

AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

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	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE QUADROS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	9
1.1 Apresentação e objetivo.....	9
1.2 Métodos	10
1.2.1 População-alvo	10
1.2.2 Perspectiva da análise	11
1.2.3 Intervenção.....	11
1.2.4 Comparador.....	11
1.2.5 Horizonte temporal.....	12
1.2.6 Taxa de desconto	12
1.2.7 Desfechos considerados – medidas de efetividade.....	12
1.2.8 Estrutura do modelo.....	12
1.3 Fonte de dados e parâmetros de efetividade.....	14
1.3.1 Parâmetros de efetividade.....	14
1.3.2 SG.....	14
1.3.3 SLPr	15
1.3.4 Desfechos baseados em preferências (utilidades)	17
1.3.5 Duração dos tratamentos de primeira linha.....	17
1.3.6 Duração dos tratamentos de segunda linha.....	18
1.3.7 Risco de EAs	19
1.3.8 Frequência de uso dos medicamentos pós-progressão da doença (2ª linha)...	20
1.4 Estimativa de custos e utilização de recursos.....	20
1.4.1 Custos com o teste genético para identificação da mutação nos genes HRR ...	21
1.4.2 Custos da primeira linha de tratamento.....	21
1.4.3 Custos da segunda linha de tratamento	24
1.4.4 Custos de administração dos medicamentos	27
1.4.5 Custos de monitoramento da doença	27
1.4.6 Custos de monitoramento dos tratamentos de segunda linha	28
1.4.7 Custos após descontinuação da segunda linha de tratamento	28
1.5 Pressupostos do modelo	30

1.6	Análises de sensibilidade	32
1.6.1	DSA	32
1.6.2	PSA.....	32
2	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	36
2.1	Caso base.....	36
2.2	DSA	36
2.3	PSA.....	37
2.5	Discussão	38
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
4	REFERÊNCIAS	41
	ANEXO 1 – Curvas paramétricas.....	43

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: As evidências clínicas do uso de talazoparibe em associação à enzalutamida para o tratamento, em primeira linha, de 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 nesta população. Assim, o objetivo deste documento é apresentar os métodos e resultados da avaliação econômica 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: Quais os custos e as consequências do uso do talazoparibe em associação à enzalutamida no tratamento, em primeira linha, de pacientes com CPRCm com mutação no gene HRR em comparação à enzalutamida em monoterapia na perspectiva do sistema suplementar de saúde?

Avaliação econômica: Foi construída uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade, com modelagem de sobrevida particionada, no horizonte temporal de 20 anos, na perspectiva da ANS, em ciclos mensais, sendo que os pacientes com CPRCm e com mutações no gene HRR da coorte hipotética podem transitar entre três estados de saúde: sobrevida livre de progressão, progressão e morte. A transição entre esses três estados ocorre a partir das curvas de SG e SLPr. As curvas de sobrevida foram derivadas de extrapolações paramétricas com dados individuais do ensaio clínico TALAPRO-2, sendo que pressupostos específicos foram adotados para ajustes de tempo de tratamento, progressão de doença e morte. As medidas de efetividade incluíram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY), com aplicação de taxa de desconto de 5% ao ano para custos e desfechos em saúde. Os custos diretos médicos relacionados aos tratamentos e monitoramento dos pacientes foram estimados com base na tabela CBHPM, painel D-TISS e literatura e expressos em reais (R\$) de 2025. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar a robustez dos resultados em relação ao caso base. Assim, o tratamento dos pacientes adultos com CPRCm e com mutações nos genes HRR identificados por teste genético com talazoparibe + enzalutamida proporcionou ganhos em efetividade em relação à enzalutamida em monoterapia, sendo 1,39 QALY e 1,61. Considerando-se os custos incrementais estimados (R\$ 461.046,15) tem-se uma RCUI/QALY de R\$ 331.032,57 e RCEI/AVG de R\$ 286.751,31. Tanto a DSA quanto a PSA mostraram a robustez dos resultados do modelo, sem que nenhuma das variáveis testadas mudassem, de forma expressiva, os resultados no caso base.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIC	<i>Akaike Information Criteria</i> (Critério de Informação de Akaike)
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AV	Anos de Vida
BIC	<i>Bayesian Information Criteria</i> (Critério de Informação Bayesiano)
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CPRCm	Câncer de Próstata metastático Resistente à Castração
D-TISS	Painel de Preços de Procedimentos e Eventos em Saúde
EA	Eventos adversos
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama-Glutamil Transferase
HRR	gene do reparo por Recombinação Homóloga
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
PD	Progressão de doença
PSA	Antígeno Específico da Próstata
QALY	Anos de Vida Ajustados para Qualidade
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RCT-3D	Radioterapia Conformada Tridimensional
SG	Sobrevida global
SLPr	Sobrevida Livre de Progressão radiológica
TALAPRO-2	Ensaio clínico pivotal do talazoparibe
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-Pirúvica
TP	Tempo de Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Características da avaliação econômica do talazoparibe associado à enzalutamida no tratamento, em primeira linha, do câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e mutação nos genes do reparo por recombinação homóloga.	10
Quadro 2.	Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para SG.....	14
Quadro 3.	Comparação das curvas paramétricas pelos critérios AIC e BIC para SLPr.	16
Quadro 4.	Utilidades aplicadas no modelo de custo-utilidade do talazoparibe em combinação à enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento do CPRCm e com mutações nos genes HRR.....	17
Quadro 5.	Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para taxa de descontinuação da enzalutamida e talazoparibe usados em primeira linha de tratamento do CPRCm e com mutações nos genes HRR.	18
Quadro 6.	Duração do tratamento de 2ª linha dos pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR que apresentaram progressão da doença após o tratamento de 1ª linha.	19
Quadro 7.	Frequência de eventos adversos de graus 3 ou superior e com frequência maior que 3% verificada no estudo TALAPRO-2 e que foram considerados no modelo de custo-utilidade (2).....	19
Quadro 8.	Distribuição dos tratamentos de segunda linha de acordo com a primeira linha de tratamento.....	20
Quadro 9.	Posologias do talazoparibe e enzalutamida empregadas na avaliação econômica.....	22
Quadro 10.	Síntese dos custos de tratamento, em primeira linha, do CPRCm e com mutações nos genes HRR com talazoparibe considerados no modelo de custo-efetividade.....	23
Quadro 11.	Posologia dos medicamentos que compõem o tratamento de segunda linha no estado de saúde progressão da doença do modelo de custo-efetividade.	24
Quadro 12.	Preços unitários dos medicamentos empregados na segunda linha de tratamento dos pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR.	24
Quadro 13.	Custos de tratamento da segunda linha em pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR considerados na avaliação econômica.....	26
Quadro 14.	Custos com administração de medicamentos quimioterápicos do painel D-TISS.	27
Quadro 15.	Custos com monitoramento da terapia de primeira linha e da doença.	27
Quadro 16.	Custos de monitoramento dos tratamentos de segunda linha dos pacientes com CPRCm e mutações nos genes HRR.	28
Quadro 17.	Custos com tratamento radioterápico de metástase óssea como tratamento paliativo após a descontinuação do tratamento de 2ª linha do CPRCm e com mutações nos genes HRR.	29
Quadro 18.	Custos com internação hospitalar e consultas ambulatoriais em decorrência do tratamento paliativo após a descontinuação do tratamento de 2ª linha do CPRCm e com mutações nos genes HRR.....	30

Quadro 19. Parâmetros variados na DSA e PSA no modelo de análise de custo-utilidade do talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR.....	34
Quadro 20. Resultados da razão de custo-efetividade e custo-utilidade incremental do uso de talazoparibe associado à enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento de pacientes com CPRCm e mutações nos genes HRR.....	36

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Representação do modelo de sobrevida particionada empregada na avaliação econômica do uso associado do talazoparibe com enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia em pacientes com CPRCm e com identificação de mutações nos genes HRR..... 13
- Figura 2. Curva de sobrevida global com a distribuição selecionada log-logística e curva Kaplan-Meier obtida do estudo clínico TALAPRO-2 (2). 15
- Figura 3. Curva de sobrevida livre de progressão radiográfica com a distribuição selecionada (log-normal) e curva Kaplan-Meier obtida do estudo clínico TALAPRO-2 (2). 16
- Figura 4. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística (em R\$ por QALY) para a comparação talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR..... 37
- Figura 5. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística no plano de custo-efetividade incremental para a comparação entre talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR 37

1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Apresentação e objetivo

A revisão sistemática (RS) que acompanha o Parecer Técnico Científico (PTC) mostrou que, 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, estatística e clinicamente, os pacientes tratados com talazoparibe em associação à enzalutamida para os desfechos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) e sobrevida global (SG), dois desfechos primários definidos *a priori* no PTC (1, 2).

O estudo clínico randomizado (ECR) TALAPRO-2 (NCT03395197) comparou a eficácia e 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).

Assim, a partir dos dados do TALAPRO-2 (2), foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade (ACU) para avaliar os custos e as consequências do uso do talazoparibe em associação à enzalutamida no tratamento do CPRCm com mutações nos genes HRR. O modelo foi desenvolvido seguindo as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (3) e da *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Task Force Report* da *Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* (4). Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, o Quadro 1 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo econômico, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste capítulo.

Quadro 1. Características da avaliação econômica do talazoparibe associado à enzalutamida no tratamento, em primeira linha, do câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e mutação nos genes do reparo por recombinação homóloga.

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	Toda a vida (20 anos)
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos Anos de vida ajustados pela qualidade
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos em saúde
Estimativa de custos	Macrocusteio (<i>top-down</i>) Custos médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão).
Moeda	Reais (R\$) para o ano de 2025
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
Tipo de modelo	Análise de sobrevida particionada
Análises de sensibilidade	Determinística e probabilística
Pressupostos do modelo	Todos os pressupostos do modelo estão descritos de forma detalhada na subseção 1.5

1.2 Métodos

1.2.1 População-alvo

A população avaliada foi composta de pacientes adultos com CPRCm e com mutação nos genes HRR (sendo as mutações ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C), que falharam à terapia de privação hormonal, mas que não receberam tratamento sistêmico prévio da doença metastática, ou seja, exatamente a população elegível do ECR TALAPRO-2 (2), descrito e discutido no PTC que acompanha esta avaliação econômica. Isto é, os pacientes avaliados na coorte 2 do TALAPRO-2 eram homens adultos (≥ 18 anos) com uma mediana de idade de 71 anos no grupo intervenção e de 70 anos no grupo comparador 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 foram ATM, BRCA2, CDK12 e CHEK2, representando 90% (179/198) dos pacientes mutados no grupo intervenção e 95% (188/197) no grupo comparador (1,2).

1.2.2 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.

1.2.3 Intervenção

A intervenção avaliada no modelo foi o talazoparibe 0,5mg/dia em associação à enzalutamida 160mg/dia, como primeira linha de tratamento após a falha à terapia de privação hormonal. Como preconizado na bula do medicamento (5), pacientes com insuficiência renal ou com eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento podem ter a dose diária do talazoparibe reduzida, a critério médico. Neste sentido, o modelo considerou que 45% da coorte hipotética de pacientes vai utilizar a dose padrão de 0,5mg/dia do talazoparibe; 18% deverá usar a dose de 0,35mg/dia e 37% deverá ser tratado com a dose de 0,25mg/dia, sendo que nenhum paciente (0%) usará a dose de 0,1mg/dia (dados internos do TALAPRO-2) (2). Independentemente da dose do talazoparibe, todos os pacientes da coorte hipotética usarão, em associação, a enzalutamida na dose de 160mg/dia. Os detalhes das reduções de dose estão explicados na subseção 1.4.2.

1.2.4 Comparador

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 ACU. Adicionalmente, considerando que o estudo TALAPRO-2 (NCT03395197) avaliou a eficácia e segurança da combinação de talazoparibe e enzalutamida em comparação ao uso de placebo associado à enzalutamida em pacientes com CPRCm portadores de mutações nos genes HRR, entende-se como justificável a não inclusão do placebo como comparador na ACU (2).

1.2.5 Horizonte temporal

Foi adotado um horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*), ou seja, 240 ciclos mensais (ou 20 anos). Esse horizonte pode ser considerado adequado porque a expectativa de vida de um paciente com 70 anos de idade (idade de entrada no modelo) é, em média, de 13,9 anos.

