

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

JEMPERLI (DOSTARLIMAB)

Em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14/10/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 07/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dostarlimab

Nome do medicamento: Jemperli

Apresentação:

Jemperli - 1 Unidade, Concentrado para solução para perfusão, 50 mg/ml, registo n.º 5816475

Titular da AIM: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: JEMPERLI está indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultas com cancro do endométrio (CE), recidivante ou avançado, com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu após tratamento prévio contendo platina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Jemperli (Dostarlimab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para *tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina.*

Face ao comparador doxorrubicina/paclitaxel, na população de mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR, avançado ou recorrente, que progrediu após tratamento prévio contendo platina, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de dostarlimab.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade

de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu após tratamento prévio com um regime contendo platina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Jemperli (Dostarlimab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do endométrio é o cancro ginecológico mais comum nos países desenvolvidos.

Na Europa, o número estimado de novos casos em 2020 foi de 130.051 casos, com 29.963 mortes (GLOBOCAN 2020). A incidência tem vindo a aumentar devido ao aumento da esperança média de vida e ao aumento da obesidade na população.

Em Portugal, o cancro do corpo uterino é o 5º mais frequente no sexo feminino, com 1238 novos casos em 2020 e com 361 mortes nesse ano.

Os fatores de risco incluem exposição ao estrogénio, quer endógena (menarca precoce, nuliparidade, menopausa tardia, obesidade, tumores produtores de estrogénio) como exógena (terapêutica de substituição hormonal sem progestagénio). O uso de tamoxifeno também é um fator de risco reconhecido para o cancro do endométrio.

O cancro do endométrio é raro em mulheres pré-menopáusicas. Apenas 1% dos casos diagnosticados se relacionam com fatores genéticos. As mulheres com síndrome de Lynch apresentam um risco para cancro do endométrio entre 27 e 71% (a grande maioria com histologia endometrióide). Este síndrome

hereditário autossómico dominante associa-se a mutações germinativas num alelo de um gene de reparação do DNA (MMR) – nos genes MSH2 ou MLH1 em 90% dos casos, ou nos genes PMS1, MSH6 ou MLH3. A inativação do segundo alelo (por mutação, perda de heterozigotia ou por silenciamento epigenético) provoca um aumento de mutações no DNA e alterações nas regiões microssatélite do tumor (condicionando instabilidade microssatélite, por perda da capacidade de reparação do DNA por *mismatch repair*).

O adenocarcinoma endometrióide é o tipo histológico mais comum (75% dos casos), os tipos histológicos carcinoma seroso (5 a 10%), carcinoma de células claras (1 a 5%) e carcinosarcoma são menos comuns, mas mais agressivos e associados a um pior prognóstico.

Do ponto de vista molecular, o cancro do endométrio pode ser classificado em 4 categorias:

- ultramutado, com mutações patogénicas na polimerase épsilon (POLE);
- hipermutado com instabilidade dos microssatélites (MSI)/ deficiência MMR;
- número de cópias baixo (imunorreatividade das proteínas MMR retida e p53 wild type);
- número de cópias elevado (p53 mutado, seroso-like).

A maioria dos casos de cancro do endométrio são diagnosticados em estádios precoces.

As mulheres com doença confinada ao útero apresentam taxas de cura elevadas apenas com a realização de cirurgia. A cirurgia consiste de histerectomia e anexectomia bilateral, podendo incluir linfadenectomia pélvica ou lombo-aórtica, dependendo dos fatores de risco (determinados pela profundidade da invasão do miométrio, grau histológico e subtipo histológico). A cirurgia tem um papel terapêutico e de estadiamento.

O tratamento das doentes após o estadiamento cirúrgico é baseado no estágio e na presença de fatores de risco. As doentes são estratificadas em categorias de risco (baixo, intermédio ou alto), de acordo com critérios estabelecidos pelo Grupo de Oncologia Ginecológica (GOG). O tratamento adjuvante pode incluir radioterapia e/ou quimioterapia, em função do estágio e do grupo de risco.

O tratamento de uma recidiva vai depender do local de recidiva e do tratamento prévio. No caso de doença metastática, ou de recidiva em área irradiada ou inoperável, a quimioterapia baseada em platina

é a primeira linha recomendada (sendo o protocolo *standard* o duplete carboplatina-paclitaxel, de 3/3 semanas). No entanto, em doentes previamente submetidas a quimioterapia adjuvante, a escolha do tratamento subsequente vai depender do intervalo livre de platina. A repetição de quimioterapia contendo platina é geralmente usada se decorreram 6 ou mais meses desde a conclusão da quimioterapia (baseada em platina) anterior. O mesmo raciocínio se aplica à segunda linha no contexto de doença avançada/metastática. Em doentes com intervalo livre de platina inferior a 6 meses, não há ensaios randomizados publicados e não existe um regime específico que seja considerado *standard*. A opção recai habitualmente sobre quimioterapia em monoterapia, com doxorrubicina ou com um taxano (paclitaxel ou docetaxel).

Outra opção terapêutica para o cancro do endométrio avançado/metastático é o tratamento hormonal. Os tumores de baixo grau e que expressam recetores de estrogénio e/ou de progesterona são os que apresentam uma maior taxa de resposta à terapêutica hormonal (com progestagénios, tamoxifeno, inibidores da aromatase ou fulvestrant). Nas doentes com tumores com recetores hormonais positivos e grau 1 ou 2 o tratamento hormonal deve ser considerado o tratamento sistémico preferencial, na ausência de doença rapidamente progressiva. Dado que este tratamento não se associa a uma resposta rápida, não deve ser a opção preferencial em doentes com doença visceral ou rapidamente progressiva.

