

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

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.

Elaborado e revisado por: Rodrigo Fernandes Alexandre, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida e André Nebel de Mello

São Paulo
Outubro de 2025

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE QUADROS.....	8
LISTA DE FIGURAS	9
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	10
1.1 Introdução	10
1.2 Epidemiologia	11
1.3 Aspectos genéticos do câncer de próstata	11
1.4 Diagnóstico	12
1.5 Formas atuais de tratamento da doença.....	13
1.6 Necessidades médicas não atendidas	14
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	16
2.1 Identificação do medicamento	16
2.2 Indicação terapêutica	16
2.3 Posologia	17
2.4 Características farmacológicas	17
2.4.1 Propriedades farmacocinéticas	17
2.4.2 Propriedades farmacodinâmicas.....	17
3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	19
3.1 Diretrizes e <i>checklist</i>	19
3.2 Objetivo	19
3.3 Método	19
3.3.1 Pergunta de pesquisa	19
3.3.2 Critérios de elegibilidade	20
3.3.3 Busca por evidência	24
3.3.4 Avaliação do risco de viés.....	27
3.3.5 Avaliação da qualidade da evidência	28
3.3.6 Análise dos dados.....	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	30
4.1 Estudos selecionados	30
4.2 Características dos estudos e participantes incluídos.....	31
4.2.1 ECR denominado TALAPRO-2	31
4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	37
4.4 Síntese qualitativa dos resultados por desfecho	38

4.4.1	SG	39
4.4.2	SLPr.....	40
4.4.3	TRO.....	41
4.4.4	Tempo para progressão da doença	41
4.4.5	Resposta do PSA.....	42
4.4.6	Duração da resposta.....	42
4.4.7	QV.....	42
4.4.8	EAs.....	45
4.5	Avaliação da qualidade da evidência.....	47
4.6	Síntese dos resultados	48
4.7	Discussão	51
5	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	54
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
7	REFERÊNCIAS.....	56
	ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS	60
	ANEXO 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	87
	ANEXO 3: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE	91

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: 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. 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. 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 do 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 de cobertura obrigatória para pacientes com CPRCm sem identificações de mutações nos genes HRR) são mais eficazes do que o uso de um ARPi em monoterapia. Atualmente, no rol de procedimentos e eventos da ANS há a cobertura obrigatória da abiraterona e enzalutamida (ARPi) para uso em monoterapia em pacientes que não fizeram o teste genético para a identificação da mutação nos genes HRR. Assim, o objeto deste parecer técnico científico (PTC) é discutir as evidências clínicas de eficácia e segurança do uso associado de talazoparibe com enzalutamida, com vistas a criação de uma diretriz de utilização específica para tratamento, em primeira linha, de pacientes com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR.

Tecnologia: Talazoparibe é um medicamento de uso oral da classe dos inibidores da enzima PARP que, em associação com a enzalutamida (da classe dos ARPi), é indicado para o tratamento de

homens adultos com CPRCm. É importante notar que, com essa indicação terapêutica, os pacientes com ou sem a identificação das mutações nos genes HRR poderão ser tratados com o talazoparibe.

Posologia: A dose recomendada de talazoparibe é de 0,5mg por via oral, ou seja, duas cápsulas de 0,25mg uma vez ao dia, com ou sem alimentos. A cápsula de 0,1 mg está disponível para redução da dose, nos casos de necessidade de manejo dos eventos adversos. Os pacientes devem ser tratados até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

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

Evidências Clínicas: Dois revisores realizaram buscas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov por ensaios clínicos randomizados (ECR) (publicados até 20 de fevereiro de 2025) para localizar evidências diretas entre o uso associado de talazoparibe com enzalutamida vs. enzalutamida no tratamento de homens adultos com CPRCm e com identificação nas mutações nos genes HRR. Foram priorizados os desfechos primários de eficácia característicos em estudos clínicos na área do câncer, ou seja, sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr). Já para os desfechos secundários foram incluídos: taxa de resposta objetiva (TRO), tempo de progressão do antígeno específico da próstata (PSA), resposta do PSA, duração da resposta, qualidade de vida (QV) e segurança [eventos adversos (EA) gerais ou totais (EAT); EA emergentes do tratamento (EAET), EA sérios de graus 3 e 4 e EA que levaram à redução de dose ou à interrupção de dose e EA que provocaram descontinuação permanente do tratamento]. Foram priorizados os maiores *cutoff* possíveis para cada desfecho avaliado. O risco de viés dos ECRs foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias da Cochrane*, versão 2.0 (RoB 2) e a qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sempre por dois revisores independentes, com posterior consenso. Ao final, foram incluídas quatro publicações do ECR pivotal TALAPRO-2 para compor a evidência clínica principal do PTC. Esse ECR comparou a eficácia e segurança do uso associado do talazoparibe com vs. placebo mais enzalutamida na população elegível definida *a priori*. Em termos de eficácia, a mediana da SG foi de 45,1 meses (IC95%: 35,4 a NA) no grupo talazoparibe + enzalutamida e de 31,1 meses (IC95%: 27,3 a 35,4) no grupo placebo + enzalutamida, com um hazard ratio (HR) para SG de 0,62 (IC95%: 0,48 a 0,81; $p = 0,0005$) com diferença estatisticamente significativa em favor do talazoparibe + enzalutamida; portanto, redução de 38% (19% a 52%) no risco de óbito com um ganho de 14 meses de SG. A mediana da SLPr foi de 30,7 meses (IC95%: 24,3 a 38,5) no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. 12,3 meses (IC 95%: 11,0 a 16,5) no grupo placebo + enzalutamida, com um HR de 0,47 (IC95%: 0,36 a 0,61; $p <$

0,0001) com diferença estatisticamente significativa em favor do talazoparibe + enzalutamida; portanto, redução de 53% (39% a 64%) do risco de progressão radiográfica da doença, sendo que os pacientes tratados com talazoparibe + enzalutamida têm 18,4 meses a mais no tempo até a progressão da doença vs. enzalutamida em monoterapia. A TRO foi de 69% (50/72; IC95%: 58,0% a 80,0%) no grupo talazoparibe + enzalutamida e de 38% (25/65; IC95%: 27,0% a 51,0%) no grupo placebo + enzalutamida, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$). A taxa de resposta completa foi de 44% (32/72) no grupo talazoparibe + enzalutamida e de 17% (11/65) no grupo enzalutamida em monoterapia. A mediana de tempo para a progressão da doença medida pela concentração sérica de PSA foi 28,4 meses (IC95%: 19,4 a 41,7) no grupo talazoparibe + enzalutamida e 11,1 meses (IC95%: 9,3 a 13,9) no grupo placebo + enzalutamida com um HR de 0,46 (IC95%: 0,35 a 0,61; $p < 0,0001$). As medianas dos tempos até a deterioração definitiva da QV, da piora dos sintomas urinários, da piora dos sintomas da dor e do estado geral da saúde, medidos pelos instrumentos *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30* ; *EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate Module 25*, *Brief Pain Inventory–Short Form* e (EuroQol) EQ-5D-5L, respectivamente, em termos numéricos, foram maiores no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida, mas como não atingiram as diferenças médias definidas *a priori* no protocolo do estudo, esses resultados não foram considerados clinicamente significativos. Em termos do perfil de segurança, os EA de graus 3 e 4 foram mais frequentes no grupo talazoparibe + enzalutamida, sendo a anemia e a neutropenia os eventos mais relevantes, mas que foram adequadamente manejáveis do ponto de vista clínico. O ECR TALAPRO-2 apresentou baixo risco de viés e, de forma geral, a qualidade da evidência foi considerada alta em todos os desfechos avaliados, exceto os desfechos de QV com qualidade moderada.

Considerações finais: O talazoparibe é um inibidor das enzimas PARP que, quando associado à enzalutamida (inibidor da enzima ARP), promove ganhos significantes do ponto de vista estatístico e clínico para os desfechos de SG, SLPr, TRO, DR, resposta ao PsA e QV, aliado a um perfil de EA manejável. Conforme demonstrado no ECR TALAPRO-2, a combinação com enzalutamida reduziu significativamente o risco de progressão da doença e de morte, com mediana de sobrevida duas vezes maior que o tratamento com enzalutamida em monoterapia e com redução de 38% no risco de óbito. Como a presença de mutações nos genes HRR determinam um pior prognóstico dos pacientes com CPRCm, a empresa entende ser indicada a criação de uma DUT específica para tratamento dos pacientes com CPRCm e com mutações identificadas nos genes HRR, para direcionar a cobertura obrigatória da combinação de talazoparibe + enzalutamida como proposto neste PTC e nos demais documentos que subsidiam essa solicitação de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ARPi	Agentes direcionados ao eixo do receptor de andrógeno
CP	Câncer de próstata
CPRC	Câncer de próstata resistente à castração
CPRCm	Câncer de próstata metastático resistente à castração
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EAT	Eventos adversos totais
EAS	Eventos adversos sérios
ECR	Ensaio clínico randomizado
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HRR	Reparo por recombinação homóloga
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de desenvolvimento humano
ITT	Intenção de tratar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PARPi	Inibidor da enzima poli (ADP-ribose) polimerase
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PSA	Antígeno específico da próstata
RS	Revisão sistemática
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SLPr	Sobrevida livre de progressão radiológica
SG	Sobrevida global
TRO	Taxa de resposta objetiva

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Informações técnicas do Talzena® (tosilato de talazoparibe) de acordo com a bula oficial aprovada pela ANVISA (29).	16
Quadro 2.	Posologia padrão e níveis de redução de dose para talazoparibe quando usado em combinação com enzalutamida (câncer de próstata).	17
Quadro 3.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]).	20
Quadro 4.	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS.	25
Quadro 5.	Características gerais do estudo TALAPRO-2 e dos pacientes incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e a segurança do talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida no tratamento de pacientes homens adultos com CPRCm e com a identificação das mutações nos genes HRR (coorte 1 do ECR TALAPRO-2).	35
Quadro 6.	Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, considerando o ensaio clínico randomizado (TALAPRO-2).	47
Quadro 7.	Resultados dos desfechos avaliados no estudo TALAPRO-2 para a comparação entre talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida.	49
Quadro 8.	Status da avaliação do talazoparibe para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração com a mutação no gene HRR nas principais agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde.	54
Quadro 9.	Estudos excluídos e motivos da exclusão.	60
Quadro 10.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados do estudo TALAPRO-2.	87
Quadro 11.	Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação entre talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida.	91

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do uso de talazoparibe associado com enzalutamida no tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com a identificação nas mutações dos genes HRR.	31
Figura 2.	Risco de viés para os desfechos avaliados, com base no estudo TALAPRO-2	37
Figura 3.	Sobrevida global dos pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida em homens com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, cutoff 03 de setembro de 2024 (conforme avaliado por revisão central independente e cega)(48).	40
Figura 4.	Sobrevida livre de progressão radiográfica dos pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida em homens com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, cutoff 03 de setembro de 2024 (conforme avaliado por revisão central independente e cega) (48).	41
Figura 5.	Tempo até a progressão da doença medida pela concentração sérica de PSA entre os pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR; cutoff de 03 de outubro de 2022 (46).	42
Figura 6.	Tempo até a deterioração da saúde global/qualidade de vida específica do câncer dos pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, avaliada pelo instrumento EORTC QLQ-C30; <i>cutoff</i> de 03 de setembro de 2023 (49).	43
Figura 7.	Tempo até a deterioração dos sintomas urinários dos pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, avaliada pelo instrumento EORTC QLQ-C30; <i>cutoff</i> de 03 de setembro de 2023 (49).	44
Figura 8.	Tempo até a deterioração dos sintomas de dor entre os pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, na escala de dor nas últimas 24 horas avaliada pelo instrumento BPI-SF; <i>cutoff</i> de 03 de setembro de 2023 (49).	44

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

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

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

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

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

decorrência do CP com uma taxa de óbito por 100 mil homens de 138,63 para homens na faixa etária de 70 a 79 anos de idade e de 407,99 para homens acima de 80 anos de idade (12).

1.2 Epidemiologia

De acordo com os dados mais atualizados da GLOBOCAN (13), mundialmente, o CP é o segundo tipo de câncer mais frequente em homens, representando 14,5% do número de casos em 2022. No Brasil, segundo as estimativas do INCA, o número estimado de casos novos de CP, para o triênio de 2023 a 2025, é de 71.730, correspondendo a um risco estimado de 67,86 casos novos a cada 100 mil homens (14). Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CP ocupa a segunda posição entre os tipos mais frequentes de câncer. Entre os homens, é o câncer mais incidente no país e em todas as regiões, com risco estimado de 77,89 casos a cada 100 mil homens na região Sudeste; 73,28 casos a cada 100 mil na região Nordeste; 61,60 casos a cada 100 mil na região Centro-oeste; 57,23 casos a cada 100 mil na região Sul; e 28,40 casos a cada 100 mil na região Norte (14).

Observa-se que países com índice de desenvolvimento humano (IDH) mais elevado, como EUA, Reino Unido e Japão, apresentam taxas de incidência de CP, significativamente, mais elevadas do que países com IDH baixo a médio (como China, Índia e Brasil) (15). A variação dessas taxas de incidência pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo a introdução do teste de antígeno específico da próstata (PSA) para detecção precoce no início dos anos 1990 (16).

Em relação à mortalidade, em todo o mundo, o CP é o quinto tipo de câncer que mais causa óbitos, totalizando 375.304, com uma taxa global de mortalidade padronizada pela idade de 7,7 por 100.000 pessoas (17). No Brasil, a taxa bruta de mortalidade para 2022 foi estimada em 15,76 por 100.000 homens, bem acima da taxa mundial, sendo que o total de óbitos registrados na população masculina nesse mesmo ano foi de 16.429 (18).

1.3 Aspectos genéticos do câncer de próstata

Defeitos nas vias celulares responsáveis pelo reparo dos danos ao DNA são comuns em todos os tipos de câncer e podem acelerar a progressão tumoral devido ao acúmulo de alterações genômicas secundárias (19). Em cerca de 25% dos pacientes com CP metastático 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, sendo que os pacientes apresentam pior prognóstico, quando comparados com aqueles sem alterações nos genes HRR (20, 21).

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. Assim, quando há mutação em algum desses genes, esta reparação é feita de modo errôneo, levando a novas mutações do DNA.

Nesse sentido, o teste genético da linha germinativa é importante para a avaliação do risco de CP e para orientar a melhor tomada de decisão terapêutica. A disponibilidade dos tratamentos de precisão, como o talazoparibe discutido neste documento, implica na necessidade da realização dos testes genéticos, com vistas a direcionar o tratamento para o paciente correto. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam testes para, pelo menos, as mutações nos genes do BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 para homens que atendem a indicações específicas (6).

1.4 Diagnóstico

Uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática, o rastreamento é uma das principais estratégias para o diagnóstico precoce do CP (6). 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 (22). Para a confirmação diagnóstica, as atuais Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata publicadas pelo Ministério da Saúde em 2016 recomendam a realização da biópsia guiada por ultrassonografia e, em casos específicos, biópsia guiada por ressonância magnética (23).

Atualmente, para o tratamento em primeira linha do CPRCm, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) disponibiliza os medicamentos acetato de abiraterona e enzalutamida (medicamentos da classe dos agentes direcionados ao eixo do receptor de andrógeno - ARPi), ambos para pacientes com CPRCm assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica. Apesar de não estar incluído no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS por ser de administração injetável intra-hospitalar, o docetaxel (quimioterapia injetável) tem cobertura obrigatória para o tratamento desses pacientes. Contudo, pelo que se pode compreender, é que o tratamento com tais medicamentos independe da presença ou não da mutação nos genes HRR. Como o objetivo deste PTC 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 (24). **Portanto, para ser tratado com a associação de talazoparibe + enzalutamida, proposta neste PTC, 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 PTC.**

1.5 Formas atuais de tratamento da doença

O tratamento do CP deve ser determinado de acordo com o estadiamento da doença, bem como a histopatologia do tumor, prognóstico e características do paciente. O objetivo do tratamento da doença avançada é, além de prolongar a vida do paciente, prevenir e postergar os sintomas relacionados à progressão da doença, visando melhorar a qualidade de vida (QV) dos pacientes e reduzir a morbimortalidade (23).

De acordo com a DDT do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde (23), o CP avançado, caracterizado por tumores que apresentam recorrência após tratamento primário ou que se apresentam metastáticos desde o diagnóstico, 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) (23).

Conforme visto anteriormente, 10% a 20% dos pacientes com CP progridem após a castração para a doença resistente à castração em cinco anos (6, 7). Nesses casos, de acordo com a DDT do Ministério da Saúde, o uso de quimioterapia está indicado quando os pacientes se tornam sintomáticos, sendo que a hormonioterapia iniciada anteriormente não deverá ser interrompida (23).

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

Apesar dos recentes avanços de novos agentes, o CPRCm continua sendo o estágio mais letal da doença, com taxas de sobrevivência muito ruins (26), gerando a necessidade de novas estratégias terapêuticas. Neste cenário, uma nova classe de medicamentos foi desenvolvida, ou seja, os inibidores da enzima poli (ADP-ribose) polimerase de PARP (PARPi) (27). As enzimas PARP estão envolvidas nas vias de sinalização de resposta a danos no DNA celular, tais como reparo de DNA, transcrição gênica, regulação do ciclo celular e morte celular. Sua inibição, portanto, exerce um efeito citotóxico nas células cancerígenas por meio da inibição da atividade catalítica de PARP e captura de PARP, já que a proteína PARP ligada a uma PARPi não se dissocia facilmente de uma lesão de DNA, impedindo, assim, a reparação, a replicação e a transcrição do DNA e, finalmente, levando à apoptose e/ou morte celular (28, 29). No Brasil, até o presente momento, apenas dois medicamentos dessa classe estão registrados com indicação para o tratamento do CPRCm, ou seja, olaparibe (30) e o talazoparibe (29).

Dados pré-clínicos sugerem que o uso combinado de um PARPi com um ARPi gera um efeito antitumoral aumentado (6). Dessa forma, as diretrizes mais atualizadas para o CP recomendam o tratamento do CPRCm com medicamentos da classe dos inibidores da PARP de forma isolada, como a ESMO e SBOC (olaparibe) (7) e NCCN (olaparibe e talazoparibe) (6), ou em combinação com um medicamento da classe dos ARPi, no caso das diretrizes mais atualizadas no NCCN (olaparibe e talazoparibe) (6).

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

1.6 Necessidades médicas não atendidas

O CP é composto de diferentes subtipos histológicos que variam segundo idade ao diagnóstico, etnia, nível de PSA e estadiamento. Mais do que qualquer outro tipo, é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de 75% dos casos novos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos. Essa doença causa diversas alterações físicas, sociais e emocionais, afetando, potencialmente, a QV dos homens. Essa característica é ainda mais relevante porque se trata do tipo de câncer mais incidente na população masculina, com estimativa de mais de 71 mil novos casos por ano, tendo provocado a morte de mais de 15 mil homens no país em 2020, segundo os dados do INCA (14).

Apesar de ser tratável, o CP metastático é considerado incurável. Esse cenário se torna ainda mais crítico nos casos de pacientes com CPRCm e que apresentam alguma mutação nos genes HRR, incluindo BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, RAD51C e RAD51D, subgrupo importante de genes de reparo do DNA. Por exemplo, em uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu 58 estudos observacionais em CP, foi demonstrado que pacientes com mutações BRCA1/BRCA2 apresentaram pior SG (HR: 2,08; IC95%: 1,55 a 2,79) e SLP (HR: 2,53; IC95%: 1,98 a 3,22) em comparação com pacientes sem tais mutações (32). Portanto, a identificação das mutações em pacientes com CPRCm é fundamental para a melhor tomada de decisão clínica, em cenários em que há disponibilização de tratamento de precisão, como o talazoparibe.

Mesmo com os avanços no tratamento do CPRCm com medicamentos da classe dos ARPi, como a abiraterona e enzalutamida usados em monoterapia e incorporados no rol de procedimentos e eventos da ANS, somente para pacientes sem a identificação das mutações nos genes HRR, as evidências clínicas discutidas neste PTC mostram que o uso associado de um ARPi (como a enzalutamida) com um PARPi (como o talazoparibe) aumenta, de forma significativa (estatística e clinicamente), a SG (HR: 0,62 (IC95%: 0,48 - 0,81) e a SLP radiográfica (HR: 0,47; IC95%: 0,36 - 0,61) dos pacientes com CPRCm e com as mutações HRR identificadas, na comparação com aqueles tratados com enzalutamida em monoterapia.

Nesse sentido, com base nas evidências discutidas neste PTC, a empresa entende que há uma clara necessidade médica de atualização das DUTs para o tratamento, em primeira linha, do CPRCm atualmente vigentes na ANS. Portanto, propõe-se o estabelecimento de uma nova DUT que contemple pacientes com CPRCm que tiveram as mutações nos genes HRR identificadas (por meio de teste genético). Nesse caso, os pacientes passariam a se beneficiar dos ganhos terapêuticos significativos proporcionados pela combinação do talazoparibe (proposto neste documento) com a enzalutamida (já incorporada no rol de procedimentos e eventos da ANS).

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A incorporação do talazoparibe no rol de procedimentos e eventos da ANS para uso associado com a enzalutamida (já incorporada na ANS), está sendo proposta para a seguinte situação clínica:

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).

2.1 Identificação do medicamento

As principais informações do talazoparibe, especificamente para o tratamento do CPRcm em primeira linha estão mostradas no Quadro 1.

Quadro 1. Informações técnicas do Talzenna® (tosilato de talazoparibe) de acordo com a bula oficial aprovada pela ANVISA (29).

Nome comercial	Talzenna®
Nome genérico:	Tosilato de talazoparibe
Apresentações:	Talzenna® 0,1mg em frascos contendo 30 cápsulas duras. Talzenna® 0,25mg em frascos contendo 30 cápsulas duras.
Via de administração:	Uso oral
Uso:	Adulto
Composição:	Cada cápsula de Talzenna® 0,1mg contém 0,145mg de tosilato de talazoparibe que equivale a 0,1mg de base livre de talazoparibe Cada cápsula de Talzenna® 0,25mg contém 0,363mg de tosilato de talazoparibe que equivale a 0,25mg de base livre de talazoparibe
Excipientes:	0,1mg: celulose microcristalina silicificada, hipromelose, dióxido de titânio, shellac, propilenoglicol, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto e hidróxido de potássio 0,25mg: celulose microcristalina silicificada, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, shellac, propilenoglicol, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto e hidróxido de potássio

2.2 Indicação terapêutica

De acordo com a bula aprovada na Anvisa, o talazoparibe, em combinação com enzalutamida, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPRcm (29). É importante salientar que, com essa indicação terapêutica, os pacientes com ou sem a identificação das mutações nos genes HRR poderão ser tratados com o talazoparibe.

2.3 Posologia

Para o tratamento do CPRCm, a dose padrão recomendada de talazoparibe é de 0,5mg; ou seja, duas cápsulas administradas por via oral, duas vezes ao dia, em combinação com enzalutamida 160mg por via oral, uma vez ao dia. A apresentação da cápsula de 0,1mg é importante para o ajuste de dose, quando aplicável, conforme mostrado no Quadro 2.

Quadro 2. Posologia padrão e níveis de redução de dose para talazoparibe quando usado em combinação com enzalutamida (câncer de próstata), segundo a bula ANVISA (29).

Dose recomendada	Nível de dose de talazoparibe	Composição posologia com as apresentações disponíveis
Dose inicial	0,5mg uma vez por dia	2 cápsulas de 0,25mg
Primeira redução de dose	0,35mg uma vez por dia	2 cápsulas de 0,25mg e 1 cápsula de 0,1mg
Segunda redução de dose	0,25mg uma vez por dia	1 cápsula de 0,25mg
Terceira redução de dose	0,1mg uma vez por dia	1 cápsula de 0,1mg

2.4 Características farmacológicas

2.4.1 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral de 0,5mg de talazoparibe uma vez ao dia em combinação com enzalutamida em pacientes com CPRCm, a média geométrica (CV%) C_{vale} no estado estacionário entre as visitas variou de 3,29 a 3,68 ng/mL (45 a 48%), sendo semelhante aos valores observados de 3,53 (61%) ng/mL quando a monoterapia com talazoparibe foi administrada na dose de 1mg uma vez ao dia em pacientes com câncer de mama. Após a dosagem diária repetida, a concentração plasmática de talazoparibe atingiu o estado de equilíbrio dentro de nove semanas, quando coadministrado com enzalutamida (29).

