

Parecer Técnico-Científico

Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia para o tratamento do câncer de endométrio primário avançado ou recorrente com deficiência de enzimas de reparo (dMMR) ou alta instabilidade de microssatélite (MSI-H)

Glaxosmithkline (GSK)

26 de março de 2026

Parecer Técnico-Científico

Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia para o tratamento do câncer de endométrio primário avançado ou recorrente com deficiência de enzimas de reparo (dMMR) ou alta instabilidade de microssatélite (MSI-H)

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Jemperli® (dostarlimabe), conforme solicitação da Glaxosmithkline, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – março 2026

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia para o tratamento do câncer de endométrio primário avançado ou recorrente com deficiência de enzimas de reparo (dMMR) ou alta instabilidade de microssatélite (MSI-H).

ÓRGÃO FINANCIADOR: Glaxosmithkline.

AUTORES: Rafael Guilen¹, Vanessa Gomes², Leticia Dias³, Gabriel Marasco⁴ e Laura Murta⁵

REVISORES: Marcella Alemar⁶, Straus Tanaka⁶, Fabiana Reis⁷, Tatiana Pires⁷, Graziela Bernardino⁶

¹ Biólogo, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

² Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

³ Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

⁴ Biomédico, líder de Economic Modelling na ORIGIN Health;

⁵ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁶ Economia da Saúde na GlaxoSmithKline;

⁷ Departamento médico de oncologia na GlaxoSmithKline.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos
Contexto: O câncer de endométrio é um dos tipos de câncer ginecológico mais comuns entre mulheres de todo o mundo, especialmente em países desenvolvidos, e cuja incidência e mortalidade vêm crescendo ao longo dos anos. Além disso, apesar de grande parte dos diagnósticos serem feitos quando o câncer de endométrio está em estágio inicial, uma parcela significativa das pacientes apresenta doença avançada, que está associada ao pior prognóstico. Apesar da gravidade da doença, atualmente não há uma Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) específica para câncer de endométrio no Sistema Único de Saúde (SUS). Na prática, o tratamento medicamentoso padrão utilizado é a quimioterapia com carboplatina e paclitaxel, um regime de uso amplo, porém não direcionado às particularidades moleculares dessa neoplasia. Esse tratamento apresenta limitações importantes, especialmente em casos de doença avançada ou recorrente, em que a resposta clínica tende a ser modesta e de curta duração, refletindo a baixa sensibilidade tumoral aos agentes quimioterápicos. Além disso, a eficácia é ainda menor em pacientes previamente tratadas, reforçando a necessidade de estratégias mais eficazes e direcionadas. Assim, há uma necessidade médica não atendida de terapias específicas para o tratamento de mulheres com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com deficiência de enzimas de reparo (dMMR) ou alta instabilidade de microssatélite (MSI-H), principalmente quando se considera que essas alterações genéticas são relevantes para orientar o tratamento. Assim, Jemperli® (dostarlimabe), um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) do isótipo imunoglobulina G4 (IgG4) contra PD-1, apresenta-se com opção terapêutica inovadora para pacientes com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente. Título/pergunta: Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia é eficaz e seguro no tratamento de mulheres adultas com câncer do endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H quando comparado a quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel? Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra População-alvo: Mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H. Tecnologia: Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia. Comparadores: Quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel. Local de utilização da tecnologia: Ambiente ambulatorial. Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Jemperli® (dostarlimabe) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália (2023), Canadá (2024), Escócia (2024), França (2024/2025) e do Reino Unido (2025). Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até outubro de 2025 nas bases <i>The Cochrane Library</i>, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas sete publicações, sendo um ECR de fase III (estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY) com cinco subanálises e uma revisão sistemática com meta-análise em rede. Os resultados na subpopulação dMMR/MSI-H apontaram que o tratamento com dostarlimabe associado à quimioterapia reduziu o risco de progressão ou morte em 72%, em 24 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 61,4% com dostarlimabe e de 15,7%

