

[DADOS GERAIS DA PROPOSTA]

Data de envio do FormRol: 31/10/2025
Protocolo: 2025.2.000305
Nome da tecnologia em saúde: Talazoparibe
Tipo de formulário: Medicamentos
Tipo de proposta de atualização: Incorporação de nova tecnologia em saúde ou nova indicação de uso no Rol

[PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - PAR]

O MEDICAMENTO POSSUI REGISTRO VÁLIDO NA ANVISA?

Sim

A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA ESTÁ PREVISTA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Sim

SERÁ APRESENTADA UMA DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO?

Sim

Nº DE REGISTRO NA ANVISA:

121100482

PRINCÍPIO ATIVO DO MEDICAMENTO:

Talazoparibe

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO:

Talzenna

NOME DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO:

Pfizer Brasil Ltda

VENCIMENTO DO REGISTRO:

05/2032

APRESENTAR A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTABELECENDO, OBRIGATORIAMENTE, A LINHA DE TRATAMENTO, A FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA. ATENÇÃO: APENAS UMA LINHA DE TRATAMENTO, FASE OU ESTÁGIO POR FORMULÁRIO ELETRÔNICO.

Propõe-se que o talazoparibe seja incorporado na ANS para uso associado com a enzalutamida (já incorporado na saúde suplementar) para a seguinte indicação terapêutica: Tratamento, em primeira linha, de pacientes homens adultos com câncer de próstata metastático resistentes à castração com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR).

MOTIVAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO PARA A PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO:

O câncer de próstata (CP) é a segunda neoplasia mais frequente entre os homens em todo o mundo e compreende 14,5% de todos os diagnósticos de câncer nesta população (1). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se para o triênio 2023 a 2025, a ocorrência de 71.730 novos casos de CP por ano no país, correspondendo a um risco estimado de 67,86 casos novos a cada 100 mil homens (1). Nos estágios iniciais da doença, a maioria dos pacientes é assintomática e, por isso, o rastreamento por meio do teste de antígeno específico da próstata (PSA), combinada com uma avaliação da alteração da consistência ou presença de nodulação pelo toque retal na próstata, é recomendada pelas sociedades médicas. Quando comparado à doença em estágio não metastático, os pacientes que progridem para CP metastático tendem a reportar maior impacto dos sintomas, incluindo fadiga, dor, aumento da frequência urinária e redução bem-estar funcional. O CP resistente à castração (CPRC) é uma forma avançada e letal da doença, sendo caracterizado por progredir, independentemente, da manutenção dos níveis séricos de testosterona em níveis de castração (<50 ng/dL). Nos pacientes com CPRCm que apresentam alterações nos genes de resposta a danos no DNA, direta ou indiretamente envolvidos com o reparo por recombinação homóloga (HRR - do inglês homologous recombination repair), o curso da doença é mais agressivo e com pior prognóstico quando comparado com aqueles sem alterações nos genes HRR. Os genes HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C) atuam como supressores tumorais e são indispensáveis para reparar quebras de DNA por recombinação homóloga. Quando há mutação em algum desses genes, esta reparação é feita de modo errôneo, levando a novas mutações do DNA. Para esses pacientes, ou seja, com CPRCm e com mutações identificadas nos genes HRR, as evidências mostram que a associação de um medicamento da classe dos inibidores da enzima poli (ADP-ribose) polimerase (PARPi, como o talazoparibe aqui proposto) com um medicamento da classe dos antiandrogênios direcionados ao eixo do receptor de andrógeno (ARPi, como a enzalutamida e abiraterona já incorporadas na ANS) são mais eficazes do que o uso de um ARPi em monoterapia, com aumento significativo na sobrevida global, na sobrevida livre de progressão e outros desfechos clínicos relevantes como demonstrado no Parecer Técnico Científico (PTC) que acompanha este pedido de incorporação do talazoparibe no Rol da ANS. Nesse sentido, esses dados mostram que há uma necessidade médica não atendida no âmbito da saúde suplementar para tratamento dos pacientes, o que motivou a submissão deste pedido de alteração do rol de procedimentos e eventos da ANS.

Referências;

1. Ferlay J EM, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF,. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024 [Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>].
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Incidência de câncer no Brasil: Estimativa para 2023. 2023 [p. 160p]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.

APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:

Sugere-se que a DUT do câncer de próstata seja ajustada para a inclusão do talazoparibe conforme descrito abaixo:

Substância: Talazoparibe

Localização: Próstata

Indicação: Em combinação com enzalutamida para o tratamento, em primeira linha, de pacientes homens adultos com câncer de próstata resistente à castração e com mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga.

O PREÇO DO MEDICAMENTO ESTÁ LISTADO NA TABELA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED?