A maioria dos casos de cancro do endométrio são diagnosticados em estádios precoces e apresentam um bom prognóstico. No entanto, verifica-se recidiva em cerca de 13% das doentes consideradas clinicamente sem evidência de doença após tratamento com intenção curativa, sendo a sobrevivência mediana pouco superior aos 12 meses nessa circunstância.

Um dos principais fatores prognósticos para o cancro do endométrio é a presença de doença extra-uterina. As taxas de sobrevivência para os estádios I e II (FIGO) são de 80 a 90%, mas apenas 50 a 60% para o estágio III e 20% para o estágio IV.

Além disso, os tratamentos (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) podem associar-se a várias toxicidades (com efeitos secundários que podem persistir no tempo) e a *distress* psicossocial. Tanto a doente como os familiares e cuidadores podem desenvolver perturbações de adaptação.

As sobreviventes de cancro debatem-se frequentemente com o receio da recidiva, depressão e impacto nas relações sociais e no local de trabalho.

Além da repercussão económica direta, com o custo dos tratamentos e gastos relacionados com os internamentos das doentes com cancro do endométrio recidivado, há que levar em conta o impacto a nível dos anos de vida perdidos devido a morte prematura, o número de anos com incapacidade e o impacto social e familiar.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O dostarlimab é um anticorpo monoclonal, humanizado, com uma alta afinidade para o recetor PD-L1. Liga-se a este recetor e bloqueia a interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. Potencia a resposta anti-tumoral e das células T. Apresenta-se na forma farmacêutica injetável, em solução para perfusão na dose de 500mg/10mL.

A primeira abordagem de tratamento no cancro do endométrio é normalmente cirúrgica e consiste na remoção do útero, trompas de Falópio e ovários, podendo também incluir linfadenectomia pélvica ou lomboaórtica.

O tratamento adjuvante pode incluir radioterapia e/ou quimioterapia (baseada em platina), em função do estágio e do grupo de risco. Nas doentes com carcinoma do endométrio avançado ou recidivado, a cirurgia pode estar indicada se for expectável uma citorredução óptima, ou com intenção paliativa.

A primeira linha de quimioterapia recomendada no carcinoma do endométrio avançado é o duplete carboplatina-paclitaxel. Se a doença progredir num intervalo de tempo superior a 6 meses, e não existir contra-indicação para carboplatina-paclitaxel, poderá repetir-se o mesmo esquema de quimioterapia. Caso contrário, pode optar-se por quimioterapia em monoterapia (por exemplo: paclitaxel ou doxorubicina).

A hormonoterapia (progestagénios, tamoxifeno, inibidores da aromatase ou fulvestrant) é também uma opção terapêutica, sobretudo em doentes com tumores de baixo grau e com recetores hormonais positivos. Em doentes sem indicação para tratamento antineoplásico, são instituídos melhores cuidados de suporte.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de dostarlimab “*como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina*”.

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação do dostarlimab.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR/MSI-H e RE/RP positivo avançado ou recorrente, sem doença rapidamente progressiva, com progressão durante ou após tratamento prévio contendo platina	▪ Dostarlimab	▪ Terapêutica hormonal (progestagénios, tamoxifeno, inibidores da aromatase ou fulvestrant)
Mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR/MSI-H avançado ou recorrente, RE/RP negativo ou com doença rapidamente progressiva, que progrediu 6 meses ou mais após tratamento prévio contendo platina	▪ Dostarlimab	▪ Carboplatina-Paclitaxel
Mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR/MSI-H avançado ou recorrente, RE/RP negativo ou com doença rapidamente progressiva, que progrediu menos de 6 meses após tratamento prévio contendo platina	▪ Dostarlimab	▪ Doxorrubicina ou Paclitaxel

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada como monoterapia é de 500 mg de dostarlimab a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguida de 1000 mg a cada 6 semanas para todos os ciclos subsequentes. Tabela 1. Regime posológico para doentes tratados com JEMPERLI <table><tr><td></td><td colspan="4">500 mg uma vez a cada 3 semanas (1 ciclo = 3 semanas)</td><td rowspan="3"></td><td colspan="3">1000 mg uma vez a cada 6 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (1 ciclo = 6 semanas)</td></tr><tr><td>Ciclo</td><td>Ciclo 1</td><td>Ciclo 2</td><td>Ciclo 3</td><td>Ciclo 4</td><td>Ciclo 5</td><td>Ciclo 6</td><td>Ciclo 7</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>Semana</td><td>1</td><td>4</td><td>7</td><td>10</td><td>13</td><td>19</td><td>25</td></tr></table> 3 semanas entre o ciclo 4 e o ciclo 5 A administração de dostarlimab deve continuar de acordo com o plano recomendado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável		500 mg uma vez a cada 3 semanas (1 ciclo = 3 semanas)					1000 mg uma vez a cada 6 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (1 ciclo = 6 semanas)			Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7		Semana	1	4	7	10	13	19	25
		500 mg uma vez a cada 3 semanas (1 ciclo = 3 semanas)					1000 mg uma vez a cada 6 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (1 ciclo = 6 semanas)																					
Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5		Ciclo 6		Ciclo 7																			
Semana	1	4	7	10	13		19	25																				
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento comparador	Acetato de megestrol, comprimido, dose de 160 mg Letrozol, comprimidos revestidos por película, dose de 2,5 mg Exemestano, comprimidos revestidos, 25 mg Anastrozol, comprimidos revestidos por película, dose de 1 mg Tamoxifeno, comprimido, dose de 20mg Fulvestrant, Solução injetável, 250mg/5ml, dose total 500mg Paclitaxel, na dose de 175 mg/m² IV, de 3 em 3 semanas Carboplatina, na dose de 5-6x (taxa de filtração glomerular+25) durante 1hora IV, de 3 em 3 semanas Doxorrubicina, na dose de 60 mg/m² IV, de 3 em 3 semanas																										
	Medicamento em avaliação	Dostarlimab é administrado em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e não exige administração de pré-medicação. Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde																										
	Medicamento comparador	Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo. Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07																										

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Duração mediana da resposta	5	Importante
Qualidade de vida	8	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de eventos adversos graves	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu o CSR do estudo GARNET¹. O estudo GARNET foi um estudo multicêntrico, de fase 1, de braço único, que teve várias partes e várias coortes (na população de interesse, é a parte 2B e a coorte A1 que são relevantes para a presente avaliação), tendo avaliado o efeito do tratamento com dostarlimab, numa população de mulheres com mais de 18 anos, com cancro do endométrio recidivante ou avançado, com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina.

