

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Talazoparibe (Talzenna®) associado à enzalutamida para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração com mutação nos genes do reparo por recombinação homóloga

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do medicamento Talazoparibe (Talzenna®) submetido pela Pfizer Brasil Ltda, para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Elaborado e revisado por: Rodrigo Fernandes Alexandre e Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

São Paulo

Outubro de 2025

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	3
LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE QUADROS.....	6
LISTA DE FIGURAS	8
1 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	9
1.1 Apresentação e objetivo	9
1.2 Métodos.....	10
1.2.1 Estrutura do modelo	10
1.2.2 Estimativas dos parâmetros	11
1.2.3 População elegível	11
1.2.4 Número de pacientes considerados na AIO	16
1.2.5 Participação de mercado (<i>market share</i>)	18
1.2.6 População em uso de cada intervenção	18
1.2.7 Perspectiva da análise.....	20
1.2.8 Intervenção	20
1.2.9 Comparador	20
1.2.10 Horizonte temporal.....	20
1.2.11 Taxa de desconto.....	20
1.2.12 Custos.....	21
1.2.13 Pressupostos do modelo.....	22
1.2.14 Análises de sensibilidade	22
2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AIO	24
2.1 Caso base	24
2.2 DSA.....	24
2.3 PSA	25
2.4 Discussão	26
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
4 REFERÊNCIAS.....	30
ANEXO 1 – REVISÕES RÁPIDAS PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: As evidências clínicas do uso do talazoparibe em associação à enzalutamida em primeira linha de tratamento em pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e com mutações nos genes HRR foram discutidas no Parecer Técnico Científico (PTC) que acompanha este documento. Foi realizada revisão sistemática da literatura para obtenção das evidências, identificando-se o ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3 (estudo TALAPRO-2), que demonstrou ganho significativo em termos de sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) e sobrevida global (SG) em relação ao uso isolado de enzalutamida. Com base em tais evidências clínicas, foi desenvolvida uma avaliação econômica dos tipos custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) na perspectiva da ANS para comparar as consequências clínicas e econômicas do uso associado do talazoparibe com enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento da população elegível, cujos métodos estão no documento correspondente que acompanha este relatório. Em linhas gerais, os resultados mostraram que o uso de talazoparibe + enzalutamida proporcionou ganhos de efetividade em termos de QALY (+1,39) e AVG (+1,61) e que, com o custo incremental estimado de R\$ 461.046,15, obteve-se uma RCUI/QALY de R\$ 331.032,57 e RCEI/AVG de R\$ 286.751,31. Assim, o objetivo deste documento é apresentar os métodos e resultados da análise de impacto orçamentário (AIO) do talazoparibe como parte do processo de solicitação da sua incorporação no rol de procedimentos e eventos em saúde do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Intervenção: Talazoparibe 0,5 mg/dia em associação à enzalutamida 160 mg/dia.

Comparadores: Enzalutamida 160 mg/dia.

Pergunta: Qual o impacto orçamentário da incorporação do talazoparibe para uso em associação à enzalutamida no tratamento, em primeira linha, de pacientes com CPRCm com mutação nos genes HRR em comparação à enzalutamida em monoterapia na perspectiva do sistema de saúde suplementar?

Impacto orçamentário: Foi construída uma AIO em modelagem dinâmica, no horizonte temporal de cinco anos e na perspectiva da ANS. A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico, empregando-se: *i)* dados disseminados pela ANS para calcular a cobertura de planos de saúde na população de homens adultos no país; *ii)* incidência de câncer de próstata (CP) no país estimada pelo INCA para o triênio 2023 a 2025; *iii)* revisões rápidas e estruturadas da literatura para as estimativas da proporção de pacientes com CPRCm e da proporção de pacientes com pelos menos uma mutação nos genes HRR. Todos os pacientes foram tratados até progressão

da doença, sendo que o tempo de tratamento foi definido pela curva de descontinuação do tratamento obtida do estudo TALAPRO-2. 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. Considerou-se, 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. A robustez dos resultados do caso base foi avaliada por meio de análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA). Assim, adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo, estima-se no caso base, que o impacto orçamentário incremental da incorporação do talazoparibe no rol de procedimentos e eventos da ANS será de R\$ 37.525.463,68, em cinco anos. Estima-se que o custo, em 5 anos, no cenário atual com enzalutamida em monoterapia seja de R\$ 108.508.824,90 e o custo do uso do talazoparibe associado à enzalutamida seja de R\$ 145.927.111,02, dos quais R\$ 136.942.591,02 são relacionados ao tratamento com talazoparibe e enzalutamida e R\$ 8.984.520,00 relativos aos custos do teste genético para identificar os pacientes com mutação nos genes HRR, dentre os pacientes com CPRCm. Nesse sentido, dos R\$ 37.418.286,12 de custos incrementais no acumulado de cinco anos, R\$ 28.433.766,12 (76,0%) são custos adicionais relacionados, especificamente, ao tratamento do CPRCm e mutações nos genes HRR. Na DSA, as variáveis que mais influenciaram no resultado do caso base foram a incidência do CP, custo mensal com talazoparibe e proporção de pacientes com as mutações nos genes HRR, com AIO variando entre R\$ 30 milhões e R\$ 45 milhões, em cinco anos. As demais variáveis não apresentaram diferenças expressivas em relação ao caso base. Na PSA, a partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de R\$ 37.467.564,27 (DP: R\$ 5.798.561,21; IC95%: R\$ 37.107.736,38 a R\$ 37.827.392,16), em cinco anos. Já a mediana foi de R\$ 37.093.387,10 (Q1: R\$ 33.616.232,00; Q3: R\$ 40.691.895,04; IQR: R\$ 7.075.663,04), em cinco anos. Do total das iterações, 52% (520/1.000) dos resultados da AIO ficaram abaixo da média (R\$ 37.689.907,88) e 24,8% (248/1.000) entre a média e o 3º quartil da AIO (R\$ 40.691.895,04).

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	Análise de custo-efetividade
ACU	Análise de custo-utilidade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AVG	Anos de vida ganhos
CP	Câncer de pulmão
CPRCm	Câncer de próstata metastático resistente à castração
HRR	Gene do reparo por recombinação homóloga
MMC	Método de Monte Carlo
PD	Progressão de doença
QALY	Anos de vida ganhos ajustados pela qualidade
SG	Sobrevida global
SLPr	Sobrevida livre de progressão radiográfica
TALAPRO-2	Ensaio clínico pivotal do talazoparibe

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Características da análise de impacto orçamentário do uso associado do talazoparibe com enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR.....	10
Quadro 2.	Estimativa do número de beneficiários (masculinos ≥ 18 anos de idade) de planos de saúde no contexto do sistema de saúde suplementar no período de cinco anos da análise de impacto orçamentário do talazoparibe + enzalutamida no tratamento do CPRCm e mutações nos genes HRR.	13
Quadro 3.	Número de pacientes com câncer de próstata prevalentes em 2026, por ano de diagnóstico, a partir da série histórica de 2014 a 2025.	14
Quadro 4.	Estimativa do número de casos novos de câncer de próstata no período de 5 anos do modelo.....	15
Quadro 5.	Proporção de pacientes com CPRCm e as estimativas do número de pacientes, ano a ano, empregados no modelo de impacto orçamentário.	16
Quadro 6.	População elegível considerada na análise de impacto orçamentário que avaliou o uso associado de talazoparibe e enzalutamida no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR na comparação com a enzalutamida em monoterapia.	17
Quadro 7.	Participação no mercado das intervenções comparadas no cenário atual da ANS (sem talazoparibe).	18
Quadro 8.	Participação no mercado das intervenções comparadas no cenário proposto (com talazoparibe).	18
Quadro 9.	Número de pacientes com CPRCm com mutações nos genes HRR a serem tratados em cada ano da coorte de pacientes com cada tecnologia no cenário atual (sem talazoparibe).	19
Quadro 10.	Número de pacientes com CPRCm com mutações nos genes HRR a serem tratados em cada ano da coorte de pacientes com cada tecnologia no cenário atual (com talazoparibe).	19
Quadro 11.	Custos dos primeiros cinco anos com enzalutamida em monoterapia obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.....	21
Quadro 12.	Custos dos primeiros cinco anos com talazoparibe mais enzalutamida obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.....	22
Quadro 13.	Parâmetros variados nas análises de sensibilidade determinística e probabilística da análise de impacto orçamentário da incorporação do talazoparibe mais enzalutamida no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR.	23
Quadro 14.	Resultados da análise de impacto orçamentário para o caso base da incorporação do talazoparibe mais enzalutamida no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR.....	24
Quadro 15.	Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.	34

Quadro 16. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.	34
Quadro 17. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.	38
Quadro 18. Estudos excluídos e motivo de exclusão da revisão rápida sobre a incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.	38
Quadro 19. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) sobre a frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm.....	40
Quadro 20. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm.....	40
Quadro 21. Características dos estudos incluídos na revisão rápida da frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm.	44
Quadro 22. Estudos excluídos e motivo de exclusão da revisão rápida sobre a frequência de mutação nos genes HRR em pacientes com CPRCm.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Projeção do número de beneficiários (do sexo masculino) de planos de saúde no sistema de saúde suplementar para o período de 2026 a 2030 a partir da série histórica dos dados disseminados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).....	12
Figura 2.	Projeção da proporção de casos de CPRCm no Brasil, a partir do estudo de Pozzo et al., (2023) (11).	15
Figura 3.	Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do talazoparibe para o tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR, na perspectiva da ANS.	25
Figura 4.	Gráfico de dispersão com resultados da análise de sensibilidade probabilística para o impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do talazoparibe para o tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR, em cinco anos, na perspectiva da ANS, com 1.000 simulações pelo método de Monte Carlo.	25
Figura 5.	Processo de seleção dos artigos para revisão rápida da incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.....	37
Figura 6.	Processo de seleção dos artigos para revisão rápida da frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm.....	43
Figura 7.	Forest plot da frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm.	47

1 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

1.1 Apresentação e objetivo

Conforme discutido no Parecer Técnico-Científico (PTC) que acompanha este documento, no cenário de tratamento de primeira linha do câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e mutação nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR), os resultados favorecem os pacientes tratados com talazoparibe em associação à enzalutamida para os desfechos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) (1, 2).

O estudo clínico randomizado (ECR) TALAPRO-2 (NCT03395197) comparou a eficácia e a segurança do uso associado do talazoparibe com enzalutamida vs. placebo mais enzalutamida na população de pacientes com CPRCm com mutações identificadas nos genes HRR (2). 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 (2). Para SLPr, a mediana foi de 30,7 meses (IC95%: 24,3 a 38,5) no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. 12,3 meses (IC95%: 11,0 a 16,5) no grupo placebo + enzalutamida, com um HR de 0,47 (IC95%: 0,36 a 0,61; $p < 0,0001$) também com diferença estatisticamente significativa em favor do talazoparibe + enzalutamida (2). Houve, 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 (2).

Com base nas evidências clínicas do TALAPRO-2 (NCT03395197), foi desenvolvido uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade (ACU) na perspectiva do sistema de saúde suplementar, descrito de forma detalhada no documento “Avaliação econômica em saúde”. A avaliação econômica é uma ferramenta útil para formuladores de políticas públicas para alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos em cenários de recursos financeiros restritos. Todavia, a ACU não fornece informações suficientes sobre a viabilidade da incorporação do talazoparibe no rol de procedimentos e eventos da ANS. Dessa forma, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do sistema de saúde suplementar (ANS), para avaliar a repercussão orçamentária da inclusão do talazoparibe como cobertura obrigatória pelos planos de saúde para tratamento de pacientes com CPRCm e mutação nos genes HRR.

A AIO seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (3). Com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais

aspectos da AIO foram sumarizados de forma semelhante à estrutura do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) da *Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* para avaliações econômicas (4), conforme Quadro 1.

Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário do uso associado do talazoparibe com enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR.

População-alvo	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
Perspectiva de análise	Sistema de Saúde Suplementar
Intervenção	Talazoparibe em associação à enzalutamida
Comparadores	Enzalutamida em monoterapia
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Os custos médicos diretos (aquisição dos medicamentos, monitoramento do tratamento de primeira linha e segunda linha) foram extraídos dos cinco primeiros anos da análise de custo-utilidade
Moeda	Reais (R\$) para o ano 2025
Análises de sensibilidade	Determinística e probabilística
Pressupostos do modelo	Todos os pressupostos do modelo estão descritos de forma detalhada na subseção .

1.2 Métodos

1.2.1 Estrutura do modelo

Foi elaborado um modelo dinâmico no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (VBA Macro). O modelo dinâmico foi concatenado à ACU, o que oferece uma série de vantagens, a saber: *a)* 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; *b)* o modelo considera a taxa de descontinuação dos tratamentos ao longo do tempo, sendo que esse parâmetro (tempo em tratamento) é desconsiderado em modelos estáticos; e *c)* a simulação da coorte é mais realista à história natural da doença, com aplicação de taxa de incidência e óbitos, e não apenas uma multiplicação de prevalência fixa pela população de cada ano.