2.4.2 Propriedades farmacodinâmicas

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

da cadeia dupla de DNA, resultando em diminuição da proliferação celular e aumento da apoptose. A potente citotoxicidade observada com talazoparibe em múltiplas linhagens celulares tumorais contendo mutações nas vias de resposta a danos no DNA pode ser atribuída à sua inibição da atividade catalítica de PARP e à captura robusta de PARP (29).

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

3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1 Diretrizes e *checklist*

O presente PTC seguiu as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”(33); das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados” (34); das “Diretrizes metodológicas: revisão sistemática com meta-análise em rede (ainda sem publicação final) do Ministério da Saúde (33) e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (35), sendo relatado de acordo com o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) (36).

3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentado na subseção 1.6, o objetivo deste PTC foi avaliar a eficácia e segurança do uso associado do talazoparibe com enzalutamida, por meio de uma revisão sistemática (RS) da literatura, no tratamento, em primeira linha, de homens adultos com CPRCm (ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal) e que tiveram a identificação em mutações nos genes HRR, incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C.

3.3 Método

3.3.1 Pergunta de pesquisa

Para a RS, estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, desfechos [*outcomes*] e desenho de estudo [*study*]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 3. O talazoparibe associado com enzalutamida é mais eficaz e seguro no tratamento, em primeira linha, de pacientes homens adultos com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR quando comparado aos tratamentos com abiraterona, enzalutamida ou docetaxel em monoterapia?

Quadro 3. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]).

P - População	Pacientes homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal) e com a identificação de mutações nos genes do reparo por recombinação homóloga (HRR), incluindo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C
I - Intervenção	Talazoparibe associado com enzalutamida
C - Comparadores	Abiraterona, enzalutamida ou docetaxel
O - Desfechos (outcomes)	<p><u>Desfechos Primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida livre de progressão radiográfica <p><u>Desfechos Secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva • Tempo de progressão do antígeno específico da próstata • Resposta do antígeno específico da próstata • Duração da resposta • Qualidade de vida • Eventos adversos gerais ou totais • Eventos adversos emergentes do tratamento • Eventos adversos sérios de graus 3 e 4 • Eventos adversos que levaram à redução de dose • Eventos adversos que levaram à interrupção de dose • Eventos adversos que levaram à interrupção permanente do tratamento
Desenho de estudo (study)	<p><u>Estudos primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos randomizados

3.3.2 Critérios de elegibilidade

3.3.2.1 População

Pacientes homens adultos com CPRCm, ou seja, que falharam à terapia de privação hormonal e com a identificação de mutações nos genes HRR, sendo ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C. Conforme explicado na seção 1.6, as DUTs disponíveis no rol de procedimentos e eventos da ANS para o tratamento medicamentoso do CPRCm não consideram a identificação das mutações nos genes HRR dos pacientes. Isto é, o diagnóstico de CPRCm já possibilita o tratamento, em primeira linha, com abiraterona, enzalutamida ou docetaxel em monoterapia (24). Portanto, para ser elegível ao tratamento com a intervenção proposta neste PTC, ou seja, combinação de talazoparibe mais enzalutamida, a população com CPRCm deve, obrigatoriamente, ter a identificação das mutações por meio de teste genético. Além disso, foram incluídos apenas pacientes que não tenham recebido terapia sistêmica prévia de prolongamento da

vida para doença resistente à castração. No entanto, foram permitidos pacientes que receberam terapias anteriores no cenário sensível à castração.

3.3.2.2 Intervenção

A intervenção estudada foi o talazoparibe 0,5mg/dia, em associação à enzalutamida 160mg/dia, como primeira linha de tratamento após a falha à terapia de privação hormonal na ANS.

3.3.2.3 Comparadores

Os comparadores principais, ou seja, o conjunto decisão foi composto de abiraterona, enzalutamida ou docetaxel, os quais estão disponíveis para a mesma população elegível no rol de procedimentos e eventos da ANS. É importante salientar que a abiraterona e enzalutamida (ARPi) 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 (24). 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.

De acordo com as atuais diretrizes da Cochrane (35) e do Ministério da Saúde (37) para a elaboração de revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta, recomenda-se a inclusão de um conjunto suplementar caso seja viável realizar tal análise. Esta estratégia visa ampliar o número de pacientes avaliados na rede, reduzindo assim as incertezas dos resultados. Os medicamentos registrados pela ANVISA para a mesma indicação — olaparibe, apalutamida, darolutamida e cabazitaxel não estão incluídos no rol de procedimentos e eventos da ANS. Por este motivo, esses medicamentos não foram inseridos na pergunta PICOS; porém, foram considerados para sensibilizar a busca por evidências. Assim, os medicamentos olaparibe, apalutamida, darolutamida e cabazitaxel foram excluídos da possível meta-análise de comparação indireta.

Foram aceitas todas as posologias relatadas nos estudos para os comparadores de ambos os grupos analisados, visto que a potencial redução de dose é uma prática clínica frequente, especialmente, porque a população elegível é composta por pacientes com CP que, como se sabe, é uma neoplasia característica de homens com idade mais avançada (14) e, portanto, podem necessitar de reduções de doses ao longo do tratamento, em relação à dose padrão inicial.

3.3.2.4 Desfechos

Para ser elegível, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos primários: SG e sobrevida livre de progressão por critérios radiográficos (SLPr). Foram avaliados, também, os seguintes desfechos secundários: TRO, duração da resposta, tempo para progressão do PSA, resposta ao PSA, qualidade de vida (QV), eventos adversos (EAs) gerais ou totais (EAT), EAs emergentes do tratamento (EAET), EAs sérios (EAS), ou seja, aqueles classificados como grau 3 ou 4 e EAs que levaram à redução de dose ou à interrupção do tratamento e EAs que provocaram descontinuação permanente do tratamento. Foram excluídos os estudos que não avaliaram nenhum desfecho de interesse. Os desfechos primários e secundários foram validados por oncologistas com experiência na saúde suplementar (ANS) e foram eleitos pela importância clínica e por serem desfechos frequentemente avaliados em estudos da área do câncer, especialmente, no CPRCm.

Para a definição dos *cut-offs* clínicos relacionados ao desfecho primário estabelecido na pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS, foram realizadas buscas nas bases *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* e *Patient-Centred Outcomes Research*. Além disso, foram consultadas diretrizes clínicas nacionais e internacionais, como as da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e consensos de especialistas referentes ao tratamento de pacientes em saúde suplementar (ANS), conforme identificados na literatura. Posteriormente, a definição detalhada dos desfechos incluídos será apresentada.

- **SG:** Tempo da randomização até o óbito por qualquer causa;
- **SLPr:** Tempo desde a randomização até a ocorrência de progressão radiográfica da doença ou óbito por qualquer causa;
- Para avaliação dos *cutoffs* clínicos da SG e da SLPr, foi adotada a escala de avaliação da magnitude do benefício clínico de desfechos relevantes para oncologia da ESMO, a qual considera três passos: 1) a força da evidência de estudos clínicos randomizados; 2) o benefício relativo observado, como o HR; e 3) o benefício absoluto observado em desfechos como SG e SLP. A avaliação do benefício relativo leva em consideração o limite inferior do intervalo de confiança do HR (SG: limite inferior do IC $\leq 0,65$ para controle ≤ 12 meses e limite inferior do IC $\leq 0,70$ para controle > 12 meses; SLP: limite inferior do IC $\leq 0,65$ para qualquer tempo de seguimento) (38);
- **TRO:** Proporção de pacientes que apresentam redução significativa do tumor, conforme critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (39);
- **Tempo para progressão do PSA:** Tempo entre o início do tratamento e a progressão objetiva da doença, excluindo a morte como desfecho;

- **Resposta ao PSA:** Número de pacientes com redução $\geq 50\%$ nos níveis de PSA em relação ao valor basal, mantida por um período mínimo de 4 semanas (40);
- **Duração da resposta:** Tempo entre o início da resposta tumoral e a progressão da doença ou morte;
- **QV:** Variação média em relação ao *baseline* na QV específica para câncer, funcionalidade e sintomas de acordo com a ferramenta *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30); variação média nas escalas de funcionalidade e sintomas específicos do câncer de próstata segundo o *EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate Module 25* (EORTC QLQ-PR25); variação média dos sintomas de dor pelo *Brief Pain Inventory–Short Form* (BPI-SF). Diferenças de ≥ 10 pontos entre grupos para as escalas EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-PR25 e ≥ 2 pontos para as escalas BPI-SF foram considerados clinicamente significante. Os estudos incluídos também poderiam utilizar o EQ-5D-5L (EuroQol) que avalia cinco dimensões de saúde: Mobilidade, Autocuidado, Atividades Habitual, Dor/Desconforto e Ansiedade/Depressão, cada uma classificada em cinco níveis;
- **EAT:** Número de indivíduos que tiveram qualquer sintoma, sinal ou condição médica indesejável durante o período de seguimento, relacionados ou não, ao tratamento;
- **EAET:** Número de indivíduos que tiveram qualquer sintoma, sinal ou condição médica indesejável durante o período de seguimento relacionados ao tratamento.
- **EAS:** EA classificados como grau ≥ 3 de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0* (41);
- **EAs que resultaram em redução de dose, interrupção ou descontinuação do tratamento:** EAs classificados pelo estudo, por comitês independentes ou não, como relacionados à redução de dose ou interrupção ou descontinuação permanente do tratamento.

3.3.2.5 Desenhos de estudo

Os delineamentos dos estudos elegíveis foram ECR. Foram considerados estudos publicados em formato de texto completo, sem restrições quanto ao idioma ou à data de publicação. Foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, foram usados para localização dos estudos completos. Além disso, se possível, poderiam ser utilizados nas análises de sensibilidade. De forma adicional, também foram excluídos estudos do tipo

análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, diretrizes clínicas, estudos incompletos ou parciais - *brief report*, análise *post-hoc* ou secundárias de ECR, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos em animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

3.3.3 Busca por evidência

3.3.3.1 Fontes de informação

Com base na pergunta de pesquisa mostrado no Quadro 3, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase (Via Elsevier) e Cochrane. Adicionalmente, realizou-se uma busca para identificar estudos registrados no Clinicaltrials.gov. Também foi efetuada uma pesquisa manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 da RS (leitura e seleção dos textos completos). Vale salientar que os resumos de congresso incluídos na fase 2 da busca, sempre que possível, foram usados para recuperar os estudos na íntegra.

3.3.3.2 Bases de dados e estratégia de busca

As estratégias de busca foram realizadas de forma sensível utilizando todos os termos MeSH (MEDLINE) e Emtree (Embase) e respectivos sinônimos relacionados ao CP avançado ou metastático, a tecnologia de interesse (talazoparibe) e os comparadores (conjunto decisão: abiraterona, enzalutamida e docetaxel; conjunto suplementar para fins exclusivamente de busca: olaparibe, apalutamida, darolutamida e cabazitaxel). Para maximizar a sensibilidade, e considerando que poderia haver, eventualmente, possibilidade de que algum dos comparadores de interesse pudesse ser comparado ao talazoparibe por uma meta-análise de comparação indireta, a busca foi feita interligando todos os comparadores (além da própria enzalutamida) com OR. Dessa forma, qualquer registro que mencionasse pelo menos um dos tratamentos de interesse em seu resumo seria identificado pela busca. A busca não apresentou restrição por data, idioma ou *status* de publicação (resumo ou *full text*). Foi aplicado um filtro validado para cada base para ECRs. As buscas foram realizadas em 20 de fevereiro de 2025. As estratégias de busca estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS.

Bases eletrônica	Buscas (20 de fevereiro de 2025)	Número de referências
MEDLINE (via Pubmed)	("Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR (Prostate Cancer)) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR (Metastase) OR (Metastases) OR (Metastasis) OR (metastatic) OR (Advanced) OR (advanced-stage) OR (advanced stage)) AND ("talazoparib" [Supplementary Concept] OR (talazoparib) OR (BMN 673) OR (BMN-673) OR (BMN673) OR (Talzenna) OR "Abiraterone Acetate"[Mesh] OR (abiraterone) OR (17-(3-pyridyl)-5,16-androstadien-3beta-acetate) OR (CB 7630) OR (CB-7630) OR (CB7630) OR (Zytiga) "enzalutamide" [Supplementary Concept] OR (enzalutamide) OR (MDV 3100) OR (MDV-3100) OR (MDV3100) OR (Xtandi) OR (enzalutamide D3) OR (HC-1119) OR (HC 1119) OR "Docetaxel"[Mesh] OR (Docetaxel Hydrate) OR (Docetaxel Trihydrate) OR (Docetaxol) OR (NSC 628503) OR (RP 56976) OR (RP-56976) OR (RP56976) OR (Taxotere) OR (Taxoltere Metro) OR (Docetaxel Anhydrous) OR (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyltaxol) OR (N Debenzoyl N tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol) OR "olaparib" [Supplementary Concept] OR (AZD 2281) OR (AZD-2281) OR (AZD2281) OR (Lynparza) OR "apalutamide" [Supplementary Concept] OR (ARN-509) OR (Erleada) OR "apalutamide" [Supplementary Concept] OR (ARN-509) OR (Erleada) OR "darolutamide" [Supplementary Concept] OR (ORM-16555) OR (ODM-201) OR (ORM-16497) OR (Nubeqa) OR "cabazitaxel" [Supplementary Concept] OR (kabazitaxel) OR (Jevtana)) AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	4.694
EMBASE (via Elsevier)	(('ca prostate'/exp OR 'cancer in the prostate'/exp OR 'prostatic cancer'/exp) AND ('cancer, advanced'/exp OR 'advanced cancer'/exp OR 'advanced' OR 'metastases from prostate'/exp OR 'metastases of prostate'/exp OR 'metastasis from prostate'/exp OR 'metastasis of prostate'/exp OR 'metastatic prostate'/exp 'metastatic prostatic carcinoma'/exp OR 'prostate metastases'/exp OR 'prostate metastasis'/exp OR 'prostatic metastases'/exp OR 'prostatic metastasis'/exp OR 'metastatic prostate cancer'/exp) AND [embase]/lim)) AND (OR 'bm673'/exp OR 'bm673ts'/exp OR 'bm673'/exp OR 'bm673ts'/exp OR 'lt 006673'/exp OR 'lt 673'/exp OR 'lt006673'/exp OR 'lt673'/exp OR 'mdv 3800'/exp OR 'mdv3800'/exp OR 'talazoparib tosylate'/exp OR 'talzenna'/exp OR 'talazoparib'/exp) OR ('cb7598'/exp OR 'dst 2970'/exp OR 'dst2970'/exp OR 'abiraterone'/exp) OR ('asp 9785'/exp OR 'asp9785'/exp OR 'mdv 3100'/exp OR 'mdv3100'/exp OR 'pf 04998299'/exp OR 'pf04998299'/exp OR 'ro 5251782'/exp OR 'ro5251782'/exp OR 'xtandi'/exp OR 'enzalutamide'/exp) OR ('ati 1123'/exp OR 'ati1123'/exp OR 'axtere'/exp OR 'bind 014'/exp OR 'bind014'/exp OR 'bs 102'/exp OR 'bs102'/exp OR 'ckd 810'/exp OR 'ckd810'/exp OR 'crlx 301'/exp OR 'crlx301'/exp OR 'daxotel'/exp OR 'dexotel'/exp OR 'docefrez'/exp OR 'docetaxel accord'/exp OR 'docivyx'/exp OR 'lit 976'/exp OR 'lit976'/exp OR 'n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol'/exp OR 'n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol'/exp OR 'nsc 628503'/exp OR 'nsc628503'/exp OR 'oncodocel'/exp OR 'rp 56976'/exp OR 'rp56976'/exp OR 'syp 0704a'/exp OR 'syp0704a'/exp OR 'taxanit'/exp OR 'taxespira'/exp OR 'taxoter'/exp OR 'taxotere'/exp OR 'textot'/exp OR 'xrp 6976'/exp OR 'xrp6976'/exp	2.575

	OR 'docetaxel'/exp) OR ('azd 2281'/exp OR 'azd2281'/exp OR 'ku 0059436'/exp OR 'ku 59436'/exp OR 'ku0059436'/exp OR 'ku59436'/exp OR 'lynparza'/exp OR 'mk 7339'/exp OR 'mk7339'/exp OR 'ng 1002'/exp OR 'ng1002'/exp OR 'ro 8508245'/exp OR 'ro8508245'/exp OR 'olaparib'/exp OR 'arn 509'/exp OR 'arn509'/exp OR 'erleada'/exp OR 'erlyand'/exp OR 'jnj 56021927'/exp OR 'jnj 927'/exp OR 'jnj56021927'/exp OR 'jnj927'/exp OR 'apalutamide'/exp) OR ('bay 1841788'/exp OR 'bay1841788'/exp OR 'nubeqa'/exp OR 'odm 201'/exp OR 'odm201'/exp OR 'darolutamide'/exp) OR ('bh 002'/exp OR 'bh002'/exp OR 'cbzed-nano'/exp OR 'ctx spl9111'/exp OR 'ctxspl9111'/exp OR 'eleber'/exp OR 'jevtana'/exp OR 'jevtana kit'/exp OR 'mpb 1734'/exp OR 'mpb1734'/exp OR 'rpr 116258 a'/exp OR 'rpr 116258a'/exp OR 'rpr116258a'/exp OR 'txd 258'/exp OR 'txd258'/exp OR 'xrp 6258'/exp OR 'xrp6258'/exp OR 'cabazitaxel'/exp)	
Cochrane Library	((MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees) (Cancer of Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostate cancer) OR (Prostate neoplasm) OR (Prostatic cancer) OR (Cancer, Prostatic) OR (Prostatic cancers) OR (Advanced) OR (Advanced stage) OR (advanced cancer) OR (MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees) OR (Neoplasm metastases) OR (Metastasis, Neoplasm) OR (Metastases, neoplasm) OR (metastatic) OR (metastases) OR (metastasis)) AND (talazoparib OR (BMN 673) OR (BMN-673) OR (BMN673) OR (Talzenna) OR (MeSH descriptor: [Abiraterone Acetate] explode all trees) OR (abiraterone) OR (CB 7630) OR (CB7630) OR (Zytiga) OR (enzalutamide) OR (MDV 3100) OR (MDV-3100) OR (Xtandi) OR (enzalutamide D3) OR (HC-1119) OR (MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees) OR (Docetaxel Hydrate) OR (Docetaxel Trihydrate) OR (Docetaxol) OR (NSC 628503) OR (Taxotere) OR (Docetaxel Anhydrous) OR (olaparib) OR (AZD 2281) OR (AZD-2281) OR (AZD2281) OR (Lynparza) OR (apalutamide) OR (ARN-509) OR (Erleada) OR (darolutamide) OR (ORM-16555) OR (ORM-16555) OR (ODM-201) OR (ORM-16497) OR (Nubeqa) OR (cabazitaxel) OR (kabazitaxel) OR (Jevtana))	2.539
ClinicalTrials.gov	Castration-resistant Prostate Cancer AND (talazoparibe OR Talzenna)	15
Total		9.823

3.3.3.3 Seleção dos estudos

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros recuperados foram importados para o EndNote, *Clarivate analytics* (US), na versão 21, para a identificação, remoção das duplicatas e unificação das bases. Após a remoção das duplicatas, foi realizada uma primeira etapa de triagem (*screening*) através da leitura de títulos e resumos dos estudos recuperados para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa utilizando a plataforma Rayyan (42). Todas as referências potencialmente elegíveis seguiram para a etapa de leitura na íntegra (fase 2), tendo os estudos com seus textos completos acessados e avaliados quanto aos cumprimentos dos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. As razões de exclusão dos estudos foram registradas seguindo o modelo PRISMA (36). Dois revisores avaliaram, independentemente, todas as etapas; em caso de discordância, um terceiro revisor decidiu sobre a elegibilidade. Foram incluídos na RS os

estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos pela pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS. Os artigos excluídos após a leitura na íntegra encontram-se relacionados no Anexo 1, acompanhados dos respectivos motivos para a exclusão.

3.3.3.4 Extração de dados

O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado elaborado para este PTC no Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Foram extraídos os seguintes dados dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo e tempo de seguimento); características do *baseline* dos participantes (isto é, idade, gênero, etnia, método diagnóstico, tempo de diagnóstico, nível de gravidade da doença, QV, escala de avaliação e estadiamento, genes HRR mutados, dentre outras); características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento e uso de terapias adjuvantes); método de mensuração dos desfechos (isto é, SG, SLPr, TRO, duração da resposta, tempo para progressão do PSA, resposta ao PSA, EAT, EAET, EAS e EAs que levaram à redução de dose ou à interrupção do tratamento), dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos).

Foram coletados, preferencialmente, os dados relacionados à população avaliada por intenção de tratar (ITT). Foram extraídos os dados no tempo de seguimento, sendo considerado o de maior tempo possível. Os estudos que tinham mais de uma publicação foram identificados na tabela de resultados dos estudos incluídos apenas como o estudo principal (pivotal); porém, as demais publicações foram utilizadas como fonte de informação para a extração de dados dos desfechos e tempos de seguimento de interesse que, novamente, foram descritos sempre os tempos com o maior seguimento disponível. Dados ausentes nos estudos foram marcados como NR (não relatado) nas tabelas apresentadas e descritas neste PTC.

3.3.4 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos foi realizada utilizando-se a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (*The Cochrane Collaboration's tools for assessing risk of bias in randomised trials*), versão 2.0 (Rob 2) (43).

A ferramenta RoB 2 possui cinco domínios a serem avaliados, por desfecho, nos estudos: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios das intervenções

pretendidas; (3) viés devido a dados faltantes dos desfechos; (4) viés na mensuração do desfecho; e (5) viés por descrição seletiva do desfecho. Cada domínio é avaliado de acordo com questões sinalizadoras, as quais podem ser respondidas com: “sim”, “provavelmente sim”, “não”, “provavelmente não” e “sem informação”. A partir das respostas às questões sinalizadoras, o domínio pode ser classificado como “baixo risco de viés”, “algumas preocupações” ou “alto risco de viés”. Por fim, têm-se uma classificação final do risco de viés do estudo como um todo, também em “baixo risco de viés”, “algumas preocupações” e “alto risco de viés”(43).

A avaliação do risco de viés pelo RoB 2 foi realizada por um único pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo as inconsistências resolvidas por consenso.

3.3.5 Avaliação da qualidade da evidência

Para avaliação da qualidade da evidência, foi utilizado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) em sua plataforma *on-line* GRADEpro (44). A qualidade da evidência foi avaliada para cada desfecho. Foram avaliados os seguintes itens: risco de viés dos estudos, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Cada item deve ser avaliado em “não grave”, “grave” ou “muito grave”. A qualidade da evidência é julgada como alta, moderada, baixa ou muito baixa (44).

O resultado da qualidade da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no *software* GRADEpro. A condução e relato da avaliação da qualidade da evidência seguiu o *handbook* do GRADE e as suas respectivas atualizações disponíveis nas *GRADE Guidances* no *Journal of Clinical Epidemiology* (45). A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por um pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso. Destaca-se, ainda, que para avaliar o risco de viés dos estudos no sistema GRADE, foi utilizado o resultado da avaliação realizada pela ferramenta RoB 2 (43), cujo método foi descrito na seção anterior.

3.3.6 Análise dos dados

Não foi possível realizar meta-análises em pares ou de comparação indireta (como previsto no método) para os desfechos previamente definidos porque os ECR conduzidos com os comparadores, recuperados nas bases de dados e incluídos na RS, não randomizaram os participantes em grupos com a identificação das mutações nos genes HRR. Ou seja, os ECR conduzidos com

abiraterona, enzalutamida, docetaxel (conjunto decisão), olaparibe, apalutamida, darolutamida e cabazitaxel (conjunto suplementar para fins de sensibilização da busca) incluíram somente pacientes com CPRCm sem a identificação das mutações nos genes HRR (*all comers*); portanto, diferente da população elegível definida neste documento de PTC, o que invalida qualquer comparação direta ou indireta por meta-análises.