com a quimioterapia. A sobrevida global (SG) em 24 meses alcançou 83,3% no grupo dostarlimabe e 58,7% no grupo da quimioterapia. Além disso, a taxa de resposta objetiva foi superior com dostarlimabe, com respostas mais duradouras, 57,9% mantiveram a resposta por ≥ 12 meses com dostarlimabe, em comparação com 17,5% no grupo da quimioterapia. Esses achados foram confirmados na segunda análise interina, dostarlimabe mostrou melhora estatisticamente significativa na SG nas pacientes com câncer de endométrio dMMR/MSI-H, reduzindo o risco de morte em 68%. A mediana de SG não foi atingida no grupo dostarlimabe, enquanto foi de 31,4 meses nos pacientes em quimioterapia, e a SG em 30 meses foi de 82,8% com dostarlimabe em comparação a 54,1% com a quimioterapia. Na análise de segurança específica nas pacientes com tumores dMMR/MSI-H, dostarlimabe apresentou um perfil de evento adverso imunomediado (EAI) esperado e manejável, consistente com o mecanismo de ação da imunoterapia.

Qualidade da evidência:

ECR

SLP	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta objetiva	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

RSMA

SLP	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta objetiva	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global

Síntese de informações econômicas: Foi conduzida uma avaliação de custo-utilidade, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, para estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de Jemperli® (dostarlimabe) + carboplatina/paclitaxel (CP), seguido de dostarlimabe em monoterapia, comparado à quimioterapia padrão (CP), em mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III–IV) com dMMR/MSI-H. O estudo foi estruturado conforme princípios do CHEERS 2022 e utilizou horizonte temporal vitalício, com taxa de desconto de 5% para custos e desfechos. O desfecho econômico principal foi o custo por QALY ganho, adotando-se limiar de R\$ 120.000/QALY. A modelagem empregou um Modelo de Sobrevida Particionado com três estados (doença livre de progressão, doença progressiva e morte), derivando a ocupação dos estados a partir de curvas de SLP (IA1) e SG (IA2) do estudo RUBY, com extrapolações paramétricas/flexíveis selecionadas por aderência estatística e plausibilidade clínica. O modelo considerou custos diretos médicos: aquisição, teste diagnóstico (IHC para dMMR), manejo por estado de saúde, eventos adversos grau ≥ 3 ($\geq 5\%$ de incidência), tratamentos subsequentes e custos de fim de vida. Utilidades foram estimadas por EQ-5D-5L (RUBY, IA1), com ajuste por idade e desutilidades para eventos adversos. Na análise de custo-utilidade, Jemperli® + CP apresentou benefício clínico substancial versus CP, com incremento de 5,60 anos de vida e 4,04 QALYs. O custo total foi R\$ 450.978 no braço Jemperli® + CP versus R\$ 22.186 no CP, resultando em incremento de R\$ 428.792, explicado predominantemente por custos de aquisição do tratamento. Com base no limiar adotado (R\$ 120.000/QALY), a análise conclui que a estratégia com dostarlimabe é custo-efetiva (RCUI de R\$ 106.008/QALY).

As incertezas dos parâmetros foram exploradas por meio da análise de sensibilidade determinística e probabilística (Monte Carlo; 1.000 simulações). O parâmetro de maior influência foi o *hazard ratio* de sobrevida global, seguido por variáveis associadas à duração do tratamento em ciclos avançados, enquanto custos pós-progressão mostraram impacto limitado. Para todos os limites das variáveis avaliadas, dostarlimabe manteve-se custo -efetivo.

Na análise probabilística, as simulações permaneceram no quadrante de maior efetividade e maior custo, com 97,2% das simulações abaixo do limiar de R\$ 120.000/QALY reforçando a conclusão de

custo-efetividade sob a perspectiva do SUS. Adicionalmente, foi conduzida uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO) com horizonte de 5 anos (2026–2030), comparando o cenário atual (CP) versus cenário com incorporação de Jemperli® + CP. A população elegível foi estimada a partir de dados históricos de pacientes tratadas no DATASUS (2010–2024) com projeção por tendência linear e aplicação de proporções epidemiológicas (doença avançada, primeira recorrência e prevalência de dMMR/MSI-H), resultando em 480 a 587 pacientes/ano no período. Assumiu-se uma taxa de adoção de 10% no primeiro ano até chegar em 50% no quinto ano. No cenário atual, o gasto total em cinco anos foi estimado em R\$ 32,10 milhões versus R\$ 269,78 milhões (cenário projetado), com impacto incremental acumulado de R\$ 237,67 milhões no horizonte de cinco anos. Assim os resultados indicam que dostarlimabe se apresenta como uma tecnologia custo-efetiva, com um ganho clínico expressivo associado ao tratamento e com um impacto orçamentário previsível no horizonte avaliado.