1.2.2 Estimativas dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, predominantemente, em fontes brasileiras, tais como Instituto Nacional de Câncer (INCA), dados disseminados pela ANS e preços dos medicamentos divulgados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED). Além disso, para a estimativa da população-alvo, foi necessária a utilização de dados obtidos da literatura, que para isso, foram conduzidas revisões rápidas e estruturadas, cujos métodos e resultados estão apresentados no Anexo 1.

1.2.3 População elegível

Em linha com o ECR pivotal TALAPRO-2 (2), 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. Os pacientes avaliados na coorte 2 do ECR TALAPRO-2 eram homens adultos (≥ 18 anos) com uma mediana de idade de 71 anos no grupo intervenção (talazoparibe + enzalutamida) e de 70 anos no grupo comparador (enzalutamida em monoterapia) e concentração sérica de PSA ($\mu\text{g/L}$) de 19,6 (IC95%: 0,2 - 3.412,0) nos pacientes que receberam a intervenção e de 18,0 (IC95%: 0,0 - 1.055,0) nos pacientes que receberam o comparador. As mutações mais prevalentes nos genes HRR eram ATM, BRCA2, CDK12 e CHEK2, representando 90% (179/198) dos pacientes mutados no grupo intervenção e 95% (188/197) no grupo comparador (1, 2).

Em conformidade com as recomendações da ANS (5), para a determinação da população elegível, utilizou-se a abordagem epidemiológica. Dessa forma, com o objetivo de estimar a população de interesse a partir da estimativa de beneficiários de planos de saúde no país, foram aplicados, preferencialmente, dados da literatura nacional e internacional, obtidos por meio de revisões rápidas da literatura e, quando necessário, meta-análises de proporção, conforme descrito na sequência.

1.2.3.1 Estimativa do número de beneficiários de planos de saúde

Para a estimativa do número de pessoas atendidas por planos de saúde no âmbito do sistema de saúde suplementar, considerou-se o número de beneficiários do sexo masculino por faixa etária coberta pelos planos de saúde a partir dos dados disseminados pela ANS até junho de 2025 (6). Foram filtrados apenas os beneficiários do sexo masculino e ≥ 18 anos de idade, que corresponde a faixa etária de indicação do talazoparibe proposto neste contexto.

Como o modelo considera um horizonte temporal de cinco anos, foi realizada uma projeção para estimar o número de beneficiários no período de 2026 a 2030, utilizando-se o método de suavização exponencial empregando-se a função PREVISÃO.ETS do Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) (7). Para a realização da previsão, é necessário informar ao *software* a série histórica [foram informados números de beneficiários homens de 2014 a 2025], e a sazonalidade. Para a sazonalidade foi utilizado o valor 1, que permite ao Excel detectar automaticamente se há uma sazonalidade ou não (7). É importante destacar que a ANS divulga os dados de beneficiários por faixa etária de cinco em cinco anos a partir de 1 ano de idade, mas a população elegível da AIO é composta por homens ≥ 18 anos, conforme informado anteriormente. Assim, 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). Assim, a estimativa de beneficiários de planos de saúde para homens ≥ 18 anos no período de 2026 a 2030 está apresentada na Figura 1.

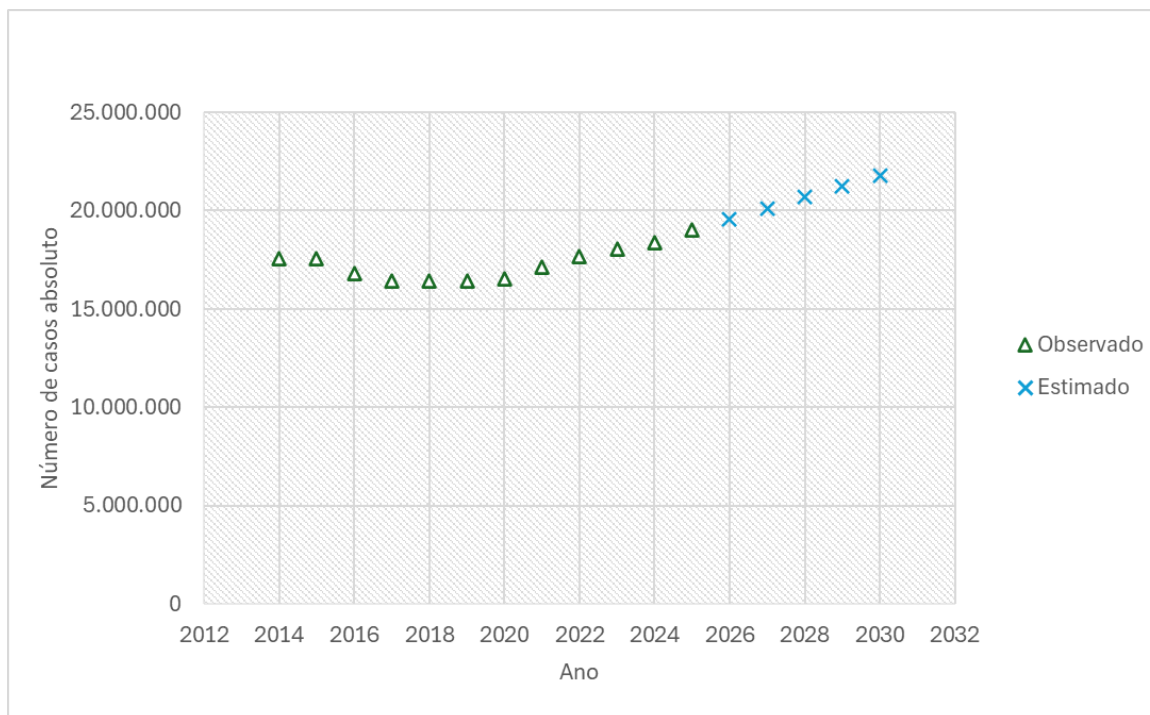


Figura 1. Projeção do número de beneficiários (do sexo masculino) de planos de saúde no sistema de saúde suplementar para o período de 2026 a 2030 a partir da série histórica dos dados disseminados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

No Quadro 2 estão apresentados os números absolutos de beneficiários de planos de saúde do sexo masculino e com idade ≥ 18 anos considerados na AIO.

Quadro 2. Estimativa do número de beneficiários (masculinos ≥ 18 anos de idade) de planos de saúde no contexto do sistema de saúde suplementar no período de cinco anos da análise de impacto orçamentário do talazoparibe + enzalutamida no tratamento do CPRcm e mutações nos genes HRR.

Ano	Beneficiários de planos de saúde	
	Sexo masculino (todas as idades)	Sexo masculino (≥ 18 anos)
2026	25.571.822	19.565.184
2027	26.155.422	20.121.115
2028	26.745.621	20.677.045
2029	27.207.312	21.232.976
2030	27.734.682	21.788.907

1.2.3.2 Estimativa do número de pacientes com câncer de próstata

Considerando-se que o CP é uma neoplasia indolente, com altas taxas de sobrevida, a AIO considerou os dados de prevalência da doença, além da sua incidência anual. Dessa forma, o número de pacientes com diagnóstico de CP é composto por pacientes com mais de um ano de diagnóstico, visto que a estimativa baseada apenas na incidência iria subestimar a população elegível, conforme explicado na sequência.

1.2.3.2.1 Prevalência do câncer de próstata

Para estimar os casos prevalentes de CP em 2026, foram considerados dois parâmetros principais: a incidência estimada pelo INCA para o triênio 2023 a 2025 (67,86 casos novos a cada 100 mil homens) (8) e a sobrevida média em 1,5 e 10 anos de pacientes com CP obtidas de estudos brasileiros (9,10). O estudo Migowski e Silva (2010) (9) investigou uma coorte hospitalar de 258 pacientes brasileiros com CP clinicamente localizado (estádios I/II), acompanhados de 1990 a 1999, observando sobrevida específica de 88% em cinco anos e 71% em 10 anos. Sartori e Marasciulo (2014) (10) analisaram 791 homens com CP tratados em unidade regional de alta complexidade no Rio Grande do Sul entre 1999 e 2005, monitorados até 2010, mostrando sobrevida doença-específica de 83,3% em cinco anos e 56,2% em 10 anos. As proporções de sobrevida média em 1 ano (97%), em 5 anos (em média 85,9%) e em 10 anos (em média 63,6) foram, então, consideradas para o cálculo da prevalência nesta AIO (9, 10).

Assim, o número de pacientes prevalentes em 2026 foi calculado considerando-se a somatória dos casos novos por ano de diagnóstico no período de 2014 a 2025, ponderado pela

sobrevida média de acordo com o tempo de diagnóstico. O cálculo foi realizado de acordo com a equação mostrada abaixo. Os cálculos podem ser conferidos na planilha em Excel que acompanha este documento.

$$= \sum_{ano=2014}^{ano=2025} (Incidência \times No \ de \ beneficiários_{ano}) \times Sobrevida_{tempo \ de \ diagnóstico}$$

Equação 1. Total de casos novos por ano entre 2014 e 2025, ajustado pela média de sobrevida conforme o tempo de diagnóstico para obtenção dos pacientes prevalentes em 2026.

Considerando-se esse racional de cálculo, o número de pacientes com CP e prevalentes por ano de diagnóstico considerado na AIO está apresentado no Quadro 3.

Quadro 3. Número de pacientes com câncer de próstata prevalentes em 2026, por ano de diagnóstico, a partir da série histórica de 2014 a 2025.

Ano de diagnóstico	Sobrevida da coorte de pacientes	Casos prevalentes 2026
2014	63,6% ^a	7.584
2015	63,6% ^a	7.575
2016	63,6%	7.246
2017	67,5% ^a	9.025
2018	71,7% ^a	9.571
2019	76,2% ^a	9.573
2020	80,9% ^a	9.626
2021	85,9%	9.989
2022	90,2% ^a	10.808
2023	92,4% ^a	11.301
2024	94,7% ^a	11.817
2025	97,0%	12.513
Total	-	116.628

^a Calculado por interpolação linear, cuja fórmula pode ser verificada no arquivo em Excel que acompanha este documento

1.2.3.2.2 Incidência do câncer de próstata

Além da população prevalente explicada na seção anterior, foi estimado um crescimento da população elegível de 2026 a 2030 com base na estimativa da incidência de CP do INCA para o período de 2023 a 205 (67,86 casos novos a cada 100 mil homens) (8). O Quadro 4 mostra o número de pacientes com CP no período de cinco anos da AIO.

Quadro 4. Estimativa do número de casos novos de câncer de próstata no período de 5 anos do modelo

Ano	Pacientes homens na saúde Suplementar ≥ 18 anos	Novos casos de câncer de próstata por ano (0,068% ^a)
2026	18.967.896	13.277
2027	19.502.607	13.654
2028	20.037.319	14.031
202	20.572.030	14.409
2030	21.106.741	14.786

^a Incidência do câncer de próstata estimada pelo INCA (8).

1.2.3.3 Estimativa do número de pacientes com CPRCm

Para identificar a proporção de pacientes com CPRCm foi realizada uma revisão rápida da literatura, cujos métodos e resultados estão apresentados na Revisão 1 do Anexo 1. Assim, foi selecionado o estudo observacional publicado por Pozzo *et al.*, (2023) (11), que analisou os dados de 325.987 pacientes com CP entre 2008 a 2018 a partir de registros brasileiros, dos quais 5.367 casos foram identificados como CPRCm. Observou-se que a proporção de CPRCm em 2008 era de 1%, enquanto em 2018 foi de 2,8% (11). Este aumento da proporção de pacientes com CPRCm é um fenômeno observado devido ao maior acesso aos tratamentos que prolongam a sobrevida dos pacientes, mesmo nos estágios metastáticos, permitindo que mais pacientes entrem na fase CPRCm ao longo de sua história clínica (11).

Assim, para considerar este potencial aumento do número de pacientes com CPRCm ao longo do tempo, realizou-se uma projeção da proporção de CPRCm para o período de 2026 a 2030, empregando-se a função PREVISÃO.ETS do Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) (7), conforme demonstrado na Figura 2.

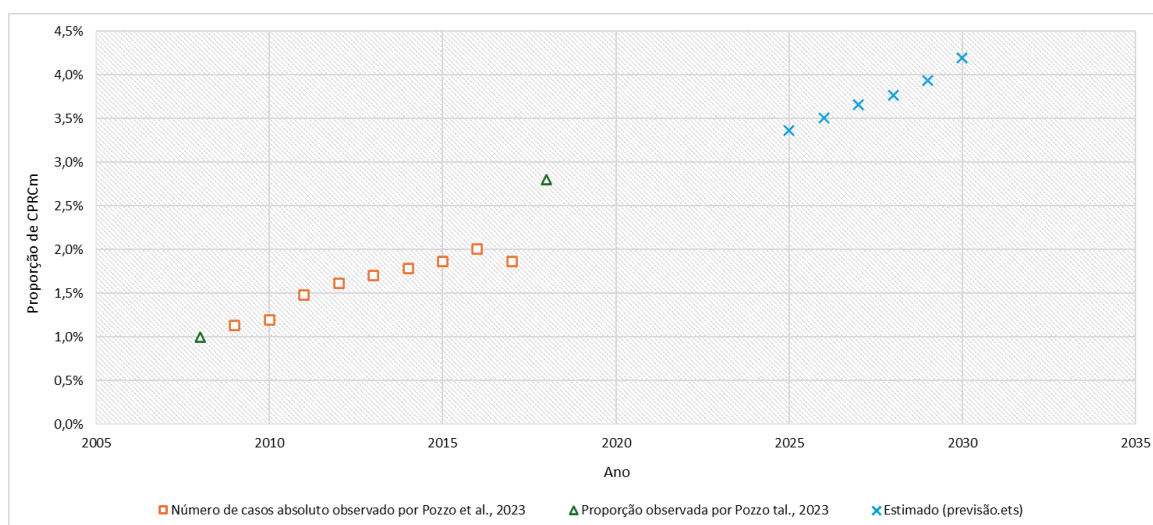


Figura 2. Projeção da proporção de casos de CPRCm no Brasil, a partir do estudo de Pozzo *et al.*, (2023) (11).