1.2.6 Taxa de desconto

De acordo com a diretriz metodológica de avaliações econômicas do Ministério da Saúde (7), foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5%, tanto para custos quanto para os desfechos de efetividade.

1.2.7 Desfechos considerados – medidas de efetividade

Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (Real, R\$). Os desfechos clínicos foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life years* – QALY) e anos de vida ganhos (*life years* - LYs). Foram estimadas a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para o uso de talazoparibe associado à enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia, considerando-se tais desfechos clínicos, respectivamente.

1.2.8 Estrutura do modelo

O modelo foi construído por meio da abordagem de sobrevida particionada e em ciclos mensais no *software* Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Esse tipo de modelagem é particularmente útil no contexto da oncologia, em situações em que há disponibilidade de curvas de SLP e SG provenientes de estudos clínicos, como neste caso. Para a montagem da estrutura de sobrevida particionada, foram utilizadas as curvas de SLPr e SG oriundas do ECR pivotal TALAPRO-2 (2) para determinar a fração de pacientes em cada estado de saúde ao longo do tempo. O modelo é composto por três estados de saúde mutuamente excludentes, entre os quais, os membros da coorte hipotética podem transitar nos estados “sobrevida livre de progressão”, “progressão da doença” e “morte”; esse último, o estado absorvivo do modelo. A Figura 1 mostra a representação esquemática do modelo de sobrevida particionada empregada na ACU.

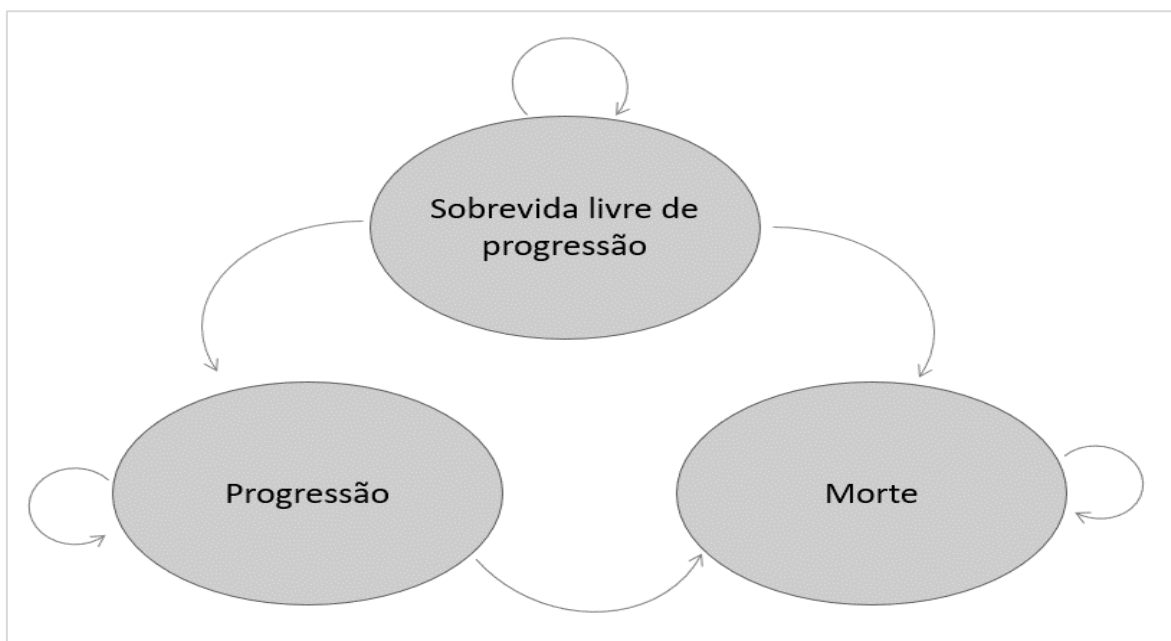


Figura 1. Representação do modelo de sobrevida particionada empregada na avaliação econômica do uso associado do talazoparibe com enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia em pacientes com CPRCm e com identificação de mutações nos genes HRR.

A análise de sobrevida particionada postula que, em cada ponto do tempo, a população é dividida em três estados de saúde com base nas curvas de SLPr e SG. Ou seja, a proporção de pacientes abaixo da curva SLPr está no estado livre de progressão, enquanto a proporção de pacientes que não está acima da curva de SG está em óbito, sendo que a diferença entre esses dois grupos está no estado de progressão da doença. A proporção dentre os três estados de saúde a cada momento do tempo, portanto, se dá a partir das curvas de SG e SLPr (Equação 1).

$$SLPr = P_{SLPr}(t)$$

$$Morte = 1 - P_{SG}(t)$$

$$PD = P_{SG}(t) - P_{SLPr}(t)$$

Equação 1. Definição geral de um modelo de sobrevida particionado.

Em que, $P_{SLPr}(t)$ representa a proporção de pacientes em SLPr no tempo t e $P_{SG}(t)$ a proporção de pacientes vivos no tempo t . Por fim, PD representa a proporção de pacientes com progressão da doença no tempo t , definida como a diferença da proporção de pacientes vivos e em SLPr.

1.3 Fonte de dados e parâmetros de efetividade

1.3.1 Parâmetros de efetividade

Para modelar o tempo até os eventos de progressão da doença e morte, foram utilizadas as curvas de SLPr e SG obtidas do estudo TALAPRO-2, com *cutoff* de 03 de setembro de 2024 (2). Como os dados do estudo clínico cobrem um período limitado, as curvas de Kaplan Meier (KM) de SG e SLPr foram extrapoladas para além do tempo de acompanhamento disponível, empregando-se modelos paramétricos de sobrevivência.

Para realizar esta extrapolação, utilizou-se o pacote *flexurv* do *software* R (8, 9). Para a avaliação do melhor ajuste paramétrico, foram testadas sete principais distribuições paramétricas: Weibull, log-normal, log-logística, exponencial, Gompertz, gama e gama generalizada. O ajuste das distribuições foi comparado pelo critério de informação de Akaike (*Akaike Information Criteria* – AIC) e *Bayesian information Criteria* – BIC), sendo que valores mais baixos de AIC e BIC indicam um melhor ajuste aos dados observados. O ajuste das curvas de SG e SLPr também foi avaliado por meio de inspeção visual das curvas paramétricas em relação aos dados do KM. Todas as curvas parametrizadas estão mostradas no Anexo 1.

1.3.2 SG

O Quadro 2 mostra os resultados de AIC e BIC para as curvas de SG. A curva log-normal foi selecionada para projetar a SG no grupo talazoparibe + enzalutamida e a curva gama foi selecionada para projetar a SG no grupo enzalutamida. Em ambos os casos, as curvas paramétricas selecionadas apresentaram melhor ajuste conforme os critérios de AIC e BIC e inspeção visual.

Quadro 2. Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para sobrevida global

Distribuição	Talazoparibe + enzalutamida		Enzalutamida	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	980,21	983,51	1220,44	1223,73
Weibull	965,20	971,80	1188,62	1195,20
Log-normal	958,82	965,42	1190,51	1197,10
Log-logística	960,06	966,66	1187,20	1193,79
Gompertz	975,36	981,96	1200,02	1206,61
Gamma Generalizada	960,81	970,71	1188,69	1198,57
Gamma	962,56	969,15	1186,85	1193,44

AIC: *Akaike Information Criteria*; BIC: *Bayesian information Criteria*

Em negrito mostra a curva paramétrica selecionada

A Figura 2 apresenta as curvas paramétricas selecionadas para a SG para a comparação de talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida empregadas na ACU, sobrepostas aos dados do KM do ECR TALAPRO-2 (2).

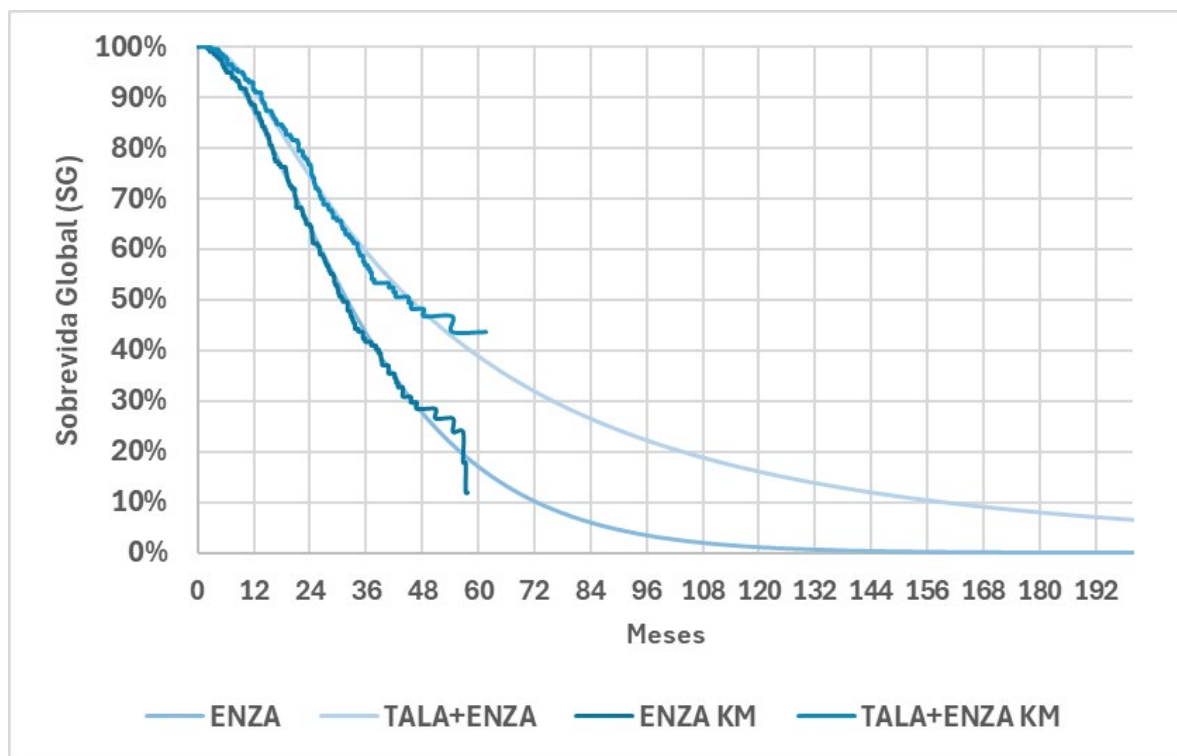


Figura 2. Curva de sobrevida global com a distribuição selecionada log-logística e curva Kaplan-Meier obtida do estudo clínico TALAPRO-2 (2).

Legenda: ENZA: enzalutamida em monoterapia; TALA+ENZA: talazoparibe em associação com enzalutamida.

1.3.3 SLPr

O Quadro 3 apresenta os valores de AIC e BIC para as curvas de SLPr para ambos os braços da comparação. A curva log-normal teve o melhor ajuste e, portanto, foi utilizada no caso base para SLP em ambos os braços comparados, ou seja, no grupo talazoparibe + enzalutamida e no grupo enzalutamida.

Quadro 3. Comparação das curvas paramétricas pelos critérios AIC e BIC para sobrevida livre de progressão radiográfica.

Distribuição	Talazoparibe + enzalutamida		Enzalutamida	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	963,07	966,37	1043,82	1047,11
Weibull	963,93	970,53	1045,19	1051,78
Log-normal	952,61	959,21	1028,59	1035,18
Log-logística	956,15	962,75	1032,15	1038,74
Gompertz	964,50	971,09	1044,00	1050,59
Gamma Generalizada	953,53	963,43	1029,38	1039,26
Gamma	962,77	969,37	1043,73	1050,31

Legenda: AIC: Akaike Information Criteria; BIC: Bayesian information Criteria

Em negrito mostra a curva paramétrica selecionada

A Figura 3 mostra as curvas paramétricas da SLPr para a comparação de talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida empregadas na ACU, sobrepostas aos dados do KM do ECR TALAPRO-2 (2).