Nesse sentido, os dados foram sintetizados de forma descritiva com quadros e figuras dos estudos primários incluídos na revisão da literatura. Os resultados sumários foram apresentados como *hazard ratio* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para os desfechos SG e SLPr, risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para TRO e taxa de resposta ao PSA e diferença média (DM) com os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para os desfechos DR, tempo de progressão da doença, QV e EAs (EAT, EAET, EAS e EAs que levaram à redução de dose ou interrupção de doses ou descontinuação permanente do tratamento). Para os EAs, foram realizados o teste qui-quadrado e o cálculo do RR com seu respectivo IC95%. Para isso, foi utilizado o *software* R na versão 4.1.0 (2021-05-18), juntamente com o R Studio (versão 2025.5.1.513, Mariposa Orchid, RStudio, PBC) e o pacote "epiR".

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Estudos selecionados

As buscas nas bases de dados consultadas recuperaram 9.823 registros. Após exclusão de 1.930 duplicatas, foram avaliados 7.893 registros pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a leitura dos títulos e resumos (fase 1), 7.715 registros foram excluídos devido a não conformidade com os critérios pré-definidos de inclusão no método. Na etapa seguinte de leitura na íntegra dos artigos (fase 2), 178 foram recuperados para leitura; porém, dois registros não foram encontrados para leitura na íntegra. Após a leitura completa dos 176 artigos selecionados para a fase 2, 174 publicações foram excluídas, resultando em duas publicações selecionadas. Tais publicações se referem ao ECR pivotal denominado TALAPRO-2 publicado por Fizazi *et al.*, (2024) com seguimento dos pacientes (*cutoff*) até 03 de outubro de 2022 (46), além da publicação de Azad *et al.*, (2024) (47) focada no desfecho de segurança, também, para o *cutoff* de 03 de outubro de 2022.

Após a data da busca nas bases de dados consultadas, foram identificadas outras duas publicações com maior tempo de seguimento dos pacientes incluídos no ECR pivotal TALAPRO-2, ou seja, as publicações de Fizazi *et al.*, (2025) (48) que descreveu os resultados finais para os desfechos primários de SG e SLPr, e de Fay *et al.*, (2025) (48) que descreveu os resultados para o desfecho QV, ambas com *cutoff* até 03 de setembro de 2024. Portanto, as evidências clínicas sistematizadas neste PTC são compostas pelo ECR pivotal TALAPRO-2 (NCT03395197) descrito em quatro publicações diferentes (46-49). É importante salientar que, como previsto nos métodos, o PTC priorizou a descrição dos desfechos com o maior seguimento possível (maior *cutoff*).

O fluxograma (PRISMA) do processo de seleção de tais publicações está apresentado na Figura 1. Os estudos excluídos na leitura dos textos completos (fase 2) estão disponíveis no Anexo 1.

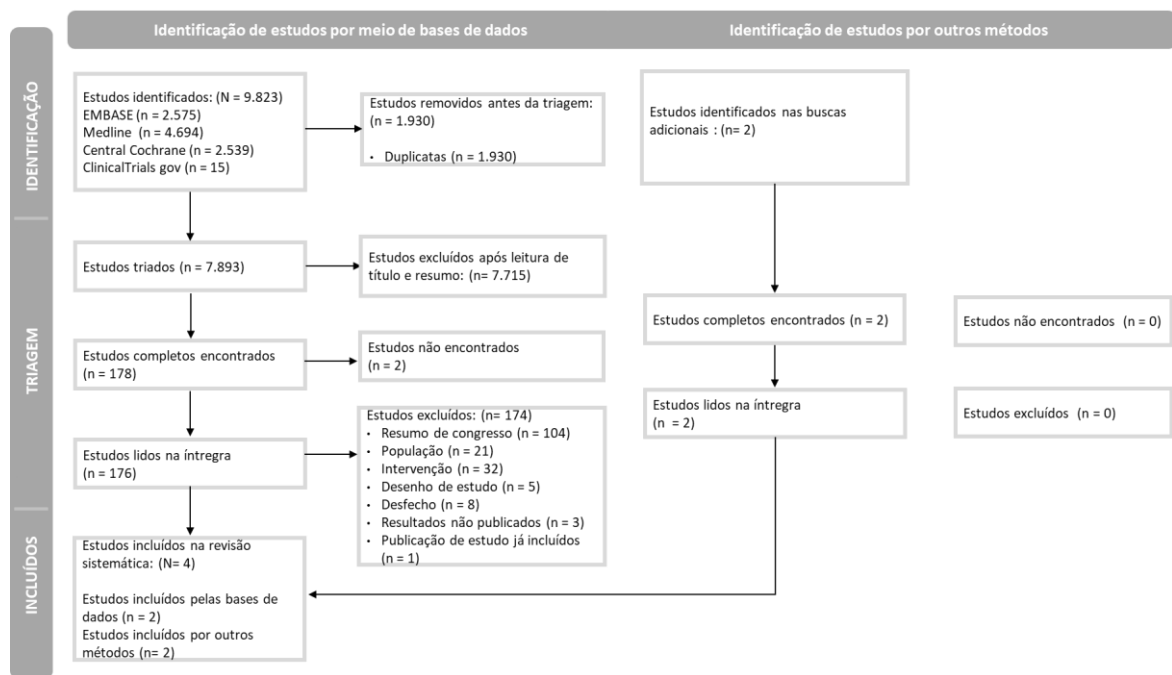


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do uso de talazoparibe associado com enzalutamida no tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e com a identificação nas mutações dos genes HRR.
Fonte: Adaptado de Page *et al.*, (2021) (36).

4.2 Características dos estudos e participantes incluídos

4.2.1 ECR denominado TALAPRO-2

Fizazi *et al.*, (2024) (46)

Foi incluído neste PTC, o ECR pivotal denominado TALAPRO-2 (NCT03395197) publicado por Fizazi *et al.*, (2024) (46). Trata-se de um ECR de fase III, duplo-cego e controlado que comparou a eficácia e segurança do talazoparibe em combinação com enzalutamida ao placebo mais enzalutamida no tratamento de pacientes com CPRCm. O estudo dividiu os participantes em duas coortes distintas: na coorte 1, os participantes foram randomizados 1:1 para receberem enzalutamida 160mg + talazoparibe 0,5mg (0,35mg em caso de insuficiência renal moderada) ou placebo + enzalutamida 160mg, sendo que os pacientes sensíveis à castração foram estratificados pelo uso prévio de abiraterona ou docetaxel (sim/não) e *status* de alteração do gene HRR (coorte *all comers*). Já na coorte 2, antes da randomização, foi feita avaliação prospectiva de alterações nos genes HRR (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, ATR, CHEK2, FANCA, RAD51C, NBN, MLH1, MRE11A, CDK12) utilizando *FoundationOne*® CDx e/ou *FoundationOne Liquid*® CDx (*Foundation Medicine*), baseadas em tecido tumoral (novo ou arquivado) e/ou amostras de sangue (46). Esses participantes foram, então, randomizados 1:1 para receberem enzalutamida 160mg + talazoparibe 0,5mg (0,35mg em caso de insuficiência renal moderada) ou placebo + talazoparibe 0,5mg uma vez ao dia.

Assim, alinhada à pergunta de pesquisa e objetivos aqui propostos, este PTC apresenta a descrição e discussão da coorte 2 do ECR TALAPRO-2, ou seja, da coorte de pacientes com identificação das mutações nos genes HRR (46).

Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes homens adultos (≥ 18 anos de idade), com CPRCm, assintomático ou levemente sintomático, *status* ECOG de 0 ou 1, com doença progressiva no momento do recrutamento do estudo, função da medula óssea adequada e que não receberam terapia sistêmica para prolongamento de vida para CPRC ou CPRCm. Além disso, foi permitido o uso de docetaxel e abiraterona ou orteronel na fase sensível à castração. O desfecho primário foi a SLPr avaliada por uma central de revisores independente e com cegamento, de acordo com os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (versão 1.1; doença em tecido mole) e o *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (doença óssea). Os desfechos secundários incluíram a SG, TRO, duração da resposta (DR), tempo para a progressão do PSA, resposta ao PSA, QV (mensurados pelos instrumentos EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25, BPI-SF e EQ-5D-5L), além da incidência de EAs. As análises foram feitas de acordo com a ITT.

Nesse aspecto, o Quadro 5 sumariza as principais características dos participantes da coorte 2 do estudo TALAPRO-2, descrita por Fizazi *et al.*, (2024) (46). Como pode ser observado no Quadro 5, em resumo, entre 12 de fevereiro de 2019 e 20 de janeiro de 2022, a coorte 2 do TALAPRO-2 foi composta por 169 participantes com a mutação HRR identificada oriundos da coorte 1 do ECR, mais 230 novos pacientes com a mutação HRR identificada, totalizando 399 pacientes com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR (46). Os participantes foram randomizados 1:1 para receberem talazoparibe + enzalutamida ou placebo + enzalutamida, sendo assim a composição de cada grupo [coorte 2: intervenção (200 participantes); comparador (199 participantes)] (46). Em linhas gerais, os pacientes incluídos na coorte 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 (0,2 – 3.412,0) nos pacientes que receberam a intervenção e de 18,0 (0,0 – 1.055,0) nos pacientes que receberam o comparador (Quadro 5). As mutações nos genes HRR mais prevalentes foram ATM, BRCA2, CDK12 e CHEK2, representando 90% (179/198) dos pacientes mutados no grupo intervenção e 95% (188/197) no grupo comparador.

Azad et al., (2024) (47)

Azad et al., (2024) (47) conduziram uma análise específica sobre os dados de segurança do ECR TALAPRO-2 (NCT03395197) publicado por Fizazi et al., (2024) (46), tanto para a coorte 1 do estudo (população não selecionada para mutação), quanto para a coorte 2 (pacientes com a identificação das mutações nos genes HRR) (47). Portanto, foram analisados os dados de segurança com *cutoff* até 3 de outubro de 2022. Neste PTC, o relato de segurança está limitado à coorte 2 dos pacientes mutados, considerando a pergunta de pesquisa definida *a priori*.

Para esta análise de segurança, foram incluídos todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de talazoparibe. Os EAs foram codificados de acordo com o termo preferencial e classe de sistema de órgãos usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias e classificados por gravidade usando o NCI-CTCAE versão 4.03 (47). No braço tratado com talazoparibe + enzalutamida, foram incluídos 198 pacientes com tempo de acompanhamento médio para segurança de 15,4 meses (IC95%: 15,7–18,2) (47).

Fizazi et al., (2025) (48)

A publicação de Fizazi et al., (2025) (48) reportou os resultados finais para os desfechos de SLPr e SG do estudo TALAPRO-2 (NCT03395197), cujos resultados primários foram publicados por Fizazi et al., (2024) (46) com o *cutoff* até 3 de outubro de 2022. Nesta publicação mais recente, os resultados finais para esses desfechos dizem respeito ao *cutoff* de 3 de setembro de 2024 (48).

Fay et al., (2025) (49)

A publicação de Fay et al., (2025) (49) reporta, especificamente, os resultados de QV do ECR TALAPRO-2 (NCT03395197) publicado por Fizazi et al., (2024) (46) para a coorte 2 de pacientes com a identificação das mutações nos genes HRR. Portanto, foram analisados os dados de QV com *cutoff* até 3 de outubro de 2022.

Os desfechos reportados pelos pacientes, na forma de QV, incluíram a estimativa da variação média em relação ao *baseline* na saúde global ou QV específica para câncer, e a funcionalidade e sintomas de acordo com a *ferramenta* EORTC QLQ-C30; escalas de funcionalidade e sintomas específicos do câncer de próstata segundo o EORTC QLQ-PR25; sintomas de dor pelo BPI-SF; e estado geral de saúde pelo EQ-5D-5L (49). O tempo até a deterioração definitiva da QV específica para câncer pelo EORTC QLQ-C30 e em sintomas urinários específicos do câncer de

próstata pelo EORTC QLQ-PR25, assim como o tempo até a deterioração dos sintomas de dor pelo BPI-SF, também foram desfechos secundários relatados pelos pacientes (49).

Para os desfechos relatados pelos pacientes, a última avaliação realizada na data ou antes da primeira dose do tratamento do estudo serviu como avaliação basal. As avaliações dos desfechos relatados pelos pacientes foram preenchidas eletronicamente pelos próprios pacientes durante as visitas de acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo. Os momentos de avaliação foram: a cada 4 semanas até a semana 53 ou até a progressão radiográfica; em seguida, a cada 8 semanas após a semana 53 até a progressão radiográfica, caso essa progressão ainda não tivesse sido documentada; e, finalmente, a cada 12 semanas após a progressão radiográfica até o final do estudo (49). Diferenças entre grupos de 10 pontos ou mais nas escalas do EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-PR25, e de 2 pontos ou mais nas escalas do BPI-SF, foram consideradas clinicamente relevantes. Dos 399 pacientes com mutação no gene HRR randomizados no estudo TALAPRO-2, 394 (99%) foram incluídos nas análises de desfechos relatados pelos pacientes (sendo 197 em cada grupo) (49).

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

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

	BRCA2	62 (31%)	73 (37%)
	CDK12	36 (18%)	39 (20%)
	CHEK2	34 (17%)	37 (19%)
	FANCA	4 (2)	5 (3)
	MLH1	9 (4)	1 (<1%)
	MRE11A	1 (<1%)	2 (<1%)
	NBN	8 (4%)	3 (2%)
	PALB2	9 (4%)	8 (4%)

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

4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés foi realizada com base nas publicações incluídas do estudo TALAPRO-2 (NCT03395197) e de seu protocolo publicado (46, 50), e está apresentada na Figura 2. O risco de viés foi considerado baixo para todos os domínios na maioria dos desfechos avaliados. O domínio 3 (dados faltantes) foi penalizado para o desfecho taxa de resposta objetiva como “algumas preocupações” por ter incluído apenas parte dos pacientes randomizados. O desfecho foi definido em protocolo como aplicável apenas aos pacientes que tinham doença de tecido mole mensurável no *baseline*; no entanto, os dados finais do estudo não estão claros em relação a quantos pacientes seriam elegíveis para avaliação deste desfecho. A avaliação completa do risco de viés por desfecho está mostrada no Anexo 2.

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

+

 Baixo risco

!

 Algumas preocupações

-

 Alto risco

D1 Processo de radnomização

D2 Desvio das intervenções pretendidas

D3 Dados faltantes

D4 Mensuração do desfecho

D5 Seleção dos resultados reportados

Figura 2. Risco de viés para os desfechos avaliados, com base no estudo TALAPRO-2
Nota: O risco de viés foi avaliado base nos estudos de maior cutoff, ou seja, o estudo de Fay et al. 2025 (49) para os desfechos de qualidade de vida avaliada considerando os resultados do EORTC QLQ-C30 e o estudo de Fizazi et al.,2025 (48) para os demais desfechos.
Abreviações: SLPr: sobrevida livre de progressão radiográfica, PSA: antígeno prostático, EAT: eventos adversos totais, EAET: eventos adversos emergentes do tratamento, EAS: eventos adversos sérios, EA: eventos adversos.

Sobre o resultado do julgamento da avaliação do risco de viés do ECR TALAPRO-2 (NCT03395197) (46, 50), cabem os seguintes comentários:

1. O TALAPRO-2 é um ECR duplo cego, com cegamento de pacientes e profissionais responsáveis pelo tratamento. Além disso, as características dos participantes no início do estudo era balanceada sem indícios de problemas no processo de randomização, por isso o viés foi considerado baixo nos domínios 1 e 2.
2. Os autores realizaram análise por ITT para os desfechos SLPr, SG, resposta ao PSA, e desfechos reportados pelos pacientes, o que reduz o risco de viés associado ao

domínio 3. O desfecho TRO incluiu apenas os pacientes com doença mensurável em tecido mole na linha de base, mas este foi estabelecido conforme avaliação central independente (BICR), o que reduz o risco de viés do domínio 3.

3. Para os desfechos de segurança (EAT, EAET, EAS, EA que levaram à redução de dose, à descontinuação ou à interrupção permanente do tratamento), as análises foram realizadas na população de segurança (pacientes que receberam ao menos uma dose), com o objetivo de fornecer uma compreensão mais clara do perfil dos EAs, gerenciamento de toxicidade e experiência do paciente com o talazoparibe, o que não é influenciado pelo domínio 3 na avaliação do risco de viés.
4. Considerando-se que os desfechos SLPr, SG e segurança/EAs foram avaliados por comitê externo independente cegado, pode-se considerar que também há baixo risco no domínio 4.
5. Todos os desfechos foram pré-especificados em protocolo previamente registrado e publicado (50), e todas as análises foram realizadas de acordo com um plano pré-especificado que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análises. Desta forma, o domínio 5 foi classificado como baixo risco de viés.

4.4 Síntese qualitativa dos resultados por desfecho

A seguir são apresentados de forma descritiva, os resultados dos quatro relatos do ECR TALAPRO-2 (46-49) incluídos neste PTC, abordando os desfechos primários (SG e SLPr) e secundários (TRO, duração da resposta, tempo para progressão do PSA, resposta ao PSA, QV e EAs), que compararam o talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida no tratamento de homens adultos com CPRCm e com a identificação das mutações nos genes HRR. Para os desfechos SLPr, SG e segurança (perfil de EAs), foram descritos e discutidos os resultados com o *cutoff* até 03 de setembro de 2024 (dados finais para esses desfechos), com a publicação final ocorrida em julho de 2025 por Fizazi *et al.*, (2025) (48). Para os demais desfechos secundários (TRO, duração da resposta, tempo para a progressão e resposta de 50% do PSA), foram apresentados e discutidos os dados com o maior seguimento disponível, ou seja, *cutoff* até 03 de outubro de 2022 reportado por Fizazi *et al.*, (2024) (46). Para o desfecho QV foram reportados os resultados publicados Fay *et al.*, (2025) (49), também, com *cutoff* até 03 de setembro de 2024.

Assim, o Quadro 7 mostra a síntese dos resultados para os desfechos primários e secundários, incluindo os valores estatísticos, a partir da descrição completa apresentada na

sequência. Sempre que houver um resultado estatisticamente significativo, este foi destacado em negrito. Já para os resultados sem significância estatística, os resultados serão marcados como não significantes ($p = \text{NS}$).

4.4.1 SG

Os resultados finais do estudo TALAPRO-2 para o desfecho SG foram publicados por Fizazi *et al.*, (2025) (48), ou seja, *cutoff* de 03 de setembro de 2024. Com a inclusão de 399 pacientes (coorte de pacientes com a mutação nos genes HRR) foram observados 219 óbitos, sendo 93 (46,5%) no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. 126 (63,3%) no grupo placebo + enzalutamida. A mediana de acompanhamento foi de 44,2 meses (Intervalo Interquartil [IQR]: 36,0 a 50,8). O HR estratificado observado na população ITT foi de **0,62 (IC95%: 0,48 a 0,81; $p = 0,0005$)** favorecendo o tratamento com talazoparibe + enzalutamida (Figura 3). 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; portanto, um aumento de 14 meses na SG em favor do grupo intervenção.

Esses resultados de SG cruzaram as fronteiras de eficácia pré-estabelecidas no estudo e a melhora na SG foi estatisticamente significativa. Portanto, a análise final de SG demonstrou uma melhora clinicamente significativa para a coorte de pacientes com mutação nos genes HRR, ou seja, pacientes com CPRCm com a identificação das mutações nos genes HRR têm 38% (variando de 19% a 52%) de redução do risco de óbito quando tratados com a combinação de talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida. Conforme pode ser visto na Figura 3, havia 20% a mais de pacientes vivos após mais de cinco anos de seguimento. Neste ponto no tempo de acompanhamento, tem-se um NNT de 5 para manter um paciente a mais ainda vivo se tratado com talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida em monoterapia.

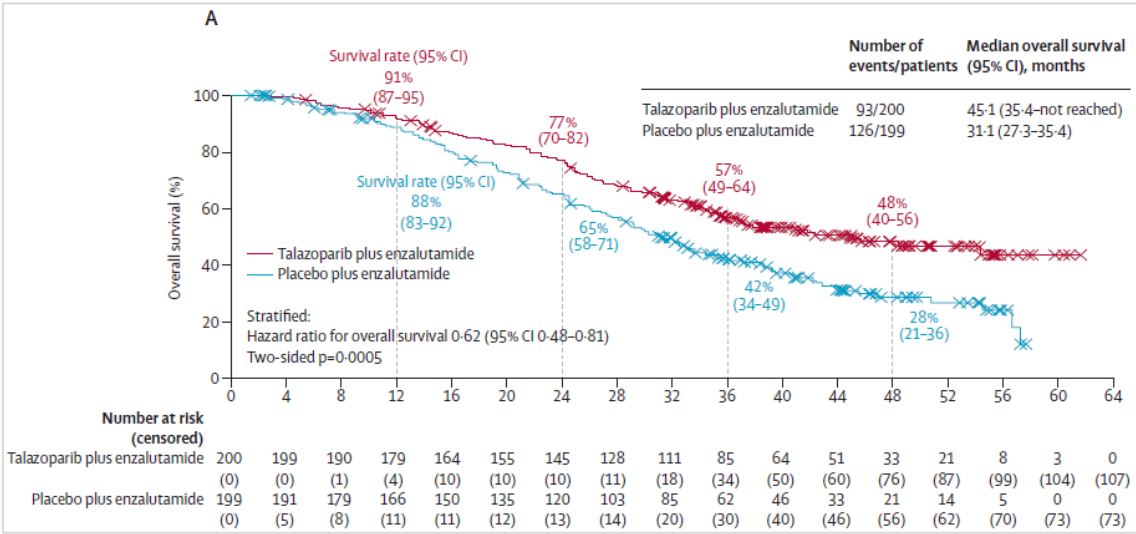


Figura 3. Sobrevida global dos pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida em homens com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, *cutoff* 03 de setembro de 2024 (conforme avaliado por revisão central independente e cega) (48). Dados são apresentados como porcentagem de pacientes (%).

4.4.2 SLPr

Os resultados finais do estudo TALAPRO-2 para o desfecho SLPr foram publicados por Fizazi *et al.*, (2025) (48) ou seja, *cutoff* de 03 de setembro de 2024. Com a inclusão de 399 pacientes (coorte de pacientes com a mutação no gene HRR), o HR estratificado observado para a SLPr foi de **0,47 (IC95%: 0,36 a 0,61; $p < 0,0001$)** favorecendo o grupo talazoparibe + enzalutamida (Figura 4). A mediana da SLPr foi de 30,7 meses (IC 95%: 24,3 a 38,5) para o grupo talazoparibe + enzalutamida vs. 12,3 meses (IC 95%: 11,0 a 16,5) para o grupo placebo + enzalutamida. Portanto, pacientes com CPRCm com a identificação das mutações no gene HRR têm 53% (variando de 39% a 64%) de redução do risco de progressão radiográfica quando tratados com a combinação de talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida. Ou seja, pacientes tratados com talazoparibe + enzalutamida têm 18,4 meses a mais no tempo até a progressão da doença na comparação com aqueles tratados com enzalutamida em monoterapia.