O Quadro 5 mostra a proporção de pacientes com CPRCm e o número de pacientes estimados no modelo no período de cinco anos da análise.

Quadro 5. Proporção de pacientes com CPRCm e as estimativas do número de pacientes, ano a ano, empregados no modelo de impacto orçamentário.

Ano	Proporção dos pacientes com câncer de próstata com CPRCm	Casos prevalentes com CPRCm	Novos casos de CPRCm
2026	3,35%	4.187	463
2027	3,63%	-	495
2028	3,77%	-	529
2029	3,91%	-	563
2030	4,05%	-	598

1.2.3.4 Estimativa da proporção de pacientes com mutação nos genes HRR

Foi realizada uma revisão rápida da literatura apresentada no Anexo 1 (revisão 2) para a identificação da proporção de pacientes com CPRCm e que apresentam mutações identificadas nos genes HRR. Para o caso base, foi realizada uma meta-análise da proporção de pacientes com mutações nos genes HRR, considerando-se os 16 estudos incluídos na citada revisão rápida (12-27). Com isso, obteve-se uma frequência de 22,0% (IC95%: 17,0% a 27,0%) de pacientes com CPRCm que apresentam pelo menos uma mutação nos genes HRR, independentemente, do país em que o estudo foi conduzido. Ressalta-se que o único estudo que incluiu pacientes da América Latina, incluindo a população brasileira, identificou uma proporção de 4,1% (23). Porém, assumiu-se de forma conservadora, que a proporção utilizada no modelo (resultados da meta-análise de 22%) seria mais próxima do observado internacionalmente e, por isso, empregou-se o resultado da meta-análise de proporção dos 16 estudos incluídos na revisão da literatura para este parâmetro.

1.2.4 Número de pacientes considerados na AIO

Considerando-se todos os parâmetros explicados anteriormente, o Quadro 6 mostra a população elegível empregada na AIO, ano a ano, no horizonte de cinco anos da análise.

Quadro 6. População elegível considerada na análise de impacto orçamentário que avaliou o uso associado de talazoparibe e enzalutamida no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR na comparação com a enzalutamida em monoterapia.

População	Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes na saúde suplementar do sexo masculino ≥ 18 anos	-	19.565.184	20.121.115	20.677.045	21.232.976	21.788.907
Pacientes incidentes com câncer de próstata (CP)	0,068%	13.277	13.654	14.031	14.409	14.786
Proporção pacientes incidentes com CP resistente à castração metastático (CPRCm)	-	463	495	529	563	598
2026	3,35%	-	-	-	-	-
2027	3,63%	-	-	-	-	-
2028	3,77%	-	-	-	-	-
2029	3,91%	-	-	-	-	-
2030	4,05%	-	-	-	-	-
Proporção pacientes incidentes com CPRCm e mutações nos genes HRR (caso base)	23,12%	107	114	122	130	138
Pacientes prevalentes com câncer de próstata	-	120.036	-	-	-	-
Pacientes prevalentes com CPRCm	-	4.187	-	-	-	-
Pacientes prevalentes com CPRCm com mutações nos genes HRR	-	921	-	-	-	-
População elegível (cumulativo)		1.023	1.132	1.248	1.372	1.504

HRR: gene do reparo por recombinação homóloga

1.2.5 Participação de mercado (*market share*)

As participações de mercado esperadas para 2026 a 2030 estão apresentadas no Quadro 7 e Quadro 8 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 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.

Quadro 7. Participação no mercado das intervenções comparadas no cenário atual da ANS (sem talazoparibe).

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Enzalutamida	100%	100%	100%	100%	100%
Talazoparibe + enzalutamida	0%	0%	0%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Quadro 8. Participação no mercado das intervenções comparadas no cenário proposto (com talazoparibe).

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Enzalutamida	70%	60%	50%	40%	30%
Talazoparibe + enzalutamida	30%	40%	50%	60%	70%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

1.2.6 População em uso de cada intervenção

A partir da população elegível mostrada no Quadro 6 e as participações de mercado propostas no Quadro 7 e Quadro 8, estimou-se as populações em uso de cada intervenção ao longo dos 5 anos da AIO. Assim, o Quadro 9 e Quadro 10 mostram o número de novos pacientes em cada tratamento nos cenários atual (sem talazoparibe) e proposto (com talazoparibe) para a ANS, respectivamente.

Quadro 9. Número de pacientes com CPRCm com mutações nos genes HRR a serem tratados em cada ano da coorte de pacientes com cada tecnologia no cenário atual (sem talazoparibe).

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Enzalutamida	1.023	1.123	1.248	1.372	1.504
População prevalente					
Iniciam em 2026	921	921	921	921	921
População incidente					
Iniciam em 2026	102	102	102	102	102
Iniciam em 2027	-	109	109	109	109
Iniciam em 2028	-	-	116	116	116
Iniciam em 2029	-	-	-	124	124
Iniciam em 2030	-	-	-	-	132
Talazoparibe + enzalutamida	0	0	0	0	0
Número de pacientes (cumulativo)	1.023	1.132	1.248	1.372	1.504

Interpretação: Em negrito são os pacientes prevalentes e incidentes (ano 1 da coorte) e incidentes (demais anos da coorte) que entram no modelo ano a ano. Os demais pacientes permanecem em tratamento de acordo com o tempo até descontinuação do tratamento estimado na avaliação econômica que acompanha o pedido de incorporação do talazoparibe na ANS, que por sua vez foi determinado com base no estudo TALAPRO-2 (1, 2).

Quadro 10. Número de pacientes com CPRCm com mutações nos genes HRR a serem tratados em cada ano da coorte de pacientes com cada tecnologia no cenário atual (com talazoparibe).

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Enzalutamida	716	782	840	889	929
População prevalente					
Iniciam em 2026	645	645	645	645	645
População incidente					
Iniciam em 2026	71	71	71	71	71
Iniciam em 2027	-	65	65	65	65
Iniciam em 2028	-	-	58	58	58
Iniciam em 2029	-	-	-	50	50
Iniciam em 2030	-	-	-	-	40
Talazoparibe + enzalutamida	307	351	409	483	575
População prevalente					
Iniciam em 2026	276	276	276	276	276
População incidente					
Iniciam em 2026	31	31	31	31	31
Iniciam em 2027	-	44	44	44	44
Iniciam em 2028	-	-	58	58	58
Iniciam em 2029	-	-	-	74	74
Iniciam em 2030	-	-	-	-	97
Número de pacientes (cumulativo)	1.023	1.132	1.248	1.372	1.504

Interpretação: Em negrito são os pacientes prevalentes e incidentes (ano 1 da coorte) e incidentes (demais anos da coorte) que entram no modelo ano a ano. Os demais pacientes permanecem em tratamento de acordo com o tempo até descontinuação do tratamento estimado na avaliação econômica que acompanha o pedido de incorporação do talazoparibe na ANS, que por sua vez foi determinado com base no estudo TALAPRO-2.

1.2.7 Perspectiva da análise

A perspectiva do modelo foi a do sistema de saúde suplementar, visto que a ANS é a agência responsável por regular a cobertura obrigatória dos procedimentos e eventos em saúde pelos planos de saúde.

1.2.8 Intervenção

A intervenção consiste no uso associado do talazoparibe com enzalutamida para o tratamento, em primeira linha, de pacientes com CPRCm com mutação nos genes HRR. Como a identificação das mutações nos genes HRR não estão cobertas no rol de procedimentos e eventos da ANS, especificamente, para os pacientes com CPRCm, a análise considerou que todos os pacientes com CPRCm deveriam ser testados para avaliação da indicação da terapia proposta. Dessa forma, foram considerados os custos do teste genético para todos os pacientes com CPRCm, seguido da terapia combinada de talazoparibe e enzalutamida somente naqueles pacientes que testaram positivo para alguma mutação.

1.2.9 Comparador

Para a AIO, o comparador considerado foi a enzalutamida em monoterapia, visto que os medicamentos abiraterona (medicamento da classe dos ARPi) e docetaxel (quimioterapia) são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde para o tratamento de pacientes adultos com CPRCm que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica (6), ou seja, tais medicamentos são ofertados para a população de pacientes com CPRCm e que não tiveram as mutações nos genes HRR identificadas por meio de teste genético (população *all comers*), não sendo, portanto, comparadores elegíveis para a análise de impacto orçamentário. Portanto, o comparador da AIO é exatamente aquele do PTC e ACU que acompanham este documento.

1.2.10 Horizonte temporal

O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos, de 2026 a 2030, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (3).

1.2.11 Taxa de desconto

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AIO publicadas pelo Ministério da Saúde (3), não foram aplicadas taxas de desconto nesta avaliação. É importante

salientar que, conforme explicado na subseção 1.2.12 a seguir, a AIO considerou os custos oriundos dos cinco primeiros anos da ACU sem qualquer desconto adicional. Ou seja, para cada ano, a AIO considerou os custos estimados para a intervenção e comparador obtidos diretamente da ACU.

1.2.12 Custos

Foram considerados exatamente (sem descontos) os custos dos cinco primeiros anos (que corresponde ao horizonte temporal desta AIO) da ACU desenvolvida e submetida neste processo de avaliação da incorporação do talazoparibe no rol de procedimentos e eventos da ANS. A utilização de tais custos é relevante porque inclui, não apenas os custos diretos relativos à aquisição dos medicamentos anualmente, mas também, todos os custos relacionados ao tratamento e manejo da doença, tais como: custos relacionados à primeira linha de tratamento, custos de acompanhamento e manejo dos eventos adversos e custos relacionados à segunda linha de tratamento. Ainda, o modelo leva em consideração a descontinuação do tratamento, permitindo uma maior aproximação dos custos reais envolvidos no tratamento, na perspectiva da ANS. A composição dos custos foi explicada em detalhes na ACU, sendo sugerido a sua leitura para a compreensão dos componentes e fontes empregados. Nesse sentido, o Quadro 11 e o Quadro 12 apresentam os custos dos primeiros 5 anos com enzalutamida em monoterapia e talazoparibe em associação à enzalutamida, respectivamente, obtidos da ACU e que foram considerados na AIO.

Quadro 11. Custos dos primeiros cinco anos com enzalutamida em monoterapia obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.

Categoria de custo	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
Medicamento 1L	R\$ 11.619,07	R\$ 11.342,73	R\$ 10.866,49	R\$ 10.292,68	R\$ 9.682,52
Monitoramento 1L	R\$ 249,88	R\$ 243,93	R\$ 233,69	R\$ 221,35	R\$ 208,23
Seguimento SLP	R\$ 1.753,72	R\$ 1.712,01	R\$ 1.640,13	R\$ 1.553,52	R\$ 1.461,43
Medicamento 2L	R\$ 75,09	R\$ 408,85	R\$ 990,20	R\$ 1.640,49	R\$ 2.275,53
Monitoramento 2L	R\$ 0,04	R\$ 0,19	R\$ 0,46	R\$ 0,77	R\$ 1,07
Seguimento PD	R\$ 2,58	R\$ 14,03	R\$ 33,98	R\$ 56,30	R\$ 78,09
Pós PD	R\$ 35,21	R\$ 191,73	R\$ 464,36	R\$ 769,31	R\$ 1.067,11
Total	R\$ 13.735,58	R\$ 13.913,48	R\$ 14.229,31	R\$ 14.534,41	R\$ 14.773,97

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

Quadro 12. Custos dos primeiros cinco anos com talazoparibe mais enzalutamida obtidos da avaliação econômica e considerados na análise de impacto orçamentário.

Categoria de custo	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
Medicamento 1L	R\$ 23.230,24	R\$ 22.519,66	R\$ 21.831,06	R\$ 21.163,74	R\$ 20.517,04
Monitoramento 1L	R\$ 247,35	R\$ 239,50	R\$ 231,91	R\$ 224,59	R\$ 217,51
Seguimento SLP	R\$ 1.529,48	R\$ 1.480,96	R\$ 1.434,07	R\$ 1.388,76	R\$ 1.344,98
Medicamento 2L	R\$ 7,51	R\$ 98,11	R\$ 315,84	R\$ 600,36	R\$ 899,36
Monitoramento 2L	R\$ 0,00	R\$ 0,05	R\$ 0,17	R\$ 0,32	R\$ 0,47
Seguimento PD	R\$ 0,27	R\$ 3,56	R\$ 11,45	R\$ 21,76	R\$ 32,59
Pós PD	R\$ 2,43	R\$ 31,79	R\$ 102,34	R\$ 194,53	R\$ 291,41
Total	R\$ 25.017,28	R\$ 24.373,62	R\$ 23.926,83	R\$ 23.594,06	R\$ 23.303,36

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

1.2.13 Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis da AIO, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- Considerou-se que os casos prevalentes de CPRCm entram no ano 1 da coorte e são tratados somente enquanto não tiverem progressão da doença, considerando-se os resultados para o desfecho SLPr do ensaio clínico TALAPRO-2 (1, 2).
- Os casos incidentes entram a cada ano modelo e são tratados pelo tempo sem progressão da doença, a partir dos resultados para o desfecho SLPr do ensaio clínico TALAPRO-2 (1, 2).
- As coortes de pacientes (incidentes e prevalentes) são compostas em função do *market share* e tempo em tratamento definido pela SLPr para cada grupo de tratamento (talazoparibe + enzalutamida e enzalutamida em monoterapia).
- Os custos são oriundos dos cinco primeiros anos da avaliação econômica, considerando-se todos os custos médicos diretos empregados na ACU. Ou seja, o número de pacientes em cada ano da coorte é multiplicada pelos custos do ano correspondente da ACU.