Como o estudo GARNET foi um estudo de fase 1, de braço único, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura² procurando identificar estudos sobre o tratamento do cancro do endométrio avançado ou recorrente, com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina, utilizando os regimes terapêuticos comparadores selecionados para a matriz de avaliação. Contudo, a evidência identificada foi muito limitada, tendo apenas identificado um estudo (309-KEYNOTE-775)³.

O estudo 309-KEYNOTE-755³ foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 827 doentes adultos (130 doentes com dMMR, e 697 doentes com pMMR), com cancro do endométrio avançado, que receberam pelo menos um regime prévio de quimioterapia à base de platina, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem lenvatinib mais pembrolizumab (n= 441), ou quimioterapia à escolha do investigador (n= 416), que incluiu doxorubicina ou paclitaxel, e avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

Assim, o TAIM utilizou o braço das doentes que receberam quimioterapia, e que eram dMMR, do estudo KEYNOTE, como braço comparador, utilizando o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência⁴.

Os métodos de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) e comparações de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, STC) foram desenvolvidos para lidar com situações em que: uma comparação indireta entre dois tratamentos

é necessária; há diferenças em uma ou mais características modificadoras de efeito entre a população dos estudos que irão formar a comparação indireta; o TAIM tem acesso aos dados individuais do seu estudo, mas não dos outros estudos. O método MAIC usa ponderação pelo inverso do *score* de propensão (*inverse propensity score*) para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis, e é um método aceitável na indicação em avaliação. Assim, esta evidência foi considerada relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

Características dos estudos incluídos na comparação indireta

Estudo GARNET¹

O estudo GARNET foi um estudo que se iniciou a 7 de Março de 2016, que se encontra ainda a decorrer, multicêntrico, de fase 1, de braço único, aberto, que teve várias partes e várias coortes (na população de interesse, é a parte 2B e a coorte A1 que são relevantes para a presente avaliação), que incluiu 141 doentes que receberam dostarlimab, numa população de mulheres com 18 ou mais anos, com cancro do endométrio recidivante ou avançado, com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina. Os dados reportados referem-se à terceira análise interina, com data de corte de 1 de Novembro de 2021.

Foram incluídas as doentes com 18 ou mais anos, com cancro do endométrio recidivante ou avançado, documentado histológica ou citologicamente, com lesões mensuráveis pelo RECIST 1.1, que apresentavam por imunohistoquímica realizada localmente, tumores com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H). Para serem incluídas as doentes tinham de apresentar progressão da doença durante ou após tratamento com duplete de platina, não podiam ter recebido mais de duas linhas prévias para doença avançada ou recorrente, e apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1.

As doentes receberam, ao longo de 30 minutos, uma infusão dostarlimab por via endovenosa, na dose de 500 mg a cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de 1000 mg a cada 6 semanas até à progressão

da doença, descontinuação do tratamento por toxicidade intolerável, ou retirada do consentimento informado.

A medida de resultado primária foi a taxa de resposta objetiva, definida como a proporção de doentes com resposta parcial ou completa confirmada, avaliada por comissão de revisão independente, avaliada pelo RECIST 1.1, e a duração da resposta definida como o tempo desde a primeira resposta completa ou parcial, até ao primeiro sinal de progressão da doença ou morte de qualquer causa. As medidas de resultado secundárias incluíram, entre outras, a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

Estudo 309-KEYNOTE-755³

O estudo 309-KEYNOTE-7553 foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 167 centros de 21 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 827 doentes adultos (130 doentes com dMMR, e 697 doentes com pMMR), com cancro do endométrio avançado, que receberam pelo menos um regime prévio de quimioterapia à base de platina, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1, para receberem lenvatinib na dose de 20 mg por via oral uma vez por dia mais pembrolizumab na dose de 200 mg por via endovenosa cada 3 semanas (n= 441), ou quimioterapia à escolha do investigador (n= 416), que incluiu doxorubicina na dose de 60 mg por metro quadrado, administrado por via endovenosa a cada 3 semanas, ou paclitaxel na dose de 80 mg por metro quadrado, administrado semanalmente por via endovenosa, em ciclos de 4 semanas (recebiam durante 3 semanas e suspendiam uma semana), e avaliaram a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global. A progressão da doença foi avaliada por comissão de revisão independente. Do total de 130 doentes com dMMR, 65 doentes foram alocados ao grupo lenvatinib, e 65 doentes ao grupo quimioterapia. O estudo teve início a 11 de Junho de 2018, e data de corte de 26 de Outubro de 2020.

Foram incluídas doentes com 18 ou mais anos, com cancro do endométrio avançado, metastático, ou recorrente confirmado, de qualquer subtipo histológico exceto carcinosarcoma e sarcoma. Para serem elegíveis as doentes tinham de apresentar progressão da doença após receberem uma linha prévia de quimioterapia à base de platina, e ausência de exposição a regimes anti VEGF ou anti PD-1. As doentes podiam ter recebido duas linhas prévias de quimioterapia à base de platina, se uma das linhas fosse no

contexto adjuvante ou neoadjuvante. Para serem incluídas, as doentes tinham de apresentar lesões mensuráveis pelo RECIST 1.1, e um estado funcional ECOG de 0 ou 1.