Considerações finais: Com base nos resultados apresentados, observa-se que o tratamento com dostarlimabe associado à quimioterapia demonstrou benefício clínico significativo em pacientes com câncer de endométrio dMMR/MSI-H, promovendo melhora consistente na SLP, SG e qualidade de vida, além de respostas mais duradouras em comparação à quimioterapia isolada (carboplatina com paclitaxel). O medicamento apresentou ainda perfil de segurança favorável e manejável. A combinação Jemperli® (dostarlimabe) + CP mostrou ganhos relevantes de sobrevida e qualidade de vida em comparação ao regime padrão, com incremento de 5,60 anos de vida e 4,04 QALYs. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 106.008 por QALY ganho abaixo do limiar de R\$ 120.000/QALY adotado na análise. As análises de sensibilidade determinística e probabilística indicaram robustez dos resultados com 97,2% das simulações indicando Jemperli® (dostarlimabe) sendo custo-efetivo no limiar considerado. A análise de impacto orçamentário estimou incremento acumulado de aproximadamente R\$ 237,67 milhões em cinco anos. Trata-se, portanto, de uma tecnologia que agrega benefício clínico expressivo e se apresenta como custo-efetiva sob a perspectiva do SUS. Diante o exposto, Jemperli® (dostarlimabe) demonstrou ser uma alternativa terapêutica eficaz e segura em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli no tratamento de mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H, a ser utilizada no âmbito do SUS.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	7
Lista de siglas e abreviações.....	12
Lista de tabelas.....	14
Lista de figuras	17
1. Contexto	19
1.1 Objetivo do parecer	19
1.2 Identificação da proposta.....	19
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	19
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	22
2.1 Visão geral da doença	22
2.2 Epidemiologia.....	23
2.3 Fisiopatologia	24
2.4 Manifestações clínicas e prognóstico	25
2.5 Diagnóstico.....	26
2.6 Estadiamento da doença.....	27
2.7 Impacto da doença.....	28
2.8 Tratamento.....	30
2.9 Necessidades médicas não atendidas.....	32
3. Descrição da tecnologia proposta	34
3.1 Ficha Técnica	35
3.2 Mecanismo de ação	36
3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	37
3.4 Posicionamento nos principais <i>guidelines</i>	39
4. Descrição das tecnologias alternativas	40

5.	Evidências científicas.....	41
5.1	Questão do Estudo	41
5.1.1	Intervenção	41
5.1.2	População.....	41
5.1.3	Comparação	42
5.2	Estratégia de busca	42
5.2.1	Fontes de dados	42
5.2.2	Vocabulário controlado	42
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	46
5.4	Seleção e extração.....	46
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	47
5.4.2	Qualidade da evidência	47
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	48
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	49
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	80
6.	Avaliação econômica.....	81
6.1	Introdução	81
6.2	Métodos	83
6.2.1	População alvo	83
6.2.2	Intervenção	83
6.2.3	Comparador	83
6.2.4	Perspectiva	83
6.2.5	Horizonte temporal	83
6.2.6	Taxa de desconto	84
6.2.7	Desfechos considerados no modelo	84

6.2.8	Modelo econômico	84
6.2.9	Dados antropométricos	86
6.2.10	Dados de eficácia – Sobrevida livre de progressão	87
6.2.11	Dados de eficácia – Sobrevida global	89
6.2.12	Tempo de duração do tratamento.....	92
6.2.13	Dados de segurança.....	93
6.2.14	Dados de utilidade por estado de saúde	94
6.2.15	Valores de utilidade ajustados por idade	95
6.2.16	Valores de desutilidade de eventos adversos	95
6.2.17	Custo de aquisição dos tratamentos	96
6.2.18	Custo com teste diagnóstico	96
6.2.19	Custo do manejo de eventos adversos.....	97
6.2.20	Custo por estado de saúde.....	98
6.2.21	Custo de tratamento subsequente	99
6.2.22	Custo de fim de vida	100
6.2.23	Avaliação das incertezas	100
6.3	Resultados.....	101
6.3.1	Análise de custo-utilidade	101
6.3.2	Análise de sensibilidade univariada	103
6.3.3	Análise de sensibilidade probabilística	105
7.	Impacto orçamentário.....	108
7.1	Introdução.....	108
7.2	Métodos	109
7.2.1	População alvo	109