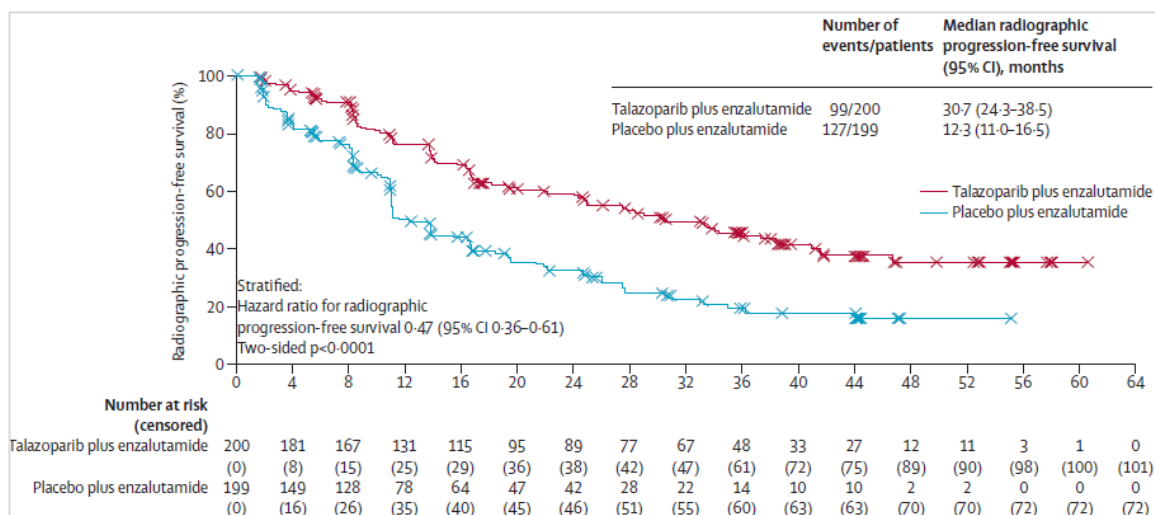


Figura 4. Sobrevida livre de progressão radiográfica dos pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida em homens com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, *cutoff* 03 de setembro de 2024 (conforme avaliado por revisão central independente e cega) (48).

4.4.3 TRO

A TRO confirmada em pacientes com doença mensurável no *baseline* foi de 69% (50/72; IC95%: 58% a 80%) para o grupo talazoparibe + enzalutamida vs. 38% (25/65; IC95%: 27,0% a 51%) para o grupo placebo + enzalutamida, com diferença estatisticamente significativa (**RR: 1,80 (1,28 a 2,55; $p=0,002$)**), considerando-se o *cutoff* de 03 de setembro de 2024 (48). Além disso, a taxa de resposta completa foi de 44% (32/72) no grupo talazoparibe + enzalutamida e de 17% (11/65) no grupo enzalutamida em monoterapia.

4.4.4 Tempo para progressão da doença

A mediana de tempo para a progressão da doença medida pela concentração sérica de PSA foi de 28,4 meses (IC95%: 19,4 a 41,7) no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. 11,1 meses (IC95%: 9,3 a 13,9) para o grupo placebo + enzalutamida, com HR de **0,46 (IC95%: 0,35 a 0,61; $p < 0,0001$)**, considerando-se o *cutoff* de 03 de setembro de 2024 (48). Estes resultados foram consistentes com os resultados do *cutoff* de 03 de outubro de 2022 apresentados na Figura 5.

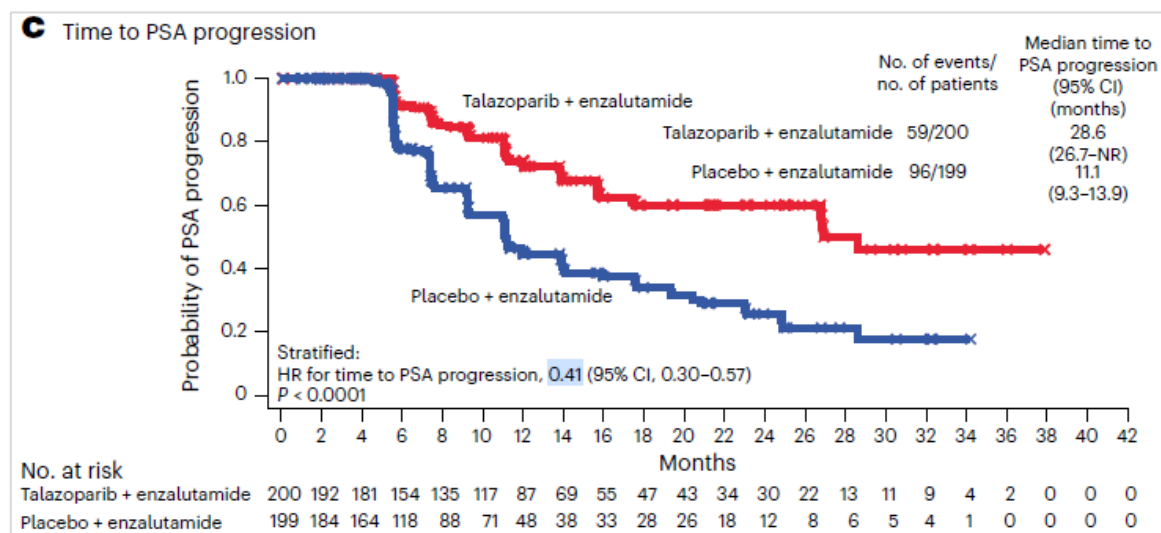


Figura 5. Tempo até a progressão da doença medida pela concentração sérica de PSA entre os pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR; *cutoff* de 03 de outubro de 2022 (46).

4.4.5 Resposta do PSA

O tratamento da coorte de pacientes com CPRCm e identificação da mutação nos genes HRR (n = 399 participantes) com talazoparibe + enzalutamida mostrou que 87% (173/199; IC95%: 81,0% a 91,0%) dos pacientes no grupo talazoparibe + enzalutamida apresentaram uma resposta de 50% ou mais na redução da concentração sérica do PSA vs. 64% (126/198; IC95%: 56,0% a 70,0%) no grupo enzalutamida + placebo (**RR: 1,37; 1,21 a 1,54; p < 0,0001**), considerando-se o *cutoff* de 03 de setembro de 2024 (48).

4.4.6 Duração da resposta

A mediana da duração da resposta observada nos pacientes com CPRCm e identificação da mutação nos genes HRR (n = 399 participantes) foi de 22,1 meses (IC95%: 14,4 a 32,2) no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. 11,4 meses (IC95%: 7,1 a 16,6) no grupo placebo + enzalutamida, considerando-se o *cutoff* de 03 de setembro de 2024 (48).

4.4.7 QV

Do total de pacientes incluídos na coorte 2 do TALAPRO-2 (N = 399), 394 (99%) tiveram uma avaliação dos desfechos reportados pelos pacientes (PROs) no início do estudo, seguida por pelo menos uma avaliação pós-início do estudo (talazoparibe + enzalutamida n = 197; placebo +

enzalutamida n = 197), sendo esses os participantes incluídos nas análise de QV, considerando-se o *cutoff* até 3 de setembro de 2023 (49).

4.4.7.1 EORTC QLQ-C30

A alteração média da deterioração da saúde global ou QV específica para câncer pelo EORTC QLQ-C30 foi de -3,6 (-5,9 a -1,4) com talazoparibe + enzalutamida vs. -4,9 (-7,3 a 2,6) com placebo + enzalutamida (DM: 1,3; -2,0 a 4,5; $p = 0,45$). No entanto, essa diferença nas pontuações não foi clinicamente significativa (as diferenças não atingiram o limite de ≥ 10 pontos definidas *a priori*) (49). A mediana de tempo até deterioração da saúde global ou QV específica para câncer pelo EORTC QLQ-C30 foi 27,1 meses no grupo talazoparibe + enzalutamida e 19,3 meses no grupo placebo + enzalutamida (HR: 0,69, IC95%: 0,49 a 0,97, $p = 0,032$) (Figura 6) (49).

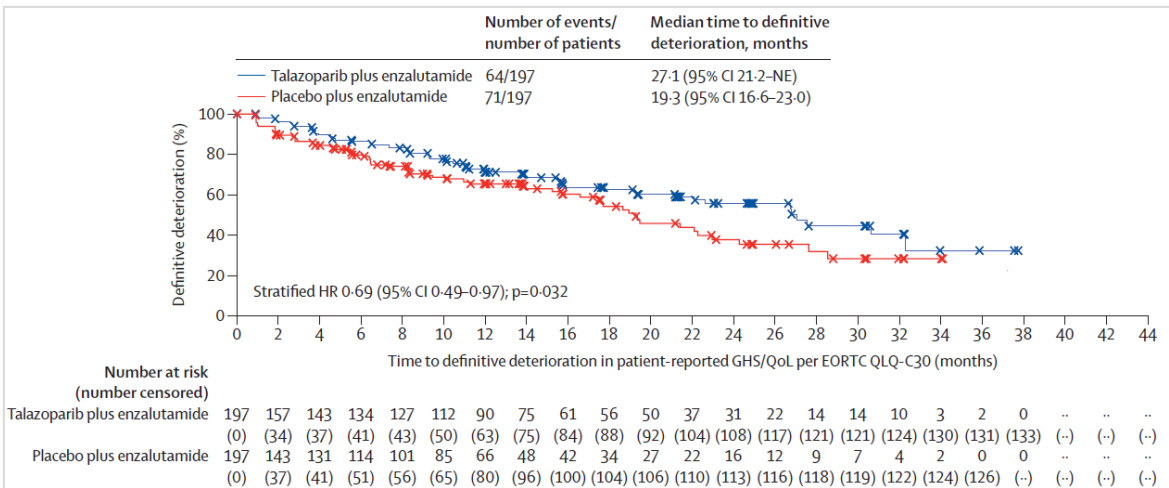


Figura 6. Tempo até a deterioração da saúde global/qualidade de vida específica do câncer dos pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, avaliada pelo instrumento EORTC QLQ-C30; *cutoff* de 03 de setembro de 2023 (49).

4.4.7.2 EORTC QLQ-PR25

A alteração média nos sintomas urinários avaliada pelo instrumento EORTC QLQ-PR25 foi de -2,8 (-4,4 a -1,2) com talazoparibe + enzalutamida vs. 1,5 (-0,2 a 3,2) com placebo + enzalutamida (DM: -4,3; -6,6 a -2,0; $p = 0,0003$). No entanto, essa diferença nas pontuações não foi clinicamente significativa, visto que não atingiram o limite de ≥ 10 pontos definidos *a priori* (49).

O tempo mediano até a deterioração definitiva dos sintomas urinários não foi estimável (IC95%: 32,2—não estimável) no grupo talazoparibe e foi de 30,2 meses (IC95%: 24,6—não

estimável) no grupo placebo. O HR estratificado observado foi de 0,56 (IC95%: 0,34–0,93; $p = 0,02$) (49).

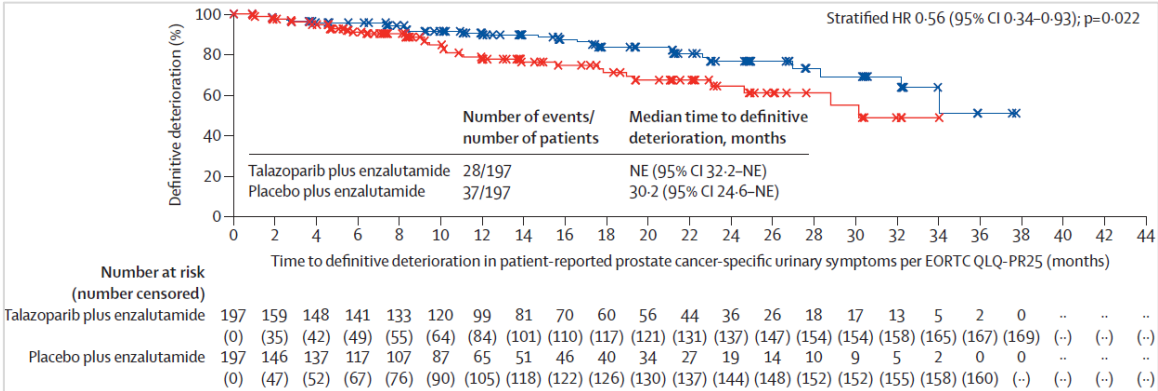


Figura 7. Tempo até a deterioração dos sintomas urinários dos pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, avaliada pelo instrumento EORTC QLQ-C30; *cutoff* de 03 de setembro de 2023 (49).

4.4.7.3 BPI-SF

A alteração média nos sintomas da dor na escala de dor nas últimas 24 horas avaliada pelo instrumento BPI-SF foi de $-0,3$ ($-0,5$ a $-0,1$) com talazoparibe + enzalutamida vs. $0,3$ ($0,1$ a $0,6$) com placebo + enzalutamida (DM: $-0,6$; IC95%: $-0,9$ a $-0,3$; $p = 0,0005$). No entanto, essa diferença nas pontuações não foi clinicamente significativa, visto que não atingiram o limite de ≥ 2 pontos definidos *a priori* (Figura 8).

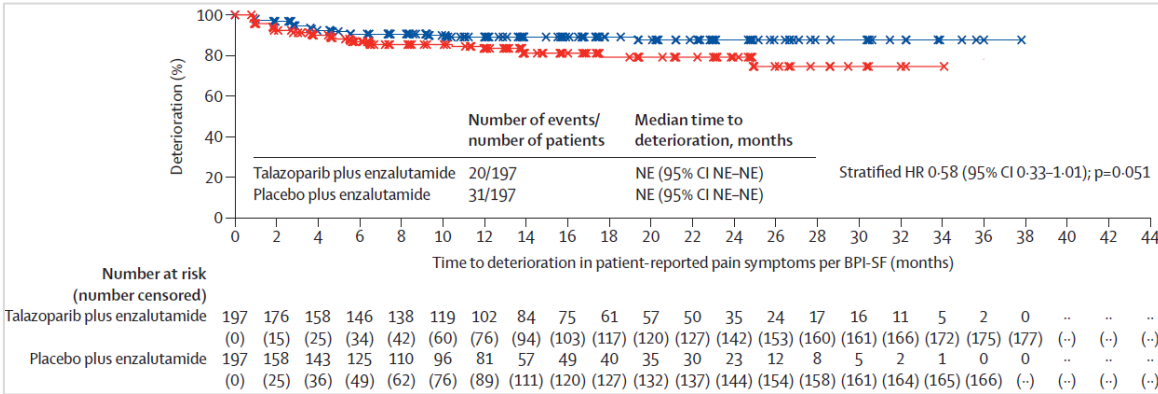


Figura 8. Tempo até a deterioração dos sintomas de dor entre os pacientes nos grupos talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida com CPRCm e com a identificação de mutações nos genes HRR, na escala de dor nas últimas 24 horas avaliada pelo instrumento BPI-SF; *cutoff* de 03 de setembro de 2023 (49).

4.4.7.4 EQ-5D-5L

A mudança média no estado geral de saúde em relação ao *baseline* medida pelo instrumento EQ-ED-5L foi de de -1,6 (-3,6 a -0,5) no grupo talazoparibe + enzalutamida vs. -2,4 (-4,5 a -0,2) no grupo placebo + enzalutamida, embora a DM estimada ao longo do período de tratamento tenha sido de 0,0 (IC95%: 0,0–0,1; $p = 0,0077$).

4.4.8 EAs

A população de segurança da coorte de pacientes com CPRCm e identificação da mutação no gene HRR foi composta por 198 pacientes, com uma mediana de tempo de seguimento de 15,4 meses (IC95%: 15,7 a 18,2). No *baseline*, 55,6% dos pacientes tinham anemia graus 1 ou 2 no início do estudo (anemia grau 1: 51,5%; anemia grau 2: 4,0%) no braço talazoparibe + enzalutamida vs. 57,3% no braço placebo + enzalutamida (anemia grau 1: 55,3%; anemia grau 2: 2,0%). Os resultados para os desfechos relacionados aos EAs foram obtidos da população de segurança com *cutoff* até 3 de outubro de 2022 (46) ou 3 de setembro de 2024 (48), com priorização do maior, e estão mostrados na sequência.

4.4.8.1 EAs gerais ou totais

EAs gerais ou totais, independentemente do grau, ocorreram em 99% (197/198) dos pacientes no grupo talazoparibe + enzalutamida e 97% (194/199) no grupo placebo + enzalutamida (*cutoff* até 3 de setembro de 2024) (RR: 0,97; IC95%: 0,95 a 1,00; $p = 0,2195$) (48). Os EAs, independentemente do grau, mais frequentes em ambos os grupos de tratamento e que, posteriormente, apresentaram-se com maior gravidade (graus 3 e 4) foram anemia [intervenção: 67% (132/198); comparador: 19% (37/199); RR: 3,58; IC95%: 2,63 a 4,87; $p < 0,0001$] e neutropenia [intervenção: 35% (69/198); comparador: 7% (14/199); RR: 4,95; IC95%: 2,88 a 8,49; $p < 0,0001$] (48).

4.4.8.2 EAET

EAETs de qualquer grau foram observados em 92% (182/198) dos participantes no braço talazoparibe + enzalutamida e 75% (150/199) no braço placebo + enzalutamida (*cutoff* até 3 de setembro de 2024) (RR: 1,21; IC95%: 1,11 a 1,33; $p < 0,0001$) (48). No entanto, considerando-se a população de segurança com uma frequência de 99% de EAET, 6,6% foram de grau 1; 24,7% de

grau 2; 59,1% de grau 3; 7,1% de grau 4 e 1,5% de grau 5 (*cutoff* até 3 de outubro de 2022) (47). Ou seja, a maioria dos EAETs foi de grau leve a moderado.

4.4.8.3 EAs de graus 3 e 4

EA de graus 3 e 4 foram observados em 36% (71/198) dos participantes no braço talazoparibe + enzalutamida e 20% (39/199) no braço placebo + enzalutamida (*cutoff* até 3 de setembro de 2024) (RR: 1,82; IC95%: 1,30 a 2,56; $p = 0,0005$) (48). No geral, considerando-se a população de segurança, EAs de graus 3 e 4 por todas as causas ocorreram em 66,2% dos pacientes expostos ao talazoparibe (N = 198). Os EA hematológicos de graus 3 e 4 mais frequentes foram: anemia (40,9%), neutropenia (18,7%) e trombocitopenia (7,1%) (47).

Anemia foi o EAET mais frequente nos pacientes com mutação nos genes HRR. Dos 198 pacientes na população com deficiência nos genes HRR que receberam talazoparibe, 19,2% apresentaram mais de um episódio de anemia graus 3 e 4. Dos pacientes que apresentaram um episódio de anemia graus 3 e 4 (n = 81), 46,9% apresentaram um episódio recorrente. Episódios recorrentes de anemia graus 3 e 4 ocorreram em 18,5% dos pacientes após redução da dose. Além disso, 35,9% necessitaram de transfusões de concentrados de hemácias (47).

4.4.8.4 EAs que resultaram em redução de dose

EAs que provocaram redução de dose do talazoparibe ou placebo foram observados em 55% (109/198) dos participantes no braço talazoparibe + enzalutamida e 5% (10/199) no braço placebo + enzalutamida (RR: 10,95; IC95%: 5,91 a 20,30; $p < 0,0001$) (48).

4.4.8.5 EAs que provocaram interrupção de dose

EAs que provocaram interrupção de dose do talazoparibe ou placebo foram observados em 62% (123/198) dos participantes no braço talazoparibe + enzalutamida e 21% (42/199) no braço placebo + enzalutamida (RR: 2,94; IC95%: 2,20 a 3,93; $p < 0,0001$) (48).

4.4.8.6 EAs que provocaram descontinuação permanente do tratamento

EAs que provocaram descontinuação permanente do talazoparibe ou placebo foram observados em 13% (26/198) dos participantes no braço talazoparibe + enzalutamida e 10% (19/199) no braço placebo + enzalutamida (RR: 1,21; IC95%: 0,68 a 2,16; $p = 0,6123$) (48). Esses perfis de EA referem-se ao *cutoff* até 3 de setembro de 2024.

A anemia também foi a causa mais comum de interrupção do tratamento (41,4%); redução da dose de talazoparibe (42,9%) e descontinuação do tratamento (4,0%) na população com mutação nos genes HRR. Apesar da redução da dose, a intensidade mediana relativa da dose de talazoparibe foi de 81,0% (47).

4.5 Avaliação da qualidade da evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários e secundários do ECR TALAPRO-2 está apresentado no Quadro 6. A avaliação detalhada encontra-se no Anexo 3. Em linhas gerais, a qualidade da evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados, exceto para QV e EA com descontinuação permanente do talazoparibe. Para a QV, foram avaliados os resultados das escalas EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25, BPI-SF e EQ-5D-5L, sendo que todos os resultados apresentaram direção e tamanho de efeito semelhantes, todos penalizados em um nível por imprecisão (Anexo 3). O desfecho EA com descontinuação permanente do talazoparibe também foi penalizado por imprecisão, visto que a diferença entre os grupos ultrapassa a linha do não efeito. Dessa forma, para o constructo, a QV e o EA com descontinuação permanente do tratamento com talazoparibe QV foram avaliadas como qualidade moderada da evidência.

Quadro 6. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, considerando o ensaio clínico randomizado (TALAPRO-2).

Desfechos (Importância)	Talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida
Sobrevida global (CRÍTICO)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Sobrevida livre de progressão radiológica (CRÍTICO)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Tempo para progressão da doença (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Taxa de resposta objetiva (POUCO IMPORTANTE)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Resposta ao PSA (POUCO IMPORTANTE)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Qualidade de vida (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA
EA geral ou total (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA
EA emergente do tratamento de qualquer grau (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
EAs graus 3 e 4	⊕⊕⊕⊕ ALTA

(IMPORTANTE)	
EA com redução de dose do talazoparibe ou placebo (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
EA com interrupção de dose do talazoparibe ou placebo (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
EA com descontinuação permanente do talazoparibe ou placebo (IMPORTANTE)	⊕⊕⊕○ MODERADA

4.6 Síntese dos resultados

O Quadro 7 apresenta, de forma resumida, os resultados de eficácia e segurança do talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida no tratamento dos pacientes com CPRCm com a identificação das mutações nos genes HRR, reportados de forma descritiva na subseção 4.3. O estudo incluído com as respectivas publicações para o maior seguimento dos pacientes foi avaliado no contexto da população-alvo do presente PTC, ou seja, pacientes adultos com CPRCm com mutações nos genes HRR identificados.

Quadro 7. Resultados dos desfechos avaliados no estudo TALAPRO-2 para a comparação entre talazoparibe + enzalutamida vs. placebo + enzalutamida.