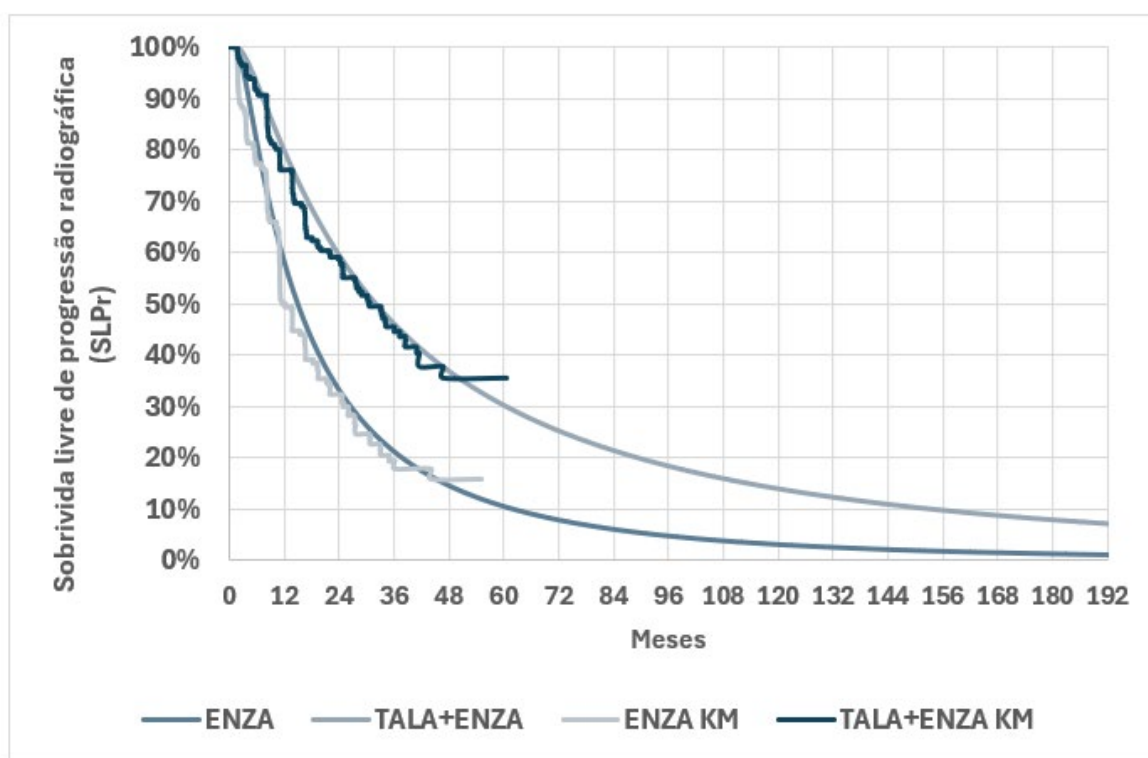


Figura 3. Curva de sobrevida livre de progressão radiográfica com a distribuição selecionada (log-normal) e curva Kaplan-Meier obtida do estudo clínico TALAPRO-2 (2).

Legenda: ENZA: enzalutamida em monoterapia; TALA+ENZA: talazoparibe em associação com enzalutamida.

1.3.4 Desfechos baseados em preferências (utilidades)

Os dados de utilidade (*utility*) são usados no modelo para o cálculo dos desfechos de QALY, que representam um fator de qualidade de vida (QV) em uma escala que parte do 0 (zero), equivalente a morte, indo até o 1 (um), que representa um indivíduo em pleno estado de saúde.

Os valores de utilidade aplicados no modelo foram obtidos da publicação de Niyazov *et al.*, (2023) (10) que estimou as utilidades dos participantes do ECR TALAPRO-2 (2). Conforme explicado no PTC que acompanha este documento, os pesquisadores aplicaram alguns instrumentos para mensurar a QV, incluindo o EQ-5D-5L, para a avaliação do desfecho de QV dos participantes do estudo. Os dados foram coletados antes do início dos tratamentos (intervenção e comparador) e durante as visitas de acompanhamento dos participantes incluídos (11). Nesse sentido, a partir das avaliações de QV realizadas por meio do EQ-5D-5L, Niyazov *et al.*, (2023) (10) estimaram a utilidade (*utility*) no estado de saúde pré-progressão da doença, com vistas a disponibilizar este dado para o desenvolvimento de avaliações econômicas (ACU) em pacientes com CPRCm e com mutações identificadas nos genes HRR. Para o estado de progressão da doença após a descontinuação de tratamentos de segunda linha, foram consideradas as utilidades de estudos do contexto brasileiro em pacientes com uso prévio de quimioterapia que progrediram após tratamento com abiraterona, como segunda linha de tratamento (12,13). Assim, as utilidades aplicadas no modelo correspondem a média das observações e estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Utilidades aplicadas no modelo de custo-utilidade do talazoparibe em combinação à enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento do CPRCm e com mutações nos genes HRR.

Parâmetros	Valor	Fonte
Sobrevida livre de progressão	0,817	TALAPRO-2 (10)
Progressão de doença recebendo segunda linha de tratamento	0,658	TALAPRO-2 (10)
Progressão de doença após descontinuação de tratamento de segunda linha	0,500	(12,13)

1.3.5 Duração dos tratamentos de primeira linha

A duração do tratamento de primeira linha foi estimada a partir das taxas de descontinuação por todas as causas observadas no estudo TALAPRO-2 (2). Os dados foram extrapolados para cada tratamento individualmente, ou seja, taxa de descontinuação da enzalutamida (em associação ou não com talazoparibe) e a taxa de descontinuação do talazoparibe. Foram avaliadas as distribuições paramétricas Weibull, log-normal, log-logística, exponencial, gompertz, gama e gama generalizada, sendo que as distribuições foram comparadas pelos critérios AIC e BIC, conforme apresentado no Quadro 5.

Para enzalutamida e talazoparibe no grupo talazoparibe + enzalutamida, a distribuição Gompertz foi utilizada por apresentar melhor ajuste. Para a enzalutamida no grupo comparador, foi selecionada a curva gama generalizada, que neste caso, apresentou melhor ajuste pelos critérios de AIC e BIC. Para a implementação no modelo, foi realizada uma correção para o eventual cruzamento das curvas de descontinuação dos medicamentos e de SLPr. Dessa forma, garantiu-se que não seria computado o uso dos respectivos medicamentos em caso de progressão da doença.

Quadro 5. Comparação das curvas paramétricas pelos critérios de AIC e BIC para taxa de descontinuação da enzalutamida e talazoparibe usados em primeira linha de tratamento do CPRCm e com mutações nos genes HRR.

	Taxa de descontinuação da enzalutamida (grupo talazoparibe + enzalutamida)		Taxa de descontinuação do talazoparibe (grupo talazoparibe + enzalutamida)		Taxa de descontinuação da enzalutamida (grupo enzalutamida)	
Distribuição	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	1266,22	1269,51	1253,56	1256,86	1266,22	1269,51
Gama	1264,48	1271,07	1253,98	1260,58	1264,48	1271,07
Gama generalizada	1269,74	1276,33	1246,43	1253,03	1269,74	1276,33
Gompertz	1256,65	1263,24	1245,62	1252,22	1256,65	1263,24
Log-logística	1268,12	1274,70	1255,43	1262,02	1268,12	1274,70
Log-normal	1261,89	1271,77	1247,68	1257,57	1261,89	1271,77
Weibull	1262,76	1269,35	1252,58	1259,17	1262,76	1269,35

Legenda: AIC: Akaike Information Criteria; BIC: Bayesian information Criteria

Em negrito mostra a curva paramétrica selecionada

1.3.6 Duração dos tratamentos de segunda linha

Para estimar a duração do tratamento em segunda linha, foram considerados os medicamentos listados no rol da ANS destinados à população-alvo contemplada neste pedido de incorporação. Assim, a duração dos tratamentos de segunda linha dos pacientes que apresentaram progressão da doença após o tratamento de primeira linha está sumarizada no Quadro 6 e foi obtida de estudos com pacientes com CPRCm, da seguinte maneira:

- A duração mediana do tratamento com docetaxel foi de 9,5 ciclos no estudo denominado TAX327 conduzido com pacientes diagnosticados com CPRCm e publicado por Tannock *et al.*, (2004), (14). Considerando 3 semanas entre as administrações, 9,5 ciclos equivalem a 5,9 meses de tratamento com docetaxel.

- A duração mediana do tratamento com cabazitaxel foi de 22 semanas de acordo com o estudo denominado CARD e publicado por De Wit *et al.*, (2019) (15). Esse tempo corresponde a 5,1 meses.
- Para o tratamento de segunda linha com rádio-223, presume-se que os pacientes recebam todas as 6 administrações, conforme observado no estudo ALSYMPCA e publicado por Parker *et al.*, (2013) (16).
- A duração do tratamento com Lutécio-PSMA (Pluvicto®) foi estimada em 6,9 meses, observado no estudo publicado por Sartor *et al.*, (2021) no âmbito do estudo denominado VISION, correspondendo a 5 doses do medicamento (17).
- Scher *et al.*, (2012) relataram uma duração mediana de tratamento de 8,3 meses com a enzalutamida no ECR denominado AFFIRM em pacientes com CPRcm em segunda linha de tratamento (18), sendo esse o valor empregado no modelo.

Quadro 6. Duração do tratamento de segunda linha dos pacientes com CPRcm e com mutações nos genes HRR que apresentaram progressão da doença após o tratamento de primeira linha.

Segunda linha de tratamento	Duração do tratamento	Fonte
Docetaxel	5,9 meses	Tannock <i>et al.</i> , (2004) (14)
Cabazitaxel	5,1 meses	De Wit <i>et al.</i> , (2019) (15)
Radio-223 (Xofigo®)	5,5 meses	Parker <i>et al.</i> , (2013) (16)
Lutécio-PSMA (Pluvicto®)	6,9 meses	Sartor <i>et al.</i> , (2021) (17)
Enzalutamida (Xtandi®)	8,3 meses	Scher <i>et al.</i> , (2012) (18)

1.3.7 Risco de EAs

Foram considerados apenas os EAs de graus 3 ou maior e com frequência superior a 3% em pelo menos um dos tratamentos por serem de maior relevância clínica e de maior impacto esperado nos custos dos tratamentos. Os EAs com frequência superior a 3% foram obtidos do estudo TALAPRO-2 (2), e estão apresentados no Quadro 7.

Quadro 7. Frequência de eventos adversos de graus 3 ou superior e com frequência maior que 3% verificada no estudo TALAPRO-2 e que foram considerados no modelo de custo-utilidade (2).

Evento adverso	Talazoparibe + enzalutamida	Enzalutamida
Anemia	43,4%	4,5%
Hipertensão	11,1%	8,0%
Infecção do trato urinário	3,0%	2,0%
Leucopenia	7,6%	0,0%
Linfocitopenia	5,6%	3,0%
Neutropenia	19,7%	1,0%
Citopenia	7,6%	0,5%

1.3.8 Frequência de uso dos medicamentos pós-progressão da doença (segunda linha)

No estado de progressão da doença, foi pressuposto que os tratamentos de segunda linha seriam distribuídos conforme apresentado no Quadro 8. A distribuição foi baseada em opinião de especialistas e considera todas as opções terapêuticas disponíveis na saúde suplementar, ou seja, de cobertura obrigatória pelos planos de saúde.

Quadro 8. Distribuição dos tratamentos de segunda linha de acordo com a primeira linha de tratamento.