Sim

PREÇO MÁXIMO CMED - PF 18%:

9.010,27

CÓDIGO GGREM DA APRESENTAÇÃO CORRESPONDENTE AO PREÇO INFORMADO:

522722080091002

[PROBLEMA DE SAÚDE]**DESCRIÇÃO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se para o triênio 2023 a 2025, a ocorrência de 71.730 novos casos de CP por ano no país, correspondendo a um risco estimado de 67,86 casos novos a cada 100 mil homens (1). Nos estágios iniciais da doença, a maioria dos pacientes é assintomática e, por isso, o rastreamento por meio do teste de antígeno específico da próstata (PSA), combinada com uma avaliação da alteração da consistência ou presença de nodulação pelo toque retal na próstata, é recomendada pelas sociedades médicas (2). Quando comparado à doença em estágio não metastático, os pacientes que progridem para CP metastático tendem a reportar maior impacto dos sintomas, incluindo fadiga, dor, aumento da frequência urinária e redução do bem-estar funcional (3). O CP resistente à castração (CPRC) é uma forma avançada e letal da doença, sendo caracterizado por progredir, independentemente, da manutenção dos níveis séricos de testosterona em níveis de castração (<50 ng/dL) (2,4). Nos pacientes com CPRCm que apresentam alterações nos genes de resposta a danos no DNA, direta ou indiretamente envolvidos com o reparo por recombinação homóloga (HRR - do inglês homologous recombination repair), o curso da doença é mais agressivo e com pior prognóstico quando comparado com aqueles sem alterações nos genes HRR (5,6). Os genes HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C) atuam como supressores tumorais e são indispensáveis para reparar quebras de DNA por recombinação homóloga. Quando há mutação em algum desses genes, esta reparação é feita de modo errôneo, levando a novas mutações do DNA. Portanto, a proposta da empresa é incorporação do talazoparibe para ser usado em associação com a enzalutamida (já incorporada na ANS) para o tratamento dos pacientes com CPRCm e que tenham mutações nos genes HRR identificadas por teste genético.

Referências

1. Ferlay J EM, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF,. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024 [Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>].
2. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119-34.
3. Holmstrom S, Naidoo S, Turnbull J, Hawryluk E, Paty J, Morlock R. Symptoms and Impacts in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Findings from Patient and Physician Interviews. Patient. 2019;12(1):57-67.
4. Network NCC, editor NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer, V1. 20252025: National Comprehensive Cancer Network, Inc.: Plymouth Meeting, PA, USA.
5. Chung JH, Dewal N, Sokol E, Mathew P, Whitehead R, Millis SZ, et al. Prospective Comprehensive Genomic Profiling of Primary and Metastatic Prostate Tumors. JCO Precis Oncol. 2019;3.
6. Nelson PS. Beyond the Androgen Receptor: Targeting Actionable Drivers of Prostate Cancer. JCO Precis Oncol. 2017;1:1-3.

DIAGNÓSTICO - PADRÃO OURO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Como a maioria dos pacientes é assintomática, o rastreamento é uma das principais estratégias para o diagnóstico precoce do CP (1). Para esse rastreamento, o teste de PSA é o exame mais recomendado, sendo que taxas elevadas (acima de 4 ng/mL) de níveis séricos do PSA é considerada uma suspeita diagnóstica, principalmente, se combinada a uma alteração da consistência ou presença de nodulação pelo toque retal na próstata (2). Para a confirmação diagnóstica, as atuais Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde recomendam a realização da biópsia guiada por ultrassonografia e, em casos específicos, biópsia guiada por ressonância magnética (3). Atualmente, para o tratamento em primeira linha do CPRCm, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) disponibiliza os medicamentos acetato de abiraterona e enzalutamida (medicamentos da classe dos agentes direcionados ao eixo do receptor de andrógeno - ARPi), ambos para pacientes com CPRCm assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica. Apesar de não estar incluído no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS por ser de administração injetável intra-hospitalar, o docetaxel (quimioterapia injetável), deve ter cobertura obrigatória para o tratamento desses pacientes. Contudo, o que se pode compreender, é que o tratamento com tais medicamentos independe da presença ou não da mutação nos genes HRR. Como o objetivo da empresa é propor a incorporação do talazoparibe (medicamento da classe dos inibidores da enzima poli (ADP-ribose) polimerase - PARPi), especificamente, para a população com mutações identificadas nos genes HRR, é necessário que, para fins de novos diagnósticos, os pacientes façam o teste genético para que ocorra a identificação das mutações. Vale salientar que a análise de DNA genômico com painel de sequenciamento de nova geração, incluindo os genes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2 e PMS2 está incorporada com cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da ANS somente para câncer de mama ou ovário (4). Portanto, para ser tratado com a associação de talazoparibe + enzalutamida é necessária a ampliação de tais testes para os pacientes com CPRCm, além da inclusão dos testes para os genes HOXB13 e PMS2. É importante destacar que o custo da ampliação do teste genético, também, para a identificação das mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm foi incluído e considerado na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário que acompanham o pedido de incorporação do talazoparibe na ANS.

Referências:

1. Network NCC, editor NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer, V1. 2025: National Comprehensive Cancer Network, Inc.: Plymouth Meeting, PA, USA.
2. Barry MJ, Nelson JB. Patients Present with More Advanced Prostate Cancer since the USPSTF Screening Recommendations. J Urol. 2015;194(6):1534-6.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 498, de 11 de maio de 2016. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. . 2016.
4. 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 [Available from: https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/rn/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN637.2025.pdf].