Fonte	Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Resultado por braço (IC95%)	Tamanho do efeito vs. placebo + enzalutamida (IC95%)	Qualidade da evidência	Direção do efeito
TALAPRO-2 (46-49)	Talazoparibe + enzalutamida	SG (mediana, meses)	45,1 (35,4 a NA)	HR: 0,62 (0,48 a 0,81)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece talazoparibe
	Placebo + enzalutamida		31,1 (27,3 a 35,4)			
	Talazoparibe + enzalutamida	SLPr (mediana, meses)	30,7 (24,3 a 38,5)	HR: 0,47 (0,36 a 0,61)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece talazoparibe
	Placebo + enzalutamida		12,3 (11,0 a 16,5)			
	Talazoparibe + enzalutamida	TRO (%)	69,0 (58,0 a 80,0)	RR: 1,80 (1,28 a 2,55)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece talazoparibe
	Placebo + enzalutamida		38,0 (27,0 a 51,0)			
	Talazoparibe + enzalutamida	Tempo para progressão da doença (mediana, meses)	28,4 (19,4 a 41,7)	HR: 0,41 (0,30 a 0,57)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece talazoparibe
	Placebo + enzalutamida		11,1 (9,3 a 13,9)			
	Talazoparibe + enzalutamida	Resposta PSA ≥50% (%)	87,0 (81,0 a 91,0)	RR: 1,37 (1,21 a 1,54)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece talazoparibe
	Placebo + enzalutamida		64,0 (56,0 a 70,0)			
	Talazoparibe + enzalutamida	Duração da resposta (mediana, meses)	22,1 (14,4 a 32,2)	NR	⊕⊕⊕○ MODERADA	NR
	Placebo + enzalutamida		11,4 (7,1 a 16,6)			
	Talazoparibe + enzalutamida	Desfechos reportados pelos pacientes (EORTC QLQ-C30) (DM)	-3,6 (-5,9 a -1,4)	DM: 1,3 (-2,0 a 4,5)	⊕⊕⊕○ MODERADA	NS
	Placebo + enzalutamida		-4,9 (-7,3 a -2,6)			
	Talazoparibe + enzalutamida	Desfechos reportados pelos pacientes (EORTC QLQ-PR25) (DM)	-2,8 (-4,4 a -1,2)	DM: -4,3 (-6,6 a -2,0)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Favorece talazoparibe
	Placebo + enzalutamida		1,5 (-0,2 a 3,2)			

Talazoparibe + enzalutamida	Desfechos reportados pelos pacientes (BPI-SF)	– 0,3 (–0,5 a –0,1)	DM: –0,6 (–0,9 a –0,3)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Favorece talazoparibe
Placebo + enzalutamida	(DM)	0,3 (0,1 a 0,6)			
Talazoparibe + enzalutamida	Desfechos reportados pelos pacientes (EQ-5D-5L)	–1,6 (–3,6 a –0,5)	DM: 0,0 (0,0–0,1)	⊕⊕⊕○ MODERADA	NS
Placebo + enzalutamida	(DM)	–2,4 (–4,5 a –0,2)			
Talazoparibe + enzalutamida	EA geral ou total (N, %)	197 (99,0)	RR: 0,97 (0,95 a 1,00)	⊕⊕⊕○ MODERADA	NS
Placebo + enzalutamida		194 (97,0)			
Talazoparibe + enzalutamida	EAETs de qualquer grau (N, %)	182 (92,0)	RR: 1,21 (1,11 a 1,33)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece placebo
Placebo + enzalutamida		150 (75,0)			
Talazoparibe + enzalutamida	EAs graus 3 e 4 (N, %)	71 (36,0)	RR: 1,82 (1,30 a 2,56)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece placebo
Placebo + enzalutamida		39 (20,0)			
Talazoparibe + enzalutamida	EA com redução de dose do talazoparibe ou placebo (N, %)	109 (55,0)	RR: 10,95 (5,91 a 20,30)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece placebo
Placebo + enzalutamida		10 (5,0)			
Talazoparibe + enzalutamida	EA com interrupção de dose do talazoparibe ou placebo (N, %)	123 (62,0)	RR: 2,94 (2,20 a 3,93)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Favorece placebo
Placebo + enzalutamida		42 (21,0)			
Talazoparibe + enzalutamida	EA com descontinuação permanente do talazoparibe ou placebo (N, %)	26 (13,0)	RR: 1,21 (0,68 a 2,16)	⊕⊕⊕○ MODERADA	NS
Placebo + enzalutamida		19 (10,0)			

Legenda: IC95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não relatado; NS: não significativo; RR: risco relativo; HR: hazard ratio; DM: diferença média; SG: sobrevida global; SLPr: sobrevida livre de progressão radiográfica; TRO: Taxa de resposta objetiva; EA: evento adverso; EAET: evento adverso emergente do tratamento; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Module 25*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory–Short Form*.

4.7 Discussão

Os critérios de elegibilidade adotados neste PTC com síntese qualitativa foram bastante sensíveis; portanto, considerando-se a pergunta PICOS definida previamente no método, a evidência principal da RS é composta por um ECR (denominado TALAPRO-2) (46) descrito em quatro publicações diferentes (46-49). Esse ECR comparou 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. No total, foram randomizados 399 homens adultos com CPRCm e com mutações nos genes HRR para receberem talazoparibe + enzalutamida (n = 200, idade média de 70 anos) ou placebo + enzalutamida (n = 199; idade média de 71 anos). 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.

Em termos de eficácia, a associação de talazoparibe + enzalutamida proporcionou diferença estatisticamente significativa em todos os desfechos avaliados, com destaque para SG e SLPr, isto é, para os desfechos clínicos mais relevantes na área da oncologia. Assim, pacientes tratados com talazoparibe + enzalutamida apresentaram probabilidade significativamente menor de apresentar um evento de progressão da doença (HR: 0,47; IC95%: 0,36 a 0,61 para SLPr) ou óbito (HR: 0,62; IC95%: 0,48 a 0,81 para SG) na comparação com aqueles tratados com enzalutamida em monoterapia (48). Conforme relatado no método, para mensurar a significância clínica, foram usados os *cutoffs* clínicos da escala de avaliação da magnitude do benefício clínico de desfechos relevantes para oncologia da ESMO (38) para os desfechos de SG e SLPr. Nesse sentido, considerando-se apenas o critério de análise do benefício relativo do talazoparibe + enzalutamida para SLPr e SG, esses desfechos primários atingiram o limiar de benefício clínico quando comparado à enzalutamida em monoterapia. Esses resultados indicam que, na prática clínica, pacientes com CPRCm e com mutações nos genes HRR poderão ter uma redução de 38% (19% a 52%) no risco de óbito pelo câncer com ganho de 14 meses de SG e de 53% (39% a 64%) no risco de progressão radiográfica da doença, com aumento em 18,4 meses no tempo até a progressão da doença. Da mesma forma, foram verificados resultados estatisticamente significantes favoráveis à combinação talazoparibe + enzalutamida para os desfechos TRO (RR: 1,80; IC95%: 1,28 a 2,55); tempo até a progressão da doença (HR: 0,41; IC95%: 0,30 a 0,57); resposta ao PsA (RR: 1,37; IC95%: 1,21 a 1,54) e duração da resposta clínica (mediana de 22,1 meses vs. 11,4 meses) (48). Em outras palavras, para todos esses desfechos priorizados previamente nos critérios de inclusão do método, os pacientes tratados com talazoparibe + enzalutamida obtiveram resultados estatisticamente significantes, com grande destaque para os ganhos expressivos em termos de SG e SLPr.

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

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

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

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

Em síntese, os achados encontrados e discutidos neste PTC corroboram com a necessidade de criação de uma DUT específica para tratamento dos pacientes com CPRCm e com mutações identificadas nos genes HRR. Ou seja, a DUT atual prevê o tratamento com abiraterona, enzalutamida ou docetaxel em monoterapia para os pacientes com CPRCm, independentemente, da presença ou não de mutações nos genes HRR. A identificação dessas mutações, como preconizado pelo NCCN, melhor direciona os pacientes para o tratamento com uma terapia de precisão como o talazoparibe, que quando associado à enzalutamida, confere ganhos clinicamente significantes aos pacientes, em termos de SLPr, SG e QV.

5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

Foram realizadas buscas por avaliações de tecnologia nas seguintes organizações internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Inglaterra), *Canadian Drug Agency* (CAD-AMC - Canadá), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Austrália), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG – Alemanha) e *Haute Autorité de Santé* (HAS - França). O *status* da avaliação do talazoparibe em associação à enzalutamida para o tratamento do CPRCm com mutação no gene HRR está mostrado no Quadro 8. Ressalta-se que as avaliações das agências quando realizadas, não consideraram os dados do *cutoff* de 03 de setembro de 2024, publicado por Fizazi *et al.*, (2025) (48).

Quadro 8. Status da avaliação do talazoparibe para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração com a mutação no gene HRR nas principais agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Agência de ATS	Status da Avaliação	Fonte
National Institute for Health and Care Excellence	Avaliação em andamento, decisão formal prevista para dezembro de 2025	(52)
Canadian Drug Agency	Não avaliado	(53)
Institute for Quality and Efficiency in Health Care	A avaliação conclui que há uma indicação de benefício menor do talazoparibe + enzalutamida em comparação à enzalutamida isolada para pacientes não selecionados para mutação no gene HRR com CPRCm virgem de tratamento em que a quimioterapia não é clinicamente indicada. Para pacientes com mutação em genes HRR, não há indicação de benefício adicional da combinação talazoparibe + enzalutamida em comparação com enzalutamida isolada; assim, um benefício adicional para este grupo de pacientes não foi especificado. A evidências do TALAPRO-2 foram consideradas de baixa aplicabilidade para o contexto alemão, devido à disponibilidade restrita do comparador enzalutamida para a população elegível, <u>e os dados do cutoff mais recente não estavam disponíveis no momento da avaliação</u>	(54)
Haute Autorité de Santé	Recomendado para pacientes com CPRCm sem indicação clínica de quimioterapia	(55)
Scottish Medicines Consortium	Recomendado para pacientes com CPRCm sem indicação clínica de quimioterapia, independente da presença de mutação no gene HRR.	(56)
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	Não avaliado	(57)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incorporação do talazoparibe no rol de procedimentos e eventos da ANS representa um grande avanço no tratamento do CPRCm. Atualmente, os pacientes com mutação nos genes de reparo do DNA - em particular, os genes da via HRR - apresentam resposta limitada aos tratamentos com abiraterona, enzalutamida ou docetaxel. Esse tipo de abordagem, além dos efeitos adversos significativos, nem sempre proporciona ganhos substanciais de SG, SLPr ou QV, especialmente, para indivíduos com contraindicação clínica ao uso de quimioterápicos tradicionais ou terapias hormonais.

Nesse contexto, o talazoparibe surge como uma alternativa inovadora, oferecendo um mecanismo de ação direcionado que potencializa o efeito terapêutico justamente em pacientes com mutações nos genes de reparo do DNA. Os achados do TALAPRO-2 (NCT03395197) demonstram que o medicamento, não apenas aumenta os ganhos em termos de SG e SLPr, como também contribui para a melhoria da QV, reduzindo o impacto dos efeitos adversos típicos da quimioterapia. A incorporação dessa terapia pelas operadoras de saúde no sistema de saúde suplementar pode transformar o cenário de tratamento, proporcionando à população, acesso ao que há de mais moderno e eficaz no manejo do CPRCm.

Adicionalmente, cabe ressaltar que o talazoparibe já foi incorporado por outras agências de ATS, como a HAS, na França, e o SMC, no Reino Unido, que aprovam sua indicação para pacientes com CPRCm sem necessidade clínica de quimioterapia, independentemente da presença de mutações nos genes HRR. A adoção internacional desse medicamento valida sua eficácia e segurança, reforçando a urgência de sua incorporação no contexto nacional como medida para garantir equidade, qualidade e inovação no acesso ao tratamento oncológico no âmbito da saúde suplementar.

7 REFERÊNCIAS

1. Murray TBJ. The Pathogenesis of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. Prostate Cancer. Brisbane (AU): Exon Publications
Copyright: The Authors.; 2021.
2. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009;73(5 Suppl):S4-10.
3. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(3).
4. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer de próstata relacionado ao trabalho. 2021 [Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//inca-info-prostata.pdf>.
5. 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.
6. Network NCC, editor NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer, V1. 20252025: National Comprehensive Cancer Network, Inc.: Plymouth Meeting, PA, USA.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Instituto Nacional do Câncer (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. 2022 [Available from: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>.
13. 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>.
14. 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>.

15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
16. Smith-Palmer J, Takizawa C, Valentine W. Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. *BMC Urol.* 2019;19(1):19.
17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
18. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Atlas On-line de Mortalidade. 2024 [Available from: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>].
19. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature.* 2012;481(7381):287-94.
20. 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.
21. Nelson PS. Beyond the Androgen Receptor: Targeting Actionable Drivers of Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2017;1:1-3.
22. Barry MJ, Nelson JB. Patients Present with More Advanced Prostate Cancer since the USPSTF Screening Recommendations. *J Urol.* 2015;194(6):1534-6.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 498, de 11 de maio de 2016. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. . 2016.
24. Agência Nacional de Saúde (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].
25. 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>].
26. 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.
27. 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.
28. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Talzenna (tosilato de talazoparibe): bula na indicação do tratamento do câncer de mama. 2022 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TALZENNA>].
29. 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].

30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Lynparza (olaparibe): bula. 2025 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Lynparza>].
31. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 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>].
32. Oh M, Alkhushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate*. 2019;79(8):880-95.
33. Brasil Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científico. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.
34. Brasil Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados 2012 [
35. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):Ed000142.
36. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n160.
37. Brasil Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas de Revisão Sistemática com Meta-análise em Rede 2023 [Available from: Diretrizes Metodológicas de Revisão Sistemática com Meta-análise em Rede].
38. Dafni U, Karlis D, Pedeli X, Bogaerts J, Pentheroudakis G, Tabernero J, et al. Detailed statistical assessment of the characteristics of the ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) threshold rules. *ESMO open*. 2017;2(4):e000216.
39. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
40. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(11):3461-7.
41. Shah S. Common terminology criteria for adverse events. National Cancer Institute: USA. 2022;784:785.
42. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016;5:1-10.
43. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
44. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
45. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaor I, Borgmann H, Surcel C, et al. Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology Focus*. 2021;7(4):742-51.
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Talazoparib with enzalutamide for untreated hormone-relapsed metastatic prostate cancer [ID4004]. Expected publication date: 15 October 2025.
53. Canadian Drug Agency (CAD-AMC) [Available from: <https://www.cda-amc.ca/real-world-evidence-decision-making>].
54. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Talazoparib (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2024 [
55. Haute Autorité de Santé (HAS). TALZENNA (talazoparib) - Prostate cancer Opinions on drugs - Posted on Apr 29 2024 2025 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3512093/en/talzenna-talazoparib-cancer-de-la-prostate].
56. Scottish Medicines Consortium (SMC). talazoparib (Talzenna®) is accepted for use within NHSScotland 2025 [Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/talazoparib-talzenna-abb-smc2753/>].
57. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC [Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>].

ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Quadro 9. Estudos excluídos e motivos da exclusão.

Autor e ano	Estudo	Título do artigo	Motivo de exclusão
Castellano et al., 2017 (1)	ABIDO-SOGUG	Castellano D, Mendez-Vidal MJ, Puente J, Saez MI, Pous AF, Duran I, et al. Predictors of radiologic progression free survival (rPFS) during abiraterone acetate (AA) treatment in a randomized phase II study of AA maintenance in combination with docetaxel (D) after disease progression to AA in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): ABIDO-SOGUG trial. Journal of clinical oncology. 2017;35(15).	Resumo de congresso
Climent et al., 2022 (2)	ABIDO-SOGUG	Climent MA, Font A, Durán I, Puente J, José Méndez-Vidal M, Sáez MI, et al. A phase II randomised trial of abiraterone acetate plus prednisone in combination with docetaxel or docetaxel plus prednisone after disease progression to abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: the ABIDO-SOGUG trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2022;175:110-9.	Intervenção errada
Duran et al., 2015 (3)	ABIDO-SOGUG	Duran I, Grande E, Castellano DE, Font A, Saez MI, Puente J, et al. Randomized phase II study of abiraterone acetate (AA) maintenance in combination with docetaxel after disease progression to AA in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): preliminary safety results of first line AA treatment-ABIDO-SOGUG Trial. Journal of clinical oncology. 2015;33(15).	Resumo de congresso
Rathkopf et al., 2021 (4)	ACIS	Rathkopf DE, Efsthathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke FA, Goodman OB, et al. Final results from ACIS, a randomized, placebo (PBO)- controlled double-blind phase 3 study of apalutamide (APA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP in patients (pts) with chemo-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of clinical oncology. 2021;39(6).	Resumo de congresso
Saad et al., 2021 (a) (5)	ACIS	Saad F, Efsthathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke F, Goodman O, et al. Analysis of two poor prognosis subgroups in ACIS evaluating apalutamide + abiraterone acetate plus prednisone (APA + AAP) versus placebo (PBO) + AAP in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of clinical oncology. 2021;39(15).	Resumo de congresso
Saad et al., 2021 (b) (6)	ACIS	Saad F, Efsthathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke F, Goodman OB, et al. Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. The lancet Oncology. 2021;22(11):1541-59.	Intervenção errada
Fizazi et al., 2014 (7)	AFFIRM	Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. Lancet Oncol. 2014;15(10):1147-56.	População errada (2ª linha de tratamento)
Loriot et al., 2017 (8)	AFFIRM	Loriot Y, Fizazi K, de Bono JS, Forer D, Hirmand M, Scher HI. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. Cancer. 2017;123(2):253-62.	População errada (2ª linha de tratamento)

Loriot et al., 2013 (9)	AFFIRM	Loriot Y, Saad F, De Bono JS, Shore ND, Fizazi K, Hirmand M, et al. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen (PSA): results from the Phase III AFFIRM trial. European urology, supplements. 2013;12(6):173.	Resumo de congresso
Miller et al., 2013 (10)	AFFIRM	Miller K, Scher H, Fizazi K, Basch E, Sternberg C, Hirmand M, et al. Enzalutamide improves health-related quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based therapy: results from the affirm study. Urology. 2013;82(3):S52.	Resumo de congresso
Miller et al., 2014 (11)	AFFIRM	Miller K, Scher H, Fizazi K, Basch EM, Sternberg CN, Hirmand M, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: results from the AFFIRM study. Journal of clinical oncology. 2014;31(6).	Resumo de congresso
Mulders et al., 2012 (12)	AFFIRM	Mulders P, Fizazi K, Saad F, Sternberg CN, Taplin M, Miller K, et al. Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, improves overall survival, time to first skeletal related event and pain. European urology, supplements. 2012;11(5):188-9.	Resumo de congresso
Scher et al., 2012 (13)	AFFIRM	Scher H, 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.	População errada (2ª linha de tratamento)
Sternbeeg et al., 2014 (14)	AFFIRM	Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial. Annals of Oncology. 2014;25(2):429-34.	População errada (2ª linha de tratamento)
Morris et al., 2019 (15)	Alliance A031201	Morris MJ, Heller G, Bryce AH, Armstrong AJ, Beltran H, Hahn OM, et al. Alliance A031201: a phase III trial of enzalutamide (ENZ) versus enzalutamide, abiraterone, and prednisone (ENZ/AAP) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of clinical oncology. 2019;37.	Resumo de congresso
Morris et al., 2023 (16)	Alliance A031201	Morris MJ, Heller G, Hillman DW, Bobek O, Ryan C, Antonarakis ES, et al. Randomized Phase III Study of Enzalutamide Compared With Enzalutamide Plus Abiraterone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Alliance A031201 Trial). J Clin Oncol. 2023;41(18):3352-62.	Intervenção errada
DeWit et al., 2019 (a) (17)	CARD	De Wit R, Kramer G, Eymard JC, De Bono JS, Sternberg CN, Fizazi K, et al. CARD: randomized, open-label study of cabazitaxel (CBZ) vs abiraterone (ABI) or enzalutamide (ENZ) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Annals of oncology. 2019;30:v882-v3.	Resumo de congresso
DeWit et al., 2019 (b) (18)	CARD	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. New England journal of medicine. 2019;381(26):2506-18.	População errada (2ª linha de tratamento)
Mishra et al., 2020 (19)	CARD	Mishra A. Benefit of cabazitaxel in previously treated metastatic castration-resistant prostate cancer; CARD trial. Indian journal of urology. 2020;36(4):329-30.	População errada (2ª linha de tratamento)
Tombal et al., 2020 (20)	CARD	Tombal BF, Castellano D, Kramer G, Eymard JC, De Bono JS, Sternberg CN, et al. CARD: overall survival (OS) analysis of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) receiving cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide. Journal of clinical oncology. 2020;38(15).	Resumo de congresso
Wulfng et al., 2020 (21)	CARD	Wulfng C, Castellano D, Kramer G, Eymard JC, De Bono J, Sternberg CN, et al. CARD: cabazitaxel (CBZ) vs Abiraterone (ABI) or Enzalutamide (ENZ) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients previously treated with docetaxel (DOC) and the alternative androgen receptor targeted agent (ART): results of the CARD randomized study. Oncology research and treatment. 2020;43:224-5.	Resumo de congresso

Caffo et al., 2019 (22)	CHEIRON	Caffo O, Palesandro E, Nole F, Gasparro D, Mucciarini C, Aieta M, et al. Updated survival analyses of a multicentric phase II randomized trial of docetaxel (D) plus enzalutamide (E) versus docetaxel (D) as first-line chemotherapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) (CHEIRON study). <i>Annals of oncology</i> . 2019;30:v333.	Resumo de congresso
Caffo et al., 2021 (23)	CHEIRON	Caffo O, Ortega C, Nolè F, Gasparro D, Mucciarini C, Aieta M, et al. Docetaxel and prednisone with or without enzalutamide as first-line treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: CHEIRON, a randomised phase II trial. <i>European Journal of Cancer</i> . 2021;155:56-63.	Intervenção errada
Caffo et al., 2019 (24)	CHEIRON	Caffo O, Palesandro E, Nole F, Gasparro D, Mucciarini C, Aieta M, et al. A multicentric phase II randomized trial of docetaxel (D) plus enzalutamide (E) versus docetaxel (D) as first-line chemotherapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): CHEIRON study. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019;37.	Resumo de congresso
Basch et al., 2013 (25)	COU-AA-302	Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2013;14(12):1193-9.	Desfecho errado
Basch et al., 2012 (26)	COU-AA-302	Basch EM, De Bono JS, Scher HI, Molina A, Sternberg CN, Fizazi K, et al. Pain control and delay in time to skeletal-related events (SREs) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with abiraterone acetate (AA): long-term follow-up. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2012;30(5).	Resumo de congresso
De Bono et al., 2010 (27)	COU-AA-302	De Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, et al. Abiraterone acetate (AA) plus low dose prednisone (P) improves overall survival (OS) in patients (PTS) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mcrpc) who have progressed after docetaxel-based chemotherapy (chemo): Results of cou-aa-301 a randomized double-blind placebo-controlled pha. <i>Annals of Oncology</i> . 2010;21:viii3.	Resumo de congresso
De Souza et al., 2013 (28)	COU-AA-302	De Souza P, Rathkopf D, Smith M, Mulders P, Mainwaring P, North S, et al. Long-term safety and efficacy analysis of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in study COU-AA-302 for metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>BJU international</i> . 2013;112:13.	Resumo de congresso
De Souza et al., 2012 (29)	COU-AA-302	De Souza P, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis C, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC): results of interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase 3 study. <i>Asia-Pacific journal of clinical oncology</i> . 2012;8:163.	Resumo de congresso
Fizazi et al., 2011 (30)	COU-AA-302	Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Jones RJ, Staffurth JN, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. <i>European journal of cancer</i> . 2011;47:S483-S4.	Resumo de congresso
Fizazi et al., 2012 (31)	COU-AA-302	Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. <i>The lancet Oncology</i> . 2012;13(10):983-92.	População errada (2ª linha de tratamento)
Logothetis et al., 2011 (32)	COU-AA-302	Logothetis C, De Bono JS, Molina A, Basch EM, Fizazi K, North SA, et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant	Resumo de congresso

		prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): results from the COU-AA-301 phase III study. Journal of clinical oncology. 2011;29(15).	
Logothetis et al., 2012 (33)	COU-AA-302	Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13(12):1210-7.	População errada (2ª linha de tratamento)
Mulders et al., 2012 (34)	COU-AA-302	Mulders PFA, Molina A, Marberger M, Saad F, Li JH, Kheoh T, et al. Improved survival in elderly (≥75 yr) metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients upon treatment with abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) progressing after docetaxel-based chemotherapy: results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II. European urology, supplements. 2012;11(1):e127-ea.	Resumo de congresso
Mulders et al., 2014 (35)	COU-AA-302	Mulders PF, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. Eur Urol. 2014;65(5):875-83.	Desfecho errado
Ohlmann et al., 2011 (36)	COU-AA-302	Ohlmann CH, Stockle M, Pfister D, De Bono JS, Molina A, Frohn C, et al. Improved Overall Survival (OS) in patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy: results from the phase III study COU-AA-301 with abiraterone acetate. Onkologie. 2011;34:9-10.	Resumo de congresso
Rathkopf et al., 2013 (37)	COU-AA-302	Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, Logothetis C, Shore N, De Souza PL, et al. Long-term safety and efficacy analysis of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy (COU-AA-302). Journal of clinical oncology. 2013;31(15).	Resumo de congresso
Rathkopf et al., 2014 (38)	COU-AA-302	Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol. 2014;66(5):815-25.	Intervenção errada
Ryan et al., 2012(39)	COU-AA-302	Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis C, De Souza PL, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of clinical oncology. 2012;30(18).	Resumo de congresso
Ryan et al., 2014 (a) (40)	COU-AA-302	Ryan CJ, Peng W, Kheoh T, Welkowsky E, Haqq CM, Chandler DW, et al. Androgen dynamics and serum PSA in patients treated with abiraterone acetate. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014;17(2):192-8.	Intervenção errada
Ryan et al., 2014 (b) (41)	COU-AA-302	Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Miller K, Mulders P, Sternberg CN, et al. Final Overall Survival (Os) Analysis of Cou-Aa-302, a Randomized Phase 3 Study of Abiraterone Acetate (Aa) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Patients (Pts) Without Prior Chemotherapy. Annals of oncology. 2014;25:iv255.	Resumo de congresso
Shore et al., 2013 (42)	COU-AA-302	Shore N, Basch E, Ryan CJ, Mulders P, Kheoh T, Fizazi K, et al. The impact of abiraterone acetate therapy on patient-reported pain and functional status in chemotherapy-naïve patients with progressive, metastatic castration-resistant prostate cancer-results from an updated analysis. Journal of urology. 2013;189(4):e323.	Resumo de congresso

