante sobre o ICER.
- O PROPONENTE considerou apenas o preço dos medicamentos de referência, mesmo quando o medicamento tinha mais de um fabricante na tabela da CMED, o que pode ter superestimado os custos das terapias. Considerando que o talazoparibe e enzalutamida têm apenas um fabricante no Brasil, a superestimação pode ter tido mais impacto no custo da segunda linha de tratamento, que tem maior proporção de uso no braço comparador. Assim, os custos deste grupo podem estar inflados, favorecendo a intervenção e subestimando o ICER.

8.2 Resultados

Quadro 24. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Além dos parâmetros apresentados nas tabelas anteriores, o PROPONENTE incorporou ao modelo custos específicos de monitoramento e acompanhamento clínico, incluindo consultas, exames laboratoriais e	Parcialmente adequado Há divergências importantes que reduzem a aderência metodológica, especialmente o uso de utilidades baseadas em dados internos não verificáveis e a consideração exclusiva

	<p>exames de imagem, conforme valores da CBHPM e do Painel TISS; incluiu ainda o custo do teste genético para identificação de mutações nos genes HRR, considerado necessário para definir a população elegível. Foram aplicadas taxas anuais de desconto de 5% para custos e desfechos, e adotadas extrapolações paramétricas para as curvas de sobrevida global e livre de progressão. Na análise probabilística, o PROPONENTE utilizou distribuições beta para probabilidades e utilidades, gama para custos e decomposição de Cholesky para os parâmetros de sobrevida. A estrutura considerou custos diferenciados para os estados pré-progressão e pós-progressão, bem como o custo do tratamento após a descontinuação, compondo o conjunto de parâmetros adicionais empregados na avaliação econômica.</p>	<p>do preço do medicamento de referência na CMED.</p>
<p>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</p>	<p>“o tratamento com talazoparibe + enzalutamida proporcionou ganhos em efetividade, ou seja, 1,61 AVG e 1,39 AVAQ com um custo incremental total de R\$ R\$ 461.046,15. Assim, a RCEI/AVG foi de R\$ 286.751,31 e a RCUI/AVAQ foi de R\$ 331.032,57.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 36]</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>O PROPONENTE considerou apenas o preço dos medicamentos de referência, mesmo quando o medicamento tinha mais de um fabricante na tabela da CMED, o que pode ter superestimado os custos das terapias. Considerando que o talazoparibe e enzalutamida têm apenas um fabricante no Brasil, a</p>

		superestimação pode ter tido mais impacto no custo da segunda linha de tratamento, que tem maior proporção de uso no braço comparador. Essas premissas introduzem incertezas nas estimativas de custo dos tratamentos incluídos na análise, superestimando o custo do braço comparador e, com isso, favorecendo o resultado da razão de custo-efetividade incremental da intervenção.
Análise de sensibilidade	<p>“[...] foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACU.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 36]</p>	Adequado
Caracterização da heterogeneidade	Não realizado	Adequado.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> A utilidade pré-progressão foi estimada com base no EQ-5D-5L (utilizado no estudo TALAPRO-2, porém sem resultados publicados) com os dados dos EUA e do Reino Unido. O PROPONENTE utiliza uma estimativa pontual de utilidade mais próxima do estimado para a população do Reino Unido⁵⁶, embora não seja o valor exato da publicação e seus limites

superior e inferior não tenham sido utilizados para a análise de sensibilidade. Não foi justificado o uso desses dados de utilidade e somente no estado de progressão o proponente utilizou dados de estudos que estimaram a utilidade para a população brasileira. Pela análise de sensibilidade determinística, a utilidade é um parâmetro muito importante, com impacto relevante sobre o ICER.

- O PROPONENTE considerou apenas o preço dos medicamentos de referência, mesmo quando o medicamento tinha mais de um fabricante na tabela da CMED, o que pode ter superestimado os custos das terapias. Considerando que o talazoparibe e enzalutamida têm apenas um fabricante no Brasil, a superestimação pode ter tido mais impacto no custo da segunda linha de tratamento, que tem maior proporção de uso no braço comparador. Assim, os custos deste grupo podem estar inflados, favorecendo a intervenção e subestimando o ICER.

Quadro 25. Resultado da avaliação de custo-utilidade e da avaliação de custo-efetividade elaboradas pelo PROPONENTE (caso base).

Item	Efetividade (AVG)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI (AVG)
Talazoparibe + enzalutamida	4,43	1,61	R\$ 1.119.861,50	R\$ 461.046,15	R\$ 286.751,31
Enzalutamida	2,82	-	R\$ 658.815,35	-	-
Item	Efetividade (AVAQ)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI (AVAQ)
Enzalutamida	1,71	-	R\$ 658.815,35	-	-
Talazoparibe + enzalutamida	3,10	1,39	R\$ 1.119.861,50	R\$ 461.046,15	R\$ 331.032,57

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

Sem comentários adicionais.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	Segundo o PROPONENTE: “o tratamento dos pacientes adultos com CPRCm e com mutações nos	Embora a avaliação econômica indique maior efetividade do talazoparibe em associação à

	<p>genes HRR identificados por teste genético com talazoparibe + enzalutamida proporcionou ganhos em efetividade em relação à enzalutamida em monoterapia, sendo 1,39 AVAQ e 1,61 AVG. Considerando-se os custos incrementais estimados (R\$ 461.046,15) tem-se uma RCUI/AVAQ de R\$ 331.032,57 e RCEI/AVG de R\$ 286.751,31.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 28]</p>	<p>enzalutamida, os custos incrementais elevados resultaram em razões de custo-efetividade substanciais. As limitações metodológicas identificadas, especialmente o uso de utilidades provenientes de análise interna não verificável e a superestimação do custo no braço comparador, reduzem a robustez das estimativas e limitam a generalização das conclusões.</p>
Limitações	<p>“Entre as limitações do modelo, destacam-se a dependência principal de um ECR (ainda que de alta qualidade) para parametrização de eficácia; a necessidade de extrapolação de SG e SLP, inerente ao método de análise; os pesos de esquemas no braço controle ancorados em distribuição do estudo e validados por especialistas, o que, embora razoável, pode diferir de padrões locais específicos; a não consideração de fracionamento de frascos, já discutida como conservadora; e as utilidades iguais por estado entre braços, que podem subcapturar ganhos de QV associados a benefício funcional da intervenção ao longo do tempo. Estas limitações foram mitigadas por testes de</p>	<p>Sem comentários adicionais.</p>

	<p>sensibilidade e escolhas conservadoras, sempre que possível</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 29]</p>	
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Sem comentários adicionais.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 27. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Foram apresentadas referências para os parâmetros de custo utilizados.	Adequadas.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário⁴ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Informações gerais			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado.	Microsoft Excel®
Modelo	Dinâmico	Adequado.	Estático
Perspectiva	Saúde Suplementar do Brasil	Adequado.	Idem.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.	Idem.
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Talazoparibe em associação à enzalutamida	Adequado.	Idem.
Comparador	Enzalutamida em monoterapia.	Parcialmente adequado.	Enzalutamida em monoterapia e abiraterona.
Cenários	<ul style="list-style-type: none"> ● Cenário referência: sem talazoparibe em associação à enzalutamida ● Cenário projetado: com talazoparibe em associação à enzalutamida 	Adequado.	Idem.
Participação no mercado	“[...] considerando-se, respectivamente, o cenário atual sem o talazoparibe e o cenário proposto com o talazoparibe. Esses percentuais usados em cada um dos cenários foram estabelecidos por meio de	Inadequado	Foi considerada adoção inicial de 60%, dada a ausência de outras terapias alvo, com crescimento escalonado até 80%.