1.2.14 Análises de sensibilidade

Considerando-se a amplitude de valores, seus intervalos de confiança e distribuições de probabilidade descritos no 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. As análises foram conduzidas com uso do *software* Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

1.2.14.1 DSA

A DSA foi realizada para análises de pares, variando-se cada parâmetro incerto entre seus valores de limite inferior e superior para todas as estimativas pontuais, cujos parâmetros estão mostrados no Quadro 13.

1.2.14.2 PSA

A PSA foi realizada para avaliar o impacto da variação simultânea de cada parâmetro incerto entre seus valores de limite superior e inferior de todas as estimativas pontuais, cujos parâmetros e referências estão mostrados no Quadro 13. Para isso, foram atribuídas a distribuição beta para todas as variáveis relativas à incidência e prevalência do CP, proporção de pacientes com mutações nos genes HRR e sobrevida da doença em 5 e 10 anos e distribuição; e distribuição gama para as variáveis relativas à duração do tratamento e custos. A PSA foi calculada com 1.000 iterações pelo Método de Monte Carlo (MMC).

Quadro 13. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade determinística e probabilística da análise de impacto orçamentário da incorporação do talazoparibe mais enzalutamida no tratamento, em primeira linha, do CPRcm e mutações nos genes HRR.

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo	Distribuição
Incidência câncer de próstata	0,07%	0,05%	0,08%	Beta
Prevalência câncer de Próstata	0,51%	0,41%	0,61%	Beta
Proporção com mutação nos genes HRR	4,20%	3,36%	5,04%	Beta
Sobrevida câncer de próstata em 5 anos	85,90%	83,80%	88,00%	Beta
Sobrevida câncer de próstata em 10 anos	63,60%	56,20%	71,00%	Beta
Enzalutamida 2L (duração do tratamento)	8,3	5,37	11,86	Gama
Docetaxel 2L (duração do tratamento)	5,9	3,82	8,43	Gama
Cabazitaxel 2L (duração do tratamento)	5,1	3,30	7,28	Gama
Radio-223 2L (duração do tratamento)	5,5	3,56	7,86	Gama
Lutécio PSMA (duração do tratamento)	6,9	4,47	9,86	Gama
Custo mensal talazoparibe	R\$ 14.188,00	R\$ 11.351,00	R\$ 17.026,00	Gama
Custo mensal enzalutamida	R\$ 15.301,00	R\$ 12.241,00	R\$ 18.361,00	Gama
Custo docetaxel por mg	R\$ 91,11	R\$ 72,89	R\$ 109,33	Gama
Custo cabazitaxel por mg	R\$ 440,13	R\$ 352,10	R\$ 528,15	Gama
Custo Radio-223 (Xofigo®) por frasco-ampola	R\$ 27.299,63	R\$ 21.839,70	R\$ 32.759,56	Gama
Custo Lutécio-PSMA (Pluvicto®) por frasco	R\$ 139.352,82	R\$ 111.482,26	R\$ 167.223,38	Gama
Peso médio do paciente	82,54	74,29	90,79	Gama
Custo administração primeira dose quimioterapia	R\$ 208,96	R\$ 167,17	R\$ 250,75	Gama
Custo administração doses subsequentes quimioterapia	R\$ 61,12	R\$ 48,90	R\$ 73,34	Gama
Custo denosumabe	R\$ 2.035,30	R\$ 1.628,24	R\$ 2.442,36	Gama
Custo ácido zoledrônico	R\$ 2.306,23	R\$ 1.844,98	R\$ 2.767,48	Gama
Custo teste genético	R\$ 1.410,00	R\$ 1.128,00	R\$ 1.692,00	Gama

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AIO

2.1 Caso base

Adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo, estima-se no caso base, que o impacto orçamentário incremental da incorporação do talazoparibe no rol de procedimentos e eventos da ANS será de R\$ 37.418.286,12, em cinco anos, conforme mostrado no Quadro 14. Estima-se que o custo, em 5 anos, no cenário atual com enzalutamida em monoterapia seja de R\$ 108.508.824,90 e o custo do uso do talazoparibe associado à enzalutamida é de R\$ 146.034.288,58, dos quais R\$ 136.942.591,02 são relacionados ao tratamento com talazoparibe e enzalutamida e R\$ 8.984.520,00 relativos aos custos do teste genético para identificar os pacientes com mutação nos genes HRR, dentre os pacientes com CPRCm. Nesse sentido, dos R\$ 37.418.286,12 de custos incrementais no acumulado de cinco anos, R\$ 28.433.766,12 (76,0%) são custos adicionais relacionados, especificamente, ao tratamento do CPRCm e mutações nos genes HRR.

Quadro 14. Resultados da análise de impacto orçamentário para o caso base da incorporação do talazoparibe mais enzalutamida no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR.

Ano	Custos				Impacto orçamentário
	Enzalutamida	Talazoparibe + enzalutamida	Teste genético	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	R\$ 10.649.040,58
2027	R\$ 19.397.262,60	R\$ 24.278.095,97	R\$ 697.950,00	R\$ 24.976.045,97	R\$ 5.578.783,38
2028	R\$ 21.482.692,39	R\$ 26.902.983,31	R\$ 745.890,00	R\$ 27.648.873,31	R\$ 6.166.180,92
2029	R\$ 23.796.045,81	R\$ 29.981.800,55	R\$ 793.830,00	R\$ 30.775.630,55	R\$ 6.979.584,73
2030	R\$ 26.225.698,90	R\$ 33.427.215,41	R\$ 843.180,00	R\$ 34.270.395,41	R\$ 8.044.696,51
Total	R\$ 108.508.824,90	R\$ 136.942.591,02	R\$ 8.984.520,00	R\$ 145.927.111,02	R\$ 37.418.286,12

2.2 DSA

O diagrama de tornado (DSA) mostrou que as variáveis que mais influenciaram no resultado do caso-base foram a incidência do CP, custo mensal com talazoparibe, proporção de pacientes com as mutações nos genes HRR e prevalência do CP, sendo que, considerando essas variáveis, o intervalo do impacto orçamentário total variou entre R\$ 30 milhões e R\$ 45 milhões, em cinco anos. As demais variáveis não apresentaram diferença expressiva em relação ao caso base, conforme mostrado na Figura 3 .

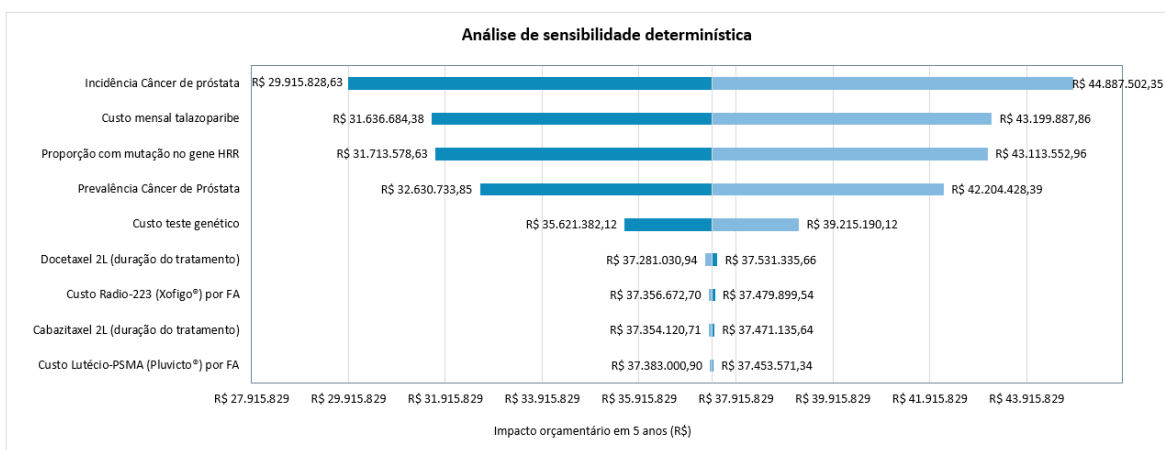


Figura 3. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do talazoparibe para o tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR, na perspectiva da ANS.

2.3 PSA

A partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de R\$ 37.467.564,27 (DP: R\$ 5.798.561,21; IC95%: R\$ 37.107.736,38 a R\$ 37.827.392,16), em cinco anos. Já a mediana foi de R\$ 37.093.387,10 (Q1: R\$ 33.616.232,00; Q3: R\$ 40.691.895,04; IQR: R\$ 7.075.663,04), em cinco anos. Do total das iterações, 52% (520/1.000) dos resultados da AIO ficaram abaixo da média (R\$ 37.689.907,88) e 24,8% (248/1.000) entre a média e o 3º quartil da AIO (R\$ 40.691.895,04). O perfil de distribuição das estimativas de impacto orçamentário total está mostrado na Figura 4.

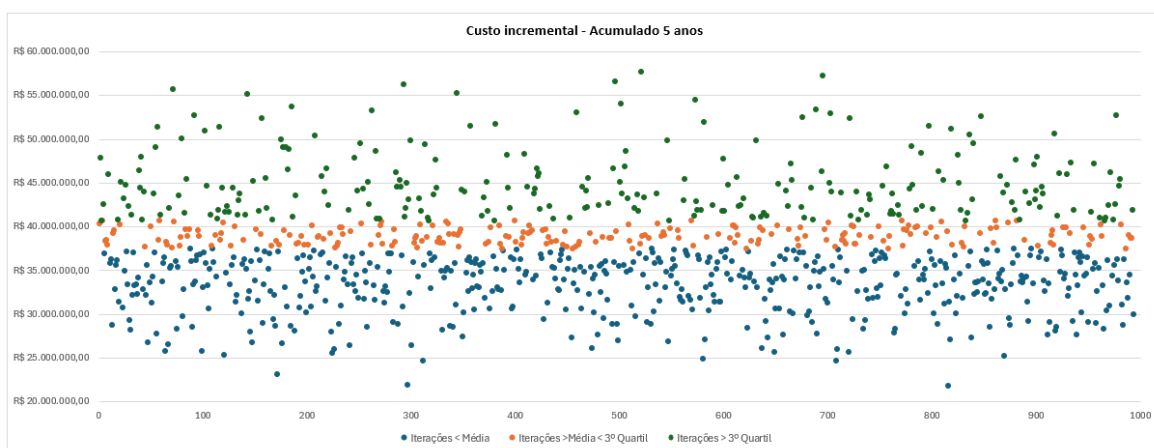


Figura 4. Gráfico de dispersão com resultados da análise de sensibilidade probabilística para o impacto orçamentário, em cinco anos, da incorporação do talazoparibe para o tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR, em cinco anos, na perspectiva da ANS, com 1.000 simulações pelo método de Monte Carlo.

2.5 Discussão

A AIO desenvolvida avaliou a incorporação do talazoparibe no rol de procedimentos e eventos da ANS para o tratamento, em primeira linha, de pacientes homens ≥ 18 anos diagnosticados com CPRCm e com mutações nos genes HRR identificadas por meio de teste genético. Quando o talazoparibe (um medicamento da classe dos PARPi) é usado em combinação com a enzalutamida (um ARPi) tem-se uma resposta sinérgica com o consequente aumento expressivo da SG, SLPr, TRO e outros desfechos clínicos relevantes para o adequado controle da doença.

O estudo clínico randomizado TALAPRO-2 comparou o uso do talazoparibe associado à enzalutamida vs. enzalutamida isolada em pacientes com CPRCm e mutações nos genes HRR, incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C. Os resultados demonstraram que o uso associado do talazoparibe com enzalutamida proporcionou benefícios clínicos relevantes: houve uma redução de 38% no risco de óbito e aumento de 18,4 meses na mediana de tempo até a progressão da doença (SLPr), mantendo perfil de EAs semelhante ao tratamento isolado. O estudo foi considerado de alta qualidade metodológica, com baixo risco de viés, exceto para desfechos de QV, avaliados como moderados. Na ACU, a associação resultou em acréscimo em termos de AVG (+1,61) e QALY (+1,39), com razões de custo-efetividade incremental de R\$ 286.751,31/AVG e R\$ 331.032,57/QALY, valores compatíveis com avaliações econômicas na área da oncologia na perspectiva da ANS.