Shore et al., 2014 (43)	COU-AA-302	Shore N, Rathkopf D, Smith MR, De Bono JS, Logothetis C, De Souza P, et al. Efficacy and long-term safety analysis of study COU-AA-302: abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Journal of urology</i> . 2014;191(4):e764.	Resumo de congresso
Sternbeeg et al., 2011 (44)	COU-AA-302	Sternberg CN, Scher HI, Molina A, North S, Mainwaring P, Hao Y, et al. Fatigue improvement/reduction with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel - Results from the COU-AA-301 phase 3 study. <i>European journal of cancer</i> . 2011;47:S488-S9.	Resumo de congresso
Sternbeeg et al., 2014 (45)	COU-AA-302	Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G, Géczi L, Hotte SJ, Mainwaring PN, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2014;15(11):1263-8.	Desfecho errado
Sternbeeg et al., 2013 (46)	COU-AA-302	Sternberg CN, Molina A, North S, Mainwaring P, Fizazi K, Hao Y, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. <i>Annals of Oncology</i> . 2013;24(4):1017-25.	Desfecho errado
van Poppel et al., 2013 (47)	COU-AA-302	Van Poppel H, Rathkopf D, Smith MR, De Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, et al. Updated interim analysis (IA): results of randomized phase 3 study COUAA-302 of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy. <i>European urology, supplements</i> . 2013;12(1):e97-e8.	Resumo de congresso
Cella et al., 2018 (48)	COU-AA-302	Cella D, Traina S, Li T, Johnson K, Ho KF, Molina A, et al. Relationship between patient-reported outcomes and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-301 and COU-AA-302. <i>Ann Oncol</i> . 2018;29(2):392-7.	Desfecho errado
De Souza et al., 2015 (49)	COU-AA-302	De Souza P, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Final analysis of the randomised, phase 3, COU-AA-302 study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>BJU international</i> . 2015;115:21-2.	Resumo de congresso
Miller et al., 2018 (50)	COU-AA-302	Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. <i>Eur Urol</i> . 2018;74(1):17-23.	Intervenção errada
Morris et al., 2015 (51)	COU-AA-302	Morris MJ, Molina A, Small EJ, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015;33(12):1356-63.	Intervenção errada
Mulders et al., 2015 (52)	COU-AA-302	Mulders PFA, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Sternberg CN, Miller K, et al. Abiraterone acetate improves overall survival in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): impact of crossover and baseline prognostic factors in the COU-AA-302 final analysis. <i>European urology, supplements</i> . 2015;14(2):e556-ea.	Resumo de congresso
Ryan et al., 2013 (53)	COU-AA-302	Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. <i>N Engl J Med</i> . 2013;368(2):138-48.	Intervenção errada

Ryan et al., 2015 (54)	COU-AA-302	Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Sternberg CN, Logothetis C, et al. Impact of crossover and baseline prognostic factors on overall survival (OS) with abiraterone acetate (AA) in the COU-AA-302 final analysis. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015;33(7).	Resumo de congresso
Ryan et al., 2015 (55)	COU-AA-302	Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> . 2015;16(2):152-60.	Intervenção errada
Saad et al., 2015 (56)	COU-AA-302	Saad F, Shore N, Van Poppel H, Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, et al. Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302. <i>European urology</i> . 2015;68(4):570-7.	Intervenção errada
Smith et al., 2017 (57)	COU-AA-302	Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Mulders PFA, de Bono JS, Small EJ, et al. Clinical Outcomes from Androgen Signaling-directed Therapy after Treatment with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. <i>Eur Urol</i> . 2017;72(1):10-3.	Intervenção errada
Teply et al., 2018 (58)	COU-AA-302	Teply BA, Qiu F, Antonarakis ES, Carducci MA, Denmeade SR. Visceral metastases on abiraterone vs. placebo: a post-hoc analysis of mode of radiographic progression in COU-AA-302. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2018;36(6).	Resumo de congresso
Teply et al., 2019 (59)	COU-AA-302	Teply BA, Qiu F, Antonarakis ES, Carducci MA, Denmeade SR. Risk of development of visceral metastases subsequent to abiraterone vs placebo: An analysis of mode of radiographic progression in COU-AA-302. <i>Prostate</i> . 2019;79(8):929-33.	Intervenção errada
NCT01308567 (60)	FIRSTANA	Randomized, Open Label, Multi-Center Study Comparing Cabazitaxel at 25 mg/m ² and at 20 mg/m ² in Combination With Prednisone Every 3 Weeks to Docetaxel in Combination With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Not Pretreated With Chemotherapy [Internet]. 2011. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01308567 .	Intervenção errada
Oudard et al., 2016 (61)	FIRSTANA	Oudard S, Sartor O, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. FIRSTANA: health-related quality of life (HRQL) and post-hoc analyses for the phase III study assessing cabazitaxel (C) vs docetaxel (D) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Annals of oncology</i> . 2016;27.	Resumo de congresso
Oudard et al., 2017 (62)	FIRSTANA	Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III trial - FIRSTANA. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(28):3189-97.	Intervenção errada
Sartor et al., 2016 (63)	FIRSTANA	Sartor AO, Oudard S, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a three-arm phase III study (FIRSTANA). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2016;34.	Resumo de congresso
Ternov et al., 2022 (64)	HEAT	Ternov KK, Sønksen J, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, Bisbjerg R, et al. Fatigue, health-related quality-of-life and metabolic changes in men treated with enzalutamide or abiraterone acetate plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised clinical trial (HEAT). <i>European Journal of Cancer</i> . 2022;171:75-84.	Intervenção errada

Ye et al., 2015 (65)	NCT01695135	Ye D, Zou Q, Sun Z, Sun Y, Li C, Du C, et al. Abiraterone acetate after docetaxel-based chemotherapy failure in Asian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU international. 2015;116:9.	Resumo de congresso
Clarke et al., 2018 (66)	NCT01972217	Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a randomized phase II trial. Journal of clinical oncology. 2018;36(15).	Resumo de congresso
Khalaf et al., 2019 (67)	NCT02125357	Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1730-9.	Intervenção errada
Khalaf et al., 2018 (68)	NCT02125357	Khalaf D, Annala M, Finch DL, Oja CD, Vergidis J, Zulfiqar M, et al. Phase 2 randomized cross-over trial of abiraterone + prednisone (ABI+P) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCPRC): results for 2nd-line therapy. Journal of clinical oncology. 2018;36(15).	Resumo de congresso
NCT01125357 (69)	NCT02125357	Nct. Sequencing Abiraterone and Enzalutamide in mCRPC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02125357 . 2014.	Resultados não publicados
Wyatt et al., 2016 (70)	NCT02125357	Wyatt AW, Annala M, Parimi S, Zulfiqar M, Finch DL, Oja CD, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) burden and actionable mutations in treatment-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of Clinical Oncology. 2016;34.	Resumo de congresso
Annala et al., 2018 (71)	NCT02125357	Annala M, Vandekerckhove G, Khalaf D, Taavitsainen S, Beja K, Warner EW, et al. Circulating Tumor DNA Genomics Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. Cancer discovery. 2018;8(4):444-57.	Intervenção errada
Slovin et al., 2020 (72)	NCT02218606	Slovin SF, Knudsen KE, Halabi S, Fleming MT, Molina AM, Wolf SP, et al. Abiraterone acetate (AA) with or without cabazitaxel (CBZ) in treatment of chemotherapy naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of clinical oncology. 2020;38(6).	Resumo de congresso
Annala et al., 2021 (73)	NCT02254785	Annala M, Fu S, Bacon JVW, Sipola J, Iqbal N, Ferrario C, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 2021;32(7):896-905.	População errada (2ª linha de tratamento)
NCT02254785 (74)	NCT02254785	Nct. Cabazitaxel vs Abiraterone or Enzalutamide in Patients With Poor Prognosis Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254785 . 2014.	Resultados não publicados
Vand er Zande et al., 2021 (75)	OSTRICH	Van Der Zande K, Van Der Noort V, Busard M, Hamberg P, Ras-van Spijk S, De Feijter J, et al. First results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CBZ) versus an androgen receptor targeted agent (ARTA) in patients with poor-prognosis castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of clinical oncology. 2021;39(15).	Resumo de congresso
van der Zande et al., 2023 (76)	OSTRICH	van der Zande K, van der Noort V, Busard M, Hamberg P, Ras - van Spijk S, de Feijter J, et al. 1818P Final results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CBZ) versus an androgen receptor targeted agent (ARTA) in patients with poor-prognosis castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Annals of oncology. 2023;34:S985.	Resumo de congresso

Attard et al., 2017 (77)	PLATO	Attard G, Borre M, Gurney H, Loria Y, Andresen C, Kalleda R, et al. A phase IV, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of continued enzalutamide (ENZA) post prostate-specific antigen (PSA) progression in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of clinical oncology. 2017;35(15).	Resumo de congresso
Attard et al., 2015 (78)	PLATO	Attard G, Gurney H, Loria Y, Borre M, Andresen C, Wu K, et al. Preliminary findings from PLATO: a two-period, phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled study of continued enzalutamide treatment beyond progression in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). European journal of cancer. 2015;51:S487.	Resumo de congresso
Attard et al., 2018 (79)	PLATO	Attard G, Borre M, Gurney H, Loria Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. J Clin Oncol. 2018;36(25):2639-46.	População errada (2ª linha de tratamento)
NCT01995513 (80)	PLATO	Nct. Safety Study of Continued Enzalutamide Treatment In Prostate Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01995513 . 2013.	População errada (2ª linha de tratamento)
Merseburger et al., 2022 (81)	PRESIDE	Merseburger AS, Attard G, Boysen G, Gourgioti G, Martins K, Chowdhury S. A randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, phase 3b study of the efficacy and safety of continuing enzalutamide (ENZA) in chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with docetaxel (DOC) plus prednisolone (PDN) who have progressed. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(6).	Resumo de congresso
Merseburger et al., 2022(82)	PRESIDE	Merseburger AS, Attard G, Astrom L, Matveev VB, Bracarda S, Esen A, et al. Continuous enzalutamide after progression of metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel (PRESIDE): an international, randomised, phase 3b study. The lancet Oncology. 2022;23(11):1398-408.	População errada (2ª linha de tratamento)
NCT02288247 (83)	PRESIDE	Nct. A Study to Assess the Benefit of Treatment Beyond Progression With Enzalutamide in Men Who Are Starting Treatment With Docetaxel After Worsening of Their Prostate Cancer When Taking Enzalutamide Alone. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02288247 . 2014.	População errada (2ª linha de tratamento)
Alumkal et al., 2017 (84)	PREVAIL	Alumkal JJ, Chowdhury S, Loria Y, Sternberg CN, de Bono JS, Tombal B, et al. Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial. Clinical genitourinary cancer. 2017;15(5):610-7.e3.	Intervenção errada
Armstrong et al., 2014 (85)	PREVAIL	Armstrong AJ, Tombal B, Sternberg CN, Higano CS, Rathkopf DE, Loria Y, et al. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from PREVAIL, a phase 3 study of enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of clinical oncology. 2014;32(15).	Resumo de congresso
Armstrong et al., 2019 (86)	PREVAIL	Armstrong A, Tombal B, Saad F, Parli T, Phung D, Beer TM. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): long-term overall survival and safety analyses of the phase 3 PREVAIL study. European urology, supplements. 2019;18(1):e1217-e8.	Resumo de congresso
Armstrong et al., 2020 (87)	PREVAIL	Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, et al. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. Eur Urol. 2020;78(3):347-57.	Intervenção errada
Beer et al., 2014 (88)	PREVAIL	Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loria Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-33.	Intervenção errada

Beer et al., 2015 (89)	PREVAIL	Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, Higano CS, Rathkopf DE, Lortol Y, et al. Enzalutamide (ENZA) in men with chemotherapy-Naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): final analysis of the phase 3 PREVAIL study. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015;33(15).	Resumo de congresso
Beer et al., 2016 (90)	PREVAIL	Beer TM, Ivanescu C, Skaltsa K, Naidoo S, Phung D, Tombal B. Relationship between health-related quality of life and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with no prior chemotherapy: results from prevail study. <i>Value in health</i> . 2016;19(3):A158.	Resumo de congresso
Beer et al., 2017 (91)	PREVAIL	Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Lortol Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. <i>Eur Urol</i> . 2017;71(2):151-4.	Intervenção errada
Evans et al., 2014 (92)	PREVAIL	Evans C, C SH, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P, et al. Late-breaking abstract: the prevail study: primary and non-visceral / visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic prostate cancer (MPC) that had progressed on adt. <i>Journal of urology</i> . 2014;191(4):e223-e4.	Resumo de congresso
Evans et al., 2016 (93)	PREVAIL	Evans CP, Higano CS, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P, et al. The PREVAIL Study: primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <i>European urology</i> . 2016;70(4):675-83.	Intervenção errada
Lortol et al., 2014 (94)	PREVAIL	Lortol Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, de Bono JS, Chowdhury S, et al. Impact of Enzalutamide on Skeletal Related Events (Sres), Pain and Quality of Life (Qol) in the Prevail Trial. <i>Annals of oncology</i> . 2014;25:iv259.	Resumo de congresso
Rathkopf et al., 2018 (95)	PREVAIL	Rathkopf DE, Beer TM, Lortol Y, Higano CS, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: the PREVAIL Randomized Clinical Trial. <i>JAMA oncology</i> . 2018;4(5):694-701.	Desfecho errado
Saad et al., 2014 (96)	PREVAIL	Saad F, Evans C, Higano C, Keane T, Andriole G, Iversen P, et al. The prevail study: primary and non-visceral/visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Urology</i> . 2014;84(4):S98-S9.	Resumo de congresso
Saad et al., 2019 (97)	PREVAIL	Saad F, Shore ND, Fizazi K, Steinberg J, Kim J, Lin P, et al. Impact of bone-targeted therapies in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer on enzalutamide: A post-hoc analysis of PREVAIL. <i>Canadian Urological Association Journal</i> . 2019;13(6):S121-S2.	Desfecho errado
Ye et al., 2016 (a) (98)	PREVAIL	Ye D, Ahn H, Pu YS, Han W, Xie LP, Huang SP, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of enzalutamide (ENZ) vs placebo (PL) in chemotherapy-naïve patients (pts) with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): an Asian multinational study. <i>Annals of oncology</i> . 2016;27:ix90.	Resumo de congresso
Ye et al., 2016 (b) (99)	PREVAIL	Ye D, Ahn H, Pu YS, Weiqing H, Xie LP, Huang SP, et al. Efficacy and safety of enzalutamide (ENZ) vs placebo (PL) in chemotherapy-naïve patients (pts) with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following androgen deprivation therapy (ADT): an Asian multinational study. <i>Annals of oncology</i> . 2016;27:vi254.	Resumo de congresso
De Bono et al., 2019 (100)	PROfound	De Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu SK, Mehra N, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with	Resumo de congresso

		metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. Annals of oncology. 2019;30:v328-v9.	
De Bono et al., 2020 (a) (101)	PROfound	De Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Roubaud G, Özgüroğlu M, et al. PROfound: efficacy of olaparib (ola) by prior taxane use in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Journal of clinical oncology. 2020;38(6).	Resumo de congresso
De Bono et al., 2021(102)	PROfound	De Bono JS, Matsubara N, Penel N, Mehra N, Kolinsky MP, Bompas E, et al. Exploratory gene-by-gene analysis of olaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): pROfound. Journal of clinical oncology. 2021;39(6).	Resumo de congresso
De Bono et al., 2020 (b) (103)	PROfound	de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. New England journal of medicine. 2020;382(22):2091-102.	População errada (2ª linha de tratamento)
De Bono et al., 2020 (c) (104)	PROfound	de Bono JS, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Annals of oncology. 2020;31:S508.	Resumo de congresso
Feyerabend et al., 2020 (105)	PROfound	Feyerabend S, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, et al. Profound: phase III study of the efficacy and safety of olaparib versus enzalutamide or abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair gene (HRR) alterations. Oncology research and treatment. 2020;43:71-2.	Resumo de congresso
Hussain et al., 2019 (106)	PROfound	Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Sandhu S, et al. PRO found: phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Annals of oncology. 2019;30:v881-v2.	Resumo de congresso
Mateo et al., 2024 (107)	PROfound	Mateo J, de Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Alterations in BRCA1 and/or BRCA2 in the PROfound Trial. Journal of clinical oncology. 2024;42(5):571-83.	População errada (2ª linha de tratamento)
Roubaud et al., 2020 (108)	PROfound	Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Kolinsky MP, et al. Tolerability of olaparib (OLA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: pROfound. Annals of oncology. 2020;31:S515-S6.	Resumo de congresso
Roubaud et al., 2022 (109)	PROfound	Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Kolinsky MP, et al. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: further analyses from the PROfound study. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2022;170:73-84.	População errada (2ª linha de tratamento)
Saad et al., 2021 (110)	PROfound	Saad F, Shore N, Feyerabend S, Pieczonka C, Vogelzang N, Lacombe L, et al. Efficacy of physician's choice of enzalutamide or abiraterone in the control arm of profound. Journal of urology. 2021;206:e586.	Resumo de congresso
Sandhu et al., 2019 (111)	PROfound	Sandhu SK, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, et al. PROfound: phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Annals of oncology. 2019;30:ix188-ix9.	Resumo de congresso

Stopsack et al., 2021 (112)	PROfound	Stopsack KH. Efficacy of PARP Inhibition in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer is Very Different with Non-BRCA DNA Repair Alterations: Reconstructing Prespecified Endpoints for Cohort B from the Phase 3 PROfound Trial of Olaparib. <i>Eur Urol.</i> 2021;79(4):442-5.	Tipo de estudo errado
Thiery-Vuillemin et al., 2022 (113)	PROfound	Thiery-Vuillemin A, de Bono J, Hussain M, Roubaud G, Procopio G, Shore N, et al. Pain and health-related quality of life with olaparib versus physician's choice of next-generation hormonal drug in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations (PROfound): an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology.</i> 2022;23(3):393-405.	Desfecho errado
Clarke et al., 2023 (a) (114)	PROpel	Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Procopio G, et al. PROpel: Efficacy of abiraterone + olaparib vs. abiraterone + placebo in the first-line treatment of patients with asymptomatic/mildly symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) at baseline. <i>European Urology.</i> 2023;83:S1674-S5.	Resumo de congresso
Clarke et al., 2023 (b) (115)	PROpel	Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore ND, Procopio G, et al. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2023;41(6):LBA16.	Resumo de congresso
Clarke et al., 2024 (116)	PROpel	Clarke NW, Armstrong AJ, Oya M, Shore N, Procopio G, Daniel Guedes J, et al. Efficacy and Safety of Olaparib Plus Abiraterone Versus Placebo Plus Abiraterone in the First-line Treatment of Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic and Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: analyses from the Phase 3 PROpel Trial. <i>European urology oncology.</i> 2024.	Intervenção errada
Clarke et al., 2022 (117)	PROpel	Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Lored E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>NEJM Evid.</i> 2022;1(9):EVIDoa2200043.	Intervenção errada
Francis et al., 2022 (118)	PROpel	Francis P, Fred S, Andrew A, Antoine TV, Mototsugu O, Eugenia L, et al. PROpel: phase III trial of olaparib and abiraterone vs placebo and abiraterone as firstline (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Asia-Pacific journal of clinical oncology.</i> 2022;18:80.	Resumo de congresso
Mehra et al., 2023 (119)	PROpel	Mehra N, Clarke NW, Armstrong AJ, Oya M, Shore ND, Procopio G, et al. 1805P Efficacy of olaparib (ola) + abiraterone (abi) vs placebo (pbo) + abi in the non-BRCA mutation (non-BRCAm) subgroup of patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCPRC) in the PROpel trial. <i>Annals of oncology.</i> 2023;34:S975-S6.	Resumo de congresso
Saad et al., 2022 (120)	PROpel	Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Lored E, Procopio G, et al. PROpel: phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Journal of clinical oncology.</i> 2022;40(6).	Resumo de congresso
Saad et al., 2023 (121)	PROpel	Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Procopio G, et al. PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN ANALYSES IN PROPEL: ABIRATERONE AND OLAPARIB VERSUS ABIRATERONE AND PLACEBO AS FIRST-LINE THERAPY FOR METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. <i>Journal of Urology.</i> 2023;209:e131.	Resumo de congresso
Saad et al., 2024 (122)	PROpel	Saad F, Armstrong AJ, Oya M, Vianna K, Özgüroğlu M, Gedye C, et al. Tolerability of Olaparib Combined with Abiraterone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Further Results from the Phase 3 PROpel Trial. <i>European Urology Oncology.</i> 2024;7(6):1394-402.	Intervenção errada

Saad et al., 2022 (b) (123)	PROpel	Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, et al. Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 2022;23(10):1297-307.	Desfecho errado
Shore et al., 2024 (124)	PROpel	Shore ND, Clarke N, Armstrong AJ, Oya M, Procopio G, Guedes JDC, et al. Efficacy of olaparib (O) plus abiraterone (A) versus placebo (P) plus A in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with single homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in the PROpel trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2024;42(4).	Resumo de congresso
Thiery-Vuillemin et al., 2023 (125)	PROpel	Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ, Oya M, Vianna KCM, Ozguroglu M, et al. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): further results from the phase III PROpel trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2022;40(16).	Resumo de congresso
Thiery-Vuillemin et al., 2022 (126)	PROpel	Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ, Oya M, Vianna K, Ozguroglu M, et al. Health-related quality of life (HRQoL) and pain outcomes for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who received abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus (vs) abi and placebo (pbo) in the phase III PROpel trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2023;41(16):5012.	Resumo de congresso
Armstrong et al., 2019 (127)	PROPHECY	Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, Nanus DM, Giannakakou P, Szmulewitz RZ, et al. Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROPHECY Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2019;37(13):1120-9.	Intervenção errada
Attard et al., 2022 (128)	STAMPEDE	Attard G, Murphy L, Clarke N, Cross W, Gillessen S, Amos C, et al. LBA62 Comparison of abiraterone acetate and prednisolone (AAP) or combination enzalutamide (ENZ) + AAP for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) starting androgen deprivation therapy (ADT): overall survival (OS) results of 2 randomised phase III trials from the STAMPEDE protocol. <i>Annals of oncology</i> . 2022;33:S1427-S8.	Resumo de congresso
Agarwal et al., 2023 (129)	TALAPRO	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. <i>Lancet</i> . 2023;402(10398):291-303.	População errada (sem mutação HRR)
Agarwal et al., 2024 (130)	TALAPRO	Agarwal N, Azad AA, Galceran JC, Fay AP, Matsubara N, Szczylik C, et al. 1637P Efficacy of talazoparib and enzalutamide in mCRPC patients previously treated with androgen receptor pathway inhibitors (ARPI) or docetaxel: post hoc analysis from both cohorts in TALAPRO-2 study. <i>Annals of oncology</i> . 2024;35:S987-S8.	Resumo de congresso
Agarwal et al., 2020 (131)	TALAPRO	Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Azad A, Fay AP, et al. TALAPRO-2: A placebo-controlled phase III study of talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) for patients with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020;38(15).	Resumo de congresso
Agarwal et al., 2019 (a)(132)	TALAPRO	Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Sullivan B, Di Santo N, et al. Clinical and safety outcomes of TALAPRO-2: a two-part phase III study of talazoparib (TALA) in combination with enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019;37.	Resumo de congresso
Agarwal et al., 2019 (b) (133)	TALAPRO	Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Sullivan B, Di Santo N, et al. TALAPRO-2: part 2 (P2) of the placebo-controlled phase 3 study of talazoparib (TALA) with enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019;37.	Resumo de congresso