7.2.2	Intervenção	109
7.2.3	Comparador	109
7.2.4	Perspectiva	109
7.2.5	Horizonte temporal	109
7.2.6	Taxa de desconto	109
7.2.7	Dados de custo	110
7.2.8	Dados de tempo em tratamento	110
7.2.9	População elegível	110
7.2.10	Market-share	112
7.3	Resultados	114
7.3.1	Impacto orçamentário – caso base	114
7.3.2	Impacto orçamentário – Cenário alternativo	115
7.3.3	Impacto orçamentário – Análise de Cenários	115
7.4	Considerações finais	118
8.	Referências bibliográficas	121
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – Jemperli®		134
ANEXO 2. PREÇO - Jemperli®		134
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		135
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS		136
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS		141
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		142
ANEXO 7. MACROCUSTEIO		144
ANEXO 8. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE		145

ANEXO 9. BULAS DO PRODUTO 145

Lista de siglas e abreviações

ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CID	Classificação internacional de doença
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DALY	Anos de vida ajustado por incapacidade
dMMR	Deficiência de enzimas de reparo
EA	Evento adverso
EAI	Evento adverso imunomediado
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTIC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESGO	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>
ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
ESP	<i>European Society of Pathology</i>
FDA	<i>Food & Drug Administration</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor</i> tipo 2
HR	<i>Hazard ratio</i>
IgG4	Imunoglobulina G4
INCA	Instituto Nacional do Câncer
iPARP	Inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase
LEL	Linfedema de membros inferiores
LFN	Linfonodo
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mAB	Anticorpo monoclonal humanizado
MMR	Reparo de mal pareamento
MSI	Instabilidade de microssatélite
MSI-H	Alta instabilidade de microssatélite
MSS	Microssatélite estável

NCCN *National Comprehensive Cancer Network*

NGS *Next Generation Sequencing*

NSMP *No specific molecular profile*

PD-1 Proteína de morte celular programada-1

PD-L1 Proteína ligante de morte programada-1

PD-L2 Proteína ligante de morte programada-2

pMMR Enzimas de reparo proficientes

QLEC *Quality of Life after Endometrial Cancer*

QLQ-C30 *Cancer Core Quality of Life Questionnaire*

QLQ-EN24 *Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer (QLQ-EN24)*

SBOC Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

SEER *Surveillance Epidemiology and End Results Program*

SG Sobrevida global

SLP Sobrevida livre de progressão

SUA Sangramento uterino anormal

SUS Sistema Único de Saúde

YLDs Anos de vida saudável perdidos devido à incapacidade

YLLs Anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura

Lista de tabelas

Tabela 1. Estadiamento segundo sistema FIGO 2023.....	27
Tabela 2. Estratégias terapêuticas para pacientes com câncer do endométrio estágio III/IV irressecável/ metastático ou recorrente.....	30
Tabela 3. Ficha técnica de Jemperli® (dostarlimabe).....	35
Tabela 4. Recomendações de agências de ATS.....	38
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	41
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	43
Tabela 7. Estratégias de busca.	45
Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	47
Tabela 9. Estudos incluídos para análise.....	49
Tabela 10. Resumo dos artigos incluídos (parte I).	50
Tabela 11. Resumo dos artigos incluídos (parte II).	53
Tabela 12. Desfechos de segurança.	61
Tabela 13. Desfechos de segurança para a amostra total do estudo.	65
Tabela 14. Desfechos de segurança da população geral.	68
Tabela 15. Desfechos de eficácia.	71
Tabela 16. Desfechos de segurança na população dMMR/MSI-H.....	73
Tabela 17. Mudanças em relação ao baseline na qualidade de vida global do EORTC QLQ-C30.	76
Tabela 18. Classificação da qualidade das evidências.....	81
Tabela 19. Principais características do estudo desenvolvido.....	82
Tabela 20. Dados de AIC para sobrevida livre de progressão para população dMMR/MSI-H (modelos spline flexíveis) – corte de dados IA1.....	88
	14