	<p>consultas a especialistas, considerando-se o fato de que o talazoparibe é o primeiro tratamento específico para pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR e, portanto, a difusão no mercado seria rápida, chegando a 70% no quinto ano após a sua incorporação no rol de procedimentos em saúde da ANS [...].</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Análise do Impacto Orçamentário]</p>		
População			
População	<p>“a população elegível é composta de homens adultos com CPRCm, ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal, e com a identificação de mutações nos genes HRR, sendo: ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 10]</p>	Adequado.	Adultos com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, sendo: ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C
Cálculo da população elegível	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes na saúde suplementar do sexo masculino ≥ 18 anos⁵⁶ ● % de pacientes com CP: <ul style="list-style-type: none"> ○ Incidência CP: 0,068%⁵⁷ ○ *Prevalência CP: 0,614%^{57,58} ● % CPRCm⁵⁹: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2025: 3,35% ○ 2026: 3,49% 	Parcialmente adequado	<ul style="list-style-type: none"> ● Incidência CPm: 0,06786%⁵⁷ ● % CP resistente à castração: 3,35%⁵⁹ ● % com mutação HRR: 22,00%⁶⁰⁻⁷⁶ <p>Sendo um tratamento de primeira linha, em que o paciente não poderia ter usado um tratamento</p>

	<p>○ 2027: 3,63%</p> <p>○ 2028: 3,77%</p> <p>○ 2029: 3,91%</p> <p>○ 2030: 4,05%</p> <p>● % com mutação HRR: 22%⁶⁰⁻⁷⁶</p>		anterior no estágio metastático e resistente à castração, apenas novos pacientes serão elegíveis, de forma que não é adequado considerar a demanda reprimida de pacientes prevalentes.
Subgrupos	Não foram utilizados subgrupos	Adequado	Não foram utilizados subgrupos
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>“Foram considerados exatamente (sem descontos) os custos dos cinco primeiros anos (o que corresponde ao horizonte temporal da AIO) da ACU desenvolvida e submetida neste processo de avaliação da incorporação [...] também, os custos para a realização do teste genético para detecção das mutações nos genes HRR no primeiro ano da AIO para todos os pacientes com CPRCm”.</p> <p>“Os componentes dos custos são oriundos da ACU, sendo considerados os custos totais dos anos 1 a 5 do modelo, ou seja, a coorte de pacientes em cada ano é multiplicada pelos custos correspondentes daquele ano.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 04]</p> <p>“Os custos médicos diretos (aquisição dos medicamentos,</p>	Parcialmente adequado.	Os pareceristas consideraram apenas o custo de aquisição dos medicamentos (CMED PF 18% ICMS).

	<p>monitoramento do tratamento de primeira linha e segunda linha) foram extraídos dos cinco primeiros anos da análise de custo-utilidade.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 13]</p> <p>“[...] os custos calculados são totais, ou seja, considera não apenas os custos diretos do tratamento do CPRCm, mas também os custos relacionados ao monitoramento da doença, à progressão do câncer e ao manejo dos eventos adversos.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 10]</p>		
Componentes e fontes (comparadores)	Idem acima	Parcialmente adequado	Os pareceristas consideraram apenas o custo de aquisição dos medicamentos.
Custos associados	<p>“Os custos do teste genético foram considerados no grupo intervenção e foram obtidos do painel D-TISS em consulta realizada em 10 de junho de 2025. O custo médio de R\$ 1.410,00 para o ano de 2024 engloba o sequenciamento de Nova Geração (NGS), independentemente do número de mutações pesquisadas (código 4.05.03.80-1).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 21]</p>	Sem comentários adicionais.	Foi incluído um cenário que considera o custo do teste para diagnóstico da mutação HRR. O valor adotado foi o mesmo do proponente (R\$ 1.410,00)

Custos não incluídos	Não relatado	-	Não foram incluídos os custos de tratamento de segunda linha, custos de aplicação dos medicamentos, custos de acompanhamento ou custo de tratamento de eventos adversos.
Ajustes	-	-	-

LEGENDA: CP: câncer de próstata; CPRCm c/ mutação HRR: câncer de próstata resistente à castração metastático com com mutações nos genes de reparo por recombinação homóloga

*Os casos prevalentes por ano de diagnóstico foram calculados como: (incidência × número de beneficiários) × sobrevida

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> • Sobre o custo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Os custos utilizados pelo PROPONENTE no cálculo da AIO foram os mesmos estimados na análise de custo-efetividade. Conforme destacado na seção da ACU, o PROPONENTE considerou apenas o preço dos medicamentos de referência, mesmo quando o medicamento tinha mais de um fabricante na tabela da CMED, o que pode ter superestimado os custos mensais das terapias. Considerando que o talazoparibe e enzalutamida têm apenas um fabricante no Brasil, a superestimação pode ter tido mais impacto no custo mensal do tratamento de segunda linha, que tem maior proporção de uso no braço comparador. Além disso, a ACU considera custos de tratamento de eventos adversos e custos de tratamento em segunda linha. Essas premissas introduzem incertezas nas estimativas de custo dos tratamentos incluídos na análise. ○ O custo considerado na análise do PROPONENTE está subestimado. A subestimação decorre do fato de que, no modelo de custo-efetividade, estruturado em ciclos mensais, o proponente considerou apenas um único ciclo para o cálculo do custo anual, em vez de 12 ciclos correspondentes a um ano de tratamento. Essa abordagem resulta em subestimação relevante dos custos. Apenas para o medicamento de primeira linha, a inconsistência é evidente: uma caixa com 30 comprimidos custa aproximadamente R\$ 9.000, a posologia padrão é de dois comprimidos ao dia e, ainda assim, o custo anual reportado foi de cerca de R\$ 11.000 no relatório e R\$ 29.000 no modelo em Excel, valores incompatíveis com o custo esperado para um ano de tratamento.

- Além disso, para o custo do talazoparibe, o PROPONENTE considerou que apenas 45% dos pacientes utilizariam a dose máxima de 0,5 mg ao dia, e citou como referência o ensaio clínico TALAPRO-2 (subpopulação de pacientes com mutações nos genes HRR). Este dado não foi localizado na referência informada e ao considerar reduções de dose, o custo mensal do talazoparibe foi reduzido de cerca de R\$ 18 mil (dose plena) para aproximadamente R\$ 14 mil.
- **Sobre a população:**
 - Há uma inconsistência na apresentação da estimativa de pacientes que apresentam mutação HRR no dossiê do proponente. Apenas no Quadro 6 (página 17 do documento 20252000305_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO) é apresentada a estimativa de 23,12%, enquanto no restante do dossiê e na planilha em Exel é apresentada a proporção de 22%, a qual foi considerada nesta análise crítica.
 - Sendo um tratamento de primeira linha, em que o paciente não poderia ter usado um tratamento anterior no estágio metastático e resistente à castração, apenas novos pacientes serão elegíveis, de forma que não é adequado considerar a demanda reprimida de pacientes prevalentes.
- **Sobre o Market share:**
 - Considerando a ausência de terapias alvo disponíveis para a população, considera-se que o market share de 30% no ano 1, adotado pelo PROPONENTE, está subestimado.
 - Dadas as advertências ao uso da enzalutamida para população com algumas doenças cardiovasculares, os PARECERISTAS incluíram o uso de abiraterona em 10% da população. Foi considerado o tempo de tratamento equivalente ao da enzalutamida em monoterapia reportado no estudo TALAPRO-2.
- **Sobre o tempo de tratamento:**
 - Para cálculo feito pelos PARECERISTAS para o impacto orçamentário total foi considerado, separadamente, o custo de tratamento no primeiro ano e no segundo ano, considerando o tempo de tratamento reportado no estudo TALAPRO-2, e o custo do teste genético. Para viabilizar a aplicação dos custos anuais à população total tratada, considerando o market share de cada ano, foram elaboradas duas planilhas distintas: uma referente ao primeiro ano de tratamento e outra ao segundo ano. Uma terceira planilha foi usada para calcular impacto do teste

genético na população elegível. Por fim, foi elaborada uma planilha para agregar os custos anuais e estimar o impacto orçamentário total e o impacto orçamentário incremental.

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Ano	PROPONENTE	Ano	PARECERISTAS
2026	1.023	2026	124
2027	1.132	2027	124
2028	1.248	2028	124
2029	1.372	2029	125
2030	1.504	2030	125
Total	6.279	Total	622
Média anual	1.256	Média anual	124

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

- Para o cálculo da população elegível o PROPONENTE considerou a população atendida pelos planos de saúde, conforme divulgado pela ANS em junho de 2025, para o ano de 2026 com projeção de crescimento utilizando o método de suavização exponencial com a função PREVISÃO.ETS do Microsoft Office Excel® baseado na série histórica de 2014 a 2025. A ANS divulga os dados de beneficiários por faixa etária de cinco em cinco anos a partir de 1 ano de idade. Para a estimativa do número de beneficiários de planos de saúde no período de 2026 a 2030, foi considerada a soma dos beneficiários com idade ≥ 20 anos, acrescido de 2/5 do número de beneficiários na faixa etária de 15 a 20 anos de idade, obtendo-se a estimativa do número de pessoas com idades de 18 e 19 anos (dividiu-se a quantidade de beneficiários de planos de saúde pelos cinco anos na faixa etária de 15 a 19 anos, obtendo-se a quantidade anual, que foi multiplicada por 2 para se ter a quantidade de beneficiários com 18 e 19 anos).
- Para estimar os casos prevalentes de câncer de próstata em 2026, o PROPONENTE utilizou como base a incidência projetada pelo INCA para 2023 a 2025 e proporções de sobrevida em 1, 5 e 10 anos obtidas de dois estudos brasileiros^{57,58}, que reportaram taxas médias de sobrevivência de 97% em 1 ano, 85,9% em 5 anos e 63,6% em 10 anos. Em seguida, somou todos os casos novos diagnosticados entre 2014 e 2025 e ajustou cada ano pela taxa de

sobrevida correspondente ao tempo decorrido até 2026, ou seja, casos mais antigos receberam taxas de sobrevivência menores e casos mais recentes receberam taxas maiores.