Segunda linha de tratamento	Primeira linha de tratamento	
	Talazoparibe + enzalutamida	Enzalutamida
Docetaxel	50%	50%
Cabazitaxel	20%	25%
Radio-223 (Xofigo®)	15%	15%
Lutécio-PSMA (Pluvicto®)	5%	10%
Enzalutamida (Xtandi®)	10%	0%

1.4 Estimativa de custos e utilização de recursos

Foram incluídos apenas custos médicos diretos, considerando-se, para a composição dos custos, os componentes hospitalares e ambulatoriais relacionados aos procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, além dos custos para manejo dos EAs. Os custos relacionados a exames, procedimentos e acompanhamento foram obtidos, sempre que possível, por meio do painel de Dados de Troca de Informação na Saúde Suplementar (D-TISS)¹. O D-TISS é um painel fornecido pela ANS para consulta de dados recebidos pelo Padrão TISS. Desde setembro de 2014, as operadoras de planos privados de assistência à saúde são obrigadas a enviar para a ANS os dados referentes aos atendimentos assistenciais prestados a seus beneficiários. Por meio desse recurso, é possível acessar informações sobre a quantidade e o valor médio dos honorários cobrados em procedimentos ambulatoriais, como médicos, laboratórios e clínicas, além de procedimentos realizados em ambiente hospitalar nos estabelecimentos que prestam serviço às operadoras de planos de saúde. Atualmente, mais de 4.000 procedimentos realizados na saúde suplementar estão disponíveis para consulta no D-TISS. O período dos dados compreende os meses de janeiro de 2015 a dezembro de 2024. Na ACU, foram utilizados a média dos dados dos 12 meses mais recentes disponibilizados, ou seja, de janeiro a dezembro de 2024. Os preços unitários dos medicamentos foram obtidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de outubro de 2025 com alíquotas correspondentes.

¹ Dados de Troca de Informação na Saúde Suplementar (D-TISS). Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNzYwMTEyYjltZTE4OS00NTZlODctNTY5ZTVjZTI3MTllIiwidChl6IjklYmE0ODBiLTlmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiJ9>. Acesso em: 10 de junho de 2025.

1.4.1 Custos com o teste genético para identificação da mutação nos genes HRR

Os custos do teste genético foram considerados no grupo intervenção e foram obtidos do painel D-TISS em consulta realizada em 10 de junho de 2025. O custo médio de R\$ 1.410,00 para o ano de 2024 engloba o sequenciamento de Nova Geração (NGS), independentemente, do número de mutações pesquisadas (código 4.05.03.80-1). Dessa forma, uma única análise – com a incidência do custo ocorrendo apenas uma vez no modelo – possibilita a identificação de todas as mutações pertinentes ao uso do talazoparibe, permitindo a avaliação prospectiva das alterações nos genes HRR (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, ATR, CHEK2, FANCA, RAD51C, NBN, MLH1, MRE11A, CDK12).

1.4.2 Custos da primeira linha de tratamento

Os custos de tratamento, em primeira linha, do CPRCm e com mutações nos genes HRR com talazoparibe e enzalutamida foram calculados considerando-se as respectivas doses diárias empregadas no modelo e os preços unitários definidos pela CMED. Conforme explicado na subseção 1.2.3, a dose recomendada do talazoparibe, especificamente, para o tratamento do CPRCm é de 0,5mg por via oral, uma vez ao dia, sendo que a redução de dose é preconizada para pacientes com insuficiência renal (0,35mg) e, também, no caso de EA relacionado ao tratamento. Assim, a proporção de pacientes em uso de cada dose diária foi obtida do estudo TALAPRO-2 (2) e estão apresentadas no Quadro 9. Como para o tratamento do CPRCm estão disponíveis as apresentações de 0,25mg e 0,1mg, para compor a dose diária de 0,5mg, um paciente usa dois comprimidos de 0,25mg. Já para a dose diária de 0,35mg, o paciente utiliza um comprimido de 0,25mg e um de 0,1mg. A mesma dose diária é recomendada para enzalutamida quando administrada em monoterapia ou em combinação com o talazoparibe, ou seja, 160mg por via oral, uma vez ao dia. No Brasil, estão disponíveis comprimidos com 40mg ou 80mg, de forma que o paciente pode receber 4 comprimidos de 40mg ou 2 de 80mg para completar a dose diária, sendo que o custo de tratamento mensal é o mesmo, independentemente, da apresentação utilizada.

Quadro 9. Posologias do talazoparibe e enzalutamida empregadas na avaliação econômica.

Dose diária	Composição da dose	Proporção de pacientes em uso de cada posologia
Talazoparibe 0,5 mg	2 comprimidos de 0,25mg	45%
Talazoparibe 0,35mg	1 comprimido de 0,25 mg + 1 comprimido de 0,1mg	18%
Talazoparibe 0,25mg	1 comprimido de 0,25mg	37%
Talazoparibe 0,1mg	1 comprimido de 0,1mg	0%
Enzalutamida 160mg	4 comprimidos de 40mg ou 2 comprimidos de 80mg	100%

Os preços unitários do talazoparibe e enzalutamida foram obtidos da Tabela de Preços de Fábrica com a alíquota dos tributos correspondentes e divulgados pela CMED em 31 de outubro de 2025. Assim, considerando-se a proporção de pacientes em uso de cada dose diária, o custo por ciclo mensal com talazoparibe é de R\$ 14.188,37 e de R\$ 15.300,73 com enzalutamida, tanto no braço intervenção quanto no braço comparador. Esses custos estão sintetizados no Quadro 10.

Quadro 10. Síntese dos custos de tratamento, em primeira linha, do CPRCm e com mutações nos genes HRR com talazoparibe considerados no modelo de custo-efetividade.

Medicamento	Doses por dia	Dose necessária por dia (mg)	Número de dias no ciclo mensal	Proporção de uso de cada dose diária	Preço Fábrica* 18% (unitário)	Custo por mês por esquema	Custo por ciclo mensal ponderado pela proporção das doses diárias (R\$)
Talazoparibe 0,5mg	1	0,5mg	30,42	45%	R\$ 600,68	R\$ 18.270,83	R\$ 8.172,54
Talazoparibe 0,35mg	1	0,35mg		18%	R\$ 475,06	R\$ 14.449,81	R\$ 2.628,42
Talazoparibe 0,25mg	1	0,25mg		37%	R\$ 300,34	R\$ 9.135,41	R\$ 3.387,41
Talazoparibe 0,1mg	1	0,1mg		0%	R\$ 174,72	R\$ 5.314,40	R\$ 0,00
Custo total por ciclo mensal com talazoparibe							R\$ 14.188,37
Enzalutamida 160mg	1	160mg		100%	R\$ 503,04	R\$ 15.300,73	R\$ 15.300,73

* Considerando-se os preços aprovados e divulgados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com consulta realizada em 21 de setembro de 2025.

1.4.3 Custos da segunda linha de tratamento

Os custos de tratamento em segunda linha do CPRcm e mutações nos genes HRR, ou seja, os custos do estado de saúde “progressão da doença”, foram calculados considerando-se a frequência de uso de cada um dos medicamentos que compõem esta linha de tratamento (conforme explicado na subseção 1.3.8) e a posologia de cada um dos medicamentos considerando-se as respectivas bulas aprovadas na ANVISA (19-23) (Quadro 11). Para o cálculo das respectivas doses diárias dos medicamentos, foi considerado o peso médio no início do estudo TALAPRO-2 (82,54 kg). A superfície corpórea média (1,99 m²) por sua vez foi calculada com base no peso médio e no IMC médio (27,77 Kg/m²) no início do estudo TALAPRO-2 (2). Os respectivos preços unitários correspondem aos preços fábrica na alíquota de ICMS 18% e foram obtidos da CMED em outubro de 2025 (Quadro 12). O preço do medicamento de referência foi preferido, quando alternativas do medicamento genérico ou similar estavam disponíveis.

Quadro 11. Posologia dos medicamentos que compõem o tratamento de segunda linha no estado de saúde progressão da doença do modelo de custo-efetividade.

Parâmetros	Tratamento				
	Docetaxel	Cabazitaxel	Radio-223 (Xofigo®)	Lutécio-PSMA (Pluvicto®)	Enzalutamida (Xtandi®)
Apresentação	Injetável	Injetável	Injetável	Injetável	Comprimido
Concentração (mg)	-	-	-	-	160 mg
Posologia	75mg /m ²	25mg /m ²	55 kBq/kg	7400 MBq	160 mg
Intervalo entre as doses	21 dias	21 dias	4 semanas	6 semanas	diário
Número de doses para toda a duração do tratamento ^a	9,5	7	6	5	252
Número de ampolas por dose					
Com desperdício	2	1	5	1	-
Sem desperdício ^b	1,9	0,8	-	-	-

Legenda: kBq: Quilo becquerel, unidade de medida para radiofármacos.

^a A duração dos tratamentos está detalhada na subseção 1.3.6 e no Quadro 6.

^b O cálculo com desperdício foi considerado apenas para os quimioterápicos, pois para os tratamentos com Radio-223 e Lutécio-PSMA há recomendação em bula de não reaproveitamento de dose.

Quadro 12. Preços unitários dos medicamentos empregados na segunda linha de tratamento dos pacientes com CPRcm e com mutações nos genes HRR.

Tratamento de segunda linha	Preço Fábrica * 18%* (unitário)*
Docetaxel	
Frasco-ampola 20 mg	R\$ 1.916,63
Frasco-ampola 80 mg	R\$ 6.911,30
Cabazitaxel	
Frasco-ampola 60mg	R\$ 26.407,57

Radio-223 (Xofigo®)	
Frasco-ampola 7400MBq	R\$ 139.352,82
Lutécio-PSMA (Pluvicto®)	
Frasco-ampola 1100KBQ	R\$ 27.299,63
Enzalutamida (Xtandi®)	
Comprimido de 40mg	R\$ 125,76
Comprimido de 80 mg	R\$ 251,52

* Considerando-se os preços aprovados e divulgados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com consulta realizada em 21 de setembro de 2025.

Considerando-se os aspectos acima descritos, o Quadro 13 sintetiza os custos de tratamento em segunda linha do CPRcm e mutações nos genes HRR, ou seja, os custos por ciclo mensal do estado de saúde “progressão da doença”.

Quadro 13. Custos de tratamento da segunda linha em pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR considerados na avaliação econômica.

Medicamento	Posologia	Número de dias no ciclo mensal	Superfície corpórea média (m ²)	Dose por aplicação	Frequência de uso por ciclo mensal	Número de doses por ciclo mensal	Custo por dose (PF 18%)	Custo por ciclo mensal
Docetaxel	75mg/m ²	30,42	1,99	149,3mg	1,4	9	R\$ 13.598,37	R\$ 19.696,06
Cabazitaxel	25mg/m ²			49,8mg	1,4	7	R\$ 21.896,28	R\$ 31.714,85
Radio-223 (Xofigo®)	55 kBq/kg			4540kBq	1,1	6	R\$ 136.498,15	R\$ 148.279,24
Lutécio-PSMA (Pluvicto®)	7400 MBq			7400MBq	0,7	5	R\$ 139.352,82	R\$ 100.920,20
Enzalutamida	160mg			160mg	30	30,42	R\$ 503,04	R\$ 15.300,73

1.4.4 Custos de administração dos medicamentos

Para os pacientes, que na segunda linha de tratamento receberam medicamentos quimioterápicos injetáveis (docetaxel ou cabazitaxel), foram considerados os custos de administração, sendo que tais custos foram obtidos do painel D-TISS em consulta realizada em 10 de junho de 2025 (Quadro 14) para o ano de 2024. Embora o tratamento com docetaxel e cabazitaxel seja associado à prednisona, o custo da aquisição desse corticoide não foi incluído, visto que se trata de medicamento de uso oral; portanto, sem cobertura obrigatória pelos planos de saúde.

Quadro 14. Custos com administração de medicamentos quimioterápicos obtidos do painel D-TISS.

Procedimento	Valor médio	Código
Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas - planejamento e 1º dia de tratamento	R\$ 208,96	2.01.04.27-8
Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas - por dia subsequente de tratamento (até o início do próximo ciclo)	R\$ 61,12	2.01.04.28-6

Fonte: D-TISS (consulta em 10/06/2025)

1.4.5 Custos de monitoramento da doença

Os custos de monitoramento da doença compreendem os exames laboratoriais e de imagem para monitoramento do tratamento e seguimento dos pacientes com CPRCm. Os custos médios unitários foram obtidos do painel D-TISS para o ano de 2024 (consulta em 10 de junho de 2025) e as frequências dos exames foram validadas com especialistas clínicos. Considerou-se que 20% dos pacientes fazem cintilografia óssea como parte do seguimento, sendo que os demais exames são realizados por 100% dos pacientes. Os custos com monitoramento somam R\$ 251,34 por ciclo mensal e estão detalhados no Quadro 15 .

Quadro 15. Custos com monitoramento da terapia de primeira linha e da doença.