Agarwal et al., 2022 (134)	TALAPRO	Agarwal N, Saad F, Azad A, Mateo J, Matsubara N, Shore ND, et al. TALAPRO-3: A phase 3, double-blind, randomized study of enzalutamide (ENZA) plus talazoparib (TALA) versus placebo plus ENZA in patients with DDR gene-mutated, metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16).	Resumo de congresso
Azad et al., 2023 (a) (135)	TALAPRO	Azad A, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, et al. Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): safety analyses from the randomized, placebo (PBO)-controlled, phase 3 TALAPRO-2 study. Journal of clinical oncology. 2023;41(16):5053.	Resumo de congresso
Azad et al., 2023 (b) (136)	TALAPRO	Azad AA, Lincha VR, Hadigol M, Hoffman J, Agarwal N, Matsubara N, et al. 1834P Exposure-efficacy analyses of talazoparib in combination with enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TALAPRO-2 trial. Annals of Oncology. 2023;34:S992-S3.	Resumo de congresso
Fay et al., 2023 (137)	TALAPRO	Fay AP, Fizazi K, Matsubara N, Azad AA, Saad F, De Giorgi UFF, et al. 1811P Patient-reported outcomes (PROs) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) mutations receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA: results from a phase III (TALAPRO-2) study. Annals of oncology. 2023;34:S980-S1.	Resumo de congresso
Fizazi et al., 2023 (138)	TALAPRO	Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. TALAPRO-2: phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Journal of clinical oncology. 2023;41(16):5004.	Resumo de congresso
Fizazi et al., 2024 (139)	TALAPRO	Fizazi K, Shore ND, Fong PCC, Azad A, Matsubara N, Saad F, et al. Patient reported outcomes (PROs) among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) by homologous recombination repair mutations (HRRm) gene clusters: findings from the phase 3 TALAPRO-2 study cohort 2. Journal of clinical oncology. 2024;42(4).	Resumo de congresso
Gupta et al., 2023(140)	TALAPRO	Gupta P. Talazoparib plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 trial. Indian Journal of Urology. 2023;39(4):339-40.	Resumo de congresso
Jones et al., 2023 (141)	TALAPRO	jones R, De Giorgi U, Zschabitz S, Oldenburg J, Azad A, Cislo P, et al. Patient-reported pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) mutations receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA: Results from a phase 3 (TALAPRO-2) study. European Urology Open Science. 2023;57:S204-S5.	Resumo de congresso
Matsubara et al., 2023 (142)	TALAPRO	Matsubara N, Fizazi K, Azad AA, Carles Galceran J, Fay AP, De Giorgi UFF, et al. 1807P Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): subgroup analyses of the all-comers cohort from TALAPRO-2 by homologous recombination repair (HRR) status. Annals of oncology. 2023;34:S977-S8.	Resumo de congresso
Matsubara et al., 2025 (143)	TALAPRO	Matsubara N, Miyake H, Uemura H, Mizokami A, Kikukawa H, Kosaka T, et al. Phase 3 Study of Talazoparib Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: TALAPRO-2 Japanese Subgroup Analysis. Cancer Medicine. 2025;14(1).	Publicação de estudo já incluído
Zeng et al., 2024 (144)	TALAPRO	Zeng H, Ye D, Guo H, Yang Y, Xue B, Zhang X, et al. 1633P Phase III study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic	Resumo de congresso

		castration-resistant prostate cancer (mCRPC): TALAPRO-2 (TP-2) China cohort. <i>Annals of oncology</i> . 2024;35:S985-S6.	
Zschaebitz et al., 2024 (145)	TALAPRO	Zschaebitz S, Fizazi K, Matsubara N, Laird D, Azad A, Shore ND, et al. Exploratory analyses of homologous recombination repair (HRR) gene subgroups and potential associations with secondary efficacy endpoints in the HRR-deficient population from TALAPRO-2. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2024;42(4).	Resumo de congresso
Mehra et al., 2021 (146)	TALAPRO	Mehra N, Fizazi K, De Bono JS, Barthélémy P, Dorff TB, Stirling AP, et al. Talazoparib (TALA), an oral poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and DNA damage response (DDR) alterations: Detailed safety analyses from TALAPRO-1 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021;39(15).	Tipo de estudo errado
Antonarakis et al., 2017 (147)	TAXXENERGY	Antonarakis ES, Tagawa ST, Galletti G, Worroll D, Ballman K, Vanhuysse M, et al. Randomized, Noncomparative, Phase II Trial of Early Switch From Docetaxel to Cabazitaxel or Vice Versa, With Integrated Biomarker Analysis, in Men With Chemotherapy-Naïve, Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2017;35(28):3181-8.	Intervenção errada
Tagawa et al., 2015 (a) (148)	TAXXENERGY	Tagawa ST, Galletti G, Antonarakis ES, Tasaki S, Gjyzezi A, Worroll D, et al. Baseline analysis of circulating tumor cell (CTC) enumeration and androgen receptor (AR) localization in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in TAXYNERGY. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015;33(15).	Resumo de congresso
Tagawa et al., 2015 (b) (149)	TAXXENERGY	Tagawa ST, Galletti G, Antonarakis ES, Tasaki S, Gjyzezi A, Worroll D, et al. Screening and baseline analysis of circulating tumor cell (CTC) counts and androgen receptor (AR) localization with clinical characteristics of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in TAXYNERGY. <i>European journal of cancer</i> . 2015;51:S498-S9.	Resumo de congresso
ACTRN et al., 2020 (150)		Actrn. Registry-based Study of Enzalutamide vs Abiraterone assessing cognitive function in ELderly patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000463976 . 2020.	Resultados não publicados
Attard et al., 2015 (151)		Attard G, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, Mukherjee SD, Joshua AM, et al. Improvements in Radiographic Progression-Free Survival Stratified by ERG Gene Status in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Abiraterone Acetate. <i>Clin Cancer Res</i> . 2015;21(7):1621-7.	Resumo de congresso
Bianchi et al., 2021 (152)		Bianchi S, Mosca A, Dalla Volta A, Prati V, Ortega C, Buttigliero C, et al. Maintenance versus discontinuation of androgen deprivation therapy during continuous or intermittent docetaxel administration in castration-resistant prostate cancer patients: A multicentre, randomised Phase III study by the Piemonte Oncology Network. <i>European Journal of Cancer</i> . 2021;155:127-35.	Resumo de congresso
Biswas et al., 2021 (153)		Biswas B, Ganguly S, Ghosh J. Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2021;384(12):1174-5.	Tipo de estudo errado
Carr et al., 2021 (154)		Carr TH, Adelman C, Barnicle A, Kozarewa I, Luke S, Lai Z, et al. Homologous Recombination Repair Gene Mutation Characterization by Liquid Biopsy: a Phase II Trial of Olaparib and Abiraterone in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <i>Cancers</i> . 2021;13(22):5830-.	População errada (2ª linha de tratamento)
Carr et al., 2018 (155)		Carr TH, Adelman C, Barnicle A, Kozarewa I, Luke S, Lai Z, et al. Multimodal detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in a phase II trial of olaparib plus abiraterone in metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Annals of oncology</i> . 2018;29:viii30.	Resumo de congresso

Cathomas et al., 2021 (156)	Cathomas R, Procopio G, Hayoz S, Kremer EA, Kienle D, Caffo O, et al. LBA26 Darolutamide maintenance in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with novel hormonal agents (NHA) and non-progressive disease after subsequent treatment with a taxane: A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial (SAKK 08/16). <i>Annals of Oncology</i> . 2021;32:S1301-S2.	Resumo de congresso
Cella et al., 2016 (157)	Cella D, Li S, Li T, Kheoh T, Todd MB, Basch E. Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate. <i>J Community Support Oncol</i> . 2016;14(4):148-54.	Não recuperado na íntegra
Chi et al., 2017 (158)	Chi KN, Annala M, Sunderland K, Khalaf D, Finch D, Oja CD, et al. A randomized phase II cross-over study of abiraterone + prednisone (ABI) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic, castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2017;35(15).	Resumo de congresso
Chi et al., 2018 (159)	Chi KN, Taavitsainen S, Iqbal N, Ferrario C, Ong M, Wadhwa D, et al. A randomized phase II study of cabazitaxel (CAB) vs (ABI) abiraterone or (ENZ) enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology</i> . 2018;29:viii271-viii2.	Resumo de congresso
Clarke et al., 2018 (160)	Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>The lancet Oncology</i> . 2018;19(7):975-86.	Resumo de congresso
Hoffman-Censits et al., 2013 (161)	Hoffman-Censits J, Kelly WK. Enzalutamide: a novel antiandrogen for patients with castrate-resistant prostate cancer. <i>Clin Cancer Res</i> . 2013;19(6):1335-9.	Tipo de estudo errado
Hu et al., 2020 (162)	Hu Z, Ye Z, Zeng H, Huang Y, Ye D, Shi B, et al. Abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer and no prior chemotherapy: a double-arm, multiple-centre, phase III clinical study. <i>Annals of oncology</i> . 2020;31:S530.	Resumo de congresso
Hussain et al., 2022 (163)	Hussain MHA, Kocherginsky M, Agarwal N, Zhang J, Adra N, Paller CJ, et al. BRCAAWAY: a randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA repair defects. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2022;40(16).	Resumo de congresso
Izumi et al., 2022 (164)	Izumi K, Shima T, Mita K, Kato Y, Kamiyama M, Inoue S, et al. Enzalutamide Versus Abiraterone plus Prednisolone Before Chemotherapy for Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. <i>Eur Urol Open Sci</i> . 2022;41:16-23.	População errada (metastáticos e não metastáticos)
Jeong et al., 2016 (165)	Jeong JH, Hyun H, Jeong IG, Hong JH, Ahn H, Lee JL. Randomized phase II trial of docetaxel plus prednisolone with or without androgen deprivation treatment in castration-resistant prostate cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2016;34(2).	Resumo de congresso
Kessler et al., 2017 (166)	Kessler ER, Gao D, Flaig TW, Breaker K, Wold M, Wacker M, et al. Phase II study of cabazitaxel with or without abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer after prior docetaxel and abiraterone acetate. <i>Annals of Oncology</i> . 2017;28(3):668-.	Tipo de estudo errado
NCT02218606 (167)	Nct. Multicenter Trial of Abiraterone Acetate With or Without Cabazitaxel in Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02218606 . 2014.	Intervenção errada
Sandhu et al., 2020 (168)	Sandhu S, De Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, et al. Final overall survival analysis of PROfound: olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients with metastatic castration	Não encontrado na íntegra

	resistant prostate cancer and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2020;16:41.	
Slovin et al., 2023 (169)	Slovin SF, Knudsen K, Halabi S, de Leeuw R, Shafi A, Kang P, et al. Randomized Phase II Multicenter Trial of Abiraterone Acetate With or Without Cabazitaxel in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of clinical oncology. 2023;41(32):5015-24.	Intervenção errada
Sonpavde et al., 2012 (170)	Sonpavde G, Matveev V, Burke JM, Caton JR, Fleming MT, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus prednisone in combination with placebo or AT-101, an oral small molecule Bcl-2 family antagonist, as first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 2012;23(7):1803-8.	Intervenção errada
Sun et al., 2015 (171)	Sun Y, Ye D, Huang Y, Zhou F, Xie K, Matveev V, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled study conducted in China, Malaysia, Thailand and Russia. BJU international. 2015;116:2.	Resumo de congresso
Sun et al., 2016 (172)	Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. International journal of urology. 2016;23(5):404-11.	População errada (2ª linha de tratamento)
Sydes et al., 2017 (173)	Sydes MR, Mason MD, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley D, Ritchie AWS, et al. PR Adding abiraterone acetate plus prednisolone (AAP) or docetaxel for patients (pts) with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): directly randomised data from STAMPEDE (NCT00268476). Annals of oncology. 2017;28:v619.	Resumo de congresso
Ye et al., 2017 (174)	Ye D, Huang Y, Zhou F, Xie K, Matveev V, Li C, et al. A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. Asian Journal of Urology. 2017;4(2):75-85.	Intervenção errada

Referências dos estudos excluídos

1. Castellano D, Mendez-Vidal MJ, Puente J, Saez MI, Pous AF, Duran I, et al. Predictors of radiologic progression free survival (rPFS) during abiraterone acetate (AA) treatment in a randomized phase II study of AA maintenance in combination with docetaxel (D) after disease progression to AA in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): ABIDO-SOGUG trial. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(15).
2. Climent MA, Font A, Durán I, Puente J, José Méndez-Vidal M, Sáez MI, et al. A phase II randomised trial of abiraterone acetate plus prednisone in combination with docetaxel or docetaxel plus prednisone after disease progression to abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: the ABIDO-SOGUG trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2022;175:110-9.
3. Duran I, Grande E, Castellano DE, Font A, Saez MI, Puente J, et al. Randomized phase II study of abiraterone acetate (AA) maintenance in combination with docetaxel after disease progression to AA in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): preliminary safety results of first line AA treatment-ABIDO-SOGUG Trial. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(15).
4. Rathkopf DE, Efstathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke FA, Goodman OB, et al. Final results from ACIS, a randomized, placebo (PBO)- controlled double-blind phase 3 study of apalutamide (APA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP in patients (pts) with chemo-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2021;39(6).
5. Saad F, Efstathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke F, Goodman O, et al. Analysis of two poor prognosis subgroups in ACIS evaluating apalutamide + abiraterone acetate plus prednisone (APA + AAP) versus placebo (PBO) + AAP in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2021;39(15).
6. Saad F, Efstathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke F, Goodman OB, et al. Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *The lancet Oncology*. 2021;22(11):1541-59.
7. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1147-56.
8. Lortot Y, Fizazi K, de Bono JS, Forer D, Hirmand M, Scher HI. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer*. 2017;123(2):253-62.
9. Lortot Y, Saad F, De Bono JS, Shore ND, Fizazi K, Hirmand M, et al. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen (PSA): results from the Phase III AFFIRM trial. *European urology, supplements*. 2013;12(6):173.
10. Miller K, Scher H, Fizazi K, Basch E, Sternberg C, Hirmand M, et al. Enzalutamide improves health-related quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based therapy: results from the affirm study. *Urology*. 2013;82(3):S52.
11. Miller K, Scher HI, Fizazi K, Basch EM, Sternberg CN, Hirmand M, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: results from the AFFIRM study. *Journal of clinical oncology*. 2014;31(6).
12. Mulders P, Fizazi K, Saad F, Sternberg CN, Taplin M, Miller K, et al. Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, improves overall survival, time to first skeletal related event and pain. *European urology, supplements*. 2012;11(5):188-9.
13. 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.
14. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial. *Annals of Oncology*. 2014;25(2):429-34.
15. Morris MJ, Heller G, Bryce AH, Armstrong AJ, Beltran H, Hahn OM, et al. Alliance A031201: a phase III trial of enzalutamide (ENZ) versus enzalutamide, abiraterone, and prednisone (ENZ/AAP) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2019;37.

16. Morris MJ, Heller G, Hillman DW, Bobek O, Ryan C, Antonarakis ES, et al. Randomized Phase III Study of Enzalutamide Compared With Enzalutamide Plus Abiraterone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Alliance A031201 Trial). *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3352-62.
17. De Wit R, Kramer G, Eymard JC, De Bono JS, Sternberg CN, Fizazi K, et al. CARD: randomized, open-label study of cabazitaxel (CBZ) vs abiraterone (ABI) or enzalutamide (ENZ) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*. 2019;30:v882-v3.
18. 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. *New England journal of medicine*. 2019;381(26):2506-18.
19. Mishra A. Benefit of cabazitaxel in previously treated metastatic castration-resistant prostate cancer; CARD trial. *Indian journal of urology*. 2020;36(4):329-30.
20. Tombal BF, Castellano D, Kramer G, Eymard JC, De Bono JS, Sternberg CN, et al. CARD: overall survival (OS) analysis of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) receiving cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide. *Journal of clinical oncology*. 2020;38(15).
21. Wulfng C, Castellano D, Kramer G, Eymard JC, De Bono J, Sternberg CN, et al. CARD: cabazitaxel (CBZ) vs Abiraterone (ABI) or Enzalutamide (ENZ) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients previously treated with docetaxel (DOC) and the alternative androgen receptor targeted agent (ART): results of the CARD randomized study. *Oncology research and treatment*. 2020;43:224-5.
22. Caffo O, Palesandro E, Nole F, Gasparro D, Mucciarini C, Aieta M, et al. Updated survival analyses of a multicentric phase II randomized trial of docetaxel (D) plus enzalutamide (E) versus docetaxel (D) as first-line chemotherapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) (CHEIRON study). *Annals of oncology*. 2019;30:v333.
23. Caffo O, Ortega C, Nolè F, Gasparro D, Mucciarini C, Aieta M, et al. Docetaxel and prednisone with or without enzalutamide as first-line treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: CHEIRON, a randomised phase II trial. *European Journal of Cancer*. 2021;155:56-63.
24. Caffo O, Palesandro E, Nole F, Gasparro D, Mucciarini C, Aieta M, et al. A multicentric phase II randomized trial of docetaxel (D) plus enzalutamide (E) versus docetaxel (D) as first-line chemotherapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): CHEIRON study. *Journal of clinical oncology*. 2019;37.
25. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *The lancet Oncology*. 2013;14(12):1193-9.
26. Basch EM, De Bono JS, Scher HI, Molina A, Sternberg CN, Fizazi K, et al. Pain control and delay in time to skeletal-related events (SREs) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with abiraterone acetate (AA): long-term follow-up. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(5).
27. De Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, et al. Abiraterone acetate (AA) plus low dose prednisone (P) improves overall survival (OS) in patients (PTS) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mcrpc) who have progressed after docetaxel-based chemotherapy (chemo): Results of cou-aa-301 a randomized double-blind placebo-controlled pha. *Annals of Oncology*. 2010;21:viii3.
28. De Souza P, Rathkopf D, Smith M, Mulders P, Mainwaring P, North S, et al. Long-term safety and efficacy analysis of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in study COU-AA-302 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international*. 2013;112:13.
29. De Souza P, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis C, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC): results of interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase 3 study. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2012;8:163.
30. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Jones RJ, Staffurth JN, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. *European journal of cancer*. 2011;47:S483-S4.
31. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet Oncology*. 2012;13(10):983-92.

32. Logothetis C, De Bono JS, Molina A, Basch EM, Fizazi K, North SA, et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): results from the COU-AA-301 phase III study. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(15).
33. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1210-7.
34. Mulders PFA, Molina A, Marberger M, Saad F, Li JH, Kheoh T, et al. Improved survival in elderly (≥ 75 yr) metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients upon treatment with abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) progressing after docetaxel-based chemotherapy: results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II. *European urology, supplements*. 2012;11(1):e127-ea.
35. Mulders PF, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol*. 2014;65(5):875-83.
36. Ohlmann CH, Stockle M, Pfister D, De Bono JS, Molina A, Frohn C, et al. Improved Overall Survival (OS) in patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy: results from the phase III study COU-AA-301 with abiraterone acetate. *Onkologie*. 2011;34:9-10.
37. Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, Logothetis C, Shore N, De Souza PL, et al. Long-term safety and efficacy analysis of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Journal of clinical oncology*. 2013;31(15).
38. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014;66(5):815-25.
39. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis C, De Souza PL, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2012;30(18).
40. Ryan CJ, Peng W, Kheoh T, Welkowsky E, Haqq CM, Chandler DW, et al. Androgen dynamics and serum PSA in patients treated with abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(2):192-8.
41. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Miller K, Mulders P, Sternberg CN, et al. Final Overall Survival (Os) Analysis of Cou-Aa-302, a Randomized Phase 3 Study of Abiraterone Acetate (Aa) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Patients (Pts) Without Prior Chemotherapy. *Annals of oncology*. 2014;25:iv255.
42. Shore N, Basch E, Ryan CJ, Mulders P, Kheoh T, Fizazi K, et al. The impact of abiraterone acetate therapy on patient-reported pain and functional status in chemotherapy-naïve patients with progressive, metastatic castration-resistant prostate cancer-results from an updated analysis. *Journal of urology*. 2013;189(4):e323.
43. Shore N, Rathkopf D, Smith MR, De Bono JS, Logothetis C, De Souza P, et al. Efficacy and long-term safety analysis of study COU-AA-302: abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of urology*. 2014;191(4):e764.
44. Sternberg CN, Scher HI, Molina A, North S, Mainwaring P, Hao Y, et al. Fatigue improvement/reduction with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel - Results from the COU-AA-301 phase 3 study. *European journal of cancer*. 2011;47:S488-S9.
45. Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G, Géczi L, Hotte SJ, Mainwaring PN, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *The lancet Oncology*. 2014;15(11):1263-8.
46. Sternberg CN, Molina A, North S, Mainwaring P, Fizazi K, Hao Y, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2013;24(4):1017-25.
47. Van Poppel H, Rathkopf D, Smith MR, De Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, et al. Updated interim analysis (IA): results of randomized phase 3 study COUAA-302 of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-

- resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy. *European urology, supplements*. 2013;12(1):e97-e8.
48. Cella D, Traina S, Li T, Johnson K, Ho KF, Molina A, et al. Relationship between patient-reported outcomes and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-301 and COU-AA-302. *Ann Oncol*. 2018;29(2):392-7.
 49. De Souza P, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Final analysis of the randomised, phase 3, COU-AA-302 study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *BJU international*. 2015;115:21-2.
 50. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol*. 2018;74(1):17-23.
 51. Morris MJ, Molina A, Small EJ, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(12):1356-63.
 52. Mulders PFA, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Sternberg CN, Miller K, et al. Abiraterone acetate improves overall survival in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): impact of crossover and baseline prognostic factors in the COU-AA-302 final analysis. *European urology, supplements*. 2015;14(2):e556-ea.
 53. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.
 54. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Sternberg CN, Logothetis C, et al. Impact of crossover and baseline prognostic factors on overall survival (OS) with abiraterone acetate (AA) in the COU-AA-302 final analysis. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(7).
 55. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):152-60.
 56. Saad F, Shore N, Van Poppel H, Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, et al. Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302. *European urology*. 2015;68(4):570-7.
 57. Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Mulders PFA, de Bono JS, Small EJ, et al. Clinical Outcomes from Androgen Signaling-directed Therapy after Treatment with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*. 2017;72(1):10-3.
 58. Teply BA, Qiu F, Antonarakis ES, Carducci MA, Denmeade SR. Visceral metastases on abiraterone vs. placebo: a post-hoc analysis of mode of radiographic progression in COU-AA-302. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(6).
 59. Teply BA, Qiu F, Antonarakis ES, Carducci MA, Denmeade SR. Risk of development of visceral metastases subsequent to abiraterone vs placebo: An analysis of mode of radiographic progression in COU-AA-302. *Prostate*. 2019;79(8):929-33.
 60. Randomized, Open Label, Multi-Center Study Comparing Cabazitaxel at 25 mg/m² and at 20 mg/m² in Combination With Prednisone Every 3 Weeks to Docetaxel in Combination With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Not Pretreated With Chemotherapy [Internet]. 2011. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01308567>.
 61. Oudard S, Sartor O, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. FIRSTANA: health-related quality of life (HRQL) and post-hoc analyses for the phase III study assessing cabazitaxel (C) vs docetaxel (D) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*. 2016;27.
 62. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III trial - FIRSTANA. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(28):3189-97.