- O PROPONENTE estimou o número de pacientes com CPRCm combinando dados nacionais e projeção estatística. A proporção de CPRCm foi obtida do estudo de Pozzo et al. (2023), que analisou 325.987 pacientes com CP entre 2008 e 2018 a partir de registros brasileiros e mostrou aumento de 1% para 2,8% no período. Para projetar essa tendência até 2030, o PROPONENTE utilizou a função PREVISÃO.ETS (suavização exponencial), gerando proporções anuais crescentes de CPRCm. Essas proporções foram então aplicadas ao número de pacientes com câncer de próstata prevalentes no ano 1 e incidentes em cada ano subsequente. Por fim, foi aplicada a proporção de pacientes com pelo menos uma mutação nos genes HRR, obtendo-se o número estimado de casos de CPRCm HRR+ usado no modelo.
- O modelo utilizado pelos pareceristas é estático, o que impede a incorporação de proporções anuais variáveis para CPRCm. Assim, optou-se por adotar o valor de 3,35%, conforme calculado pelo PROPONENTE para o ano de 2026. Para os dados de incidência, e proporção de pacientes com mutação, foram usados os mesmos valores indicados no dossiê do PROPONENTE.
- Sendo um tratamento de primeira linha, em que o paciente não poderia ter usado um tratamento anterior no estágio metastático e resistente à castração, apenas novos pacientes serão elegíveis, de forma que não é adequado considerar a demanda reprimida de pacientes prevalentes. Dessa forma, os PARECERISTAS não incluíram pacientes prevalentes no modelo, o que reduziu consideravelmente a população elegível.

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente					
Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
Enzalutamida	100%	100%	100%	100%	100%
Talazoparibe + enzalutamida	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Enzalutamida	70%	60%	50%	40%	30%
Talazoparibe + enzalutamida	30%	40%	50%	60%	70%
PARECERISTAS					
Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
Abiraterona	10%	10%	10%	10%	10%
Enzalutamida	90%	90%	90%	90%	90%

Talazoparibe + enzalutamida	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Abiraterona	10%	10%	10%	10%	10%
Enzalutamida	30%	25%	20%	15%	10%
Talazoparibe + enzalutamida	60%	65%	70%	75%	80%

Quadro 31. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente					
Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
Enzalutamida	1.023	1.132	1.248	1.372	1.504
Talazoparibe + enzalutamida	0	0	0	0	0
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Enzalutamida	716	782	840	889	929
Talazoparibe + enzalutamida	307	351	409	483	575
Pareceristas					
Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
Abiraterona	12	12	12	12	13
Enzalutamida	111	112	112	112	113
Talazoparibe + enzalutamida	0	0	0	0	0
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Abiraterona	12	12	12	12	13
Enzalutamida	37	31	25	19	13
Talazoparibe + enzalutamida	74	81	87	94	100

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

- Para o cálculo da população elegível o PROPONENTE considerou a população atendida pelos planos de saúde, conforme divulgado pela ANS em junho de 2025, para o ano de 2026 com projeção de crescimento utilizando o método de suavização exponencial com a função PREVISÃO.ETS do Microsoft Office Excel® baseado na série histórica de 2014 a 2025. A ANS divulga os dados de beneficiários por faixa etária de cinco em cinco anos a partir de 1 ano de idade. Para a estimativa do número de beneficiários de planos de saúde no período de 2026 a 2030, foi considerada a soma dos beneficiários com idade ≥ 20 anos, acrescido de 2/5 do número de beneficiários na faixa etária de 15 a 20 anos de idade, obtendo-se a estimativa do número de pessoas com idades de 18 e 19 anos (dividiu-se a quantidade de beneficiários de

planos de saúde pelos cinco anos na faixa etária de 15 a 19 anos, obtendo-se a quantidade anual, que foi multiplicada por 2 para se ter a quantidade de beneficiários com 18 e 19 anos).

- O PROPONENTE considerou os custos dos medicamentos de segunda linha na análise, por isso, os pacientes prevalentes no ano 1 permanecem no modelo durante todo o horizonte temporal. Os PARECERISTAS consideram apenas o custo do tratamento em primeira linha e consideraram apenas os pacientes incidentes.
- Sendo um tratamento de primeira linha, em que o paciente não poderia ter usado um tratamento anterior no estágio metastático e resistente à castração, apenas novos pacientes serão elegíveis, de forma que não é adequado considerar a demanda reprimida de pacientes prevalentes. Dessa forma, os PARECERISTAS não incluíram pacientes prevalentes no modelo.
- Considerando a ausência de terapias alvo disponíveis para a população, considera-se que o market share de 30% no ano 1, adotado pelo PROPONENTE, está subestimado.
- Os PARECERISTAS utilizaram a planilha da ANS e os dados recentes de beneficiários por ano e optaram por adotar uma participação de mercado mais agressiva, considerando os resultados favoráveis da eficácia e a facilidade de implementação de um medicamento de administração oral.
- Dadas as advertências ao uso da enzalutamida para população com algumas doenças cardiovasculares, os PARECERISTAS incluíram o uso de abiraterona em 10% da população. Foi considerado o tempo de tratamento equivalente ao da enzalutamida em monoterapia reportado no estudo TALAPRO-2.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(x) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

- O modelo apresentado pelo PROPONENTE inclui custos associados, custo de tratamento de segunda linha e custo de tratamento de eventos adversos, que podem adicionar incertezas ao resultado.
- O custo do tratamento considerado na análise do PROPONENTE está subestimado. A subestimação decorre do fato de que, no modelo de custo-efetividade, estruturado em ciclos mensais, o proponente considerou apenas um único ciclo para o cálculo do custo anual, em vez de 12 ciclos correspondentes a um ano de tratamento. Essa abordagem resulta em subestimação relevante dos custos. Apenas para o medicamento de primeira linha, a inconsistência é evidente: uma caixa com 30 comprimidos custa aproximadamente R\$ 9.000, a posologia padrão é de dois comprimidos ao dia e, ainda assim, o custo anual reportado foi de cerca de R\$ 11.000 no relatório e R\$ 29.000 no modelo em Excel, valores incompatíveis com o custo esperado para um ano de tratamento.
- Além disso, para o custo do talazoparibe, o PROPONENTE considerou que apenas 45% dos pacientes utilizariam a dose máxima de 0,5 mg ao dia, e citou como referência o ensaio clínico TALAPRO-2 (subpopulação de pacientes com mutações nos genes HRR). Este dado não foi localizado na referência informada e ao considerando reduções de dose, o custo mensal do talazoparibe foi reduzido de cerca de R\$ 18 mil (dose plena) para aproximadamente R\$ 14 mil.
- Além disso, o resultado pode estar subestimado devido à participação de mercado modesta, dado o resultado favorável da eficácia e a facilidade de implementação de um medicamento de administração oral.
- Sendo um tratamento de primeira linha, em que o paciente não poderia ter usado um tratamento anterior no estágio metastático e resistente à castração, apenas novos pacientes serão elegíveis, de forma que não é adequado considerar a demanda reprimida de pacientes prevalentes. Dessa forma, os PARECERISTAS não incluíram pacientes prevalentes no modelo.