MAIC⁴ comparando dostarlimab versus quimioterapia à escolha do investigador (doxorrubicina ou paclitaxel) no tratamento de doentes com cancro do endométrio recidivante ou avançado, com dMMR, que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina.

Estudo GARNET vs 309-KEYNOTE-775

Desenho de estudo

Estudo prospetivo, não aleatorizado, que comparou de forma indireta (*matching-adjusted indirect comparison* [MAIC]) os resultados dos doentes incluídos no estudo GARNET com os resultados de doentes dMMR incluídos no braço controlo (doxorrubicina ou paclitaxel) do estudo 309-KEYNOTE-775, e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de remissão, e segurança.

Medidas de resultado

O estudo comparou de forma indireta dostarlimab vs comparadores (estudo 309-KEYNOTE-775), avaliando a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, e eventos adversos de grau 3 ou 4.

Análise estatística

Trata-se de um estudo prospetivo, não aleatorizado, que comparou de forma indireta (MAIC não ancorada) os resultados dos doentes incluídos no estudo GARNET com os resultados de doentes dMMR incluídos no braço controlo do estudo 309-KEYNOTE-775. De acordo com o TAIM, para as análises de eficácia foi utilizada a população *per* protocolo, que incluía 143 doentes. No processo de emparelhamento dos doentes do estudo GARNET aos doentes do estudo 309-KEYNOTE-775 foram eliminados dois doentes MSI-H, pelo que a população de eficácia do estudo GARNET incluiu 141 doentes dMMR. Em relação à população de segurança, que incluía 153 doentes, foram eliminados três doentes

pelo mesmo motivo (doentes MSI-H), pelo que a população analisada incluiu, em termos de segurança, 150 doentes. Assim, em termos de eficácia a comparação indireta incluiu 141 doentes do estudo GARNET, e 65 doentes do braço controlo do estudo 309-KEYNOTE-775.

Após emparelhamento, foi feito um ajustamento (através de uma *matching-adjusted indirect comparison* – MAIC) para as seguintes covariáveis: idade (mediana), ECOG (0 vs 1), histologia (endometrióide vs não-endometrióide), raça (caucasiano vs não caucasiano), e número de quimioterapias prévias (<2 vs ≥2). De acordo com o TAIM estas variáveis foram identificadas como fatores de prognóstico por uma revisão sistemática e um painel de peritos da Alemanha, Reino Unido, e Canadá. Não existe qualquer referência a identificação de variáveis modificadoras de efeito. O método MAIC, após emparelhamento, usa ponderação pelo inverso do *score* de propensão (*inverse propensity score*) para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis.

Resultados

Características dos doentes incluídos

As características dos doentes após emparelhamento, mas antes da ponderação, são apresentadas na Tabela 4. Existem algumas diferenças significativas entre os estudos em comparação: apresentavam ECOG 1 61,7% dos doentes no estudo GARNET, e 47,7% no estudo KEYNOTE; eram de raça caucasiana 76,6% dos doentes no estudo GARNET e 53,8% no estudo KEYNOTE; Tinham recebido duas linhas anteriores 36,9% dos doentes no estudo GARNET e 10,8% no estudo KEYNOTE. Contudo, os números referidos na publicação do estudo KEYNOTE não coincidem com os aqui apresentados. Estes dados podem ser extraídos das análises de subgrupos de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão (Figura suplementar S4 da publicação de Makker et al). A publicação de Makker et al não refere o número de doentes dMMR mas o número de doentes global e pMMR, pelo que é necessário subtrair um do outro para se obter o número de doentes dMMR. O nº de doentes dMMR com histologia endometrióide no braço controlo é 56 (86,1%): Este número resulta de subtrair ao número total de doentes com histologia endometrióide (n= 243) o número de doentes com histologia endometrióide pMMR (n= 198), o que dá 56 doentes dMMR com histologia endometrióide (243-198) de 65 doentes

dMMR. O mesmo se aplica à proporção de doentes com duas ou mais linhas prévias de quimioterapia. O nº de doentes dMMR com duas ou mais linhas prévias de quimioterapia no braço controlo que é 14 (21,5%): Este número resulta da subtração do número de doentes com duas ou mais linhas prévias de quimioterapia pMMR (n= 125) ao número total com duas ou mais linhas prévias de quimioterapia (n= 139), o que dá 14 doentes dMMR com duas ou mais linhas prévias de quimioterapia (139-125) de um total de 65 doentes dMMR.

Tabela 4: características basais da população emparelhada, mas não ponderada

	GARNET	KEYNOTE (relatório MAIC)	KEYNOTE (Makker et al)
N	141	65	65
Idade (mediana)	65	63	63
ECOG 1, n (%)	87 (61,7)	31 (47,7)	31 (47,7)
Histologia endometrióide, n (%)	91 (64,5)	43 (66,2)	56 (86,1)
Raça caucasiana, n (%)	108 (76,6)	35 (53,8)	35 (53,8)
≥2 linhas prévias quimioterapia	52 (36,9)	7 (10,8)	14 (21,5)

Fonte: extraído de Refs 1 e 3

Estas diferenças entre os números utilizados no relatório da MAIC e os números reais extraídos da publicação de Makker et al, em relação à proporção de doentes com histologia endometrióide e com duas ou mais linhas prévias de quimioterapia, podem ser relevantes em termos de ajustamentos (ponderação), pelo que o ajustamento por ponderação necessita de ser repetido com os números reais.