Foi desenvolvida uma AIO como parte do processo de incorporação do talazoparibe no rol de procedimentos e eventos da ANS, utilizando um modelo dinâmico com coortes anuais de pacientes baseadas em casos prevalentes e incidentes de CPRCm. A população elegível permanece em tratamento conforme tempo estimado na ACU, sendo cada coorte multiplicada pelos custos dos cinco anos definidos na avaliação econômica. A diferença entre os custos dos dois braços (intervenção e comparador) determina o impacto orçamentário ajustado às evidências clínicas e econômicas. Em cinco anos, a incorporação do talazoparibe gerou aumento de custo entre R\$ 37,4 milhões, dos quais cerca de R\$ 9 milhões são referentes ao teste genético para identificar mutações HRR e, aproximadamente, R\$ 28,4 milhões são custos adicionais relacionados ao tratamento com talazoparibe. Os resultados mostraram-se robustos, com variações entre R\$ 30 e R\$ 45 milhões conforme a DSA. Na PSA, a média do impacto orçamentário foi de R\$ 37,5 milhões, sendo que mais da metade das simulações ficaram abaixo dessa média, e cerca de 25% entre a média e o terceiro quartil, reforçando a consistência dos achados no caso base. Os resultados da AIO indicam que incluir o talazoparibe ao rol da ANS, mesmo com a inclusão do teste genético na modelagem, tem

baixo impacto orçamentário e traz benefícios relevantes em SG e SLPr, conforme evidenciado pelo ECR TALAPRO-2 e pela ACU.

Adicionalmente, outros aspectos que contribuíram para a assertividade do modelo incluem as estratégias de parametrização da população-alvo. A estimativa da população elegível foi realizada por meio de métodos epidemiológicos, os quais podem apresentar limitações. Nesse sentido, os parâmetros de prevalência e incidência do CP no Brasil; proporção de pacientes com CPRCm e a frequência dos pacientes com mutações nos genes HRR foram estimadas por meio revisão rápida e estruturada da literatura e, sempre que possível, meta-análise de proporção de braço único. Dos 16 estudos incluídos na revisão rápida para a frequência dos pacientes com mutações nos genes HRR (12-27), apenas um incluiu pacientes da América Latina (23), estimando uma frequência de 4,2% de pacientes com alguma mutação nos genes HRR. Como essa frequência é, notavelmente, inferior ao observado na literatura internacional (variação de 15,5% a 31%) (15, 30), empregou-se no modelo, uma frequência de 22,0% que corresponde a proporção obtida por meta-análise em efeito aleatório dos 16 estudos incluídos na revisão da literatura sobre esse parâmetro. Nesse sentido, com base na literatura revisada e a projeção do aumento de beneficiários de planos de saúde, estimou-se o número de pacientes com CPRCm ao longo do tempo, adotando um percentual crescente para considerar o impacto de tratamentos mais eficazes na sobrevida, inclusive em estágios metastáticos. Assumiu-se, de forma conservadora, que todos fariam o teste genético no primeiro ano, embora, na prática, a difusão desse teste tenderia a ser progressiva, acompanhando a adoção do talazoparibe, o que reduziria o impacto orçamentário.

A inclusão dos pacientes prevalentes por ano de diagnóstico fortalece o método e os resultados da AIO. O modelo calculou a prevalência do CP em 0,614% (9,10), utilizando a multiplicação da sobrevida anual dos pacientes com CP no Brasil pelo número de novos casos anuais, segundo estimativas do INCA (8). Esse valor é considerado mais realista do que a estimativa do GLOBOCAN (28), que aponta prevalências menores (0,096% no primeiro ano, 0,239% em três anos e 0,336% em cinco anos), baseadas na incidência e em relações de prevalência/incidência de países nórdicos. A metodologia do GLOBOCAN (28) pode subestimar a prevalência, pois a sobrevida de cinco e 10 anos para CP é alta e pacientes diagnosticados há mais de cinco anos também integram a população prevalente. Além disso, o tempo médio entre o diagnóstico de CP e o desenvolvimento do CPRCm é de, aproximadamente, 140 meses (11,7 anos) (29). Dessa forma, a prevalência de 0,614% utilizada no modelo reflete melhor a realidade brasileira e é mais adequada para estimar a população elegível para tratamentos e avaliações econômicas. Assim, as revisões rápidas realizadas com meta-análise, em conjunto com o modelo de cálculo da prevalência do CP, conferem robustez e confiabilidade aos nossos dados.

Os dados referentes aos custos nos dois braços de comparação correspondem aos custos dos cinco primeiros anos da ACU sem nenhum desconto adicional. A utilização de tais custos é importante porque inclui, não apenas os custos diretos relativos à aquisição dos medicamentos, mas também, todos os custos relacionados ao tratamento e manejo da doença. Portanto, os resultados da AIO refletem, por exemplo, os custos para manter, por um tempo maior, os pacientes em tratamento com a combinação talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia, como observado na ACU, em função dos ganhos de SLPr e SG.

Apesar da robustez metodológica apresentada anteriormente, algumas limitações deste estudo devem ser consideradas, especialmente, em função da ausência de dados locais sobre a incidência e prevalência da doença e a frequência de pacientes com mutações nos genes HRR. Ainda assim, o emprego de revisões rápidas e estruturadas da literatura buscou tornar o processo de obtenção dessas variáveis transparente e imparcial, evitando-se como ocorre muito frequentemente, o uso dado pontual da literatura sem qualquer avaliação crítica. Além disso, análises de sensibilidade, tanto determinística quanto probabilística, foram desenvolvidas para dimensionar a influência das variáveis nos resultados, e mostram que os achados principais (caso base) não são afetados, de forma expressiva, pela variação desses parâmetros. Outro ponto de limitação são os valores empíricos de *market share*; todavia, ao considerar que em cinco anos de incorporação na ANS, o mercado será representado por 70% do talazoparibe em associação com enzalutamida e somente 30% de enzalutamida em monoterapia torna essa premissa realista, dado os resultados clínicos expressivos revelados pelo ECR TALAPRO-2. Além disso, essa limitação está presente na imensa maioria das análises de impacto orçamentário utilizadas no Brasil para a tomada de decisão em saúde.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, os resultados da AIO contribuem para a interpretação dos achados do PTC e da ACU, mostrando a viabilidade da incorporação do talazoparibe para pacientes com CPRCm na perspectiva da ANS. Ou seja, a incorporação do talazoparibe promove vantagens ao sistema de saúde suplementar ao proporcionar uma tecnologia que aumenta a sobrevida dos pacientes com CPRCm e mutações identificadas nos genes HRR, representando uma forma mais efetiva de tratamento desses pacientes.

4 REFERÊNCIAS

1. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med*. 2024;30(1):257-64.
2. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. 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. *The Lancet*. 2025.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIE. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário. [Internet]. 2012. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf.
4. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BJOG*. 2022;129(3):336-44.
5. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) - Ministério da Saúde do Brasil; GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO/ANS. Manual FormRol Web. Apresentação de Propostas de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - Resolução Normativa nº 555/2022.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Taxa de Cobertura de Planos de Saúde [Internet]. 2025. Disponível em http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def.
7. Microsoft Corporation. PREVISÃO.ETS (Função PREVISÃO.ETS) Redmond, WA, EUA [Available from: <https://support.microsoft.com/pt-br/office/previs%C3%A3o-ets-fun%C3%A7%C3%A3o-previs%C3%A3o-ets-15389b8b-677e-4fbd-bd95-21d464333f41>].
8. 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>.
9. Migowski A, Silva GA. Survival and prognostic factors of patients with clinically localized prostate cancer. *Rev Saude Publica*. 2010;44(2):344-52.
10. 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.
11. 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).
12. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO precision oncology*. 2017;2017.
13. Alekseev BY, Anzhiganova YV, Sultanbaev AV, Bystrov AA, Orlov AS, Gopp GV, et al. Multicenter non-interventional study of prevalence of homologous recombination gene mutations and approaches to treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia (ADAM). Многоцентровое неинтервенционное исследование распространенности мутаций генов гомологичной рекомбинации и подходов к терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России (ADAM). 2024;20(2):87-100.

14. Batra A, Menon NS, Vaswani B, Talwar V, Bajaj R, Chandrakanth MV, et al. Prevalence of HRR mutations in Indian patients with mCRPC. *J Clin Oncol*. 2024;42(4).
15. Benafif S, Jones AB, Merson S, Rageevakumar R, McGrowder E, Tyler M, et al. Germline sequencing in men with metastatic castration-resistant prostate cancer from the BARCODE2 study reveals a wide range of pathogenic variants in DNA repair genes. *BJC Rep*. 2024;2(1):15.
16. Bilen MA, Khilfeh I, Rossi C, Muser E, Morrison L, Hilts A, et al. Homologous Recombination Repair Testing Patterns and Outcomes in mCRPC by Alteration Status and Race. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2024;16:657-74.
17. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):490-503.
18. Cursano MC, Giunta EF, Scarpi E, Casadei C, Virga A, Ulivi P, et al. Impact of somatic DNA repair mutations on bone-related efficacy endpoints in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):214.
19. Freire J, Caramelo B, Duran Martinez I, del Carmen S, Azueta A, García-Berbel P, et al. 1832P Centralized screening for homologous recombination repair (HRR) genes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A feasibility study from a multicenter Spanish cohort. *Ann Oncol*. 2023;34:S991-S2.
20. Hart SN, Ellingson MS, Schahl K, Vedell PT, Carlson RE, Sinnwell JP, et al. Determining the frequency of pathogenic germline variants from exome sequencing in patients with castrate-resistant prostate cancer. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010332.
21. Hommerding M, Hommerding O, Bernhardt M, Kreft T, Sanders C, Tischler V, et al. Real-world data on the prevalence of BRCA1/2 and HRR gene mutations in patients with primary and metastatic castration resistant prostate cancer. *World J Urol*. 2024;42(1):491.
22. Kim IE, Kim S, Srivastava A, Saraiya B, Mayer T, Kim WJ, et al. Similar incidence of DNA damage response pathway alterations between clinically localized and metastatic prostate cancer. *BMC Urol*. 2019;19(1).
23. Manneh R, Verson CA, Martin A, Delgado A, Isaacsson Velho PH, Manduley A, et al. Prospective study of homologous recombination repair gene mutation prevalence in patients with advanced prostate cancer from Latin America: Challenges and future approaches. *JCO Precision Oncology*. 2024;8:e2300628.
24. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):5003.
25. Pan J, Zhao J, Ni X, Gan H, Wei Y, Wu J, et al. The prevalence and prognosis of next-generation therapeutic targets in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Mol Oncol*. 2022;16(22):4011-22.
26. Sillah A, Adeboyeje G, Lee L, Gart M, Saunders WM, Wang B, et al. Phenotypic differences related to homologous recombination repair (HRR) gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated in routine care settings in the United States (US). *J Clin Oncol*. 2023;41(16):e17047.

27. Uemura H, Oya M, Kamoto T, Sugimoto M, Shinozaki K, Morita K, et al. The prevalence of gene mutations in homologous recombination repair pathways in Japanese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in real-world clinical practice: The multi-institutional observational ZENSHIN study. *Cancer Med.* 2023;12(5):5265-74.
28. Ferlay J.; Colombet MS, I.; et al.,. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. ; 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
29. Tamada S, Iguchi T, Kato M, Asakawa J, Kita K, Yasuda S, et al. Time to progression to castration-resistant prostate cancer after commencing combined androgen blockade for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Oncotarget.* 2018;9(97):36966.
30. Cursano MC, Giunta EF, Scarpi E, Casadei C, Virga A, Ulivi P, et al. Impact of Somatic DNA Repair Mutations on the Clinical Outcomes of Bone Metastases from Castration-Resistant Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15).
31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
32. Travalini IG, Vergamini LB, Caruso P, Orellana FM, Curado MP, Zequi SdC. Epidemiological profile of COVID-19 in patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy at a Brazilian Cancer Center. *einstein (São Paulo).* 2023;21:eAO0273.
33. Shore N, Oliver L, Shui I, Gayle A, Wong OY, Kim J, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations. *J Urol.* 2021;205(4):977-86.
34. Lang SH, Swift SL, White H, Misso K, Kleijnen J, Quek RGW. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2019;55(3):597-616.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeE. Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia. 2019.
36. Brasil. Ministério da Saúde. SECTICS. Portaria no 38, de 24 de julho de 2019. Torna pública a decisão de incorporar a abiraterona para o câncer de próstata metastático resistente à castração de pacientes com uso prévio de quimioterapia, conforme a Assistência Oncológica no SUS, no âmbito do SUS. 2019 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2019/portariasctie_37_38_39_2019.pdf.
37. Brasil. Ministério da Saúde. SECTICS. Portaria SECTICS/MS no 33, de 22 de agosto de 2024. Torna pública a decisão de, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, incorporar a abiraterona associada à terapia de privação androgênica (TPA) em pacientes com câncer de próstata resistente à castração. 2024 [Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2024/portaria-sectics-ms-no-33-de-22-de-agosto-de-2024>.
38. INOVA HTA Brazilian HTA Database [Available from: <https://htadata.com/>.
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj.* 2021;372:n71.