63. Sartor AO, Oudard S, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a three-arm phase III study (FIRSTANA). *Journal of clinical oncology*. 2016;34.
64. Ternov KK, Sønksen J, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, Bisbjerg R, et al. Fatigue, health-related quality-of-life and metabolic changes in men treated with enzalutamide or abiraterone acetate plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised clinical trial (HEAT). *European Journal of Cancer*. 2022;171:75-84.
65. Ye D, Zou Q, Sun Z, Sun Y, Li C, Du C, et al. Abiraterone acetate after docetaxel-based chemotherapy failure in Asian patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international*. 2015;116:9.
66. Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a randomized phase II trial. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(15).
67. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1730-9.
68. Khalaf D, Annala M, Finch DL, Oja CD, Vergidis J, Zulfikar M, et al. Phase 2 randomized cross-over trial of abiraterone + prednisone (ABI+P) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): results for 2nd-line therapy. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(15).
69. Nct. Sequencing Abiraterone and Enzalutamide in mCRPC. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02125357>. 2014.
70. Wyatt AW, Annala M, Parimi S, Zulfikar M, Finch DL, Oja CD, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) burden and actionable mutations in treatment-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34.
71. Annala M, Vandekerkhove G, Khalaf D, Taavitsainen S, Beja K, Warner EW, et al. Circulating Tumor DNA Genomics Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Cancer discovery*. 2018;8(4):444-57.
72. Slovin SF, Knudsen KE, Halabi S, Fleming MT, Molina AM, Wolf SP, et al. Abiraterone acetate (AA) with or without cabazitaxel (CBZ) in treatment of chemotherapy naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2020;38(6).
73. Annala M, Fu S, Bacon JVW, Sipola J, Iqbal N, Ferrario C, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 2021;32(7):896-905.
74. Nct. Cabazitaxel vs Abiraterone or Enzalutamide in Patients With Poor Prognosis Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254785>. 2014.
75. Van Der Zande K, Van Der Noort V, Busard M, Hamberg P, Ras-van Spijk S, De Feijter J, et al. First results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CBZ) versus an androgen receptor targeted agent (ARTA) in patients with poor-prognosis castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2021;39(15).
76. van der Zande K, van der Noort V, Busard M, Hamberg P, Ras - van Spijk S, de Feijter J, et al. 1818P Final results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CBZ) versus an androgen receptor targeted agent (ARTA) in patients with poor-prognosis castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*. 2023;34:S985.
77. Attard G, Borre M, Gurney H, Lorient Y, Andresen C, Kalleda R, et al. A phase IV, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of continued enzalutamide (ENZA) post prostate-specific antigen (PSA) progression in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2017;35(15).
78. Attard G, Gurney H, Lorient Y, Borre M, Andresen C, Wu K, et al. Preliminary findings from PLATO: a two-period, phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled study of continued enzalutamide treatment beyond progression in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *European journal of cancer*. 2015;51:S487.
79. Attard G, Borre M, Gurney H, Lorient Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol*. 2018;36(25):2639-46.

80. Nct. Safety Study of Continued Enzalutamide Treatment In Prostate Cancer Patients. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01995513>. 2013.
81. Merseburger AS, Attard G, Boysen G, Gourgioti G, Martins K, Chowdhury S. A randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, phase 3b study of the efficacy and safety of continuing enzalutamide (ENZA) in chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with docetaxel (DOC) plus prednisolone (PDN) who have progressed. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6).
82. Merseburger AS, Attard G, Astrom L, Matveev VB, Bracarda S, Esen A, et al. Continuous enzalutamide after progression of metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel (PRESIDE): an international, randomised, phase 3b study. *The Lancet Oncology*. 2022;23(11):1398-408.
83. Nct. A Study to Assess the Benefit of Treatment Beyond Progression With Enzalutamide in Men Who Are Starting Treatment With Docetaxel After Worsening of Their Prostate Cancer When Taking Enzalutamide Alone. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02288247>. 2014.
84. Alumkal JJ, Chowdhury S, Lortot Y, Sternberg CN, de Bono JS, Tombal B, et al. Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(5):610-7.e3.
85. Armstrong AJ, Tombal B, Sternberg CN, Higano CS, Rathkopf DE, Lortot Y, et al. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from PREVAIL, a phase 3 study of enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2014;32(15).
86. Armstrong A, Tombal B, Saad F, Parli T, Phung D, Beer TM. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): long-term overall survival and safety analyses of the phase 3 PREVAIL study. *European urology, supplements*. 2019;18(1):e1217-e8.
87. Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, et al. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol*. 2020;78(3):347-57.
88. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Lortot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-33.
89. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, Higano CS, Rathkopf DE, Lortot Y, et al. Enzalutamide (ENZA) in men with chemotherapy-Naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): final analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(15).
90. Beer TM, Ivanescu C, Skaltsa K, Naidoo S, Phung D, Tombal B. Relationship between health-related quality of life and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with no prior chemotherapy: results from prevail study. *Value in health*. 2016;19(3):A158.
91. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Lortot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017;71(2):151-4.
92. Evans C, CSH, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P, et al. Late-breaking abstract: the prevail study: primary and non-visceral / visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic prostate cancer (MPC) that had progressed on adt. *Journal of urology*. 2014;191(4):e223-e4.
93. Evans CP, Higano CS, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P, et al. The PREVAIL Study: primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European urology*. 2016;70(4):675-83.
94. Lortot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, de Bono JS, Chowdhury S, et al. Impact of Enzalutamide on Skeletal Related Events (Sres), Pain and Quality of Life (QoL) in the Prevail Trial. *Annals of oncology*. 2014;25:iv259.
95. Rathkopf DE, Beer TM, Lortot Y, Higano CS, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: the PREVAIL Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2018;4(5):694-701.
96. Saad F, Evans C, Higano C, Keane T, Andriole G, Iversen P, et al. The prevail study: primary and non-visceral/visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urology*. 2014;84(4):S98-S9.
97. Saad F, Shore ND, Fizazi K, Steinberg J, Kim J, Lin P, et al. Impact of bone-targeted therapies in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer on enzalutamide: A post-hoc analysis of PREVAIL. *Canadian Urological Association Journal*. 2019;13(6):S121-S2.

98. Ye D, Ahn H, Pu YS, Han W, Xie LP, Huang SP, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of enzalutamide (ENZ) vs placebo (PL) in chemotherapy-naïve patients (pts) with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): an Asian multinational study. *Annals of oncology*. 2016;27:ix90.
99. Ye D, Ahn H, Pu YS, Weiqing H, Xie LP, Huang SP, et al. Efficacy and safety of enzalutamide (ENZ) vs placebo (PL) in chemotherapy-naïve patients (pts) with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following androgen deprivation therapy (ADT): an Asian multinational study. *Annals of oncology*. 2016;27:vi254.
100. De Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu SK, Mehra N, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Annals of oncology*. 2019;30:v328-v9.
101. De Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Roubaud G, Özgüroglu M, et al. PROfound: efficacy of olaparib (ola) by prior taxane use in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Journal of clinical oncology*. 2020;38(6).
102. De Bono JS, Matsubara N, Penel N, Mehra N, Kolinsky MP, Bompas E, et al. Exploratory gene-by-gene analysis of olaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): pROfound. *Journal of clinical oncology*. 2021;39(6).
103. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England journal of medicine*. 2020;382(22):2091-102.
104. de Bono JS, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of oncology*. 2020;31:S508.
105. Feyerabend S, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, et al. Profound: phase III study of the efficacy and safety of olaparib versus enzalutamide or abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair gene (HRR) alterations. *Oncology research and treatment*. 2020;43:71-2.
106. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Sandhu S, et al. PRO found: phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of oncology*. 2019;30:v881-v2.
107. Mateo J, de Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Alterations in BRCA1 and/or BRCA2 in the PROfound Trial. *Journal of clinical oncology*. 2024;42(5):571-83.
108. Roubaud G, Özgüroglu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Kolinsky MP, et al. Tolerability of olaparib (OLA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: pROfound. *Annals of oncology*. 2020;31:S515-S6.
109. Roubaud G, Özgüroglu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Kolinsky MP, et al. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: further analyses from the PROfound study. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2022;170:73-84.
110. Saad F, Shore N, Feyerabend S, Pieczonka C, Vogelzang N, Lacombe L, et al. Efficacy of physician's choice of enzalutamide or abiraterone in the control arm of profound. *Journal of urology*. 2021;206:e586.
111. Sandhu SK, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, et al. PROfound: phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of oncology*. 2019;30:ix188-ix9.
112. Stopsack KH. Efficacy of PARP Inhibition in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer is Very Different with Non-BRCA DNA Repair Alterations: Reconstructing Prespecified Endpoints for Cohort B from the Phase 3 PROfound Trial of Olaparib. *Eur Urol*. 2021;79(4):442-5.
113. Thiery-Vuillemin A, de Bono J, Hussain M, Roubaud G, Procopio G, Shore N, et al. Pain and health-related quality of life with olaparib versus physician's choice of next-generation hormonal drug in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations (PROfound): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The lancet Oncology*. 2022;23(3):393-405.

114. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Procopio G, et al. PROpel: Efficacy of abiraterone + olaparib vs. abiraterone + placebo in the first-line treatment of patients with asymptomatic/mildly symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) at baseline. *European Urology*. 2023;83:S1674-S5.
115. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore ND, Procopio G, et al. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6):LBA16.
116. Clarke NW, Armstrong AJ, Oya M, Shore N, Procopio G, Daniel Guedes J, et al. Efficacy and Safety of Olaparib Plus Abiraterone Versus Placebo Plus Abiraterone in the First-line Treatment of Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic and Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: analyses from the Phase 3 PROpel Trial. *European urology oncology*. 2024.
117. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Lored E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(9):EVIDoa220043.
118. Francis P, Fred S, Andrew A, Antoine TV, Mototsugu O, Eugenia L, et al. PROpel: phase III trial of olaparib and abiraterone vs placebo and abiraterone as firstline (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2022;18:80.
119. Mehra N, Clarke NW, Armstrong AJ, Oya M, Shore ND, Procopio G, et al. 1805P Efficacy of olaparib (ola) + abiraterone (abi) vs placebo (pbo) + abi in the non-BRCA mutation (non-BRCAm) subgroup of patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCPRC) in the PROpel trial. *Annals of oncology*. 2023;34:S975-S6.
120. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Lored E, Procopio G, et al. PROpel: phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2022;40(6).
121. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Procopio G, et al. PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN ANALYSES IN PROPEL: ABIRATERONE AND OLAPARIB VERSUS ABIRATERONE AND PLACEBO AS FIRST-LINE THERAPY FOR METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. *Journal of Urology*. 2023;209:e131.
122. Saad F, Armstrong AJ, Oya M, Vianna K, Özgüroğlu M, Gedye C, et al. Tolerability of Olaparib Combined with Abiraterone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Further Results from the Phase 3 PROpel Trial. *European Urology Oncology*. 2024;7(6):1394-402.
123. Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, et al. Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The lancet Oncology*. 2022;23(10):1297-307.
124. Shore ND, Clarke N, Armstrong AJ, Oya M, Procopio G, Guedes JDC, et al. Efficacy of olaparib (O) plus abiraterone (A) versus placebo (P) plus A in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with single homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in the PROpel trial. *Journal of clinical oncology*. 2024;42(4).
125. Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ, Oya M, Vianna KCM, Ozguroglu M, et al. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): further results from the phase III PROpel trial. *Journal of clinical oncology*. 2022;40(16).
126. Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ, Oya M, Vianna K, Ozguroglu M, et al. Health-related quality of life (HRQoL) and pain outcomes for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who received abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus (vs) abi and placebo (pbo) in the phase III PROpel trial. *Journal of clinical oncology*. 2023;41(16):5012.
127. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, Nanus DM, Giannakakou P, Szmulewitz RZ, et al. Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROPHECY Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(13):1120-9.
128. Attard G, Murphy L, Clarke N, Cross W, Gillessen S, Amos C, et al. LBA62 Comparison of abiraterone acetate and prednisolone (AAP) or combination enzalutamide (ENZ) + AAP for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) starting androgen deprivation therapy (ADT): overall survival (OS) results of 2 randomised phase III trials from the STAMPEDE protocol. *Annals of oncology*. 2022;33:S1427-S8.

129. 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.
130. Agarwal N, Azad AA, Galceran JC, Fay AP, Matsubara N, Szczylik C, et al. 1637P Efficacy of talazoparib and enzalutamide in mCRPC patients previously treated with androgen receptor pathway inhibitors (ARPI) or docetaxel: post hoc analysis from both cohorts in TALAPRO-2 study. *Annals of oncology*. 2024;35:S987-S8.
131. Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Azad A, Fay AP, et al. TALAPRO-2: A placebo-controlled phase III study of talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) for patients with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15).
132. Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Sullivan B, Di Santo N, et al. Clinical and safety outcomes of TALAPRO-2: a two-part phase III study of talazoparib (TALA) in combination with enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2019;37.
133. Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Sullivan B, Di Santo N, et al. TALAPRO-2: part 2 (P2) of the placebo-controlled phase 3 study of talazoparib (TALA) with enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2019;37.
134. Agarwal N, Saad F, Azad A, Mateo J, Matsubara N, Shore ND, et al. TALAPRO-3: A phase 3, double-blind, randomized study of enzalutamide (ENZA) plus talazoparib (TALA) versus placebo plus ENZA in patients with DDR gene-mutated, metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16).
135. Azad A, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, et al. Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): safety analyses from the randomized, placebo (PBO)-controlled, phase 3 TALAPRO-2 study. *Journal of clinical oncology*. 2023;41(16):5053.
136. Azad AA, Lincha VR, Hadigol M, Hoffman J, Agarwal N, Matsubara N, et al. 1834P Exposure-efficacy analyses of talazoparib in combination with enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TALAPRO-2 trial. *Annals of Oncology*. 2023;34:S992-S3.
137. Fay AP, Fizazi K, Matsubara N, Azad AA, Saad F, De Giorgi UFF, et al. 1811P Patient-reported outcomes (PROs) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) mutations receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA: results from a phase III (TALAPRO-2) study. *Annals of oncology*. 2023;34:S980-S1.
138. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. TALAPRO-2: phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Journal of clinical oncology*. 2023;41(16):5004.
139. Fizazi K, Shore ND, Fong PCC, Azad A, Matsubara N, Saad F, et al. Patient reported outcomes (PROs) among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) by homologous recombination repair mutations (HRRm) gene clusters: findings from the phase 3 TALAPRO-2 study cohort 2. *Journal of clinical oncology*. 2024;42(4).
140. Gupta P. Talazoparib plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 trial. *Indian Journal of Urology*. 2023;39(4):339-40.
141. Jones R, De Giorgi U, Zschabitz S, Oldenburg J, Azad A, Cislo P, et al. Patient-reported pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) mutations receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA: Results from a phase 3 (TALAPRO-2) study. *European Urology Open Science*. 2023;57:S204-S5.
142. Matsubara N, Fizazi K, Azad AA, Carles J, Galceran J, Fay AP, De Giorgi UFF, et al. 1807P Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): subgroup analyses of the all-comers cohort from TALAPRO-2 by homologous recombination repair (HRR) status. *Annals of oncology*. 2023;34:S977-S8.
143. Matsubara N, Miyake H, Uemura H, Mizokami A, Kikukawa H, Kosaka T, et al. Phase 3 Study of Talazoparib Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: TALAPRO-2 Japanese Subgroup Analysis. *Cancer Medicine*. 2025;14(1).
144. Zeng H, Ye D, Guo H, Yang Y, Xue B, Zhang X, et al. 1633P Phase III study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic

- castration-resistant prostate cancer (mCRPC): TALAPRO-2 (TP-2) China cohort. *Annals of oncology*. 2024;35:S985-S6.
145. Zschaebitz S, Fizazi K, Matsubara N, Laird D, Azad A, Shore ND, et al. Exploratory analyses of homologous recombination repair (HRR) gene subgroups and potential associations with secondary efficacy endpoints in the HRR-deficient population from TALAPRO-2. *Journal of clinical oncology*. 2024;42(4).
 146. Mehra N, Fizazi K, De Bono JS, Barthélémy P, Dorff TB, Stirling AP, et al. Talazoparib (TALA), an oral poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and DNA damage response (DDR) alterations: Detailed safety analyses from TALAPRO-1 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15).
 147. Antonarakis ES, Tagawa ST, Galletti G, Worroll D, Ballman K, Vanhuyse M, et al. Randomized, Noncomparative, Phase II Trial of Early Switch From Docetaxel to Cabazitaxel or Vice Versa, With Integrated Biomarker Analysis, in Men With Chemotherapy-Naïve, Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(28):3181-8.
 148. Tagawa ST, Galletti G, Antonarakis ES, Tasaki S, Gjyrezi A, Worroll D, et al. Baseline analysis of circulating tumor cell (CTC) enumeration and androgen receptor (AR) localization in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in TAXYNERGY. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(15).
 149. Tagawa ST, Galletti G, Antonarakis ES, Tasaki S, Gjyrezi A, Worroll D, et al. Screening and baseline analysis of circulating tumor cell (CTC) counts and androgen receptor (AR) localization with clinical characteristics of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in TAXYNERGY. *European journal of cancer*. 2015;51:S498-S9.
 150. Actrn. Registry-based Study of Enzalutamide vs Abiraterone assessing cognitive function in ELderly patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000463976>. 2020.
 151. Attard G, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, Mukherjee SD, Joshua AM, et al. Improvements in Radiographic Progression-Free Survival Stratified by ERG Gene Status in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Abiraterone Acetate. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1621-7.
 152. Bianchi S, Mosca A, Dalla Volta A, Prati V, Ortega C, Buttigliero C, et al. Maintenance versus discontinuation of androgen deprivation therapy during continuous or intermittent docetaxel administration in castration-resistant prostate cancer patients: A multicentre, randomised Phase III study by the Piemonte Oncology Network. *European Journal of Cancer*. 2021;155:127-35.
 153. Biswas B, Ganguly S, Ghosh J. Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1174-5.
 154. Carr TH, Adelman C, Barnicle A, Kozarewa I, Luke S, Lai Z, et al. Homologous Recombination Repair Gene Mutation Characterization by Liquid Biopsy: a Phase II Trial of Olaparib and Abiraterone in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Cancers*. 2021;13(22):5830-.
 155. Carr TH, Adelman C, Barnicle A, Kozarewa I, Luke S, Lai Z, et al. Multimodal detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in a phase II trial of olaparib plus abiraterone in metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*. 2018;29:viii30.
 156. Cathomas R, Procopio G, Hayoz S, Kremer EA, Kienle D, Caffo O, et al. LBA26 Darolutamide maintenance in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with novel hormonal agents (NHA) and non-progressive disease after subsequent treatment with a taxane: A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial (SAKK 08/16). *Annals of Oncology*. 2021;32:S1301-S2.
 157. Cella D, Li S, Li T, Kheoh T, Todd MB, Basch E. Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate. *J Community Support Oncol*. 2016;14(4):148-54.
 158. Chi KN, Annala M, Sunderland K, Khalaf D, Finch D, Oja CD, et al. A randomized phase II cross-over study of abiraterone + prednisone (ABI) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic, castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*. 2017;35(15).
 159. Chi KN, Taavitsainen S, Iqbal N, Ferrario C, Ong M, Wadhwa D, et al. A randomized phase II study of cabazitaxel (CAB) vs (ABI) abiraterone or (ENZ) enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 2018;29:viii271-viii2.
 160. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The lancet Oncology*. 2018;19(7):975-86.

161. Hoffman-Censits J, Kelly WK. Enzalutamide: a novel antiandrogen for patients with castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(6):1335-9.
162. Hu Z, Ye Z, Zeng H, Huang Y, Ye D, Shi B, et al. Abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer and no prior chemotherapy: a double-arm, multiple-centre, phase III clinical study. *Annals of oncology*. 2020;31:S530.
163. Hussain MHA, Kocherginsky M, Agarwal N, Zhang J, Adra N, Paller CJ, et al. BRCAAWAY: a randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA repair defects. *Journal of clinical oncology*. 2022;40(16).
164. Izumi K, Shima T, Mita K, Kato Y, Kamiyama M, Inoue S, et al. Enzalutamide Versus Abiraterone plus Prednisolone Before Chemotherapy for Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Open Sci*. 2022;41:16-23.
165. Jeong JH, Hyun H, Jeong IG, Hong JH, Ahn H, Lee JL. Randomized phase II trial of docetaxel plus prednisolone with or without androgen deprivation treatment in castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(2).
166. Kessler ER, Gao D, Flaig TW, Breaker K, Wold M, Wacker M, et al. Phase II study of cabazitaxel with or without abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer after prior docetaxel and abiraterone acetate. *Annals of Oncology*. 2017;28(3):668-.
167. Nct. Multicenter Trial of Abiraterone Acetate With or Without Cabazitaxel in Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02218606>. 2014.
168. Sandhu S, De Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, et al. Final overall survival analysis of PROfound: olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2020;16:41.
169. Slovin SF, Knudsen K, Halabi S, de Leeuw R, Shafi A, Kang P, et al. Randomized Phase II Multicenter Trial of Abiraterone Acetate With or Without Cabazitaxel in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2023;41(32):5015-24.
170. Sonpavde G, Matveev V, Burke JM, Caton JR, Fleming MT, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus prednisone in combination with placebo or AT-101, an oral small molecule Bcl-2 family antagonist, as first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 2012;23(7):1803-8.
171. Sun Y, Ye D, Huang Y, Zhou F, Xie K, Matveev V, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled study conducted in China, Malaysia, Thailand and Russia. *BJU international*. 2015;116:2.
172. Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *International journal of urology*. 2016;23(5):404-11.
173. Sydes MR, Mason MD, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley D, Ritchie AWS, et al. PR Adding abiraterone acetate plus prednisolone (AAP) or docetaxel for patients (pts) with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): directly randomised data from STAMPEDE (NCT00268476). *Annals of oncology*. 2017;28:v619.
174. Ye D, Huang Y, Zhou F, Xie K, Matveev V, Li C, et al. A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. *Asian Journal of Urology*. 2017;4(2):75-85.

ANEXO 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Quadro 10. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados do estudo TALAPRO-2.

Domínios	Questões de sinalização	Avaliação desfechos TRO (Estudo TALAPRO-2)	Avaliação desfechos SG, SLPr, TPSA, RPSA, EAT, EAET, EAS, EA que levaram à redução de dose, interrupção ou descontinuação do tratamento, Qualidade de vida Estudo TALAPRO-2	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	Sim	Sim	Os pacientes randomizados na proporção 1:1 utilizando um sistema de resposta interativo e centralizado, com blocos de permutação de 4. Não há diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	Sim	Sim	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	Não	Não	Os pacientes e os profissionais que realizaram as intervenções foram cegados no estudo. As análises dos desfechos SG e SLPr foram realizadas por intenção e tratar.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	Não	Não	

	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	Provavelmente não	Provavelmente não	
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NI	NI	
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NI	NI	
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	Sim	Sim	
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NI	NI	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	Não	Sim	<p>Houve perda de seguimento em apenas 7 pacientes em cada grupo, de forma balanceada.</p> <p>Para o desfecho de taxa de resposta objetiva, parte dos pacientes não foi incluído na análise e não há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado.</p>
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NI	-	
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NI	-	
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	N	-	
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Baixo risco	

Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	Sim	Sim	Os avaliadores dos desfechos primários eram cegados. Para preservar o cegamento dos pacientes com mutação no gene HRR dentro da população não selecionada no momento da análise final de sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) nessa população, os resultados primários foram inicialmente revisados pelo comitê externo de monitoramento de dados.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não	Não	
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	Sim	
	4.4 Se S/PS/Ni para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Ni	Ni	
	4.5 Se S/PS/Ni para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Ni	Ni	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Os resultados foram analisados de acordo com protocolo do estudo publicado por Agarwal et al, 2022 (50).
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	Sim	Sim	
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	Sim	Sim	

	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Baixo risco	

TRO: Taxa de resposta objetiva, SG: sobrevida global, SLPr: sobrevida livre de progressão radiológica, TPSA: tempo para progressão do PSA, RPSA: resposta ao PSA, EAS: eventos adversos sérios.

ANEXO 3: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

O Quadro 11 mostra os detalhes da avaliação da qualidade da evidência para cada desfecho do estudo TALAPRO-2 por meio do sistema GRADE.

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

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

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

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

Explicações

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

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

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

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

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

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

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

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

ⁱ O efeito foi estatisticamente e clinicamente significativo

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

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

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

^m A diferença ultrapassa a linha do não efeito