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	Talazoparibe (0,5mg)= R\$ 600,68 Talazoparibe (0,35mg)= R\$ 475,06	Adequado	Talazoparibe (0,5mg)= R\$ 600,68 *Custo por dose (PF 18%) com o comprimido de 0,25 mg

	<p>Talazoparibe (0,25mg)= R\$ 300,34</p> <p>Talazoparibe (0,1mg)= R\$ 174,72</p> <p>*Custo por dose (PF 18%)</p>		
Impacto por cenário	<p>Atual: sem talazoparibe + enzalutamida</p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>R\$ 108.508.824,90</p> <p>(média anual</p> <p>R\$ 21.701.764,98)</p> <p>Projetado 1: com talazoparibe + enzalutamida</p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>R\$ 136.942.591,02</p> <p>(média anual</p> <p>R\$ 27.388.518,20)</p> <p>Projetado 2: com talazoparibe + enzalutamida+ teste genético</p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>R\$ 145.927.111,02</p> <p>(média anual</p> <p>R\$ 29.185.422,20)</p>	Inadequado	<p>Atual: sem talazoparibe + enzalutamida</p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>R\$ 126.909.787,84 (média anual</p> <p>R\$ 25.381.957,57)</p> <p>Projetado: com talazoparibe + enzalutamida</p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>R\$ 308.439.163,21 (média anual</p> <p>R\$ 61.687.832,64)</p> <p>Projetado 2: com talazoparibe + enzalutamida+ teste genético</p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>R\$ 312.426.817,65 (média anual</p> <p>R\$ 62.485.363,53)</p>
Impacto incremental	<p>Projetado 1: com talazoparibe + enzalutamida</p> <p>Acumulado de 5 anos:</p> <p>R\$ 28.433.766,12</p> <p>(média anual</p> <p>R\$ 5.686.753,22)</p> <p>Projetado 2: com talazoparibe + enzalutamida+ teste genético</p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>R\$ 37.418.286,12</p> <p>(média anual</p> <p>R\$ 7.483.657,22)</p>	Inadequado.	<p>Projetado 1: com talazoparibe + enzalutamida</p> <p>Acumulado de 5 anos:</p> <p>R\$ 181.529.375,38 (média anual</p> <p>R\$ 36.305.875,08)</p> <p>Projetado 2: com talazoparibe + enzalutamida+ teste genético</p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>R\$ 185.517.029,81 (média anual</p> <p>R\$ 37.103.405,96)</p>
Caracterização da incerteza	“Considerando-se a amplitude de valores, seus intervalos de confiança e distribuições de probabilidade descritos no	Adequado.	Sem comentários adicionais

	<p>Quadro 13, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da AIO.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000305_E estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 22]</p>		
--	---	--	--

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE						
Custo do enzalutamida						
Itens	Valor					Referência
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Eventos Adversos	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	Análise de custo utilidade
Medicamento 1L	R\$ 11.619,07	R\$ 11.342,73	R\$ 10.866,49	R\$ 10.292,68	R\$ 9.682,52	Análise de custo utilidade
Monitoramento 1L	R\$ 249,88	R\$ 243,93	R\$ 233,69	R\$ 221,35	R\$ 208,23	Análise de custo utilidade
Seguimento SLP	R\$ 1.753,72	R\$ 1.712,01	R\$ 1.640,13	R\$ 1.553,52	R\$ 1.461,43	Análise de custo utilidade
Medicamento 2L	R\$ 75,09	R\$ 408,85	R\$ 990,20	R\$ 1.640,49	R\$ 2.275,53	Análise de custo utilidade
Monitoramento 2L	R\$ 0,04	R\$ 0,19	R\$ 0,46	R\$ 0,77	R\$ 1,07	Análise de custo utilidade
Seguimento PD	R\$ 2,58	R\$ 14,03	R\$ 33,98	R\$ 56,30	R\$ 78,09	Análise de custo utilidade
Pós PD	R\$ 35,21	R\$ 191,73	R\$ 464,36	R\$ 769,31	R\$ 1.067,11	Análise de custo utilidade
Total	R\$13.735,58	R\$ 13.913,48	R\$ 14.229,31	R\$ 14.534,41	R\$ 14.773,97	Análise de custo utilidade
Custo do talazoparibe + enzalutamida						
Itens	Valor					Referência
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Eventos Adversos	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	Análise de custo utilidade
Medicamento 1L	R\$ 23.230,24	R\$ 22.519,66	R\$ 21.831,06	R\$ 21.163,74	R\$ 20.517,04	Análise de custo utilidade
Monitoramento 1L	R\$ 247,35	R\$ 239,50	R\$ 231,91	R\$ 224,59	R\$ 217,51	Análise de custo utilidade
Seguimento SLP	R\$ 1.529,48	R\$ 1.480,96	R\$ 1.434,07	R\$ 1.388,76	R\$ 1.344,98	Análise de custo utilidade
Medicamento 2L	R\$ 7,51	R\$ 98,11	R\$ 315,84	R\$ 600,36	R\$ 899,36	Análise de custo utilidade

Monitoramento 2L	R\$ 0,00	R\$ 0,05	R\$ 0,17	R\$ 0,32	R\$ 0,47	Análise de custo utilidade
Seguimento PD	R\$ 0,27	R\$ 3,56	R\$ 11,45	R\$ 21,76	R\$ 32,59	Análise de custo utilidade
Pós PD	R\$ 2,43	R\$ 31,79	R\$ 102,34	R\$ 194,53	R\$ 291,41	Análise de custo utilidade
Total	R\$ 25.017,28	R\$ 24.373,62	R\$ 23.926,83	R\$ 23.594,06	R\$ 23.303,36	-
PARECERISTAS						
Custo			Valor		Referência	
Abiraterona						
40mg - 60 a 120 comprimidos/ caixa			R\$ 12.390,18*		Tabela CMED, PF 18% - 12/2025	
Enzalutamida						
40mg - 120 comprimidos/ caixa			R\$ 15.091,14		Tabela CMED, PF 18% - 12/2025	
40mg - 112 comprimidos/ caixa			R\$ 14.085,06		Tabela CMED, PF 18% - 12/2025	
80mg- 56 comprimidos/ caixa			R\$ 14.085,06		Tabela CMED, PF 18% - 12/2025	
Talazoparibe						
0,25mg - 30 comprimidos/ caixa			R\$ 9.010,27		Tabela CMED, PF 18% - 12/2025	
0,1 mg - 30 comprimidos/ caixa			R\$ 5.241,66		Tabela CMED, PF 18% - 12/2025	

LEGENDA: SLP: sobrevida livre de progressão, PD: progressão da doença, 1L: primeira linha de tratamento, 2L: segunda linha de tratamento

*Calculado pela média do preço de todos os fabricantes com preço registrado na CMED

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

- Os custos considerados pelo PROPONENTE para o cálculo da AIO foram aqueles calculados na análise de custo-efetividade. O custo do primeiro ano da ACU foi aplicado aos novos pacientes em cada ano, enquanto, para os anos subsequentes, foram considerados os custos referentes aos anos 2 a 5 da ACU. Há uma inconsistência entre os custos do medicamento apresentados no relatório e aqueles utilizados no modelo em Excel, uma vez que os valores divergem entre si. Na tabela acima, são apresentados os custos conforme contam no relatório. Além da inconsistência, ambos os custos relatados aparentam estar subestimados. A subestimação decorre do fato de que, no modelo de custo-efetividade, estruturado em ciclos mensais, o proponente considerou apenas um único ciclo para o cálculo do custo anual, em vez de 12 ciclos correspondentes a um ano de tratamento. Essa abordagem resulta em subestimação relevante dos custos. Apenas para o medicamento de primeira linha, a inconsistência é evidente: uma caixa com 30 comprimidos custa aproximadamente R\$ 9.000, a posologia padrão é de dois comprimidos ao dia e, ainda assim, o custo anual reportado foi de cerca de R\$ 11.000 no relatório e R\$ 29.000 no modelo em Excel, valores incompatíveis com o custo esperado para um ano de tratamento.
- O PROPONENTE considerou que apenas 45% dos pacientes utilizariam a dose máxima de talazoparibe de 0,5 mg ao dia, e citou como referência o ensaio clínico TALAPRO-2

(subpopulação de pacientes com mutações nos genes HRR). Este dado não foi localizado na referência informada e ao considerando reduções de dose, o custo mensal do talazoparibe foi reduzido de cerca de R\$ 18 mil (dose plena) para aproximadamente R\$ 14 mil.

- Os PARECERISTAS optaram por calcular os custos seguindo os esquemas de tratamento indicados nos braços talazoparibe associado a enzalutamida e comparador do estudo TALAPRO-2. A posologia adotada foi aquela indicada no estudo e foi realizada conferência com as bulas. Para o preço de aquisição dos medicamentos foi adotado o preço (PF 18%) indicado na tabela de PMC da CMED de dezembro de 2025.
- Para cálculo do impacto orçamentário total foram considerados, separadamente, os custos de tratamento no primeiro e no segundo anos, considerando o tempo de tratamento reportado no estudo TALAPRO-2. O impacto orçamentário incremental foi calculado a partir do impacto orçamentário total considerando os dois anos de tratamento.