Componente do custo	Frequência por mês	Custo unitário	Custo por ciclo mensal	Código D-TISS
Exames laboratoriais				
Hemograma completo	A cada 4 semanas	R\$ 9,85	R\$ 9,85	4.03.04.36-1
PSA	A cada 6 semanas	R\$ 42,32	R\$ 30,65	4.03.16.14-9
Exames de imagem				
Tomografia	A cada 7 semanas	R\$ 191,74	R\$ 119,02	4.10.01.53-2
Cintilografia óssea	A cada 12 semanas	R\$ 175,21	R\$ 12,69	4.07.06.01-0
Consulta ambulatorial	A cada 6 semanas	R\$ 109,26	R\$ 79,13	1.01.01.01-2
Custo por ciclo mensal considerado no modelo			R\$ 251,34	-

PSA: antígeno específico da próstata.

1.4.6 Custos de monitoramento dos tratamentos de segunda linha

Para estimar os recursos necessários para o monitoramento dos tratamentos de segunda linha, foram consideradas as recomendações em bula de cada um dos medicamentos para estabelecer os exames de monitoramento necessários, bem como a frequência de uso (19-23). Os custos médios unitários foram obtidos do painel D-TISS para o ano de 2024 (consulta em 10 de junho de 2025) e somam R\$ 43,71, conforme demonstrado no Quadro 16.

Quadro 16. Custos de monitoramento dos tratamentos de segunda linha dos pacientes com CPRCm e mutações nos genes HRR.

Exames de monitoramento por tratamento	Frequência por mês	Custo unitário (D-TISS)	Custo por mês	Código
<u>Docetaxel</u>				
Hemograma completo	1,4	R\$ 9,85	R\$ 14,27	4.03.04.36-1
Custo considerado no modelo			R\$ 14,27	
<u>Cabazitaxel</u>				
Hemograma completo	1,4	R\$ 9,85	R\$ 14,27	4.03.04.36-1
Custo considerado no modelo			R\$ 14,27	
<u>Radio-223 (Xofigo®)</u>				
Hemograma completo	1,1	R\$ 9,85	R\$ 10,70	4.03.04.36-1
Cintilografia óssea	0,3	R\$ 175,21	R\$ 58,40	4.07.06.01-0
Custo considerado no modelo			R\$ 69,10	
<u>Lutécio-PSMA (Pluvicto®)</u>				
Hemograma completo	0,7	R\$ 9,85	R\$ 7,13	4.03.04.36-1
Creatinina	0,7	R\$ 4,81	R\$ 3,48	4.03.01.63-0
Ureia	0,7	R\$ 5,18	R\$ 3,75	4.03.02.58-0
Potássio	0,7	R\$ 5,84	R\$ 4,23	4.03.02.31-8
TGO	0,7	R\$ 4,72	R\$ 3,42	4.03.02.50-4
TGP	0,7	R\$ 4,56	R\$ 3,30	4.03.02.51-2
FA	0,7	R\$ 5,98	R\$ 4,33	4.03.24.64-8
GGT	0,7	R\$ 6,29	R\$ 4,56	4.03.01.88-5
TP	0,7	R\$ 6,15	R\$ 4,45	4.03.04.59-0
TTPA	0,7	R\$ 6,98	R\$ 5,05	4.03.04.63-9
Custo considerado no modelo			R\$ 43,71	

Legenda: TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética; TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica; FA: Fosfatase alcalina; GGT: Gama-Glutamil Transferase TP: Tempo de Protrombina; TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada.

1.4.7 Custos após descontinuação da segunda linha de tratamento

Após a descontinuação do tratamento de segunda linha, pressupõe-se que os pacientes recebem cuidado paliativo. Dessa forma, foram considerados custos de suporte com tratamento

radioterápico da dor relacionado à metástase óssea, custos com internação hospitalar e visitas à emergência hospitalar.

Os custos associados ao tratamento radioterápico da dor relacionados à metástase óssea foram estimados com base no estudo de Asano *et al.*, (2018) que avaliou o uso de recursos e o impacto econômico do tratamento com câncer de próstata com metástase óssea no contexto do sistema de saúde suplementar brasileiro (24). Os dados de uso de recurso obtidos desse estudo foram combinados com o custo por tratamento de um curso de radioterapia obtido do painel D-TISS para o ano de 2024 (consulta em 10 de junho de 2025), para estimar o custo por ciclo mensal por paciente com radioterapia utilizado no modelo. Os parâmetros utilizados estão apresentados no Quadro 17.

Quadro 17. Custos com tratamento radioterápico de metástase óssea como tratamento paliativo após a descontinuação do tratamento de segunda linha do CPRCm e com mutações nos genes HRR.

Parâmetros	Valor	Fonte
Proporção de pacientes com metástase óssea que recebem radioterapia	12%	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Número de atendimentos por paciente	1,2	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Intervalo entre atendimentos	204,8 dias	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Número de atendimentos de radioterapia por mês	0,15	Calculado com base no intervalo entre atendimentos reportado por Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Custo da radioterapia conformada tridimensional (RCT-3D) com acelerador linear - por tratamento	R\$ 7.130,00	D-TISS (código4.12.03.06-2)
Custo da radioterapia por mês	R\$ 122,86	Calculado

Os custos com internação hospitalar também foram obtidos do estudo de Asano *et al.*, (2018) (24) e corrigidos para inflação com o índice IPCA dos serviços de saúde, ou seja, 1,51%. Os custos com consultas ambulatoriais também foram calculados com base no estudo de Asano *et al.*, (2018) (24), combinados com o custo médio por consulta em consultório do painel D-TISS (consulta em 10 de junho de 2025 para o ano de 2024), como detalhado no Quadro 18.

Quadro 18. Custos com internação hospitalar e consultas ambulatoriais em decorrência do tratamento paliativo após a descontinuação do tratamento de segunda linha do CPRcm e com mutações nos genes HRR.

Parâmetros	Valor	Fonte
<u>Internação hospitalar</u>		
Custo por paciente	R\$ 63.273,46	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Atendimentos por paciente	1,56	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Custo por atendimento	R\$ 40.468,19	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Tempo médio por atendimento	10,63	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Custo por dia de atendimento	R\$ 3.808,61	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Intervalo entre atendimentos	212,2 dias	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Atendimentos hospitalares por mês	0,143	Calculado
Custo de internação hospitalar por mês (ajustado pela inflação)	R\$ 8.737,01	Calculado
<u>Consulta ambulatorial</u>		
Intervalo entre atendimentos	56,9 dias	Asano <i>et al.</i> , (2018) (24)
Atendimentos ambulatoriais por mês	0,535	Calculado
Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)	R\$ 109,26	D-TISS (código 1.01.01.01-2)
Custo de consulta ambulatorial por mês	R\$ 77,74	Calculado

D-TISS: Dados de Troca de Informação na Saúde Suplementar.

O custo da consulta em emergência hospitalar (pronto socorro) (R\$ 103,89 por consulta) foi obtido do painel D-TISS (consulta em 10 de junho de 2025) para o código 1.01.01.03-9 para o ano de 2024. Com base no estudo de Yoshida *et al.*, (2019) (25) que aplicou estudo de painel Delphi com especialistas para estimar o uso de recursos para o tratamento do CPRC no sistema de saúde suplementar, estimou-se que 83% dos pacientes visitam o pronto socorro uma vez ao mês. Dessa forma, o custo mensal com consultas em pronto socorro (emergência), ponderado pela utilização média, aplicado no modelo foi de R\$ 86,23.

1.5 Pressupostos do modelo

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

- O modelo considerou a enzalutamida como comparador que representa o braço enzalutamida + placebo do ECR TALAPRO-2 (2);
- Se o tempo até a descontinuação do tratamento de primeira linha exceder a SLPr, o tempo até a descontinuação do tratamento de primeira linha foi ajustado para ser igual à SLPr;
- Se a SLPr exceder a SG, a SLPr foi ajustada para ser igual à SG;

- Se a taxa de mortalidade por SG cair abaixo da taxa de mortalidade da população geral masculina brasileira, ela foi ajustada para ser igual à taxa de mortalidade da população geral masculina;
- O tratamento de segunda linha é iniciado com a progressão da doença após o tratamento de primeira linha, sendo esse, o estado de saúde “progressão da doença”;
- A SG é independente do tratamento de segunda linha recebido;
- O estado de saúde “progressão de doença” corresponde à área entre as curvas de SLPr e SG e foi dividido entre o recebimento do tratamento de segunda linha ou o cuidado após o tratamento de segunda linha (p.e., tratamentos subsequentes, cuidados paliativos). A porcentagem do tempo no estado de saúde “progressão da doença” gasto com tratamento de segunda linha é igual à duração média ponderada do tratamento de segunda linha (estimada com base na literatura e em pressupostos), dividida pela diferença entre as medianas (estimadas pelo modelo) de SLPr e SG específicas ao tratamento;
- Não foram incluídos custos com internação em unidade de terapia intensiva (UTI), pois espera-se que o manejo do paciente em tratamento paliativo seja realizado, preferencialmente, em ambiente domiciliar, ambulatorial e de enfermaria. Em estudo com pacientes metastático realizado por Rozman *et al.*, (2018) (26), apenas 1,3% dos pacientes foram internados em UTI na fase final de vida. Dessa forma, espera-se que esses custos sejam pouco relevantes para os resultados do modelo econômico;
- Não foram considerados custos com tratamento cirúrgico de fraturas ósseas por serem relevantes para uma parcela reduzida dos pacientes. Em painel Delphi com especialistas realizado por Yoshida *et al.*, (2019) (25), observou-se que cerca de 30% dos pacientes com metástase óssea desenvolvem fraturas, e desses, apenas 10% seriam elegíveis para cirurgia;
- Não foram considerados custos do tratamento ambulatorial da dor, visto que os medicamentos de uso oral não são de cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da saúde suplementar. Considera-se que uma proporção reduzida de pacientes faz uso de opioides injetáveis de uso domiciliar;
- Custos associados ao tratamento de suporte domiciliar de pacientes em cuidados paliativos, tais como uso de oxigênio e suporte nutricional, também, não foram incluídos devido à indisponibilidade dos dados de custo e da proporção de pacientes

que necessitam desses recursos. Espera-se que o impacto da não inclusão desses custos associados ao cuidado paliativo tenham pouca relevância nos resultados do modelo econômico.

1.6 Análises de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus limites inferiores e superiores e suas respectivas distribuições de probabilidade mostradas no Quadro 19, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACU. Todas as análises foram conduzidas com uso do software Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

1.6.1 DSA

As mesmas variáveis incluídas na PSA (descrita abaixo) foram, também, consideradas na DSA utilizando-se os intervalos de confiança mínimos e máximos, quando disponíveis, ou variação arbitrária de $\pm 20\%$ para valores de entrada. Para a escolha do percentual de 20% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise (Quadro 19). Esses resultados foram apresentados na forma de gráfico de tornado acompanhados de análise descritiva para todas as comparações realizadas.

1.6.2 PSA

Para estimar a incerteza paramétrica, foi realizada uma PSA em que todos os parâmetros do modelo variam randomicamente dentro de suas distribuições estatísticas. Para incorporar a incerteza nos parâmetros do modelo de sobrevida particionada, foi empregada a decomposição de Cholesky baseada na matriz de covariância estimada, extraída do ajuste de modelos paramétricos. Primeiramente, realizou-se a decomposição de Cholesky da matriz de variância-covariância, resultando em uma matriz triangular inferior L. Na geração de cada cenário simulado, um vetor de variáveis independentes padrão normais Z foi multiplicado por L e somado ao vetor de médias dos parâmetros, resultando em um novo vetor de parâmetros correlacionados. Dessa forma, as amostras preservam a estrutura de correlação original dos parâmetros, sendo posteriormente usadas para recalcular as curvas de sobrevida em cada simulação de Monte Carlo. Em cada iteração, os

parâmetros amostrados via Cholesky mantêm, conjuntamente, as características estimadas dos dados originais, garantindo realismo estatístico à variação multivariada dos parâmetros.

Por fim, para incorporar a incerteza em relação à proporção de pacientes distribuídos em cada tratamento de segunda-linha, foi utilizada a distribuição Dirichlet. A distribuição Dirichlet é uma generalização da distribuição beta para mais de duas categorias e é especialmente indicada para conjuntos de proporções correlacionadas. Em cada iteração da análise probabilística, um vetor de probabilidades é amostrado da distribuição Dirichlet parametrizada pelos valores médios e incertezas estimados dos dados-base (frequências observadas ou parâmetros *a priori*). Dessa maneira, cada simulação respeita a estrutura de correlação e a restrição de soma unitária entre os parâmetros.