Os resultados após emparelhamento e ajustamento encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: *Caraterísticas basais da população emparelhada e ponderada*

	GARNET Antes de ajuste	GARNET Após ajuste	KEYNOTE (relatório MAIC)	KEYNOTE (Makker et al)
N	141	101,9	65	65
Idade (mediana)	65	63	63	63
ECOG 1, n (%)	87 (61,7)	48,6 (47,7)	31 (47,7)	31 (47,7)
Histologia endometriode, n (%)	91 (64,5)	67,5 (66,2)	43 (66,2)	56 (86,1)
Raça caucasiana, n (%)	108 (76,6)	54,8 (53,8)	35 (53,8)	35 (53,8)
≥2 linhas prévias quimioterapia	52 (36,9)	11,0 (10,8)	7 (10,8)	14 (21,5)

Fonte: extraído de Refs 3 e 4

O ajustamento reduziu o tamanho efetivo da amostra do estudo GARNET de 141 para 101,9, e tornou as características basais dos dois estudos em comparação sobreponíveis, em relação aos valores incluídos no relatório da MAIC, mas não em relação aos valores reais (publicação de Makker et al).

Eficácia

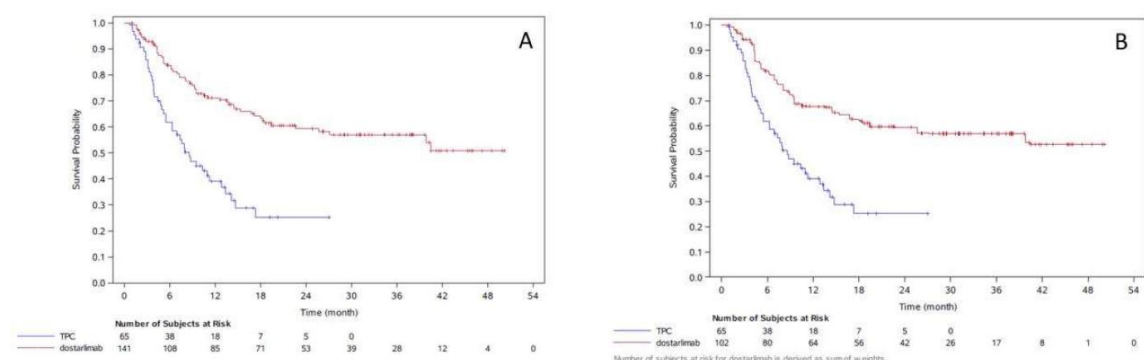
Sobrevivência global

Sem ajustamento, a mediana de sobrevivência global nos estudos GARNET e KEYNOTE-775, foi, respetivamente, não atingida (IC95% 27,1 a NE) e 8,6 meses (IC95% 6,3 a 13,3), com uma razão de riscos de 0,37 (IC95% 0,24 a 0,56; p nominal<0,001), favorecendo dostarlimab.

Após ajustamento, a mediana de sobrevivência global nos estudos GARNET e KEYNOTE-775, foi, respetivamente, não atingida (IC95% 19,4 a NE) e 8,6 meses (IC95% 6,3 a 13,3), com uma razão de riscos de 0,40 (IC95% 0,25 a 0,64; p nominal<0,001), favorecendo dostarlimab.

Antes e após ajustamento, as curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global estão representadas na Figura 1.

Figura 1: Sobrevivência global. Estudo GARNET vs estudo 309-KEYNOTE-775 antes (A) e após ajustamento (B)



Fonte: Extraído de referência 5

Sobrevivência livre de progressão

Sem ajustamento, a mediana de sobrevivência livre de progressão nos estudos GARNET e KEYNOTE-775, foram, respetivamente, 5,6 meses (IC95% 4,1 a 22,7) e 3,7 meses (IC95% 3,1 a 5,2), com uma razão de riscos de 0,41 (IC95% 0,26 a 0,66; p nominal<0,001), favorecendo dostarlimab.

Após ajustamento, a mediana de sobrevivência livre de progressão nos estudos GARNET e KEYNOTE-775, foram, respetivamente, 8,3 (IC95% 4,1 a NE) e 3,7 meses (IC95% 3,1 a 5,2), com uma razão de riscos de 0,35 (IC95% 0,22 a 0,57; p nominal<0,001), favorecendo dostarlimab.

Taxa de resposta global

Sem ajustamento, observou-se uma resposta global em 8/65 doentes (12,3%) no estudo KEYNOTE-775, e em 64/141 doentes (45,4%) no estudo GARNET (risco relativo 0,27; IC95% 0,14 a 0,53; p nominal<0,001).

Com ajustamento, observou-se uma resposta global em 8/65 doentes (12,3%) no estudo KEYNOTE-775, e em 49/101,9 doentes (48,0%) no estudo GARNET (risco relativo 0,26; IC95% 0,13 a 0,51; p nominal<0,001).

Eventos adversos grau 3 ou 4

Sem ajustamento, observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 46/63 doentes (73,0%) no estudo KEYNOTE-775, e em 84/150 doentes (56,0%) no estudo GARNET (risco relativo 1,30; IC95% 1,06 a 1,60; p nominal<0,012).

Com ajustamento, observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 46/63 doentes (73,0%) no estudo KEYNOTE-775, e em 60/110,1 doentes (54,3%) no estudo GARNET (risco relativo 1,34; IC95% 1,07 a 1,69; p nominal<0,011).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de dostarlimab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, dostarlimab sugeriu a existência de benefício adicional em relação a quimioterapia (doxorrubicina/paclitaxel) em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, e eventos adversos de grau 3 ou 4, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de qualidade de vida, duração da resposta, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Em relação à sobrevivência global, a mediana de sobrevivência global nos estudos GARNET e KEYNOTE-775, foram, respetivamente, não atingida (IC95% 19,4 a NE) e 8,6 meses (IC95% 6,3 a 13,3), com uma razão de riscos de 0,40 (IC95% 0,25 a 0,64; p nominal<0,001), favorecendo dostarlimab.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, a mediana de sobrevivência livre de progressão nos estudos GARNET e KEYNOTE-775, foram, respetivamente, 8,3 (IC95% 4,1 a NE) e 3,7 meses (IC95% 3,1 a 5,2), com uma razão de riscos de 0,35 (IC95% 0,22 a 0,57; p nominal<0,001), favorecendo dostarlimab.