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE				
Período	Cenário de Referência	Cenário projetado 1: Talazoparibe + enzalutamida	Teste genético	Cenário projetado 2: Talazoparibe + enzalutamida + teste genético
2026	R\$ 17.607.125,20	R\$ 22.352.495,78	R\$ 5.903.670,00	R\$ 28.256.165,78
2027	R\$ 19.397.262,60	R\$ 24.278.095,97	R\$ 697.950,00	R\$ 24.976.045,97
2028	R\$ 21.482.692,39	R\$ 26.902.983,31	R\$ 745.890,00	R\$ 27.648.873,31
2029	R\$ 23.796.045,81	R\$ 29.981.800,55	R\$ 793.830,00	R\$ 30.775.630,55
2030	R\$ 26.225.698,90	R\$ 33.427.215,41	R\$ 843.180,00	R\$ 34.270.395,41
Total	R\$ 108.508.824,90	R\$ 136.942.591,02	R\$ 8.984.520,00	R\$ 145.927.111,02
Média anual	R\$ 21.701.764,98	R\$ 27.388.518,20	R\$ 1.796.904,00	R\$ 29.185.422,20
PARECERISTAS				
Período	Cenário de Referência	Cenário projetado 1: Talazoparibe + enzalutamida	Teste genético	Cenário projetado 2: Talazoparibe + enzalutamida + teste genético
2026	R\$ 22.461.722,20	R\$38.697.876,50	R\$ 793.195,83	R\$ 39.491.072,33
2027	R\$26.010.910,57	R\$ 62.737.311,84	R\$ 795.563,41	R\$ 63.532.875,25
2028	R\$ 26.082.702,98	R\$ 65.870.040,66	R\$ 797.731,60	R\$ 66.667.772,26
2029	R\$26.147.603,06	R\$ 69.001.734,39	R\$ 799.687,31	R\$ 69.801.421,69
2030	R\$ 26.206.849,02	R\$ 72.132.199,82	R\$ 801.476,29	R\$ 72.933.676,11
Total	R\$126.909.787,84	R\$ 308.439.163,21	R\$ 3.987.654,43	R\$ 312.426.817,65
Média anual	R\$ 25.381.957,57	R\$ 61.687.832,64	R\$ 797.530,89	R\$ 62.485.363,53

Comentários sobre o impacto orçamentário total
<ul style="list-style-type: none"> As principais diferenças no impacto orçamentário total se devem à diferença nos cálculos da população e dos custos e ao Market share. Os PARECERISTAS realizaram o cálculo do custo de tratamento com base nos preços da tabela da CMED, considerando a dose plena, e adotaram market share agressivo, dado o resultado

favorável da eficácia e a facilidade de implementação de um medicamento de administração oral.

- Para cálculo feito pelos PARECERISTAS para o impacto orçamentário total foi considerado, separadamente, o custo de tratamento no primeiro ano e no segundo ano, considerando o tempo de tratamento reportado no estudo TALAPRO-2, e o custo do teste genético. Para viabilizar a aplicação dos custos anuais à população total tratada, considerando o market share de cada ano, foram elaboradas duas planilhas distintas: uma referente ao primeiro ano de tratamento e outra ao segundo ano. Uma terceira planilha foi usada para calcular impacto do teste genético na população elegível. Por fim, foi elaborada uma planilha para agregar os custos anuais e estimar o impacto orçamentário total e o impacto orçamentário incremental.

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE		
Período	Cenário projetado 1: Talazoparibe + enzalutamida	Cenário projetado 2: Talazoparibe + enzalutamida + teste genético
2026	R\$ 4.745.370,58	R\$ 10.649.040,58
2027	R\$ 4.880.833,37	R\$ 5.578.783,38
2028	R\$ 5.420.290,92	R\$ 6.166.180,92
2029	R\$ 6.185.754,74	R\$ 6.979.584,73
2030	R\$ 7.201.516,51	R\$ 8.044.696,51
Total	R\$ 28.433.766,12	R\$ 37.418.286,12
Média anual	R\$ 5.686.753,22	R\$ 7.483.657,22
PARECERISTAS		
Período	Cenário projetado 1: Talazoparibe + enzalutamida (sem o custo do teste genético)	Cenário projetado 2: Talazoparibe + enzalutamida (com o custo do teste genético)
2026	R\$ 16.236.154,30	R\$ 17.029.350,13
2027	R\$ 36.726.401,26	R\$ 37.521.964,68
2028	R\$ 39.787.337,69	R\$ 40.585.069,28
2029	R\$ 42.854.131,33	R\$ 43.653.818,63
2030	R\$ 45.925.350,80	R\$ 46.726.827,09
Total	R\$ 181.529.375,38	R\$ 185.517.029,81
Média anual	R\$ 36.305.875,08	R\$ 37.103.405,96

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
Sem comentários adicionais.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	A análise efetuada pelo PROPONENTE revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do talazoparibe na perspectiva da saúde	A reanálise efetuada pelos PARECERISTAS revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do

	<p>suplementar foi de R\$ 28.433.766,12 (média anual de R\$ 5.686.753,22) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do talazoparibe de 30% a 70% e uma média populacional de 1256 pacientes elegíveis no período de 5 anos. Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ R\$ 37.418.286,12 (média anual de R\$ 7.483.657,22).</p>	<p>talazoparibe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 181.529.375,38 (média anual de R\$ 36.305.875,08) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do talazoparibe de 60% a 80% e uma média anual de 124 pacientes elegíveis no período de 5 anos. Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 185.517.029,81 (média anual de R\$ 37.103.405,96).</p>
Limitações	<p>“Como limitações da ACU, podem ser citados: a) a divisão do estado de saúde “progressão da doença” entre tratamento de segunda linha e tratamento de suporte pode não refletir a realidade porque alguns pacientes podem receber mais de duas linhas de tratamento após a progressão da doença em primeira linha; b) o pressuposto de que a segunda linha de tratamento não tem efeito na SG foi uma simplificação necessária para o cenário, devido à falta de dados em relação ao impacto da ordem dos tratamentos na sobrevida dos pacientes; c) a obtenção de parâmetros de custos também pode ser um componente sujeito a incertezas no contexto da saúde suplementar, já que a base de dados disponível através do painel D-TISS, utilizado em grande parte para os parâmetros de custo do modelo, não reflete a significativa heterogeneidade dos valores praticados no âmbito da saúde suplementar.”</p> <p>PROPONENTE_20252000305_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO - página 28]</p>	<p>Sem comentários adicionais.</p>

Generalização dos achados Implicações para a prática	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.
---	------------------	-----------------------------

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	Adequado.

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CDA-AMC, Canadá Canada's Drug Agency CDA-AMC	<p>“Não avaliado”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 54]</p>	<p>Acesso em: 25/11/2025</p> <p>Status: recomendado com condições</p> <p>Talazoparibe em associação a enzalutamida deve ser coberto para o tratamento de pacientes adultos com mCRPC que apresentem uma mutação HRR, não tenham sido tratados com um inibidor da via do receptor de andrógeno (ARPI) para estágios anteriores do câncer de próstata e não tenham recebido tratamentos para mCRPC ou um inibidor da poli(ADP-ribose) polimerase (PARPI) para mCRPC.</p> <p>Além disso, os pacientes devem estar em bom estado de saúde. O talazoparibe não deve ser reembolsado quando usado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos.</p> <p>[Talazoparibe CDA]</p>
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentado	<p>Acesso em: 25/11/2025</p> <p>Status: Não foi localizada avaliação do talazoparibe.</p>
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	<p>“Avaliação em andamento, decisão formal prevista para dezembro de 2025”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 54]</p>	<p>Acesso em: 25/11/2025</p> <p>Status: avaliação em andamento</p> <p>A recomendação preliminar do NICE é desfavorável ao uso de talazoparibe em associação à enzalutamida no tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração e ainda não tratado. Na avaliação preliminar foram considerados os dados do</p>