ANEXO 1 – REVISÕES RÁPIDAS PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise dos dados

As revisões rápidas, realizadas de maneira sistemática por um único revisor, têm por objetivo responder de maneira mais assertiva aos aspectos epidemiológicos do CP e fundamentar a construção da análise de impacto orçamentário, reduzindo assim, o nível de incerteza dos dados e o viés da inclusão de um único estudo. Para essas revisões, foram realizadas buscas por evidências primárias ou secundárias nas bases de dados Medline (via PubMed), EMBASE (via Elsevier) e busca manual (lista de referências dos estudos incluídos). Sempre que possível, foram priorizados os dados de origem nacional. Na ausência de dados nacionais, foi realizada uma síntese qualitativa dos dados primários incluídos em cada tópico da revisão rápida.

Foram realizadas revisões rápidas com o objetivo de identificar a incidência e/ou prevalência do CP no Brasil e a frequência das mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm. Os resultados obtidos em cada revisão rápida foram apresentados de forma descritiva conforme métodos descritos na sequência.

Sempre que possível, foram conduzidas meta-análises de proporção ponderada (braço único). Essas análises consideraram os dados de estudos primários (p.e., coortes, caso-controle) e foram conduzidas utilizando-se, tanto métodos de efeito fixo quanto randômico (modelo final adotado foi aquele com menor heterogeneidade entre estudos). Os resultados foram relatados como taxas (%) com um IC95%. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada com o índice de inconsistência relativa - I^2 (valores de $I^2 > 50\%$ e $p < 0,05$ indicam heterogeneidade alta e significativa). As análises foram realizadas no R na versão 4.1.0 (2021-05-18), R Studio (versão 2025.5.1.513, Mariposa Orchid, RStudio, PBC) com o pacote “meta: General Package for Meta-Analysis” na versão 8.2.0.

Revisão 1. Incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente à castração no Brasil

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida da incidência/prevalência do câncer de próstata resistente à castração no Brasil estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 15. Qual a incidência/prevalência do adenocarcinoma de próstata resistente à castração no Brasil?

Quadro 15. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.

P- População	Homens com adenocarcinoma de próstata resistente à castração no Brasil
O – Desfechos (outcomes)	Prevalência e Incidência
S – Desenho de estudo (study)	Estudos observacionais

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 04 de agosto de 2025 no MEDLINE (via PubMed) e no EMBASE (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 16. Adicionalmente, buscas manuais foram realizadas na plataforma do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e na revisão rápida da literatura sobre proporção de metástase em CP no Brasil realizado pelo autor.

Quadro 16. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.

Plataformas de busca	Estratégia de busca (04 de agosto de 2025)	Resultados
MEDLINE (Via Pubmed)	((Castration-Resistant Prostatic Neoplasm) OR (Neoplasm, Castration-Resistant Prostatic) OR (Neoplasms, Castration-Resistant Prostatic) OR (Prostatic Neoplasm, 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-	62

	<p>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-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)) AND ((Brazil) OR (Brazilian) OR (Brasil) OR (Brazilians)) AND ((Prevalence) OR (Prevalences) OR (Point Prevalence) OR (Point Prevalences) OR (Prevalence, Point) OR (Period Prevalence) OR (Period Prevalences)) OR (Prevalence, Period) OR (Incidence) OR (Incidences) OR (Incidence Proportion) OR (Incidence Proportions) OR (Proportion, Incidence) OR (Cumulative Incidence) OR (Cumulative Incidences) OR (Incidence, Cumulative) OR (Attack Rate) OR (Attack Rates) OR (Rate, Attack)) OR (Incidence Rate) OR (Incidence Rates) OR (Rate, Incidence) OR (Person-time Rate) OR (Person time Rate) OR (Person-time Rates) OR (Rate, Person-time) OR (Secondary Attack Rate) OR (Attack Rate, Secondary) OR (Rate, Secondary Attack) OR (Secondary Attack Rates) OR (frequency))</p>
<p>Embase (Via Elsevier)</p>	<p>('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 prostatic tumour' OR 'malignant tumor of the prostate' OR 'prostate carcinogenesis' 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 carcinogenesis' OR 'prostatic carcinogenesis' OR 'prostatic malignancies' OR 'prostatic malignancy' OR 'prostate cancer' 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</p>

143

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 cancer' OR 'prostatic neoplasms, castration-resistant' OR 'castration resistant prostate cancer') AND ('Federative Republic of Brazil' OR 'United States of Brazil' OR 'Brazil' OR 'Brazilians' OR 'Brazilian') AND ('incidence rate' OR 'rate, incidence' OR 'incidence' OR 'prevalence study' OR 'prevalence' OR 'frequency, population' OR 'general population' OR 'population census' OR 'population dose' OR 'population frequency' OR 'population mixture' OR 'population pressure' OR 'population, general' OR 'population')	
Total	205

Foram incluídos estudos que tenham avaliado a incidência e/ou prevalência do adenocarcinoma de próstata resistente à castração em homens brasileiros. Estudos que tenham incluído apenas pacientes com câncer de próstata sensíveis a castração ou que não tenham feito a distinção entre sensíveis ou resistentes à castração foram excluídos. Resumos de congresso foram incluídos apenas se fosse possível extrair todas as informações relevantes: resposta à castração química (sensível ou resistente), tipo de estudo (prospectivo ou retrospectivo), número de participantes e número e proporção do câncer resistente à castração. Os resumos de congresso que não apresentavam todas as informações foram excluídos.

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan® (*Qatar Computing Research Institute*) para a identificação e remoção das duplicatas (31). Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma, e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (2), cujos detalhes estão mostrados a seguir. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados inteiramente por meio do Rayyan®.

Resultados

Foram recuperados 205 registros, sendo que quatro foram removidos antes da triagem por serem duplicatas. Assim, 201 registros foram avaliados pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Desses, 188 foram excluídos devido a não conformidade com os critérios pré-definidos de inclusão no método. Dos 13 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados

quanto à elegibilidade, todos foram excluídos; portanto, nenhuma publicação registrada nas bases de dados consultadas preencheu os critérios de elegibilidade definidos previamente. As buscas manuais realizadas no *website* do INCA e nas referências obtidas das bases de dados resultaram em três publicações potencialmente relevantes. Dessas, duas não atenderam aos critérios de elegibilidade e foram excluídas na revisão rápida.

A única publicação incluída refere-se ao estudo de coorte retrospectivo de Pozzo *et al.*, (2023) (11) que avaliou 325.987 participantes com adenocarcinoma de próstata e estimou uma prevalência de 1,65%, estimada considerando-se, como pressuposto, os principais esquemas de tratamento para pacientes com CPRCm. Ressalta-se que o estudo de Pozzo *et al.*, (2023) estimou a prevalência de CPRCm dentre todos os casos de adenocarcinoma de próstata e, considerando a sua maior representatividade amostral, ele foi considerado como fonte de dado para a estimativa deste parâmetro. As principais características do estudo incluído estão mostradas no Quadro 17, sendo que o fluxograma (PRISMA) para a seleção dos estudos está mostrado na Figura 5. Os estudos excluídos com os respectivos motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 18.

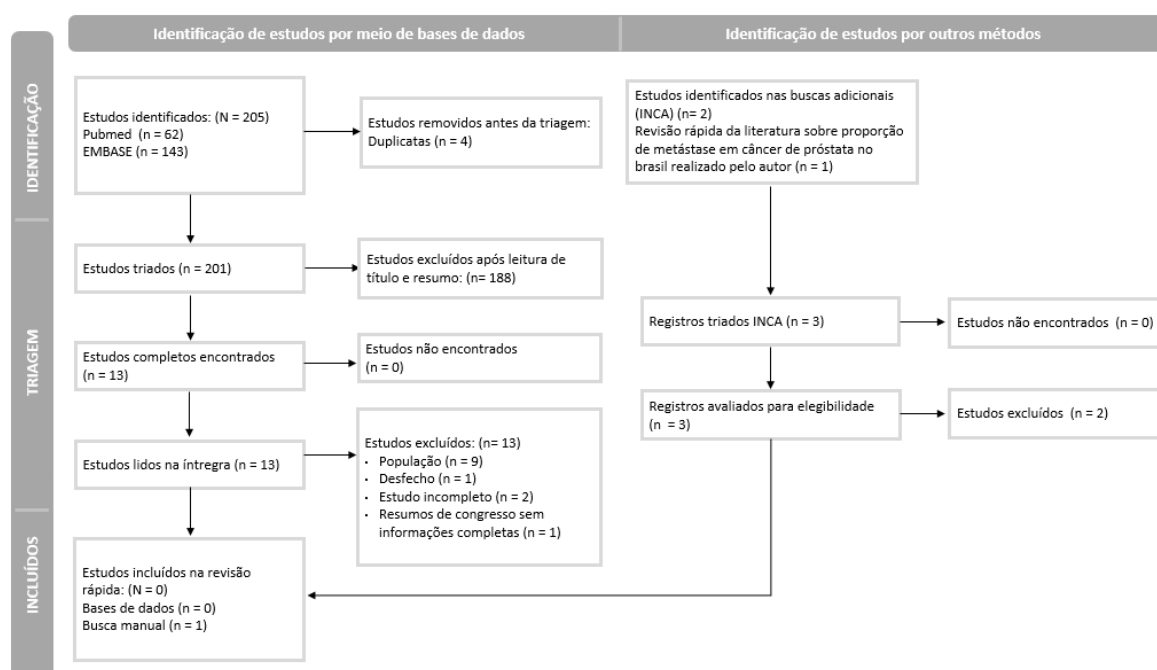


Figura 5. Processo de seleção dos artigos para revisão rápida da incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.

Quadro 17. Características do estudo incluído na revisão rápida sobre a incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.

Autor, ano	Tipo de estudo	Número de participantes	Número e proporção castração-resistente	Observação
Pozzo <i>et al.</i> , (2023) (11)	Observacional retrospectivo	325.987	5.367 (1,65%)	Prevalência estimada a partir de dados diretos e indiretos e inclui apenas câncer de próstata resistente à castração metastático

Quadro 18. Estudos excluídos e motivo de exclusão da revisão rápida sobre a incidência/prevalência de adenocarcinoma de próstata resistente a castração no Brasil.

Autor, ano	Motivo de exclusão
Gifoni <i>et al.</i> , (2025) (1)	População errada
Maluf <i>et al.</i> , (2025) (2)	População errada
Jalalizadeh <i>et al.</i> , (2024) (3)	População errada
Lages <i>et al.</i> , (2023) (4)	População errada
Lages <i>et al.</i> , (2023) (5)	População errada
Wroclawski <i>et al.</i> , (2022) (6)	População errada
Monteiro <i>et al.</i> , (2022) (7)	Resumo de congresso sem informações completas
Oliveira <i>et al.</i> , (2022) (8)	População errada
George <i>et al.</i> , (2022) (9)	Estudo incompleto
Rencsok <i>et al.</i> , (2022) (10)	Estudo incompleto
Lima <i>et al.</i> , (2021) (11)	População errada
Freitas & Soares, (2020) (12)	População errada
Zhou <i>et al.</i> , (2016) (13)	Desfecho errado
Travalini <i>et al.</i> , 2023 (14)	Desfecho errado (Prevalência de CPRC entre casos metastáticos e não metastáticos)

Referências dos estudos excluídos

1. Gifoni M.A.C. NMM. Delays in cancer treatment initiation in Brazil: A nationwide analysis, 2025 ASCO Annual Meeting I. In Journal of Clinical Oncology.;
2. Maluf FC, De Oliveira CSKS, Ziegelmann PK. Impact of Funding Source on Long-Term Outcomes in Prostate Cancer: Analysis of a Large Public Database From Sao Paulo, Brazil. JCO Glob Oncol [Internet]. 2025 Feb [cited 2025 Aug 12];(11):e2400271. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO-24-00271>
3. Jalalizadeh M, Roesch HRM, Korkes F, Dien-Trinh Q, Reis LO. Prostate cancer temporal and regional trends in Brazil. OR [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 12];32(10):1565–73. Available from: <https://www.techscience.com/or/v32n10/57958>
4. Lages DrPS, Monteiro Do Prado Junior L, Fonseca Monteiro Do Prado L, Carvalho Oliveira B, Ramos Barra R, Silva Barbosa M, et al. Updated experience on PSMA PET/CT for recurrent prostate cancer in a high-volume Brazilian center. JCO [Internet]. 2023 Feb 20 [cited 2025 Aug 14];41(6_suppl):50–50. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.50