TRATAMENTO - CONJUNTO DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE ATUALMENTE UTILIZADO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

O tratamento do câncer de próstata (CP) deve ser determinado de acordo com o estadiamento da doença, bem como a histopatologia do tumor, prognóstico e características do paciente. De acordo com a DDT do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde (1), o CP avançado tem seu tratamento inicial baseado na castração cirúrgica ou medicamentosa. A castração acontece pelo bloqueio da testosterona em níveis de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L de testosterona sérica) de forma cirúrgica com a remoção dos testículos (orquiectomia bicaudal) ou pelo uso de medicamentos hormonioterápicos (agonistas do LHRH, antiandrogênicos e estrógenos) (1). Cerca de 10% a 20% dos pacientes com CP progridem após a castração para a doença resistente à castração em cinco anos (2,3). Nesses casos, de acordo com a DDT do Ministério da Saúde, o uso de quimioterapia está indicado quando os pacientes se tornam sintomáticos, sendo que a hormonioterapia iniciada anteriormente não deverá ser interrompida (1). Os agentes antiandrogênicos direcionados ao eixo do receptor de andrógeno (androgen receptor-axis targeted [ARPi]) (abiraterona, enzalutamida, apalutamida e darolutamida) são indicados pela European Society for Medical Oncology (ESMO) (3), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (4), Conitec (no caso da abiraterona) (5,6) e ANS (no caso de abiraterona e enzalutamida) para pacientes com CPRCm e sem a identificação das mutações nos genes HRR (7). Para os pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR (população elegível neste pedido de incorporação), o NCCN (2) e a ESMO (3) já recomendam a combinação de talazoparibe e enzalutamida em função do aumento da SG e SLP verificada nesta combinação em comparação à enzalutamida em monoterapia.

Referências:

1. Ministério da Saúde. Portaria no 498, de 11 de maio de 2016. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. . 2016.
2. Network NCC, editor NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer, V1. 2025/2025: National Comprehensive Cancer Network, Inc.: Plymouth Meeting, PA, USA.
3. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119-34.
4. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos: câncer de próstata. p. 28p 2024 [Available from: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/29----Diretrizes-SBOC-2024----Prostata-avancado-v6-FINAL2.pdf>.
5. Ministério da Saúde. Portaria no 498, de 11 de maio de 2016. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. . 2016.
6. 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>.
7. ANS. Resolução Normativa 465 de 2021 e suas atualizações. Rol de procedimentos e eventos em saúde no âmbito do sistema de saúde suplementar. 2025 [Available from: https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/rn/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN637.2025.pdf.
8. Freedland SJ, Davis M, Epstein AJ, Arondekar B, Ivanova JI. Real-world treatment patterns and overall survival among men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) in the US Medicare population. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2024;27(2):327-33.
9. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10398):291-303.

PROGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Apesar de, normalmente, o CP ter um bom prognóstico, principalmente, se diagnosticado e tratado precocemente, estima-se que 10% a 20% dos pacientes progridem para a doença resistente à castração em cinco anos (1,2). O CP resistente à castração (CPRC) é uma forma avançada da doença, sendo caracterizado por progredir, independentemente, da manutenção dos níveis séricos de testosterona em níveis de castração (<50 ng/dL) (1,2). A maioria dos pacientes desenvolve CPRC metastático (CPRCm) após a progressão de estágios anteriores da doença, sendo estimado que 65% a 72,6% dos pacientes progridem a partir da doença metastática sensível à castração (CPSC) e 26,2% a 35% progridem a partir do estágio não metastático do CPRC (3,4). Para os pacientes com CPSC metastático, o tempo mediano para a progressão para o CPRCm é de 1,3 ano (IC95%: 1,2 a 1,5) (5). Em contraste, estima-se que apenas 33% dos pacientes com CPRC não metastático desenvolverão a forma metastática da doença em dois anos após o diagnóstico (6). Nos pacientes com CPRCm que apresentam alterações nos genes de resposta a danos no DNA, direta ou indiretamente envolvidos com o reparo por recombinação homóloga (HRR - do inglês homologous recombination repair), o curso da doença é ainda mais agressivo e com pior prognóstico quando comparado com aqueles sem alterações nos genes HRR (1,2).

Referências:

1. Network NCC, editor NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer, V1. 2025;2025: National Comprehensive Cancer Network, Inc.: Plymouth Meeting, PA, USA.
2. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-34.
3. Shore ND, Laliberté F, Ionescu-Iltu R, Yang L, Mahendran M, Lejeune D, et al. Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors. *Adv Ther.* 2021;38(8):4520-40.
4. Lam J, Yang C, Kaiser C, Wong W. Real-world treatment patterns and care pathways in metastatic castration resistant prostate cancer. *Value in Health.* 2018;21:S41.
5. Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, Hjälm-Eriksson M, Kilany S, Fagerlund K, et al. Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. *Scand J Urol.* 2021;55(1):1-8.
6. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65(11):1180-92.

QUAL A INCIDÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se para o triênio 2023 a 2025, a ocorrência de 71.730 novos casos de CP por ano no país, correspondendo a um risco estimado de 67,86 casos novos a cada 100 mil homens (1). Estima-se que dos casos com CPRCm, 22% apresentam alguma mutação nos genes HRR, de acordo com uma meta-análise de proporção conduzida pela empresa no seu modelo de impacto orçamentário que acompanha este formulário.

Referências:

1. INCA. Incidência de câncer no Brasil: Estimativa para 2023. [p. 160p]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.