Observou-se uma resposta global em 8/65 doentes (12,3%) no estudo KEYNOTE-775, e em 49/101,9 doentes (48,0%) no estudo GARNET (risco relativo 0,26; IC95% 0,13 a 0,51; p nominal<0,001).

Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 46/63 doentes (73,0%) no estudo KEYNOTE-775, e em 60/110,1 doentes (54,3%) no estudo GARNET (risco relativo 1,34; IC95% 1,07 a 1,69; p nominal<0,011).

Não foram reportados dados comparativos relativos a qualidade de vida, duração da resposta, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado por se tratar de uma comparação indireta ajustada não ancorada.

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de dostarlimab *“como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de dostarlimab em três subpopulações: 1 - mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR/MSI-H e RE/RP positivo avançado ou recorrente, sem doença rapidamente progressiva, com progressão durante ou após tratamento prévio contendo platina (subpopulação 1), em que a intervenção era dostarlimab, e o comparador era terapêutica hormonal (progestagénios, tamoxifeno, inibidores da aromatase ou fulvestrant); 2 - mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR/MSI-H avançado ou recorrente, RE/RP negativo ou com doença rapidamente progressiva, que progrediu 6 meses ou mais após tratamento prévio contendo platina (subpopulação 2), em que a intervenção era dostarlimab, e o comparador era carboplatina-paclitaxel; e 3 - mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR/MSI-H avançado ou recorrente, RE/RP negativo ou com doença rapidamente progressiva, que progrediu menos de 6 meses após tratamento prévio contendo platina (subpopulação 3), em que a intervenção era dostarlimab, e os comparadores eram doxorrubicina ou paclitaxel.

O TAIM submeteu o CSR do estudo GARNET. O estudo GARNET foi um estudo multicêntrico, de fase 1, de braço único, que teve várias partes e várias coortes mas, na população de interesse, é a parte 2B e a coorte A1 que são relevantes para a presente avaliação, tendo avaliado o efeito do tratamento com dostarlimab, numa população de mulheres com mais de 18 anos, com cancro do endométrio recidivante ou avançado, com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina.

Como o estudo GARNET foi um estudo de fase 1, de braço único, o TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura³ procurando identificar estudos sobre o tratamento do cancro do endométrio avançado ou recorrente, com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina, utilizando os regimes terapêuticos comparadores selecionados para a matriz de avaliação. Contudo, a evidência identificada foi muito limitada, tendo apenas identificado um estudo (309-KEYNOTE-775).

O estudo 309-KEYNOTE-755 foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 827 doentes adultos (130 doentes com dMMR, e 697 doentes com pMMR), com cancro do endométrio avançado, que receberam pelo menos um regime prévio de quimioterapia à base de platina, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem lenvatinib mais pembrolizumab (n= 441), ou quimioterapia à escolha do investigador (n= 416), que incluiu doxorubicina ou paclitaxel, e avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

Assim, o TAIM utilizou o braço das doentes que receberam quimioterapia, e que eram dMMR, do estudo 309-KEYNOTE-755, como braço comparador, utilizando o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência.

Em primeiro lugar, importa avaliar se o método de comparação indireta utilizado pode ser considerado aceitável no contexto da presente avaliação.

A utilização de modelos que ajustem resultados com base nas variáveis modificadoras de efeito, podem produzir efeitos relativos mais relevantes e credíveis. No contexto da avaliação farmacoterapêutica, o TAIM que submete o dossier, só tem normalmente acesso aos dados individuais dos seus estudos. Os métodos de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect*

comparisons, MAIC) e comparações de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, STC) foram desenvolvidos para lidar com a situação em que uma comparação indireta entre dois tratamentos é necessária, há diferenças em uma ou mais características modificadoras de efeito entre a população dos estudos que irão formar a comparação indireta, e o TAIM tem acesso aos dados individuais do seu estudo, mas não dos outros estudos.

O método MAIC usa ponderação pelo inverso do *score* de propensão (*inverse propensity score*) para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis. Os métodos MAIC e STC são úteis para efetuar comparações entre estudos de um só braço. Dado o elevado potencial de viés, a utilização de métodos de ajustamento de populações para incluir dados de estudos não comparativos (só com um braço), não é recomendada exceto em situações excepcionais que devem ser detalhadamente justificadas.

Contudo, em situações excepcionais pode ser necessário, por falta de estudos aleatorizados, utilizar métodos não padrão para fazer comparações indiretas. Os métodos de comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC), comparações de tratamentos simulados (STC) e meta-regressão em rede multiníveis (ML-NMR) são aceitáveis para lidar com estas situações.

Estas situações excepcionais incluem as seguintes situações:

- Doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido.
- Doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência $\leq$ um doente por 100.000 pessoas.

Assim, a primeira questão que se coloca é a de saber se a população da indicação em avaliação se enquadra em alguma das situações descritas anteriormente.

A população de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina, poderia ser enquadrada na definição de doenças raras (prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas). Contudo,

já é mais discutível que se enquadre numa situação em que o efeito das alternativas é não provado ou incerto. Foi discutida esta questão e considerou-se ser aceitável utilizar o método de comparação indireta selecionado pelo TAIM.

A comparação indireta utilizou dois estudos contemporâneos e, consequentemente, desse ponto de vista, os estudos não levantam qualquer questão. Os dois estudos tiveram lugar em datas semelhantes: o estudo GARNET (parte 2B / coorte A1) teve lugar entre 2017 e 2021 (data de corte 1 de Novembro de 2021), e o estudo KEYNOTE entre 2018 e 2020.

Contudo, o estudo com as comparações indiretas apresenta importantes limitações.