5. Lages DrPS, Monteiro Do Prado Junior L, Fonseca Monteiro Do Prado L, Carvalho Oliveira B, Ramos Barra R, Silva Barbosa M, et al. Comparative analysis of contemporary and past PSMA PET/CT results for recurrent prostate cancer in a high-volume Brazilian center. *JCO* [Internet]. 2023 Feb 20 [cited 2025 Aug 18];41(6_suppl):51–51. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.51
6. Wroclawski ML, Amaral BS, Kayano PP, Busato WFS, Westphal SJ, Montagna E, et al. Knowledge, attitudes, and practices of active surveillance in prostate cancer among urologists: a real-life survey from Brazil. *BMC Urol* [Internet]. 2022 Dec [cited 2025 Aug 18];22(1):86. Available from: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-022-01036-1>
7. Monteiro L.R. PL. Exploratory Analysis of a Brazilian Real-World Open Database Applied to Prostate Cancer. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2022 Dec [cited 2025 Aug 18];38(S1):S96–7. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0266462322002811/type/journal_article
8. Oliveira LCD, Rosa KSDC, Bergmann A, Thuler LCS. Temporal trends and factors associated with the cancer diagnosed at stage IV in patients included in the integrated hospital-based cancer registry system in Brazil in two decades. *Cancer Epidemiology* [Internet]. 2022 Oct [cited 2025 Aug 14];80:102242. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782122001473>
9. George DJ, Mucci LA, Kantoff PW, Villanti P, Vinson J, Gerke TA, et al. IRONMAN: The international registry for men with advanced prostate cancer. *JCO* [Internet]. 2022 Feb 20 [cited 2025 Aug 18];40(6_suppl):TPS190–TPS190. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.TPS190
10. Rencsok E, George DJ, Kantoff PW, Villanti P, Vinson J, Gerke TA, et al. First look at patient reported outcomes from IRONMAN, the international registry of men with advanced prostate cancer. *JCO* [Internet]. 2022 Feb 20 [cited 2025 Aug 18];40(6_suppl):69–69. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.069
11. Lima CA, Da Silva BEB, Hora EC, Lima MS, Brito EDAC, Santos MDO, et al. Trends in prostate cancer incidence and mortality to monitor control policies in a northeastern Brazilian state. Sung WW, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2021 Mar 25 [cited 2025 Aug 18];16(3):e0249009. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0249009>
12. Freitas CSMD, Soares AN. Epidemiological profile of patients diagnosed with prostate cancer at Muriaé Cancer Hospital, Minas Gerais, Brazil. *JCO* [Internet]. 2020 May 20 [cited 2025 Aug 18];38(15_suppl):e17530–e17530. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e17530
13. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Intl Journal of Cancer* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2025 Aug 18];138(6):1388–400. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29894>
14. Travalini IG, Vergamini LB, Caruso P, Orellana FM, Curado MP, Zequi SdC. Epidemiological profile of COVID-19 in patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy at a Brazilian Cancer Center. *einstein (São Paulo)*. 2023;21:eAO0273

Revisão 2. Frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida da frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 19. Qual a frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm?

Quadro 19. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) sobre a frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm

P- População	Pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração
O – Desfechos (outcomes)	Frequência das mutações nos genes HRR
S – Desenho de estudo (study)	Estudos secundários: Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso controle; caso-coorte; estudo transversal) Estudos primários: Ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; estudo transversal)

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 14 de julho de 2025 no MEDLINE (via PubMed) e no EMBASE (via Elsevier). As estratégias de busca detalhadas efetuadas nas plataformas eletrônicas podem ser consultadas no Quadro 20. Adicionalmente, buscas manuais foram realizadas nas referências de duas revisões sistemáticas (33, 34) e nas seguintes plataformas eletrônicas: a) Relatórios de recomendação da CONITEC para câncer de próstata (35-37), e b) *Brazilian HTA database* (38).

Quadro 20. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm.

Plataformas de busca	Estratégia de busca (14 de julho de 2025)	Resultados
MEDLINE (Via Pubmed)	((("prevalence" OR "frequency" OR "incidence" OR "epidemiology" OR "rate")) AND (("Homologous Recombination"[Mesh] OR "DNA Repair"[Mesh] OR "DNA Mismatch Repair"[Mesh] OR "BRCA1 Protein"[Mesh] OR "BRCA2 Protein"[Mesh] OR "Rad51 Recombinase"[Mesh] OR "HRR gene" OR "homologous recombination repair" OR "HRR mutation" OR "DNA repair deficiency" OR "homologous recombination deficiency" OR "HRD" OR "BRCA mutation" OR "BRCA1/2 mutation" OR "DNA repair gene*" OR "ATM" OR "PALB2" OR "CHEK2" OR "CDK12")))) AND (("Prostatic Neoplasms, Castration-	184

	Resistant"[Mesh] OR "metastatic castration-resistant prostate cancer" OR "mCRPC" OR "castration-resistant prostate cancer" OR "androgen-independent prostate cancer" OR "androgen-insensitive prostate cancer" OR "hormone refractory prostate cancer"))	
Embase (Via Elsevier)	((('castration resistant prostate cancer'/exp OR 'androgen-independent pc' OR 'androgen-independent pca' 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 cancer' OR 'prostatic neoplasms, castration-resistant' OR 'castration resistant prostate cancer' OR 'metastatic castration-resistant prostate cancer' OR 'mcrpc' OR 'androgen-independent prostate cancer' OR 'androgen-insensitive prostate cancer' OR 'hormone refractory prostate cancer') AND [embase]/lim) AND (('homologous recombination'/exp OR 'homologous recombination' OR 'dna repair'/exp OR 'dna repair' OR 'dna mismatch repair'/exp OR 'dna mismatch repair' OR 'brca1 protein'/exp OR 'brca1 protein' OR 'brca2 protein'/exp OR 'brca2 protein' OR 'rad51' OR 'hrr gene'/exp OR 'hrr gene' OR 'homologous recombination repair'/exp OR 'homologous recombination repair' OR 'hrr mutation' OR 'dna repair deficiency' OR 'homologous recombination deficiency'/exp OR 'homologous recombination deficiency' OR 'hrd' OR 'brca mutation'/exp OR 'brca mutation' OR 'brca1/2 mutation' OR 'dna repair gene*' OR 'atm'/exp OR 'atm' OR 'palb2' OR 'chek2' OR 'cdk12') AND [embase]/lim) AND ('prevalence'/exp OR 'frequency'/exp OR 'incidence'/exp OR 'epidemiology'/exp)	305
Total		489

Foram incluídos estudos que avaliaram a frequência de mutações dos genes HRR, em uma amostra de pacientes em que pelo menos 80% dos pacientes tenham diagnóstico de CPRCm. Foram excluídos estudos que incluíram apenas pacientes com câncer de próstata sensível à castração ou apenas pacientes não metastáticos. Resumos de congresso foram incluídos apenas se fosse possível extrair todas as informações relevantes: *status* de resistência à castração, estadio da doença (metastático ou não), tipo de estudo (prospectivo ou retrospectivo), número e tipo de

mutações nos genes HRR avaliadas, número de participantes e número e proporção dos pacientes com mutação. Os resumos de congresso que não apresentavam todas as informações foram excluídos por não ser possível avaliar a aplicabilidade do resultado para o contexto da saúde suplementar.

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA,(39) cujos detalhes estão mostrados a seguir. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio do EndNote Desktop® versão 20.

Resultados

Foram recuperados 489 registros, sendo que 49 foram removidos antes da triagem por serem duplicatas. Assim, 440 registros foram avaliados pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Desses, 384 foram excluídos devido a não conformidade com os critérios pré-definidos de inclusão no método. Dos 55 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, 39 registros foram excluídos, resultando em 16 estudos incluídos na revisão rápida, ou seja, publicações que avaliaram a frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm (Quadro 21, Figura) (12-27). Os estudos incluídos avaliaram um número variável de mutações (de 2 a 300). O tipo de mutação pesquisada também variou, sendo que as mutações BRCA2 e ATM foram pesquisadas em todas as coortes de pacientes, e BRCA1 em 15 dos 16 estudos incluídos. A frequência de mutação em pacientes com CPRCm variou entre 4% em um estudo em paciente da América Latina (23) e 35,7% em um estudo prospectivo no Japão (27). As principais características dos estudos incluídos estão mostradas no Quadro 21, sendo que o fluxograma (PRISMA) para a seleção dos estudos está mostrado na Figura 6. Os estudos excluídos com os respectivos motivos de exclusão estão apresentados no Quadro 22.

Independentemente do gene HRR avaliado nos estudos, os resultados da meta-análise com modelo de efeitos aleatórios indicaram uma frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm de 22,0% (IC95%: 17,0% a 27,0%). A análise por efeito fixo demonstrou uma

frequência de 24,0% de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm (IC95%: 23,0% a 25,0%). O intervalo preditivo sugere que, considerando a heterogeneidade entre os estudos avaliados, a frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm em pesquisas futuras poderá variar entre 9% e 93% (Figura 7).

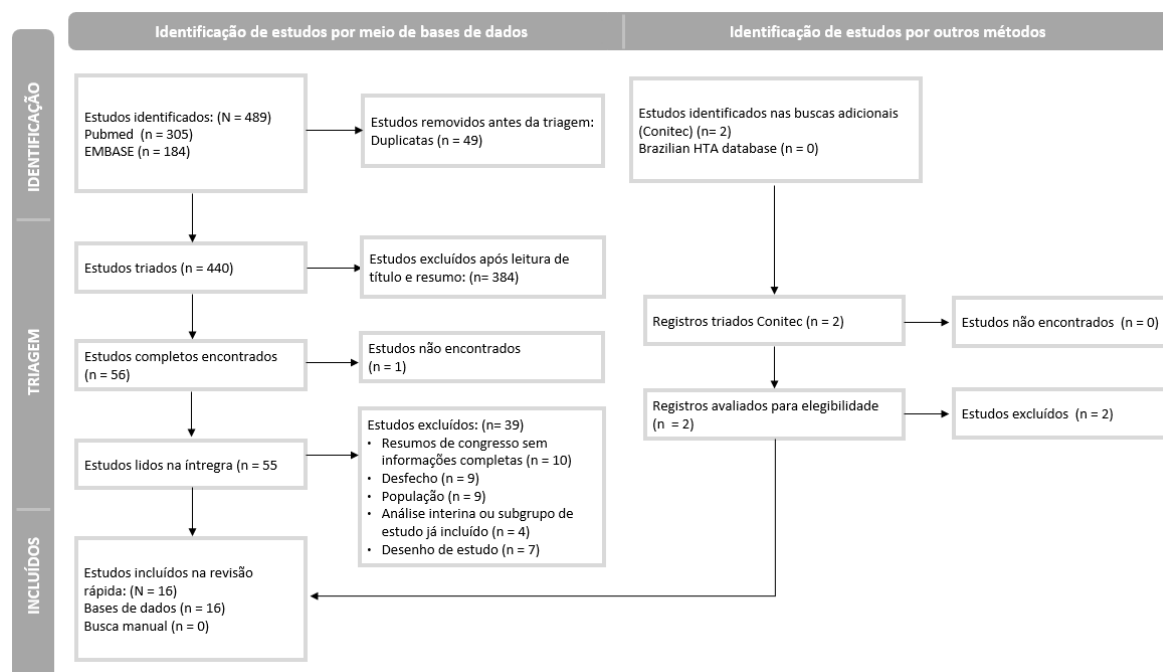


Figura 6. Processo de seleção dos artigos para revisão rápida da frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm.

Quadro 21. Características dos estudos incluídos na revisão rápida da frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm.

Autor, ano	País	Base de dados	Tipo de estudo	Classificação da doença	Número de mutações avaliadas	Mutações avaliadas	Número de participantes	Número e proporção com mutação
Alekseev <i>et al.</i> , (2024)	Rússia	ADAM project	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm após 1 linha de tratamento	14	ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L	329	63 (19,28%)
Bilen <i>et al.</i> , (2024)	EUA	Flatiron Health Metastatic PC EHR-derived database	Observacional retrospectivo	Pacientes com CPRCm após ou no dia de início da 1 linha de tratamento	8	ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, and/or PALB2 Exceto HDAC2	1367	332 (24,3%)
Benafif <i>et al.</i> , (2024)	Reino Unido	BARCODE2 trial	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm elegíveis a carboplatina	2	BRCA2 e variantes ATM	220	34 (15,5%)
Hommerding <i>et al.</i> , (2024)	Alemanha	Universidade de Bonn	Observacional retrospectivo	Pacientes com CPRCm (86,8% da amostra) e não metastáticos	8	ATM, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2	197	38 (20,8%)
Kim <i>et al.</i> , (2019)	EUA	Provisional and Cell 2015 TCGA data	Observacional retrospectivo	Pacientes com CPRCm	12	CHEK1, CHEK2, RAD51, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, ATM, ATR, MDC1, PARP1, FANCF	272	91 (33%)
Batra <i>et al.</i> , (2024)	India	Multicêntrico	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm	15	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L	192	41 (21,4%)

Pan <i>et al.</i> , (2022)(25)	China	Fudan University Shanghai Cancer Center (FUSCC)	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm	15	ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK1, CHEK2, BARD1, FANCL, CDK12, RAD54L, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D	106	31 (29%)
Uemura <i>et al.</i> , (2023)(27)	Japão	-	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm	15	BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, and RAD54L	143	51 (35,7%)
Freire <i>et al.</i> , (2023)	Espanha	-	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm com 1 ou mais linhas de tratamento	5	BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM, CDK12	633	120 (19%)
Sillah <i>et al.</i> , (2023)	EUA	Integra Connect database	Observacional retrospectivo	Pacientes com CPRCm com 1 ou mais linhas de tratamento	13	BRCA1/2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L	376	96 (25,5%)
Olmos <i>et al.</i> , (2023)	EUA	PROREPAIR-B, PROSENZA, PROSTAC, PROSABI	Observacional retrospectivo	Pacientes com CPRCm com 1 ou mais linhas de tratamento	12	ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, RAD51B, 1RAD54L	729	223 (30,6%)
Manneh <i>et al.</i> , (2024)	América Latina	Argentina, Brasil, Colômbia, Costa Rica, México, Panamá, Peru	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm independente do tratamento	25	AR, ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCL, HDAC2, MRE11, NBN, PALB2, PPP2R2A, PTEN, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, STK11, TP53	379	20 (4,2%)

Abida <i>et al.</i> , (2017)	EUA	-	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm	300	MSK-IMPACT assay (300 genes)	451	121 (27%)
Hart <i>et al.</i> , (2016)	EUA	Prostate Cancer Medically Optimized Genome- Enhanced Therapy (PROMOTE)	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm	9	<i>ATM, ATR, BRCA2, FAN CL, MSR1, MUTYH, RB1 , TSHR, WRN</i>	71	12 (17,4%)
Castro <i>et al.</i> , (2019)	Multicêntrico	PROREPAIR-B	Observacional prospectivo	Pacientes com CPRCm	107	<i>ATM/BRCA1/BRCA2/PA LB2 entre outros</i>	419	68 (16,2%)
Cursano <i>et al.</i> , (2023)	Itália	Department of Medical Oncology, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori	Observacional retrospectivo	Pacientes com CPRCm	9	<i>ATM, BRCA1, BRCA2, RAD51, PALB2, FANCA ATM CDK12 CHECK2</i>	121	38 (31%)

CPRCm: Câncer de próstata metastático resistente a castração, EUA: Estados Unidos da América.