QUAL A PREVALÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

De acordo um estudo observacional brasileiro (coorte retrospectiva), estima-se que a prevalência do CPRCm seja de 1,65% (1).

Referências:

1. 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).

QUAL A TAXA DE MORTALIDADE DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

Em relação às taxas de sobrevivência, segundo o Atlas de Mortalidade por Câncer (SIM), em 2022, ocorreram 16.429 óbitos no Brasil em decorrência do câncer de próstata com uma taxa de óbito por 100 mil homens de 138,63 para homens na faixa etária de 70 a 79 anos de idade e de 407,99 para homens acima de 80 anos de idade (1).

Referências:

1. INCA. Taxas de mortalidade por câncer de PROSTATA, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 1991, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, no ano de 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>

A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE) PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO É CONSTITUÍDA POR UM GRUPO ESPECÍFICO DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE?

Sim

DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO PARA A UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.

A população-alvo a ser tratada com talazoparibe em combinação com enzalutamida é a seguinte: pacientes homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal) e com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR), incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C, e sem tratamento prévio da doença metastática (primeira linha de tratamento).

CONSIDERANDO O TOTAL DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE, INFORMAR O PERCENTUAL DE PACIENTES QUE PERTENCE A POPULAÇÃO-ALVO.

Do total de pacientes com câncer de próstata, estima-se que, em média, 3,74% serão pacientes resistentes à castração e 22% apresentam mutações nos genes HRR e serão candidatos ao tratamento a intervenção (talazoparibe + enzalutamida) ou comparador (enzalutamida). As referências para essas estimativas estão no documento referente ao modelo de impacto orçamentário, pois não há espaço suficiente neste campo do formulário.

EM COMPARAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL, CASO IMPLEMENTADA, COMO A PAR IMPACTARÁ A ATUAL LINHA DE CUIDADO/MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE? QUAIS SERÃO OS BENEFÍCIOS DESSA IMPLEMENTAÇÃO PARA OS PACIENTES? *

Atualmente, os medicamentos abiraterona e enzalutamida (da classe dos ARPi) para uso em monoterapia estão incluídos na DUT relativa ao tratamento de pacientes adultos com CPRCm que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica (1). Ou seja, a DUT não prevê abordagem terapêutica específica para pacientes com CPRCm e com mutações identificadas nos genes HRR, incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C que atuam como supressores tumorais e são indispensáveis para reparar quebras de DNA por recombinação homóloga. A proposta da empresa é a criação de uma nova DUT que permita a combinação do talazoparibe + enzalutamida no tratamento de pacientes com CPRCm e que tenham mutações nos genes HRR identificadas por teste genético. Nesse caso, como mostrado no PTC que acompanha este formulário, os pacientes tratados com essa combinação terão ganhos clínicos extremamente significativos em termos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr). Ou seja, redução de 38% (19% a 52%) no risco de óbito com um ganho de 14 meses de SG (HR: 0,62; IC95%: 0,48 a 0,81; p = 0,0005); redução de 53% (39% a 64%) do risco de progressão radiográfica da doença, sendo que os pacientes tratados com talazoparibe + enzalutamida ganham 18,4 meses sem progressão da doença em relação à enzalutamida em monoterapia. Além disso, os pacientes tratados com a combinação de talazoparibe + enzalutamida terão ganhos em termos de taxa de resposta objetiva com 27% a mais dos pacientes apresentando resposta completa. A combinação teve perfil de eventos adversos que permite o manejo clínico de forma adequada (2-5). Portanto, a identificação das mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm permitirá o tratamento direcionado alvo-específico com ganhos clínicos expressivos em relação a atual forma de tratamento desses pacientes no âmbito da saúde suplementar.

Referências:

1. ANS. Resolução Normativa 465 de 2021 e suas atualizações. Rol de procedimentos e eventos em saúde no âmbito do sistema de saúde suplementar. 2025 [Available from: https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/rn/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN637.2025.pdf].
2. 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.
3. Azad AA, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety analyses from the randomized, placebo-controlled, phase III TALAPRO-2 study. *Eur J Cancer*. 2024;213:115078.
4. 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.
5. 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.

QUAL O IMPACTO ESPERADO DA PAR QUANTO À DEMANDA ANUAL DA TECNOLOGIA (QUANTIDADES ANUAIS DE SOLICITAÇÕES/EFETIVA UTILIZAÇÃO) PELOS BENEFICIÁRIOS DA SAÚDE SUPLEMENTAR? JUSTIFIQUE. *

Conforme descrito e discutido no modelo de impacto orçamentário que acompanha esse formulário, estima-se que há 921 homens com CPRCm e com alguma mutação nos genes HRR (prevalência da doença na ANS), além de 117 novos pacientes a cada ano (incidência estimada da doença na ANS). Esse número de pacientes compõe o impacto orçamentário estimado em cinco anos, sendo que essa coorte de pacientes vai tratar com talazoparibe + enzalutamida ou enzalutamida em monoterapia, a depender do market share também estimado no modelo de impacto orçamentário. Os métodos e resultados do modelo de impacto orçamentário acompanham este formulário em documento específico.

[TECNOLOGIA EM SAÚDE]**CLASSE TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO:**

O talazoparibe é um medicamento da classe dos inibidores da enzima poli (ADP-ribose) polimerase - PARPi).