Este tipo de análise (comparações indiretas ajustadas não ancoradas) utiliza métodos e pressupostos que representam um desvio em relação aos métodos tipicamente usados na avaliação farmacoterapêutica, pelo que devem ser consideradas de menor credibilidade do que a meta-análise (simples ou em rede) baseada em estudos aleatorizados sem evidência de modificadores de efeito. Uma comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja, pressupõe que todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. Este pressuposto é praticamente impossível de se verificar. A falha deste pressuposto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação. Quando medidas de efeito baseadas em comparações não ancoradas são usadas, é necessário demonstrar a dimensão de erro plausível devido à falta de inclusão de variáveis no ajustamento, no efeito relativo estimado. Observou-se que não só esta demonstração não foi feita pelo TAIM, como não foram incluídas no modelo as variáveis modificadoras de efeito.

Nos casos excecionais descritos anteriormente, em que não exista evidência de estudos aleatorizados, considera-se aceitável como demonstração de prova de benefício adicional, a utilização de comparações indiretas ajustadas (MAIC e STC) não ancoradas, de estudos só com um braço. Contudo, recomenda-se que neste caso sejam utilizados simultaneamente a MAIC e a STC. A demonstração de prova de benefício adicional implicará que os dois métodos (MAIC e STC) deem resultados concordantes. No entanto, não foi submetido um método confirmatório (STC), o que aumenta a incerteza sobre a credibilidade dos resultados obtidos.

A indicação em avaliação é para o tratamento de doentes adultas com cancro do endométrio recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ com

instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H). Contudo, os estudos incluídos na comparação indireta apenas incluíram doentes dMMR, tendo excluído as doentes com MSI-H. Assim, não existe evidência comparativa na população com MSI-H.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de dostarlimab “*como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina*”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de dostarlimab em relação a doxorrubicina/paclitaxel na população de mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR, avançado ou recorrente, que progrediu após tratamento prévio contendo platina. Recomenda-se que dostarlimab apenas seja financiado nesta subpopulação.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta não ancorada utilizando o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) entre o estudo de dostarlimab (GARNET) e o estudo de doxorrubicina/paclitaxel (309-KEYNOTE-775), sugeriu que dostarlimab apresenta benefício adicional em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, e eventos adversos de grau 3 ou 4.
- Em relação à sobrevivência global, a mediana de sobrevivência global nos estudos GARNET e KEYNOTE-775, foram, respetivamente, não atingida (IC95% 19,4 a NE) e 8,6 meses (IC95% 6,3 a 13,3), com uma razão de riscos de 0,40 (IC95% 0,25 a 0,64; p nominal<0,001), favorecendo dostarlimab. Em relação à sobrevivência livre de progressão, a mediana de sobrevivência livre de progressão nos estudos GARNET e KEYNOTE-775, foram, respetivamente, 8,3 (IC95% 4,1 a NE) e 3,7 meses (IC95% 3,1 a 5,2), com uma razão de riscos de 0,35 (IC95% 0,22 a 0,57; p nominal<0,001), favorecendo dostarlimab. Observou-se uma resposta global em 8/65 doentes (12,3%) no estudo KEYNOTE-775, e em 49/101,9

doentes (48,0%) no estudo GARNET (risco relativo 0,26; IC95% 0,13 a 0,51; p nominal<0,001). Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 46/63 doentes (73,0%) no estudo KEYNOTE-775, e em 60/110,1 doentes (54,3%) no estudo GARNET (risco relativo 1,34; IC95% 1,07 a 1,69; p nominal<0,011).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Dostarlimab em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) na população de mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR, avançado ou recorrente, que progrediu após tratamento prévio contendo platina.

Os comparadores considerados foram “quimioterapia à escolha do clínico” (TPC: doxorrubicina/paclitaxel), estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica (2022). Concluiu-se existir sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável nesta subpopulação.

As OMEAETS (Perelman et al., 2019) não validam o uso de comparadores mistos, pelo que o modelo económico foi estimado considerando doxorrubicina (o tratamento mais barato) dado que é assumido que doxorrubicina e paclitaxel têm a mesma eficácia neste contexto.

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo GARNET (estudo multicêntrico, de fase 1, de braço único e sem ocultação), estando conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica (2022).

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida restante dos doentes (37 anos – dado que a idade média do coorte é de 63.4 anos à entrada do modelo, conforme população do estudo GARNET). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada (partSA), com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência Livre de Progressão (PFS), sobrevivência Pós progressão (PPS) e estágio absorvente “Morte”.

Os doentes entram no modelo no estágio PFS, altura em que recebem dostarlimab ou o comparador. A cada ciclo de 21 dias, os doentes podem permanecer em PFS, transitar para PPS ou para “Morte”. Os doentes em PPS permanecem no estágio até transitarem para “Morte”. Os custos e os ganhos em saúde são estimados, a cada ciclo, de acordo com a proporção de doentes que está em cada um dos estádios. Foi aplicada a correção de meio-ciclo aos custos e benefícios.

Não sendo possível fazer comparação direta entre intervenção e comparador, uma comparação indireta não ancorada (MAIC) foi implementada que comparou os resultados de eficácia e segurança entre as doentes com CE recidivante/avançado e dMMR tratadas com dostarlimab no estudo GARNET e as doentes dMMR tratadas com TPC no estudo 309-KEYNOTE-775 (ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aberto e aleatorizado, controlado por comparador ativo para doentes com CE avançado que receberam pelo menos um regime anterior contendo platina - split doxorubicina (74%) ou paclitaxel (26%)), ajustando para as potenciais diferenças entre os principais fatores de prognóstico/modificadores de efeito.