		<p>estudo TALAPRO-2, que compara a associação com a enzalutamida em monoterapia, assim como comparações indiretas da associação com outros tratamentos ativos disponíveis (abiraterona associada a prednisolona, ou a olaparibe e prednisolona).</p> <p>Conforme avaliação do NICE, as evidências disponíveis reconhecem que pode haver benefício clínico, mas há incertezas nas análises. Além disso, com base nos dados encontrados, a associação de talazoparibe com enzalutamida não apresenta uma boa relação de custo-benefício nessa população por ter maior custo que as demais opções disponíveis. O processo está em andamento e as recomendações preliminares podem ser alteradas.</p> <p>[Talazoparibe NICE]</p>
<p>PBAC, Austrália https://pbac.pbs.gov.au/</p>	<p>“Não avaliado” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 54]</p>	<p>Acesso em: 25/11/2025 Status: site não disponível</p>
<p>SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</p>	<p>“Recomendado para pacientes com CPRCm sem indicação clínica de quimioterapia, independente da presença de mutação no gene HRR.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 54]</p>	<p>Acesso em: 25/11/2025 Status: recomendado</p> <p>O talazoparibe é recomendado em combinação com enzalutamida para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) nos quais a quimioterapia não é clinicamente indicada.</p> <p>[Talazoparibe SMC]</p>
<p>HAS, França Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)</p>	<p>“Recomendado para pacientes com CPRCm sem indicação clínica de quimioterapia” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 54]</p>	<p>Acesso em: 28/10/2025 Status: recomendado</p> <p>Aprovação de reembolso do talazoparibe para uso em combinação com enzalutamida para o tratamento de pacientes adultos</p>

		<p>com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) nos quais a quimioterapia não é clinicamente indicada.</p> <p>[Talazoparibe HAS]</p>
<p>G-BA, Alemanha Gemeinsamer Bundesausschuss (https://www.g-ba.de/)</p>	<p>“A avaliação conclui que há uma indicação de benefício menor do talazoparibe + enzalutamida em comparação à enzalutamida isolada para pacientes não selecionados para mutação no gene HRR com CPRCm virgem de tratamento em que a quimioterapia não é clinicamente indicada. Para pacientes com mutação em genes HRR, não há indicação de benefício adicional da combinação talazoparibe + enzalutamida em comparação com enzalutamida isolada; assim, um benefício adicional para este grupo de pacientes não foi especificado. A evidências do TALAPRO-2 foram consideradas de baixa aplicabilidade para o contexto alemão, devido à disponibilidade restrita do comparador enzalutamida para a população elegível, e os dados do cutoff mais recente não estavam disponíveis no momento da avaliação”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000305_PTC - Revisão Sistemática, página 54]</p>	<p>Acesso em: 25/11/2025 Status: recomendado</p> <p>O talazoparibe foi indicado para uso em combinação com enzalutamida para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) nos quais a quimioterapia não é clinicamente indicada.</p> <p>Para a população que apresenta uma mutação HRR não foi identificado benefício adicional em relação às terapias disponíveis.</p> <p>[Talazoparib G-BA]</p>

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)

10.2 Considerações sobre a implementação

Não há.

10.3. Conclusões

Há evidências oriundas de um ECR (TALAPRO-2)¹⁰⁻⁵⁵ que comparou a associação de talazoparibe e enzalutamida com a associação de placebo e enzalutamida em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração com mutação HRR (mCRPC-HRR). A certeza da evidência variou de moderada a baixa:

- O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente reduz o risco de morte comparado à associação de placebo e enzalutamida (HR 0,62; IC95% 0,48 a 0,81). A certeza da evidência foi classificada como moderada.
- O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente reduz o risco de progressão da doença comparado à associação de placebo e enzalutamida (HR 0,47; IC95% 0,36 a 0,61). A certeza da evidência foi classificada como moderada.
- O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida comparado à associação de placebo e enzalutamida (EORTC QLQ-C30: DM -1,3; IC95% -2,0 a 4,5). A certeza da evidência foi classificada como moderada.
- O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida pode aumentar a proporção de pacientes com resposta tumoral completa, comparado à associação de placebo e enzalutamida (RR 2,63; IC95% 1,45 a 4,78). A certeza da evidência foi classificada como baixa.
- O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado à associação de placebo e enzalutamida. Mais de 90% dos pacientes apresentaram algum evento adverso em ambos os grupos (RR 1,00; IC95% 1,00 a 1,05). A certeza da evidência foi classificada como moderada.
- O tratamento com talazoparibe associado à enzalutamida provavelmente aumenta a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado à associação de placebo e enzalutamida (RR 1,70; IC95% 1,43 a 2,03). A certeza da evidência foi classificada como moderada.

O PROPONENTE apresentou uma avaliação de custo-utilidade, com modelo de sobrevida particionada, horizonte de 20 anos e perspectiva da ANS, comparando talazoparibe + enzalutamida versus enzalutamida em monoterapia em pacientes com CPRCm e mutações nos genes HRR. Foram estimados ganhos incrementais de 1,39 AVAQ e 1,61 AVG, com custo incremental de R\$ 461.046,15, resultando em RCUI de R\$ 331.032,57 por AVAQ e RCEI de R\$ 286.751,31 por AVG. Apesar dos ganhos de efetividade reportados, os custos incrementais elevados e as limitações metodológicas apontadas

pelos PARECERISTAS, especialmente o uso de utilidades provenientes de análise interna não verificável e a superestimação do custo no braço comparador, reduzem a robustez das estimativas e limitam a generalização dos resultados.

A reanálise efetuada pelos PARECERISTAS revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do talazoparibe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 181.529.375,38 (média anual de R\$ 36.305.875,08) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do talazoparibe de 60% a 80% e uma média anual de 124 pacientes elegíveis no período de 5 anos. Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 185.517.029,81 (média anual de R\$ 37.103.405,96).

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: www.cochrane.org/handbook.
6. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
7. Gout M, Borchiellini D. Talazoparib en combinaison à l'enzalutamide dans le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique [Talazoparib in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer]. Bull Cancer. 2025;112(7-8):691-692. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2025.03.014.

8. Talazoparib for prostate cancer and breast cancer. Aust Prescr 2025;48:111-3.
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2025.027>
9. (1) NCT06582628. Talazoparib Plus Enzalutamide After Progression to Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer: (TEAM PC) (TEAM PC). 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06582628?term=NCT06582628>
(2) EUCT2023-510536-37-00. Combination of Talazoparib with Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer previously Treated with Abiraterone : TEAM PC. 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&%3BEUCT=2023-510536-37-00&EUCT=2023-510536-37-00>
10. Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C, Karsh LI, Paccagnella ML, Santo ND, Elmeliegy M, Lin X, Czibere A, Fizazi K. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 phase III study design. Future Oncol. 2022;18(4):425-436. doi: 10.2217/fon-2021-0811.
11. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, Young Joung J, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Ye D, Lin X, Kalac M, Douglas Laird A, Kennedy D, Agarwal N. Talazoparib plus enzalutamide in men with HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results from the randomised, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. Lancet. 2025;406(10502):461-474. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00683-X.
12. Fay AP, Fizazi K, Matsubara N, Azad AA, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschäbitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee C, Carles J, Cislo P, Chang J, Healy CG, Niyazov A, Agarwal N. First-line talazoparib plus enzalutamide versus placebo plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: patient-reported outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. Lancet Oncol. 2025;26(4):481-490. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00031-2.
13. NCT03395197. Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC (TALAPRO-2). 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03395197>
14. EUCTR2017-003295-31. Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. 2018. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003295-31
15. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, Szczylik C, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Lin X, Healy CG,

- Di Santo N, Zohren F, Fizazi K. Plain language summary of the results from the TALAPRO-2 study: Talazoparib plus enzalutamide versus placebo plus enzalutamide for patients with advanced prostate cancer. *Future Oncol.* 2024;20(29):2123-2135. doi:10.1080/14796694.2024.2362108. Erratum in: *Future Oncol.* 2025;21(10):1283. doi:10.1080/14796694.2024.2441035.
16. Agarwal, N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, Szczylík C, Giorg UD, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Lin X, Healy CG, Santo ND, Zohren F, Fizazi K. Correction to: plain language summary of the results from the TALAPRO-2 study: talazoparib plus enzalutamide versus placebo plus enzalutamide for patients with advanced prostate cancer. *Future Oncol.* 2024;20(29):2123-2135. doi: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/14796694.2024.2362108>
 17. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, Szczylík C, De Giorgi U, Young Joung J, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Zohren F, Fizazi K. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jul 22;402(10398):291-303. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3. Erratum in: *Lancet.* 2023 Jul 22;402(10398):290. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01482-4.
 18. Department of Error. *Lancet.* 2023 Jul 22;402(10398):290. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01482-4. Erratum for: *Lancet.* 2023 Jul 22;402(10398):291-303. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3.
 19. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Szczylík C, De Giorgi U, Young Joung J, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Saad F, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Lin X, Healy CG, Kalac M, Kennedy D, Fizazi K. Talazoparib plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results from the randomised, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. *Lancet.* 2025;406(10502):447-460. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00684-1
 20. Agarwal N, Azad A, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, Szczylík C, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Zohren F, Fizazi K. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2023;41(6 suppl):LBA17. doi:10.1200/jco.2023.41.6_suppl.lba17.