FORMA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO:

Cápsulas duras de 0,25mg e 0,1mg, ambos em embalagens contendo 30 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Oral

TRATA-SE DE ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA DESCRITA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Não

USO RESTRITO A HOSPITAIS (ADMINISTRAÇÃO PERMITIDA APENAS EM AMBIENTE HOSPITALAR), CONFORME DETERMINAÇÃO DA ANVISA?

Não

DESCREVER OS IMPACTOS/BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO MEDICAMENTO PARA MORBIMORTALIDADE E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADAS À DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

A eficácia e segurança do uso associado de talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida no tratamento de pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR foram avaliadas por meio do ensaio clínico randomizado chamado TALAPRO-2 (1,2), descrito e discutido com profundidade no PTC que acompanha este formulário. Em resumo, a associação de talazoparibe + enzalutamida proporcionou diferença estatisticamente significativa em todos os desfechos de eficácia avaliados, com destaque para SG e SLPr, isto é, para os desfechos clínicos mais relevantes na área da oncologia. Assim, pacientes tratados com a combinação apresentaram probabilidade significativamente menor de apresentar um evento de progressão da doença (HR: 0,47; IC95%: 0,36 a 0,61 para SLPr) ou óbito (HR: 0,62; IC95%: 0,48 a 0,81 para SG) na comparação com aqueles tratados com enzalutamida em monoterapia (1). Esses resultados indicam que, na prática clínica, pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR poderão ter uma redução de 38% (19% a 52%) no risco de óbito pelo câncer com ganho de 14 meses de SG e de 53% (39% a 64%) no risco de progressão radiográfica da doença, com aumento em 18,4 meses no tempo até a progressão da doença. Além dos resultados significativos para esses e outros desfechos de eficácia, os achados do TALAPRO-2 sugerem que a combinação talazoparibe + enzalutamida está associada à melhora na QV (2). Em linhas gerais, a combinação talazoparibe + enzalutamida retardou a piora na QV e saúde geral provocada pelo câncer; nos sintomas relacionados ao sistema genitourinário e nos sintomas da dor. Em outras palavras, o controle mais duradouro da doença em função do aumento expressivo da SLPr pode ter contribuído para o atraso na deterioração dos sintomas da doença, e consequentemente, na melhora na QV dos pacientes avaliados (2).

Referências:

1. 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.
2. 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.

DESCREVER OS EVENTOS ADVERSOS/EFEITOS INDESEJÁVEIS/RISCOS RELACIONADOS À UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, DETERMINANDO FREQUÊNCIA E GRAVIDADE:

O ECR TALAPRO-2 comparou o perfil de segurança no grupo tratado com talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia em termos de eventos (EA) gerais, graus 3 e 4 e aqueles EA que geraram redução ou interrupção de doses e descontinuação permanente do tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para os EAs gerais. Os EA de graus 3 e 4 foram mais frequentes no grupo talazoparibe + enzalutamida, sendo a anemia e a neutropenia os eventos mais relevantes, mas que foram adequadamente manejáveis do ponto de vista clínico. Todavia, apesar dessa diferença entre grupos para esses dois eventos, apenas 4% dos pacientes expostos ao talazoparibe tiveram interrupção permanente do tratamento (1). Todavia, é digno de nota que, aproximadamente, 50% dos pacientes que iniciaram o tratamento com talazoparibe já apresentavam anemia de graus 1 e 2 (2) o que, provavelmente, contribuiu para um maior risco de desenvolver anemia de grau 3 ou 4. De toda a forma, a anemia é um evento de relativo controle clínico, especialmente, se os pacientes forem monitorados no início do tratamento. Além disso, é importante notar que os pacientes com CPRCm têm idade mais avançada (idade média de 70 anos no grupo talazoparibe + enzalutamida), com maior potencial de EAs e iatrogenia em relação a grupos de pessoas mais jovens.

Referências:

1. Azad AA, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety analyses from the randomized, placebo-controlled, phase III TALAPRO-2 study. Eur J Cancer. 2024;213:115078.
2. 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.

EXISTE A NECESSIDADE DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO (DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICO) PARA VIABILIZAR A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO (POR EXEMPLO, TESTE DIAGNÓSTICO PARA DETECÇÃO DE MARCADOR TUMORAL).

Sim

ESPECIFICAR AS TECNOLOGIAS DE APOIO NECESSÁRIAS. O PROPONENTE DEVERÁ, OBRIGATORIAMENTE, INFORMAR SE AS TECNOLOGIAS LISTADAS ESTÃO DISPONÍVEIS NO ROL. CASO NÃO ESTEJAM DISPONÍVEIS NO ROL, INFORMAR O CÓDIGO E O NOME DAS TECNOLOGIAS DE APOIO EM TABELA PROFISSIONAL E/OU NA TUSS.