Foi pressuposto que os dados de custo possuem distribuição gama, e probabilidades e utilidades possuem distribuição beta. Foram calculadas 10.000 interações pelo Método de Monte Carlo. Os resultados da PSA foram apresentados em gráfico de dispersão representando o plano de custo-efetividade incremental.

Quadro 19. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade do talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR.

Parâmetros	Valor referência	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Utilidade na sobrevida livre de progressão	0,82	0,66	0,98	Beta	TALAPRO-2 (10)
Utilidade na progressão de doença recebendo segunda linha de tratamento	0,66	0,59	0,73	Beta	TALAPRO-2 (10)
Utilidade na progressão de doença após descontinuação de tratamento de segunda linha	0,50	0,59	0,73	Beta	(12, 13)
Duração do tratamento - Enzalutamida em segunda linha	8,3	6,75	10,00	Gama	Scher <i>et al.</i> , (2012) (18)
Duração do tratamento - Docetaxel em segunda linha 2L	5,9	4,80	7,11	Gama	Tannock <i>et al.</i> , (2004) (14)
Duração do tratamento - Cabazitaxel em segunda linha	5,1	4,15	6,15	Gama	De Wit <i>et al.</i> , (2019) (15)
Duração do tratamento - Radio-223 em segunda linha	5,5	4,48	6,63	Gama	Parker <i>et al.</i> , (2013) (16)
Duração do tratamento - Lutécio PSMA (duração do tratamento)	6,9	5,61	8,32	Gama	Sartor <i>et al.</i> , (2021) (17)
Custo mensal do talazoparibe	R\$ 14.188,40	R\$ 12.770,00	R\$ 15.607,00	Gama	CMED, setembro de 2025
Custo mensal da enzalutamida	R\$ 15.300,70	R\$ 13.771,00	R\$ 16.831,31	Gama	CMED, setembro de 2025
Custo docetaxel (por mg)	R\$ 91,11	R\$ 82,00	R\$ 100,22	Gama	Calculado (ver subseção 1.4.3)
Custo cabazitaxel (por mg)	R\$ 440,13	R\$ 396,11	R\$ 484,14	Gama	Calculado (ver subseção XXX)
Custo Radio-223 (por frasco-ampola)	R\$ 27.299,63	R\$ 24.569,67	R\$ 30.029,59		Calculado (ver subseção 1.4.3)
Custo Lutécio-PSMA (por frasco-ampola)	R\$ 139.352,82	R\$ 125.417,54	R\$ 153.288,10	Gama	Calculado (ver subseção 1.4.3)
Superfície corpórea média	1,99	1,79	2,19	Normal	TALAPRO-2 (2)
Peso médio	82,54	74,29	90,79	Normal	TALAPRO-2 (2)
Custo administração primeira dose quimioterapia	R\$ 208,96	R\$ 188,06	R\$ 229,86	Gama	Painel D-TISS (código 2.01.04.27-8)
Custo administração doses subsequentes quimioterapia	R\$ 61,12	R\$ 55,01	R\$ 67,23	Gama	Painel D-TISS (código 2.01.04.28-6)
Distribuição dos tratamentos de segunda linha – Docetaxel (braço enzalutamida)	50%			Dirichlet	Pressuposto

Distribuição dos tratamentos de segunda linha – Cabazitaxel (braço enzalutamida)	25%	Dirichlet	Pressuposto
Distribuição dos tratamentos de segunda linha - Radio-223 (braço enzalutamida)	15%	Dirichlet	Pressuposto
Distribuição dos tratamentos de segunda linha - Lutécio PSMA (braço enzalutamida)	10%	Dirichlet	Pressuposto
Distribuição dos tratamentos de segunda linha – Enzalutamida (braço enzalutamida)	0%	Dirichlet	Pressuposto
Distribuição dos tratamentos de segunda linha - Docetaxel 2L (braço talazoparibe + enzalutamida)	50%	Dirichlet	Pressuposto
Distribuição dos tratamentos de segunda linha - Cabazitaxel 2L (braço talazoparibe + enzalutamida)	20%	Dirichlet	Pressuposto
Distribuição dos tratamentos de segunda linha - Radio-223 2L (braço talazoparibe + enzalutamida)	15%	Dirichlet	Pressuposto
Distribuição dos tratamentos de segunda linha - Lutécio PSMA (braço talazoparibe + enzalutamida)	5%	Dirichlet	Pressuposto
Distribuição dos tratamentos de segunda linha - Enzalutamida 2L (braço talazoparibe + enzalutamida)	10%	Dirichlet	Pressuposto

Abreviação: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

2.1 Caso base

A simulação produziu estimativas de custo e efetividade para as coortes de homens adultos diagnosticados com CPRCm e mutações nos genes HRR, sendo que os resultados principais para a análise do caso base estão resumidos no Quadro 20. Em síntese, o tratamento com talazoparibe + enzalutamida proporcionou ganhos em efetividade, ou seja, 1,61 AVG e 1,39 QALY com um custo incremental total de R\$ R\$ 461.046,15. Assim, a RCEI/AVG foi de R\$ 286.751,31 e a RCUI/QALY foi de R\$ 331.032,57.

Quadro 20. Resultados da razão de custo-efetividade e custo-utilidade incremental do uso de talazoparibe associado à enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento de pacientes com CPRCm e mutações nos genes HRR.

Intervenção	Custo total	Efetividade		RCEI	RCUI
		AVG	QALY	AVG	QALY
Enzalutamida	R\$ 658.815,35	2,82	1,71	-	-
Talazoparibe + enzalutamida	R\$ 1.119.861,50	4,43	3,10	R\$ 286.751,31	R\$ 331.032,57
Incremental	R\$ 461.046,15	1,61	1,39		

AVG: anos de vida ganho; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental

2.2 DSA

A Figura 4 mostra as variáveis que mais impactaram os resultados do caso base da ACU desenvolvida para comparar os custos e efetividade incremental do uso associado do talazoparibe com enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento do CPRCm e com mutações nos genes HRR. A variável mais relevante foi a utilidade no estado de saúde “sobrevivida livre de progressão” (SLPr), sendo que a variação da RCUI foi de, aproximadamente, R\$ 298,3 mil a R\$ 371,9 mil por QALY. Os demais parâmetros com mais impacto na RCEI/QALY estão relacionadas aos custos de tratamentos com talazoparibe e a intensidade de dose desse medicamento, mas com variações ainda menores na RCUI, em relação ao caso base.

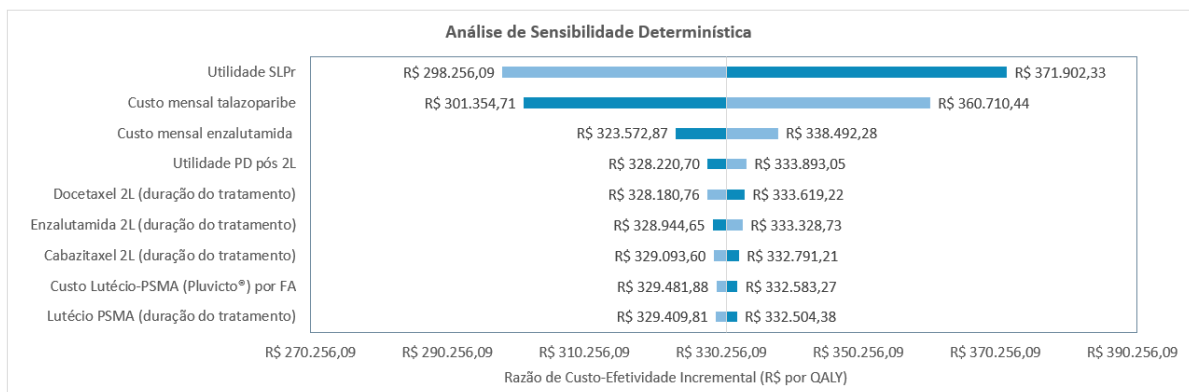


Figura 4. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística (em R\$ por QALY) para a comparação talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR.

2.3 PSA

Na PSA, pode-se observar que 100% das 10.000 iterações se encontram no quadrante superior direito, ou seja, o talazoparibe + enzalutamida proporciona ganhos de efetividade em termos de QALY com custos incrementais. A Figura 5 mostra o gráfico de dispersão das 10.000 iterações no plano de custo-efetividade incremental.

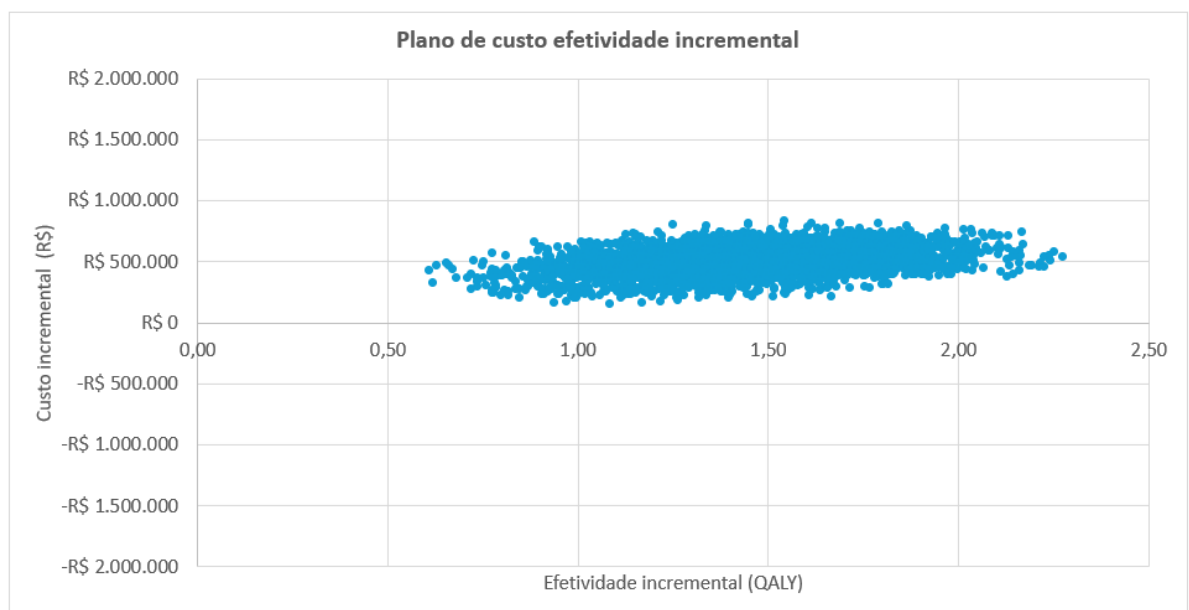


Figura 5. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística no plano de custo-efetividade incremental para a comparação entre talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia no tratamento, em primeira linha, do CPRCm e mutações nos genes HRR

2.5 Discussão

Os dados de efetividade inseridos no modelo foram obtidos a partir do estudo clínico pivotal TALAPRO-2 (2), sendo que os dados de SG e SLPr foram parametrizados a partir das curvas de KM do estudo original. Conforme apresentado e discutido no PTC, esse ensaio clínico comparou o uso de talazoparibe associado à enzalutamida vs. placebo + enzalutamida em pacientes diagnosticados com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, ou seja, as mutações ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C. Nesse grupo de pacientes, a identificação das mutações propiciam o melhor direcionamento ao tratamento com terapia de precisão, como o talazoparibe. Os resultados do ECR TALAPRO-2 mostraram que a inclusão do talazoparibe à enzalutamida proporcionou ganhos expressivos em SG (redução de 38% no risco de óbito) e SLPr (aumento de 18,4 meses na mediana do tempo até a progressão da doença). O ECR TALAPRO-2 apresentou baixo risco de viés e, de forma geral, a qualidade da evidência foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto os desfechos de QV com qualidade moderada. Esses fatores são qualificadores da avaliação econômica e; portanto, o modelo reflete de forma acurada, o curso clínico dos pacientes com CPRCm e com as mutações nos genes HRR.