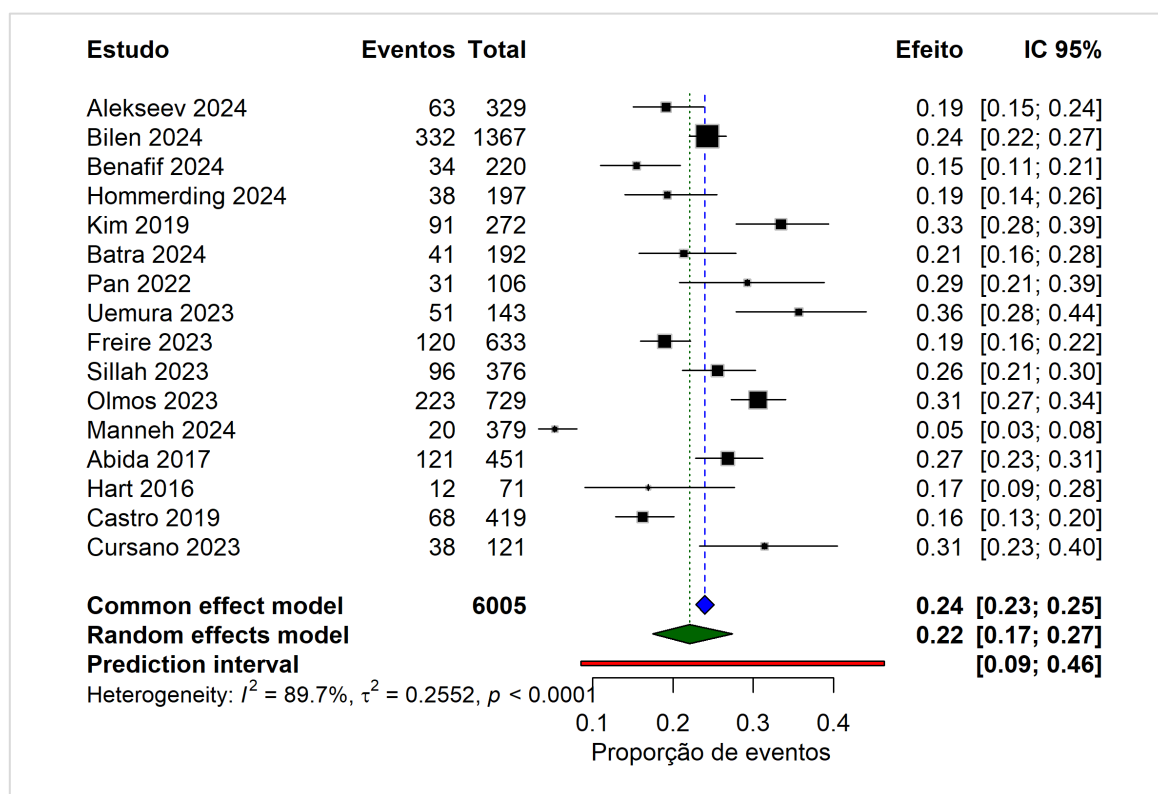


Figura 7. Forest plot da frequência de mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm.

Quadro 22. Estudos excluídos e motivo de exclusão da revisão rápida sobre a frequência de mutação nos genes HRR em pacientes com CPRCm.

Autor, ano	Motivo de exclusão
Al-Toubat <i>et al.</i> (2023) (1)	População errada (88% com CPSC)
Alexeev <i>et al.</i> (2022) (2)	Análise interina de estudo já incluído
Mailyan <i>et al.</i> (2022) (3)	Análise de subgrupo de estudo já incluído
Fan <i>et al.</i> , (2024) (4)	Tipo de estudo errado (Revisão da literatura)
Rathi <i>et al.</i> (2018) (5)	Tipo de estudo errado (Relato de caso)
Shiota <i>et al.</i> (2024) (6)	População errada (40% com CPSC)
Virga <i>et al.</i> , (2024) (7)	População errada (CPRC não era critério de inclusão)
Banks <i>et al.</i> , (2017) (8)	Resumo de congresso sem informações completas
Nelson <i>et al.</i> , (2016) (9)	Resumo de congresso sem informações completas
Sen <i>et al.</i> , (2022) (10)	Tipo de estudo errado (Revisão da literatura)
Shore <i>et al.</i> , (2020) (11)	Base de dados (Flatiron Health Metastatic PC EHR-derived database) já incluída em outro estudo
Mehra <i>et al.</i> , (2021) (12)	Resumo de congresso sem informações completas
Yu <i>et al.</i> , (2021) (13)	Resumo de congresso sem informações completas
Sandhu <i>et al.</i> , (2023) (14)	Resumo de congresso sem informações completas
Kappel <i>et al.</i> , (2022) (15)	População errada (CPSC)
Gratzke <i>et al.</i> , (2025) (16)	Desfecho errado

Castro <i>et al.</i> , (2024) (17)	Desfecho errado
Klein <i>et al.</i> , (2024) (18)	Desfecho errado
Angel <i>et al.</i> , (2024) (19)	População errada (34% com CPSC)
Azad <i>et al.</i> , (2022) (20)	População errada (CPSC)
Yip <i>et al.</i> , (2023) (21)	Desfecho errado
Romero Laorden <i>et al.</i> , (2017) (22)	Resumo de congresso sem informações completas
Stenzl <i>et al.</i> , (2020) (23)	Resumo de congresso sem informações completas
Tan <i>et al.</i> , (2022) (24)	População errada (Câncer de próstata qualquer estágio)
Velasco <i>et al.</i> , (2023) (25)	População errada (42% com CPSC)
Mateo <i>et al.</i> , (2016) (26)	Resumo de congresso sem informações completas
Kopp <i>et al.</i> , (2023) (27)	Análise interina de estudo já incluído
Barata <i>et al.</i> , (2025) (28)	Resumo de congresso sem informações completas
Blake <i>et al.</i> , (2022) (29)	População errada (não diferencia CPSC de CPRC)
Koguchi <i>et al.</i> , (2024) (30)	Desfecho errado
Gong <i>et al.</i> , (2021) (31)	Não recuperado na íntegra
Fukushima <i>et al.</i> , (2024) (32)	Desfecho errado
Castro <i>et al.</i> , (2025) (33)	Desfecho errado
Castro <i>et al.</i> , (2018) (34)	Desfecho errado
De Bono <i>et al.</i> , (2019) (35)	Desfecho errado
Dorff <i>et al.</i> , (2022) (36)	Resumo de congresso sem informações completas
Shore <i>et al.</i> , (2020) (37)	Tipo de estudo errado (Revisão sistemática da literatura população inespecífica)
Valsechi <i>et al.</i> , (2023) (38)	Tipo de estudo errado (Revisão sistemática da literatura população inespecífica)

Referências dos estudos excluídos

1. Al-Toubat M, Serrano S, Elshafei A, Koul K, Feibus AH, Balaji KC. Metastatic prostate cancer is associated with distinct higher frequency of genetic mutations at diagnosis. *Urol Oncol.* 2023;41(11):455.e7-.e15.
2. Alexeev B, Lyubchenko L, Gordiev M, Filipenko M, Anzhiganova Y, Sultanbaev A, et al. ADAM: A multicenter, non-interventional, prospective cohort study for determination of prevalence of homologous recombination repair genes mutations (HRRm) in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC)-Interim analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40(6).
3. Mailyan OA, Kalpinskiy AS, Reshetov IV, Anzhiganova YV, Nyushko KM, Kaprin AD, et al. Prevalence of mutations in DNA repair genes in Russian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. 2022;18(3):60-6.
4. Fan Y, Liu Z, Chen Y, He Z. Homologous Recombination Repair Gene Mutations in Prostate Cancer: Prevalence and Clinical Value. *Adv Ther.* 2024;41(6):2196-216.

5. Rathi N, Anderson N, Greenberg S, Vagher J, Agarwal N, Hahn AW. DNA damage repair (DDR) mutations and the utility of high-risk genetics clinics in metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC). *World J Oncol.* 2018;9(4):119-22.
6. Shiota M, Matsubara N, Kato T, Eto M, Osawa T, Abe T, et al. Genomic profiling and clinical utility of circulating tumor DNA in metastatic prostate cancer: SCRUM-Japan MONSTAR SCREEN project. *BJC Rep.* 2024;2(1):28.
7. Virga A, Urbini M, Polano M, Petracci E, Tedaldi G, Gurioli G, et al. Mutational and low-coverage whole genome sequencing identifies actionable DNA repair alterations in prostate cancer plasma DNA. *Sci Rep.* 2025;15(1):21296.
8. Banks P, San Leong H, Ryland G, Beshay V, Tran B, Toner G, et al. DNA repair gene defects in Australian men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *BJU Int.* 2017;120:8.
9. Nelson P, Mateo J, Beltran H, De Sarkar N, Elemento O, Rubin MA, et al. Inherited mutations in DNA repair genes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34.
10. Sen LC. Genetic & genomic landscape of prostate cancer. *Malays J Pathol.* 2022;44(3):543.
11. Shore N, Ionescu-Iltu R, Yang L, Laliberté F, Payne S, Gayle A, et al. Real-world patterns of genomic testing in patients (Pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol.* 2020;31:S526-S7.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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).
21. 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).
22. Romero Laorden N, Lozano Mejorada 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.
23. 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.
24. 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).
25. 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.
26. 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).
27. 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.
28. Barata PC, Amin S, Niyazov A, Kirker M, Ribbands A, Butcher J, et al. Homologous recombination repair mutation testing patterns in metastatic castration-resistant prostate cancer: Analysis of real-world data in the United States. *J Clin Oncol.* 2025;43.
29. Blake Z, Maslov D, Burton J, Gadde S, Markabawi D, Khan A, et al. Prevalence of genetic testing and mutations in metastatic prostate cancer in real-world practice at a single institution. *J Invest Med.* 2022;70(2):673-4.

30. Koguchi D, Tsumura H, Tabata KI, Shimura S, Satoh T, Ikeda M, et al. Real-world data on the comprehensive genetic profiling test for Japanese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2024;54(5):569-76.
31. Gong Y, Fan L, Fei X, Zhu Y, Du X, He Y, et al. Targeted Next-Generation Sequencing Reveals Heterogenous Genomic Features in Viscerally Metastatic Prostate Cancer. *J Urol.* 2021;206(2):279-88.
32. Fukushima T, Goto K, Hayashi T, Ikeda K, Hatayama T, Yamanaka R, et al. Comprehensive genomic profiling testing in Japanese castration-resistant prostate cancer patients: results of a single-center retrospective cohort study. *Jpn J Clin Oncol.* 2024;54(2):175-81.
33. Castro E, Orji C, Ribbands A, Butcher J, Walley M, Li W, et al. Real-world treatment patterns and genetic testing in a metastatic castration-resistant prostate cancer setting in Europe. *Future Oncol.* 2025;21(9):1085-99.
34. Castro E, Romero-Laorden N, Lozano R, Medina A, Puente J, Piulats JM, et al. Impact of DNA repair defects on the outcomes of metastatic resistant prostate cancer. *Curr Oncol.* 2018;25(3):e226.
35. De Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu SK, Mehra N, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Ann Oncol.* 2019;30:v328-v9.
36. Dorff TB, Fizazi K, Laird D, Barthélémy P, Delva R, Maruzzo M, et al. TALAPRO-1: Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with tumor DNA damage response alterations (DDRm)-Exploration of germline DDR alteration landscape and potential associations with antitumor activity. *J Clin Oncol.* 2022;40(6).
37. Shore ND, Oliver L, Shui I, Gayle A, Wong OY, Kim J, et al. Review of the real-world prevalence of mHSPC, nmCRPC, mCRPC, and gene alterations associated with HRR in prostate cancer (PC). *J Clin Oncol.* 2020;38(6).
38. Valsecchi AA, Dionisio R, Panepinto O, Paparo J, Palicelli A, Vignani F, et al. Frequency of Germline and Somatic BRCA1 and BRCA2 Mutations in Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 2023;15(9).