A proposição da empresa é a incorporação na ANS do medicamento talazoparibe para uso em combinação com enzalutamida no tratamento, em primeira linha, de pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático e com mutações identificadas nos genes HRR. A enzalutamida já está incorporada na ANS, tendo cobertura obrigatória pelos planos de saúde para o tratamento de pacientes com CPRCm assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica; ou seja, esse medicamento pode ser usado em monoterapia, independentemente, da presença ou não de mutações específicas nos genes HRR (1). Como o objetivo da empresa é propor a incorporação do talazoparibe, especificamente, para a população com mutações identificadas nos genes HRR, é necessário que, para fins de novos diagnósticos, os pacientes façam o teste genético para que ocorra a identificação das mutações. A análise de DNA genômico com painel de sequenciamento de nova geração, incluindo os genes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2 e PMS2 está incorporada com cobertura obrigatória pelos planos de saúde no âmbito da ANS somente para câncer de mama ou ovário (1). Portanto, para ser tratado com a associação de talazoparibe + enzalutamida é necessária a ampliação de tais testes para os pacientes com CPRCm, além da inclusão dos testes para os genes HOXB13 e PMS2. É importante destacar que o custo da ampliação do teste genético, também, para a identificação das mutações nos genes HRR em pacientes com CPRCm foi incluído e considerado na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário que acompanham este formulário.

Referências:

1. ANS. Resolução Normativa 465 de 2021 e suas atualizações. Rol de procedimentos e eventos em saúde no âmbito do sistema de saúde suplementar. 2025 [Available from: https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/rn/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN637.2025.pdf].

DE FORMA SINTÉTICA, COMO A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO SERÁ INSERIDA NA LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE?

Em linhas gerais, todos os pacientes devidamente diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração metastático devem fazer o teste genético para avaliar se há mutações nos genes HRR. Em havendo alguma mutação em tais genes, o paciente pode ser candidato ao tratamento com a combinação de talazoparibe + enzalutamida, a depender da avaliação da equipe médica assistente. Nesse caso, os pacientes devem ser tratados no âmbito da nova DUT aqui proposta pela empresa. Não havendo mutações identificadas (pacientes all comers), os pacientes deverão ser tratados no âmbito da atual DUT disponibilizada pela ANS (1), a depender da avaliação e decisão médica. Tanto a nova DUT como o fluxograma proposto são apresentados à ANS junto com este formulário.

Referência:

1. ANS. Resolução ANS nº 465 de 2021 e suas atualizações. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/rn/rn465/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN645.2025.pdf

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA FOI AVALIADA PELA CONITEC?

Não

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA ESTÁ INCLUÍDA EM UM PCDT (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE?

Não

[TECNOLOGIA ALTERNATIVA]

DEFINIR O COMPARADOR (TECNOLOGIA ALTERNATIVA) PRINCIPAL PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO. CONSIDERANDO A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA, SEMPRE QUE POSSÍVEL, O COMPARADOR PRINCIPAL DEVE SER UMA TECNOLOGIA CONTEMPLADA PELO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE:

Os comparadores para o Parecer Técnico Científico foram os seguintes, cuja justificativa está mostrada na próxima seção: enzalutamida, abiraterona e docetaxel.

JUSTIFIQUE A ESCOLHA DO COMPARADOR PRINCIPAL:

Os comparadores (abiraterona, enzalutamida ou docetaxel) estão disponíveis para a mesma população elegível no rol de procedimentos e eventos da ANS. É importante salientar que a abiraterona e enzalutamida estão incluídas na DUT relativa ao tratamento de pacientes adultos com CPRCm que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica (1). Ou seja, como os pacientes com a identificação das mutações no gene HRR estão incluídos nesta DUT mais ampla (que inclui pacientes que não testaram as mutações), tais medicamentos devem ser usados como comparadores neste contexto. Além disso, como o docetaxel é amplamente usado como quimioterapia no tratamento dos pacientes com CPRCm, mas não está incluído na citada DUT por ser de uso injetável com atendimento hospitalar (conforme Lei nº 9.656/1998), entende-se que esse quimioterápico é, também, um comparador adequado para este PTC.

Referências:

1. ANS. Resolução ANS nº 465 de 2021 e suas atualizações. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/rn/rn465/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN645.2025.pdf

QUAIS SÃO OS GANHOS/BENEFÍCIOS (POR EXEMPLO, MAIOR EFICÁCIA/EFETIVIDADE, MENOR CUSTO, MAIOR ADESÃO ETC.) ESPERADOS DA UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO EM RELAÇÃO AO SEU COMPARADOR PRINCIPAL?

O CP resistente à castração (CPRC) é uma forma avançada e letal da doença, sendo caracterizado por progredir, independentemente, da manutenção dos níveis séricos de testosterona em níveis de castração (<50 ng/dL) (1,2). Nos pacientes com CPRCm que apresentam alterações nos genes de resposta a danos no DNA, direta ou indiretamente envolvidos com o reparo por recombinação homóloga (HRR - do inglês homologous recombination repair), o curso da doença é mais agressivo e com pior prognóstico quando comparado com aqueles sem alterações nos genes HRR (1,2). Os genes HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C) atuam como supressores tumorais e são indispensáveis para reparar quebras de DNA por recombinação homóloga. Quando há mutação em algum desses genes, esta reparação é feita de modo errôneo, levando a novas mutações do DNA. Portanto, a proposta da empresa é incorporação do talazoparibe para ser usado em associação com a enzalutamida (já incorporada na ANS) para o tratamento dos pacientes com CPRCm e que tenham mutações nos genes HRR identificadas por teste genético. Essa combinação trará ganhos clínicos expressivos para os pacientes, com redução de 38% no risco de óbito; redução de 53% no risco de progressão radiográfica da doença; aumento na taxa de resposta objetiva completa da doença e melhora da QV, conforme discutido em detalhes no PTC que acompanha este formulário (3,4).