21. Agarwal N, Azad A, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Szczyluk C, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee CJ, Zschaebitz S, Oldenburg J, Lin X, Healy C, Kalac M, Kennedy DA, Fizazi K. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line treatment in unselected patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial. *J Clin Oncol.* 2025;43(suppl):LBA18. doi:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.LBA18.
22. Agarwal N, Azad A, Fay A, Carles J, Shore ND, Nordquist LT, Karsh LI, Dunshee C, Nandakumar SP, Sullivan B, Czibere A, Wang F, Fizazi K. Talapro-2: A 2-part, placebo-controlled phase 3 study of talazoparib (TALA) with background enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA damage repair deficiencies. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 suppl):TPS5091. doi:10.1200/jco.2018.36.15_suppl.tps5091.
23. Agarwal N, Azad A, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschaebitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee C, Carles J, Fay AP, Cislo P, Chang J, Healy CG, Niyazov A, Fizazi K. Patient-reported outcomes (PROs) among men receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA as first-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results from a phase 3 study (TALAPRO-2). *J Clin Oncol.* 2023;41(16 suppl):5013. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5013.
24. Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C, Karsh LI, Paccagnella ML, Di Santo N, Elmeliegy M, Lin X, Niyazov A, Czibere A, Fizazi K. TALAPRO-2: A phase 3 randomized study of enzalutamide (ENZA) plus talazoparib (TALA) versus placebo in patients with new metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2021;39(15 suppl):TPS5089. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS5089.
25. Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C, Karsh LI, Paccagnella ML, Di Santo N, Elmeliegy M, Lin X, Czibere A, Fizazi K. Plain language summary of the design of the TALAPRO-2 study comparing talazoparib and enzalutamide versus enzalutamide and placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol.* 2022;18(27):2979–2986. doi:10.2217/fon-2022-0389.
26. Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Azad A, Fay AP, Carles J, Paccagnella ML, Di Santo N, Elmeliegy M, Lin X, Quek RGW, Czibere A, Fizazi K. TALAPRO-2: A placebo-controlled phase III study of talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) for patients with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2020;38(15 suppl):TPS5598. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS5598.

27. Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Azad A, Fay AP, Carles J, Sullivan B, Di Santo N, Elmeligy M, Lin X, Quek RGW, Czibere A, Fizazi K. TALAPRO-2: A placebo-controlled phase III study of talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) for patients with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2020;38(6 suppl):TPS264. doi:10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.TPS264.
28. Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Sullivan B, Di Santo N, Elmeligy M, Casey M, Quek RGW, Czibere A, Fizazi K. TALAPRO-2: A two-part, placebo-controlled phase III study of talazoparib (TALA) with enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2019;37(7_suppl):TPS337. doi:10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.TPS337.
29. Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Sullivan B, Di Santo N, Elmeligy M, Lin X, Czibere AG, Fizazi K. Clinical and safety outcomes of TALAPRO-2: A two-part phase III study of talazoparib (TALA) in combination with enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):5076. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5076.
30. Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Sullivan B, Di Santo N, Elmeligy M, Lin X, Quek RGW, Czibere AG, Fizazi K. TALAPRO-2: Part 2 (P2) of the placebo-controlled phase 3 study of talazoparib (TALA) with enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):TPS5092. doi:10.1200/jco.2019.37.15_suppl.tps5092.
31. Azad AA, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschäbitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee C, Carles J, Fay AP, Lin X, DeAnnuntis L, Di Santo N, Zielinski MA, Agarwal N. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety analyses from the randomized, placebo-controlled, phase III TALAPRO-2 study. *Eur J Cancer.* 2024;213:115078. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115078. Erratum in: *Eur J Cancer.* 2025;232:116106. doi: 10.1016/j.ejca.2025.116106.
32. Azad AA, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschäbitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee C, Carles J, Fay AP, Lin X, DeAnnuntis L, Di Santo N, Zielinski MA, Agarwal N. Corrigendum to "Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety analyses from the randomized, placebo-controlled, phase III TALAPRO-2 study". *Eur J Cancer* 213 (December) (2024) 115078]. *Eur J Cancer.* 2025 Nov 13;232:116106. doi: 10.1016/j.ejca.2025.116106. Erratum for: *Eur J Cancer.* 2024 Dec;213:115078. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115078.

33. Azad AA, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschäbitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee C, Carles J, Fay AP, Lin X, DeAnnuntis LL, Di Santo N, Engelsberg A, Agarwal N. Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Safety analyses from the randomized, placebo (PBO)-controlled, phase 3 TALAPRO-2 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):5053. doi:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5053.
34. Azad A, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschäbitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee C, Carles J, Fay AP, Lin X, DeAnnuntis LL, Di Santo N, Engelsberg A, Agarwal N. Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Safety analyses from the randomized, placebo (PBO)-controlled, phase 3 TALAPRO-2 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):5053. doi:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5053.
35. Azad AA, Agarwal N, Shore ND, Galceran JC, Fay AP, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PC, Zschäbitz S, Piulats Rodriguez JM, Yip SM, Liu G, DeAnnuntis L, Lin X, Laird D, Kalac M, Fizazi K. 1626P Incidence of hematologic toxicities in the homologous recombination repair (HRR)-deficient population of the TALAPRO-2 trial and their potential association with germline vs somatic origin of HRR gene alterations. *Ann Oncol.* 2024;35(Suppl):S981-S982. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.1707.
36. Azad AA, Lincha VR, Hadigol M, Hoffman J, Agarwal N, Matsubara N, Wang Y, DeAnnuntis L, Zohren F, Wang D. 1834P Exposure-efficacy analyses of talazoparib in combination with enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TALAPRO-2 trial. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl):S992-S993. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.2782.
37. Azad AA, Wang Y, Hadigol M, Hoffman J, Agarwal N, Matsubara N, Lincha VR, Zohren F, DeAnnuntis L, Wang D. 1829P Exposure-safety analyses of talazoparib in combination with enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TALAPRO-2 trial. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl):S990. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.2777.
38. Fay AP, Fizazi K, Matsubara N, Azad A, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschäbitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee CJ, Carles J, Cislo P, Healy C, Kirker M, Agarwal N. Final patient-reported outcomes (PROs) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations receiving initial treatment with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA in the TALAPRO-2 study. *J Clin Oncol.* 2025;43(16 suppl):11121. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.11121.

39. Fay AP, Fizazi K, Matsubara N, Azad AA, Saad F, De Giorgi UF, Joung JY, Fong PC, Jones RJ, Zschäbitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee C, Carles Galceran J, Cislo P, Chang J, Healy CG, Niyazov A, Agarwal N. 1811P Patient-reported outcomes (PROs) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) mutations receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA: results from a phase III (TALAPRO-2) study. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl 7):S980-S981. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.2759.
40. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Ye D, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Laird AD, Zohren F, Agarwal N. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med.* 2024;30(1):257-264. doi: 10.1038/s41591-023-02704-x. Erratum in: *Nat Med.* 2024 May;30(5):1505. doi: 10.1038/s41591-024-02835-9.
41. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Ye D, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Laird AD, Zohren F, Agarwal N. Publisher Correction: First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med.* 2024;30(5):1505. doi: 10.1038/s41591-024-02835-9. Erratum for: *Nat Med.* 2024;30(1):257-264. doi: 10.1038/s41591-023-02704-x.
42. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Ye D, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Laird AD, Zohren F, Agarwal N. Talazoparib plus enzalutamide versus placebo plus enzalutamide for patients with advanced prostate cancer and changes in specific DNA repair genes: a plain language summary of the results from the TALAPRO-2 study. *Future Oncol.* 2025;21(6):637-652. doi: 10.1080/14796694.2025.2449754.
43. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Galceran JC, Fay AP, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Ye D, Lin X, Kalac M, Laird AD, Kennedy D, Agarwal N. Talazoparib plus enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results from the phase 3 TALAPRO-2 trial. *SSRN [Preprint].* 2025. doi:10.2139/ssrn.5080778.
44. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Zohren F, Agarwal N. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus

- placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol.* 2023;41(16 suppl):5004. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5004.
45. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschaebitz S, Oldenburg J, Ye D, Lin X, Kalac M, Laird D, Kennedy DA, Agarwal N. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line treatment in patients with homologous recombination repair (HRR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial. *J Clin Oncol.* 2025;43(suppl 5):LBA141. doi:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.LBA141.
 46. Fizazi K, Shore ND, Fong PCC, Azad A, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Jones RJ, Zschaebitz S, Oldenburg J, Dunshee C, Carles J, Fay AP, Cislo P, Kirker M, Healy CG, Niyazov A, Agarwal N. Patient-reported outcomes (PROs) among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) by homologous recombination repair mutation (HRRm) gene clusters: Findings from the phase 3 TALAPRO-2 study cohort 2. *J Clin Oncol.* 2024;42(4 suppl):109. doi:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.109.
 47. Francini E. Patient-related reported outcomes (PROs) from TALAPRO-2: the PROs and cons. *Chin Clin Oncol.* 2025 Oct;14(5):62. doi: 10.21037/cco-25-62.
 48. Gupta P. Talazoparib plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 trial. *Indian J Urol.* 2023;39(4):339-340. doi:10.4103/iju.iju_307_23.
 49. Hadigol M, Williams JH, Shi H, Yang DZ, Hoffman J, Wang DD. Population Pharmacokinetics Analysis of Talazoparib and Enzalutamide Combination Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Pharmacol.* 2025. doi: 10.1002/jcph.70125. Epub ahead of print.
 50. Jones R, De Giorgi U, Zschabitz S, Oldenburg J, Azad A, Cislo P, Chang J, Healy C, Niyazov A, Agarwal N. Patient-reported pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) mutations receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA: Results from a phase 3 (TALAPRO-2) study. *Eur Urol Open Sci.* 2023;57:S204–S205. doi:10.1016/S2666-1683(23)01435-0.
 51. Matsubara N, Azad AA, Agarwal N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschäbitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee C, Carles J, Fay AP, Cislo P, Chang J, Healy CG, Niyazov A, Fizazi K. First-line talazoparib plus enzalutamide versus placebo plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcomes from the

- randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. *Lancet Oncol.* 2025;26(4):470-480. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00030-0.
52. Matsubara N, Azad A, Agarwal N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschaebitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee CJ, Carles J, Fay AP, Cislo P, Healy C, Kirker M, Fizazi K. Final patient-reported outcomes (PROs) in unselected men receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA as initial treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results from the phase 3 TALAPRO-2 study. *J Clin Oncol.* 2025;43(16 suppl):11120. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.11120.
53. Nierengarten MB. Talazoparib for newly diagnosed prostate cancer associated with significant risk reduction of disease progression. *Cancer.* 2023;129(15):2277. doi: 10.1002/cncr.34909.
54. Yip SM, Fizazi K, Matsubara N, Azad AA, Joung JY, Fong PC, Carles Galceran J, De Giorgi UF, Jones RJ, Liu G, Fay AP, Voog E, Zschäbitz S, Oldenburg J, Di Santo N, Healy CG, Lin X, Laird D, Agarwal N. 1812P Exploration of germline (g) vs somatic (s) origin of homologous recombination repair (HRR) gene alterations and potential associations with antitumor activity in the HRR-deficient population from TALAPRO-2. *Ann Oncol.* 2023;34(suppl):S981–S982. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.2760.
55. Zschäbitz S, Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, Szczylik C, De Giorgi U, Young Joung J, Fong PC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Zohren F, Fizazi K. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 13. bis 16.2023, Hamburg: Abstracts. *Oncol Res Treat.* 2023;46 Suppl 5:1-354. doi: 10.1159/000533576.

Referências da análise econômica

56. Niyazov A, Simou E, Kirker M, Houghton K, Le Moine JG, Chang J, Yarr S, Barnett C, Mladi D. EE355 Pre-Progression Health State Utility Values From the TALAPRO-2 Clinical Trial in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With HRR Mutations, ISPOR Europe 2023. *Value in Health.* 2023;26(12): S119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.621>

Referências da avaliação de impacto orçamentário

56. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.

57. Migowski A, Silva GA. Survival and prognostic factors of patients with clinically localized prostate cancer. *Rev Saude Publica*. 2010;44(2):344-52.
58. Sartori J, Marasciulo A. Câncer de próstata: sobrevida e prognóstico em unidade referência regional de alta complexidade em oncologia. *Perspectiva, Erechim*. 2014;38(141):7-19.
59. Pozzo L, de Oliveira ML, Monteiro LR, de Menezes MO, Giammarile F, Sadi MV. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Brazil: a Real-World Investigation Using INCA Database. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2023;69(2).
60. Mehra N, de Bono J, Laird AD, Barthélémy P, Delva R, Dorff T, et al. TALAPRO-1: Talazoparib (TALA) monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA damage response alterations (DDRm) - Exploration of non-DDR mutational landscape and potential associations with antitumor activity. *Ann Oncol*. 2021;32:S630-S1.
61. Yu E, Piulats JM, Gravis G, Fong P, Todenhöfer T, Laguerre B, et al. 73P Association between homologous recombination repair mutations and response to pembrolizumab (pembro) plus olaparib (ola) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): KEYNOTE-365 Cohort A biomarker analysis. *Ann Oncol*. 2021;32:S387.
62. Sandhu SK, Gotto G, Vera-Badillo FE, Byun SS, Cutuli HJ, Gomes AJPDS, et al. 1835P A prospective study to determine the prevalence of DNA repair defects in patients (pts) with advanced prostate cancer (PC). *Ann Oncol*. 2023;34:S993.
63. Kappel C, Jiang DM, Wong B, Zhang T, Selvarajah S, Warner E, et al. Comprehensive genomic profiling of treatment resistant metastatic castrate sensitive prostate cancer reveals high frequency of potential therapeutic targets. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(3):278-84.
64. Gratzke C, Aggarwal H, Kim J, Chaignaud H, Oskar S. A Cross-sectional Survey of Physicians to Understand Biomarker Testing and Treatment Patterns in Patients with Prostate Cancer in the USA, EU5, Japan, and China. *Eu Uro Op Sci*. 2025;71:148-55.
65. Castro E, Orji C, Ribbands A, Butcher J, Walley M, Li W, et al. HSD8 Homologous Recombination Repair Testing Patterns and Barriers in Metastatic Hormone-Sensitive and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer across Europe: A Real-World Survey. *Value Health* 2024. p. S222.
66. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011 Nov;65(11):1180-92.
67. Angel M, Freile B, Rodriguez A, Cayol F, Manneh Kopp R, Rioja P, et al. Genomic Landscape in Prostate Cancer in a Latin American Population. *JCO Glob Oncol*. 2024;10:e2400072.

68. Azad A, Iguchi T, Alekseev B, Shore ND, Sugg J, Haas GP, et al. Prevalence of DNA damage repair (DDR) alterations in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) receiving enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) plus androgen deprivation therapy (ADT): ARCHES post hoc analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(16).
69. Yip SM, Morash C, Kolinsky MP, Kapoor A, Ong M, Selvarajah S, et al. Genetic testing practices among specialist physicians who treat prostate cancer: A Canadian cross-sectional survey. *Can Urol Assoc J*. 2023;17(10).
70. Romero Laorden N, Lozano Mejjorada R, Piulats Rodriguez JM, Vallespín E, Montesa A, Lorente Estelles D, et al. Prevalence and baseline clinico-pathological associations of germline deleterious mutations in DNA repair genes (gmDDR) in a metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) prospective spanish cohort (PROREPAIR-B study). *Ann Oncol*. 2017;28:v286-v7.
71. Stenzl A, Hussain M, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair (HRR) gene alteration in tumor tissue from > 4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the profound study. *Oncol Res Treat*. 2020;43:81.
72. Tan KT, Wu CL, Lu YJ, Tse KP, Li CFL. Characterization of the genomic landscape and actionable mutations in Taiwanese prostate cancer patients. *Cancer Res*. 2022;82(12).
73. Velasco Balanza C, Iglesias Beiroa A, Saavedra Centeno M, Sanchez Ramirez A, Albers Acosta E, Celada Luis G, et al. Mutational profile of hormone-sensitive and castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eu Uro Op Sci*. 2023;57:S141-S2.
74. Mateo J, Carreira S, Mossop H, Rescigno P, Kolinsky M, Castro E, et al. DNA repair genes aberrations in germline DNA in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Cancer Res*. 2016;76(14).
75. Kopp RM, Verson CA, Angel M, Delgado A, Isaacsson Velho PH, Manduley A, et al. Prevalence of HRR gene mutations in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Germline results from the Latin-American observational study PROSPECT. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):226.
76. Klein I, Hubbe M, Bihrer N, Dally H, Kullack M, Kisser A, et al. EPH253 Retrospective Study of Treatment Patterns and Patient Characteristics of Patients With Prostate Cancer Treatment in Germany According to Castration Resistance and Metastatic Status. *Value Health* 2024. p. S267-S8.