Os resultados do modelo, que demonstrou ganhos em termos de AVG e QALY, refletem os resultados estatística e clinicamente significantes do talazoparibe em associação à enzalutamida demonstrados no estudo clínico TALAPRO-2. O custo incremental do grupo talazoparibe + enzalutamida já era esperado, visto que se trata da associação de um medicamento (talazoparibe) à enzalutamida, bem como o prolongamento da SG dos pacientes que permanecem por mais tempo na coorte hipotética. Nesse sentido, o custo incremental (R\$ 461.046,15) justifica o ganho de efetividade em termos de AVG (+ 1,61) e QALY (+ 1,39) projetada no horizonte temporal de toda a vida do paciente com CPRCm. Esses resultados se mostraram robustos, pois a DSA demonstrou que o parâmetro com maior impacto na RCEI, a utilidade do estado de SLPr, provocou uma variação de apenas 15% na RCEI/QALY em relação ao caso base. Da mesma forma, os resultados da PSA mostraram que o modelo é robusto e gerou, em 100% das iterações testadas, resultados consistentes com o caso base. Destaca-se que na PSA foram incluídos os parâmetros de efetividade das curvas de SG e SLPr através de decomposições de Cholesky, sem impacto relevante na direção dos resultados. As proporções de distribuição nos tratamentos de segunda linha foram estimados a partir de opinião de especialistas. Porém, ressalta-se que a incerteza associada a este parâmetro foi incluída na PSA utilizando-se distribuições de Dirichlet que não provocou impacto relevante nos resultados do modelo, visto que todas as iterações da PSA demonstraram incremento de custo e ganho de QALY, em linha com o cenário base.

Como limitações da ACU, podem ser citados: *a)* a divisão do estado de saúde “progressão da doença” entre tratamento de segunda linha e tratamento de suporte pode não refletir a realidade porque alguns pacientes podem receber mais de duas linhas de tratamento após a progressão da doença em primeira linha; *b)* o pressuposto de que a segunda linha de tratamento não tem efeito na SG foi uma simplificação necessária para o cenário, devido à falta de dados em relação ao impacto da ordem dos tratamentos na sobrevida dos pacientes; *c)* a obtenção de parâmetros de custos também pode ser um componente sujeito a incertezas no contexto da saúde suplementar, já que a base de dados disponível através do painel D-TISS, utilizado em grande parte para os parâmetros de custo do modelo, não reflete a significativa heterogeneidade dos valores praticados no âmbito da saúde suplementar.

Em conclusão, o modelo econômico demonstrou resultados bastante favoráveis à talazoparibe + enzalutamida, com incremento de custos proporcionais ao ganho de AVG e QALY observados, com RCEI muito semelhante às incorporações de medicamentos oncológicos orais na perspectiva da ANS. Nesse sentido, a empresa entende que a incorporação do talazoparibe proporciona vantagens econômicas ao sistema de saúde suplementar, representando uma opção de tratamento direcionado para os pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a incorporação do talazoparibe em associação à enzalutamida no sistema de saúde suplementar apresenta implicações do ponto de vista clínico e econômico. Clinicamente, os dados do estudo TALAPRO-2 mostram benefícios em SG e SLPr, o que aponta para a relevância da terapia de precisão para pacientes com CPRCm e mutações nos genes HRR. Esses resultados sugerem que a inclusão do talazoparibe pode ampliar as opções terapêuticas e ter impacto no prognóstico dos pacientes que, atualmente, dispõem principalmente de quimioterapia ou terapias hormonais, as quais apresentam resultados diferentes para a população com mutação em HRR em comparação ao talazoparibe.

Sob o ponto de vista econômico, a ACU indica que os resultados da RCUI e da RCEI do tratamento são proporcionais aos ganhos expressivos em QALY e AVG, evidenciando resultados comparáveis a outras recentes incorporações de medicamentos oncológicos de terapias-alvo orais que apresentam benefícios significativos em SG e SLPr. Dessa forma, a incorporação do talazoparibe pela ANS configura-se como uma decisão fundamentada e vantajosa sob o aspecto econômico, ao agregar maior QV ao paciente e promover maior eficiência ao sistema. Tal medida contribui para a sustentabilidade dos recursos e aprimoramento contínuo da assistência oncológica no Brasil.

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 Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição. 2014 [cited 2022 Mar 20]. 132p. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.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. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Talzenna (tosilato de talazoparibe): bula na indicação do tratamento do câncer de próstata. 2025 [Available from: https://www.pfizer.com.br/files/Talzenna_Profissional_de_Saude_19.pdf].
6. Agência Nacional de Saúde (ANS). Resolução Normativa 465 de 2021 e suas atualizações. Rol de procedimentos e eventos em saúde no âmbito da sistema de saúde suplementar. 2025 2025 [Available from: https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/rn/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN637.2025.pdf].
7. Saúde. BMD. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [
8. Jackson CH. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *J Stat Softw*. 2016;70.
9. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing Vienna, Austria 2023 [Available from: <https://www.R-project.org/>]
10. Niyazov A, Simou E, Kirker M, Houghton K, Le Moine JG, Chang J, et al. EE355 Pre-Progression Health State Utility Values From the TALAPRO-2 Clinical Trial in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With HRR Mutations. *Value in Health*. 2023;26(12):S119.
11. Fay AP, Fizazi K, Matsubara N, Azad AA, Saad F, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib plus enzalutamide versus placebo plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: patient-reported outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(4):481-90.
12. 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].

13. 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>].
14. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-12.
15. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2506-18.
16. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
17. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-103.
18. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
19. ACCORD FARMACÊUTICA LTDA. Cabazitaxel: bula para profissional de saúde. São Paulo 2022 [
20. Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. . XTANDI® (enzalutamida) [bula de medicamento] 2024 [Available from: https://www.astellas.com/br/system/files/bula_xtandi_profissional_de_saude.pdf].
21. Bayer S.A. XOFIGO® (cloreto de rádio 223Ra) [bula de medicamento] [Available from: <https://bularemedio.com.br/wp-content/uploads/2024/pdfs/170560104.pdf>].
22. GLENMARK FARMACÊUTICA LTDA. Docetaxel: bula para profissional de saúde. [s.l.]: Glenmark Farmacêutica Ltda, 2023. 2023 [
23. NOVARTIS BIOCÊNCIAS SA. Pluvicto® (vipivotida tetraxetana [177Lu]): bula para profissional de saúde. São Paulo 2024 [
24. Asano E, Kim H, Aguila M, Navarro S, Fernandes R. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2018;10(2):157-64.
25. Yoshida L, Silva A, Sasse A, Zola FE, Oliveira F, Lima V, et al. Custo de tratamento do câncer de próstata resistente à castração por meio da aplicação da técnica Delphi no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2019;11(2):142-52.
26. Rozman LM, Campolina AG, López RVM, Kobayashi ST, Chiba T, de Soarez PC. Early palliative care and its impact on end-of-life care for cancer patients in Brazil. *Journal of palliative medicine*. 2018;21(5):659-64.

ANEXO 1 – Curvas paramétricas

As Figuras abaixo mostram todas as curvas parametrizadas e testadas para a utilização do modelo de custo-efetividade.

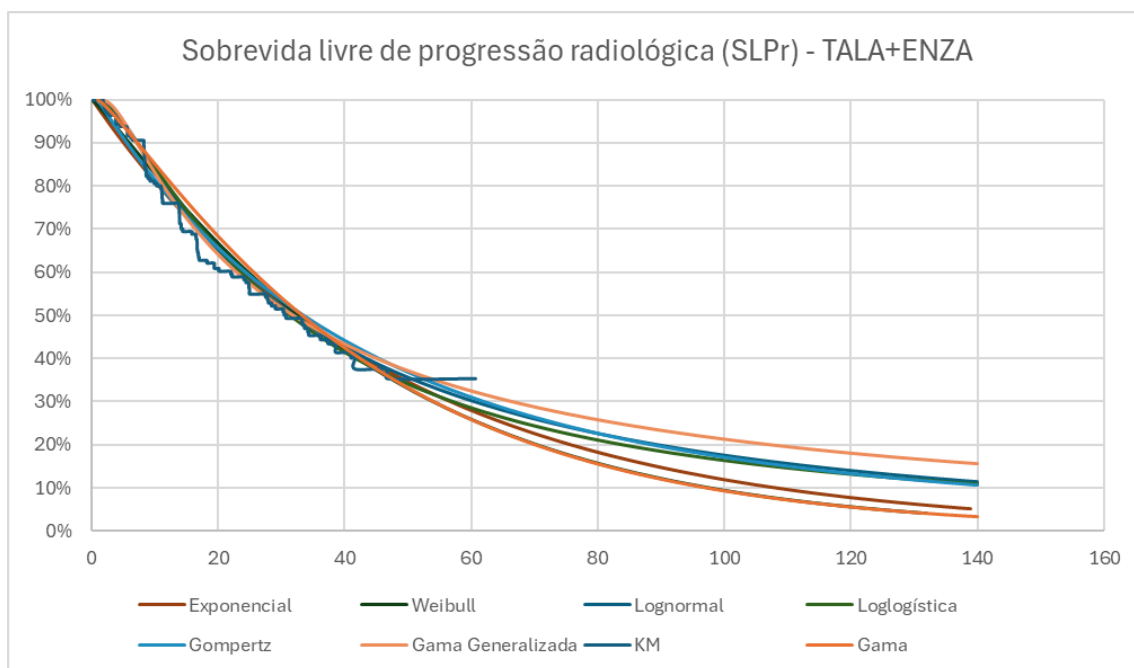


Figura suplementar 1. Distribuições testadas de sobrevida livre de progressão radiográfica para c

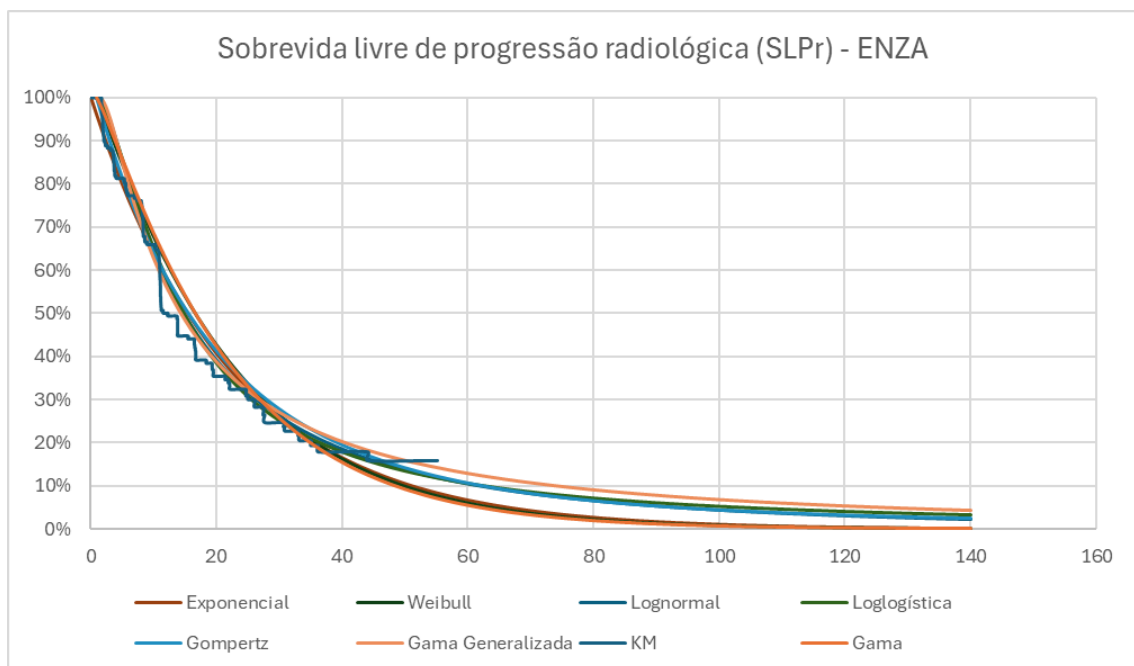


Figura suplementar 2. Distribuições testadas de sobrevida livre de progressão radiográfica para enzalutamida.