Referências

1. Chung JH, Dewal N, Sokol E, Mathew P, Whitehead R, Millis SZ, et al. Prospective Comprehensive Genomic Profiling of Primary and Metastatic Prostate Tumors. JCO Precis Oncol. 2019;3.
2. Nelson PS. Beyond the Androgen Receptor: Targeting Actionable Drivers of Prostate Cancer. JCO Precis Oncol. 2017;1:1-3.
3. 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.
4. 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.

[EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS]**ESTRATÉGIA PICOT UTILIZADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS NA LITERATURA CIENTÍFICA:****POPULAÇÃO:**

Pacientes homens adultos com câncer de próstata resistente à castração metastático, 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 e que não fizeram tratamento sistêmico prévio da doença metastática.

INTERVENÇÃO:

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

COMPARADOR:

Os comparadores são a abiraterona, enzalutamida ou docetaxel que estão disponíveis para a mesma população elegível no rol de procedimentos e eventos da ANS (1).

Referências:

1. ANS. Resolução ANS nº 465 de 2021 e suas atualizações. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/rn/rn465/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN645.2025.pdf

DESFECHOS (OUTCOMES):**Primários:**

Sobrevida global e sobrevida livre de progressão radiográfica.

Secundários:

Taxa de resposta objetiva, tempo de progressão do antígeno específico da próstata, resposta do antígeno específico da próstata, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos gerais ou totais, eventos adversos emergentes do tratamento, eventos adversos sérios de graus 3 e 4 e eventos adversos que levaram à redução ou interrupção de dose ou à interrupção permanente do tratamento.

TIPOS DE ESTUDOS:

Ensaio clínico randomizado

AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE)? JUSTIFIQUE.

Sim, o estudo pivotal publicado por Fizazi et al., 2024 e 2025 (1,2), denominado TALAPRO-2, foi um ensaio clínico randomizado de fase III, aberto e multicêntrico, que teve por objetivo avaliar a eficácia e a segurança da combinação de talazoparibe + enzalutamida em comparação ao uso de enzalutamida em monoterapia em pacientes homens adultos com CPRCm e mutações nos genes HRR que não tiveram tratamento prévio da doença metastática. Ou seja, exatamente a população elegível e de interesse neste documento.

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.

A TECNOLOGIA É SEGURA? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Sim. O ECR TALAPRO-2 comparou o perfil de segurança no grupo tratado com talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia em termos de eventos (EA) gerais, graus 3 e 4 e aqueles EA que geraram redução ou interrupção de doses e descontinuação permanente do tratamento (1,2). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para os EAs gerais. Os EA de graus 3 e 4 foram mais frequentes no grupo talazoparibe + enzalutamida, sendo a anemia e a neutropenia os eventos mais relevantes, mas que foram adequadamente manejáveis do ponto de vista clínico. Todavia, apesar dessa diferença entre grupos para esses dois eventos, apenas 4% dos pacientes expostos ao talazoparibe tiveram interrupção permanente do tratamento (1). Todavia, é digno de nota que, aproximadamente, 50% dos pacientes que iniciaram o tratamento com talazoparibe já apresentavam anemia de graus 1 e 2 (2) o que, provavelmente, contribuiu para um maior risco de desenvolver anemia de grau 3 ou 4. De toda a forma, a anemia é um evento de relativo controle clínico, especialmente, se os pacientes forem monitorados no início do tratamento. Além disso, é importante notar que os pacientes com CPRCm têm idade mais avançada (idade média de 70 anos no grupo talazoparibe + enzalutamida), com maior potencial de EAs e iatrogenia em relação a grupos de pessoas mais jovens.

Referências:

1. Azad AA, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety analyses from the randomized, placebo-controlled, phase III TALAPRO-2 study. *Eur J Cancer*. 2024;213:115078.
2. 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.

A TECNOLOGIA É EFICAZ? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Sim. Considerando-se a pergunta PICOS descrita em detalhes no PTC, as evidências sobre a eficácia do talazoparibe + enzalutamida no tratamento do CPRC metastático e com mutações nos genes HRR são oriundas de um ensaio clínico fase III, aberto randomizado e comparado com enzalutamida em monoterapia denominado TALAPRO-2 (1,2). Em resumo, a associação de talazoparibe + enzalutamida proporcionou diferença estatisticamente significativa em todos os desfechos de eficácia avaliados, com destaque para SG e SLPr, isto é, para os desfechos clínicos mais relevantes na área da oncologia. Assim, pacientes tratados com a combinação apresentaram probabilidade significativamente menor de apresentar um evento de progressão da doença (HR: 0,47; IC95%: 0,36 a 0,61 para SLPr) ou óbito (HR: 0,62; IC95%: 0,48 a 0,81 para SG) na comparação com aqueles tratados com enzalutamida em monoterapia (2). Esses resultados indicam que, na prática clínica, pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR poderão ter uma redução de 38% (19% a 52%) no risco de óbito pelo câncer com ganho de 14 meses de SG e de 53% (39% a 64%) no risco de progressão radiográfica da doença, com aumento em 18,4 meses no tempo até a progressão da doença. Além dos resultados significativos para esses e outros desfechos de eficácia, os achados do TALAPRO-2 sugerem que a combinação talazoparibe + enzalutamida está associada à melhora na QV (3). Em linhas gerais, a combinação talazoparibe + enzalutamida retardou a piora na QV e saúde geral provocada pelo câncer; nos sintomas relacionados ao sistema genitourinário e nos sintomas da dor. Em outras palavras, o controle mais duradouro da doença em função do aumento expressivo da SLPr pode ter contribuído para o atraso na deterioração dos sintomas da doença, e consequentemente, na melhora na QV dos pacientes avaliados (3).