Os resultados da MAIC não ancorada indicaram uma mediana de OS nos estudos GARNET e 309-KEYNOTE-775, foram, respetivamente, “não atingida” (IC95% 19,4 a NE) e 8,6 meses (IC95% 6,3 a 13,3), com um HR de 0,40 (IC95% 0,25 a 0,64), favorecendo a terapêutica com dostarlimab. A mediana da PFS nos estudos GARNET e 309-KEYNOTE-775 foram, respetivamente, 8,3 (IC95% 4,1 a NE) e 3,7 meses (IC95% 3,1 a 5,2), com um HR de 0,35 (IC95% 0,22 a 0,57, novamente favorecendo a terapêutica com dostarlimab.

Foi avaliada a hipótese de proporcionalidade constante de riscos entre dostarlimab e TPC, por inspeção gráfica das curvas de transformação logarítmica do risco cumulativo, nos dois braços terapêuticos no estudo de comparação indireta.

As curvas OS e PFS, assim como a duração do tratamento (ToT), foram extrapoladas, considerando as distribuições paramétricas standard (Exponencial, Weibull, Gompertz, Log-logística, Log-normal e Gama Generalizada. Foram ainda estimados os modelos Spline (1 e 2-knots). A seleção da distribuição mais adequada foi baseada na qualidade do ajustamento estatístico (critérios de informação de AIC e BIC), inspeção visual e plausibilidade dos resultados.

Para OS no caso de referência é considerada a curva Lognormal (3º melhor ajuste estatístico), para estimar a OS no braço dostarlimab. Tendo-se verificado o pressuposto de proporcionalidade de riscos

entre dostarlimab e TPC, aplicou-se o HR obtido no modelo de Cox (HR vs dostarlimab=2.63; (IC 95%: 1.64 a 4.17)) os dados estimados braço dostarlimab, para obter a OS no braço comparador.

Para PFS o pressuposto de proporcionalidade de riscos na PFS foi rejeitado e na análise da evidência indireta comparativa. Como tal foi aplicado o fator de aceleração estimado na MAIC (TPC vs dostarlimab=0.34; (IC 95%: 0.21 a 0.56) à curva de referência lognormal ajustada ao braço dostarlimab.

A duração do tratamento é estimada ajustando curvas paramétricas aos dados de ToT de dostarlimab observados no GARNET. No caso de referência, a curva Lognormal (4º melhor ajustamento) foi considerada. Uma vez que os dados da duração do tratamento TPC no estudo 309-KEYNOTE-775 não se encontram disponíveis, para estimar o ToT o modelo considera o fator de aceleração estimado na MAIC para a PFS.

Foram incluídos no modelo os Eventos Adversos (EA) de grau ≥ 3 , observados em pelo menos 5% dos doentes do braço dostarlimab no GARNET. Para o braço doxorrubicina assumiu-se a incidência de EA reportada no braço de quimioterapia do 309-KEYNOTE-775.

A qualidade de vida foi elicitada através do questionário EQ-5D-5L obtida no ensaio clínico GARNET. Foi aplicada a tarifa portuguesa de modo a gerar índices de qualidade de vida (Ferreira et al., 2019). O modelo considera a diminuição de utilidade por ocorrência de EAs.

Foram consideradas as seguintes categorias de custos: custos das terapêuticas: medicamentos e administração; custo com gestão da doença; custos de fim de vida e relacionados com efeitos adversos.

Os preços dos medicamentos foram obtidos através do Catálogo Eletrónico de Compras da Saúde dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), para medicamentos utilizados no hospital ou cedidos na farmácia hospitalar, e das bases de dados do Infarmed (Infomed), para medicamentos adquiridos nas farmácias comunitárias. Os custos de administração dos tratamentos foram informados pela Portaria 254/2018 GDH, variando de acordo com a duração do procedimento.

A quantificação de recursos consumidos, em ambulatório, no seguimento dos doentes, e evento adversos, foi realizada com recurso a um painel de peritos portugueses. Para estimar o consumo dos recursos gastos em internamento foi utilizada a base de dados de morbilidade hospitalar (BDMH) de 2018, identificando os doentes com episódios de internamento (ICD-10: C54.1). Os consumos foram

valorados de acordo com a Portaria n. n.º 207/2017, de 11 de julho, alterada pelas portarias n.º 245/2018, de 3 de setembro, n.º 254/2018, de 7 de setembro, e n.º 132/2019, de 7 de maio.

A informação relativa à posologia de dostarlimab e comparador foi obtida no respetivo RCM e está de acordo com o relatório de avaliação farmacoterapêutica (2022).

Considerou-se o estudo válido para a tomada de decisão, concluindo que o tratamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução substancial do seu preço. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos: Os resultados de custo-efetividade apresentam incerteza substancial, associada em particular à baixa qualidade dos dados de eficácia (e, consequentemente, as extrapolações implementadas), e de qualidade de vida. Os resultados são ainda sensíveis à duração do efeito do tratamento após descontinuação e prática clínica a adotar relativamente à descontinuação do tratamento.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de dostarlimab *“como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro do endométrio (CE) recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR)/ de instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de dostarlimab em relação a doxorrubicina/paclitaxel na população de mulheres adultas com cancro do endométrio dMMR, avançado ou recorrente, que progrediu após tratamento prévio contendo platina.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

12.1. Clinical Study Report. Dostarlimab. A phase 1 dose escalation and cohort expansion study of TSR-042, an anti-PD-1 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors – Part 2B, endometrial cancer (cohorts A1 and A2). 16 November 2020

12.2. Systematic Literature Review. Clinical study evidence for the prognostic or predictive value of mismatch repair and microsatellite biomarkers in the treatment of recurrent or advanced endometrial cancer. 28 February 2020

12.3. Makker V et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2022; 386: 437-448

12.4. GSK. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) para comparação de dostarlimab versus quimioterapia para o tratamento de doentes com cancro do endométrio recidivante ou avançado com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR). Setembro de 2022