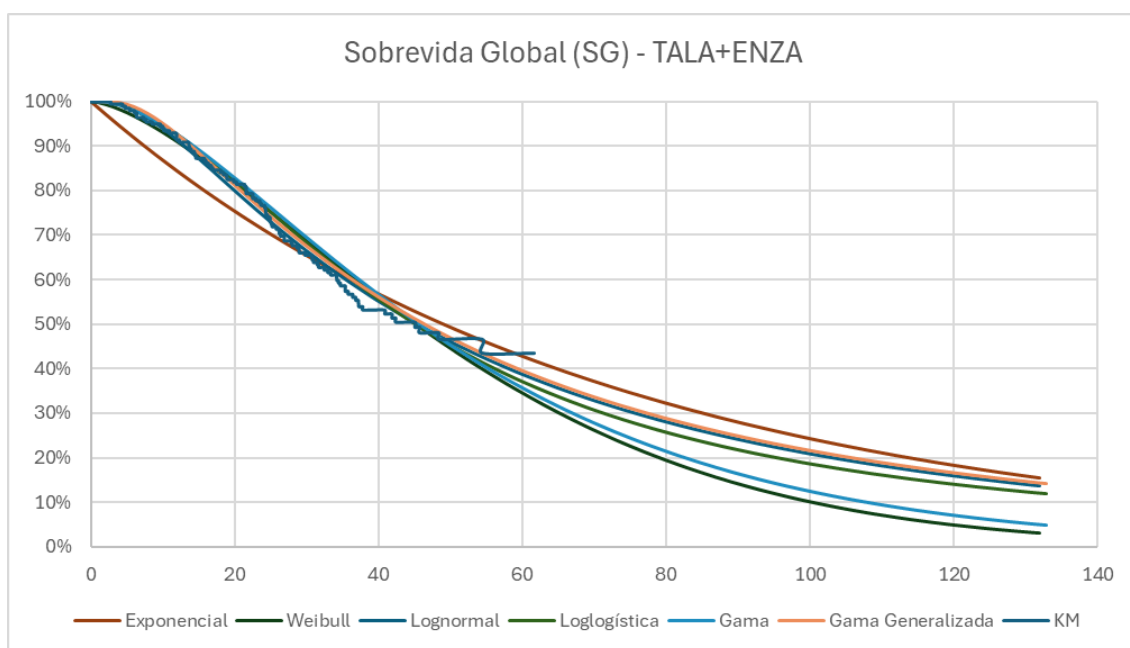


Figura suplementar 3. Distribuições testadas de sobrevida global para talazoparibe + enzalutamida.

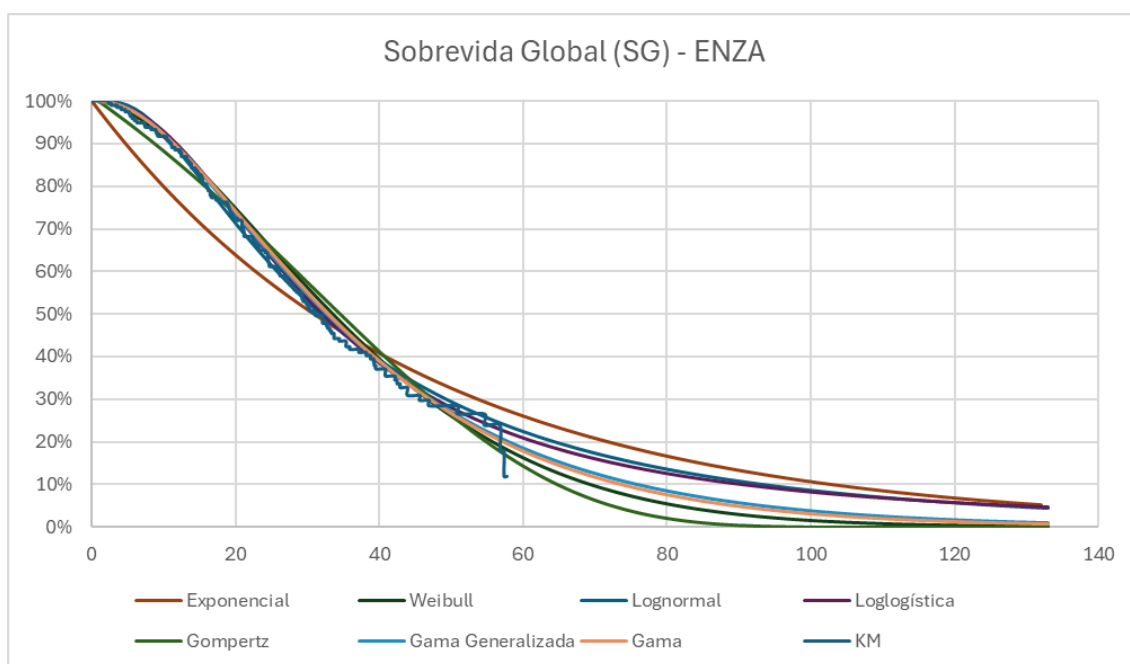


Figura suplementar 4. Distribuições testadas de sobrevida global para enzalutamida.

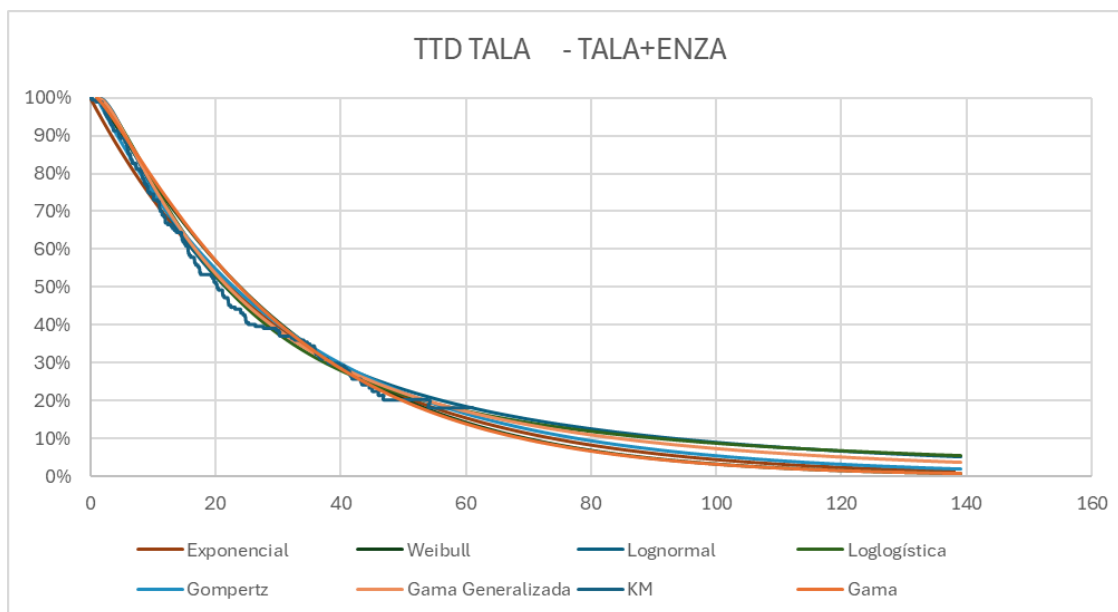


Figura suplementar 5. Distribuições testadas de TTD (*time-to-treatment discontinuation*) para talazoparibe no grupo talazoparibe + enzalutamida.

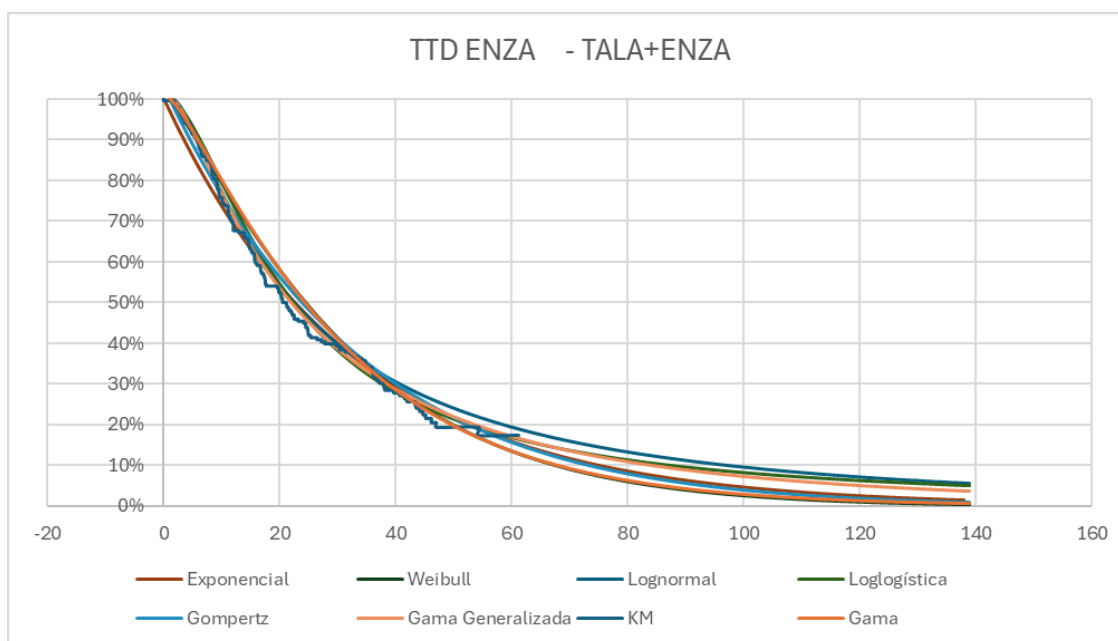


Figura suplementar 6. Distribuições testadas de TTD (*time-to-treatment discontinuation*) para enzalutamida no grupo talazoparibe + enzalutamida.

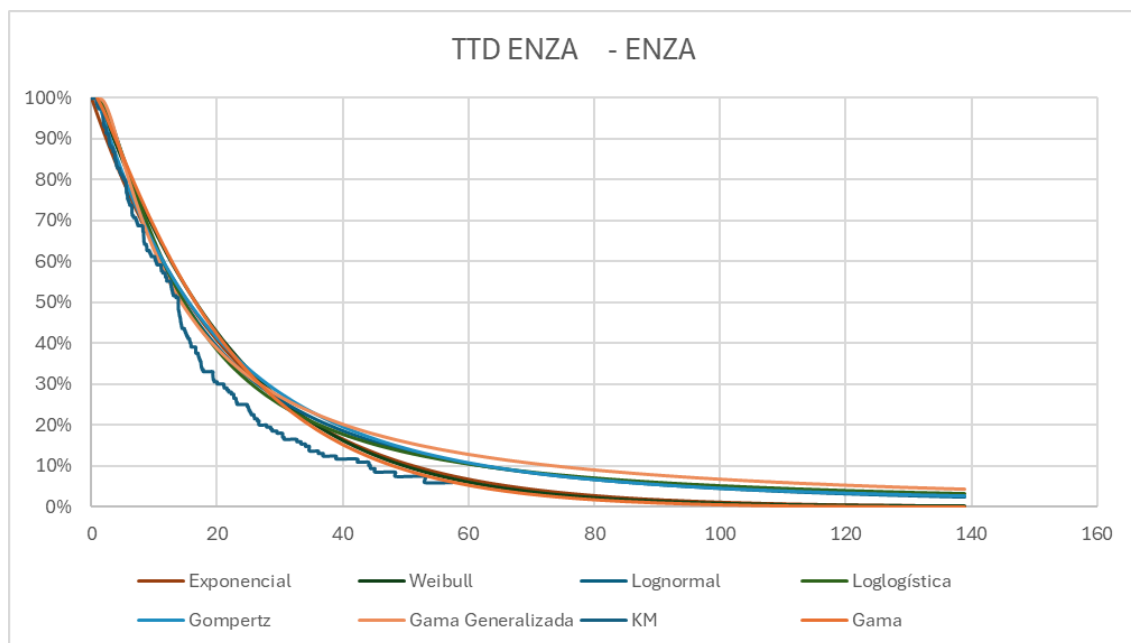


Figura suplementar 7. Distribuições testadas de TTD (*time-to-treatment discontinuation*) para enzalutamida no grupo enzalutamida.