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. 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.

OS DESFECHOS AVALIADOS SÃO CLINICAMENTE RELEVANTES? JUSTIFIQUE.

Sim, os desfechos de eficácia avaliados no ensaio clínico TALAPRO-2 (1,2) foram aqueles mais frequentemente avaliados na área do câncer, sendo os seguintes: desfecho primário: Sobrevida global e Sobrevida livre de progressão radiográfica; desfechos secundários: Taxa de resposta objetiva, tempo de progressão do antígeno específico da próstata, resposta do antígeno específico da próstata, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos gerais ou totais, eventos adversos emergentes do tratamento, eventos adversos sérios de graus 3 e 4 e eventos adversos que levaram à redução ou interrupção de dose ou à interrupção permanente do tratamento.

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.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (DESFECHOS CRÍTICOS).

O risco de viés do estudo TALAPRO-2 foi avaliado utilizando-se a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane na publicação principal do estudo e seu protocolo metodológico (1,2). Os desfechos avaliados foram SG, SLPr, TRO, tempo para a progressão da doença, resposta ao PSA, frequência de EA graves, EA relacionados ao tratamento e QV. O risco de viés foi considerado baixo para todos os domínios na maioria dos desfechos avaliados. O domínio 3 (dados faltantes) foi penalizado como “algumas preocupações” por ter incluído apenas parte dos pacientes randomizados. O desfecho foi definido em protocolo como aplicável apenas aos pacientes que tinham doença de tecido mole mensurável no baseline; no entanto, os dados finais do estudo não estão claros em relação a quantos paciente seriam elegíveis para avaliação deste desfecho. O resultado completo e discussões sobre o julgamento da avaliação do risco de viés do ECR TALAPRO-2 estão apresentados no PTC que acompanha este formulário.

A avaliação da qualidade da evidência do estudo TALAPRO-2 (1,2) foi realizada por meio da metodologia GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Em linhas gerais, a qualidade da evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados, exceto para QV. Para esse desfecho, foram avaliados os resultados das escalas EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25, BPI-SF e EQ-5D-5L. Todos os resultados apresentaram direção e tamanho de efeito semelhantes, todos penalizados em um nível por imprecisão. Dessa forma, a qualidade da evidência para o constructo QV foi avaliada como moderada. Os detalhes dessa avaliação também estão mostrados no PTC que acompanha este formulário

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. Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C, et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 phase III study design. *Future Oncol.* 2022;18(4):425-36.

[INFORMAÇÕES ECONÔMICAS]**QUAL TIPO DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES) FOI REALIZADO?**

Custo-efetividade;Custo-utilidade;

APRESENTAR UMA SÍNTESE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE - AES:

Considerando-se os resultados apresentados no PTC, 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.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - AIO:

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).

[CAPACIDADE INSTALADA]

A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO REQUER RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS?

Não

[DOCUMENTAÇÃO]**PTC/Revisão Sistemática**

PTC_ANS_CPRCm_HRR_talazoparibe_v9.pdf

Estudo de Análise de Impacto Orçamentário - AIO

AIO_ANS_CPRCm_HRR_talazoparibe_v4.pdf

Planilha Análise Impacto Orçamentário - AIO

AIO_ANS_CPRCm_HRR_talazoparibe_v9.xlsm

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde - AES

ACE_ANS_CPRCm_HRR_talazoparibe_v3.pdf

Planilha Modelo Econômico - AES

ACE_ANS_CPRCm_HRR_talazoparibe_v2.xlsm

Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico da doença/condição de saúde

Fluxogramas de tratamento_CAprA³stataHRRm_com e sem talazoparibe.pdf

Diretriz de Utilização - DUT

Pfizer_Proposta de DUT_CPRCm_ANS.pdf

Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)

Bula_talzenna.pdf

Declarações de potenciais conflitos de interesses

DECLARAAçAçO_CONFLITOS_AUTORES_Paulo_Almeida_CPRCm_HRR.docx.pdf

DECLARAAçAçO_CONFLITOS_AUTORES_Rodrigo_Alexandre_CPRCm_HRR.pdf

DECLARAO_CONFLITOS_AUTORES_Andre Nebel de Mello_CPRCm_HRR 1.pdf

Evidências científicas

Azad et al 2024 - HRR mutado_seguranAça.pdf

Fay et al 2025 - HRR mutado_QV.pdf

Fiazi_2024 - Primeira linha_HRR especA-fico 1.pdf

Fizazi et al 2025 - HRR mutado.pdf