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Tabela 21. Valores de AIC e BIC para as curvas de Sobrevida Global, população dMMR/MSI-H (modelos independentes) – corte de dados IA2.	91
Tabela 22. Taxas de EAs consideradas na análise econômica da população geral.	94
Tabela 23. Dados de utilidade utilizados na análise econômica.	94
Tabela 24. Desutilidade de eventos adversos utilizados na análise de custo-utilidade.	95
Tabela 25. Custo de manejo por evento adverso.	98
Tabela 26. Valores de manejo por estado de saúde – Valores mensais.	98
Tabela 27. Terapia subsequente considerada na análise de custo-utilidade.	99
Tabela 28. Resultados da análise de custo-utilidade entre Jemperli® (dostarlimabe) + CP vs. CP.	101
Tabela 29. Resultado médio obtido na análise de sensibilidade probabilística.	107
Tabela 30. Características da análise de impacto orçamentário.	108
Tabela 31. Valores de SLP considerados na análise de impacto orçamentário.	110
Tabela 32. Novas pacientes elegíveis ao tratamento por ano	112
Tabela 33. Valores de SG considerados na análise de impacto orçamentário.	112
Tabela 34. Taxa de adoção cenário proposto (caso base).	113
Tabela 35. Taxa de adoção cenário proposto (cenário alternativo).	113
Tabela 36. Número acumulado de pacientes em tratamento ao final de cada ano (caso base).	113
Tabela 37. Número acumulado de pacientes em tratamento ao final de cada ano (cenário alternativo).	114
Tabela 38. Resultados da análise de impacto orçamentário – caso base (R\$).	114
Tabela 39. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).	115
Tabela 40. Parâmetros variados do funil epidemiológico na análise de cenários.	116

Tabela 41. Resultados da análise de cenários da avaliação de impacto orçamentário – Impacto orçamentário incremental total acumulado em 5 anos.	116
Tabela 42 - Bases de dados consultadas para busca de evidência científica.....	135
Tabela 43. Avaliação do risco de viés pela ferramenta AMSTAR 2.	137
Tabela 44 Estudos fora do critério de elegibilidade.....	141
Tabela 45 Avaliação da qualidade da evidência - ECR	142
Tabela 46 Avaliação da qualidade da evidência RSMA	143

Lista de figuras

Figura 1. Taxa de recorrência por estágio do câncer endometrial no diagnóstico.....	25
Figura 2. Mecanismo de ação de dostarlimabe.	37
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	48
Figura 4. SLP avaliada pelo investigador.	59
Figura 5. SG do estudo RUBY.....	60
Figura 6. Visão geral da estrutura do modelo de sobrevida particionado.....	86
Figura 7. Curvas flexíveis de sobrevida livre de progressão para Jemperli® (dostarlimabe) + CP, população dMMR/MSI-H – corte de dados IA1.	87
Figura 8. Curvas flexíveis de sobrevida livre de progressão para CP, população dMMR/MSI-H – Corte de dados IA1.....	88
Figura 9. Curvas de sobrevida livre de progressão extrapoladas utilizadas no modelo.	89
Figura 10. Curvas independentes de sobrevida global para Jemperli® (dostarlimabe) + CP, população dMMR/MSI-H – corte de dados IA2.	90
Figura 11. Curvas independentes de sobrevida global para CP, população dMMR/MSI-H – corte de dados IA2.....	90
Figura 12 Curvas de sobrevida global extrapoladas utilizadas no modelo.	92
Figura 13. Curva de TTD para Jemperli® (dostarlimabe) + CP e CP.....	93
Figura 14. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística.	104
Figura 15. Análise de sensibilidade probabilística – plano de custo-efetividade.....	106
Figura 16. Curva de aceitabilidade.....	106
Figura 17. Funil epidemiológico para determinação da população elegível com câncer de endométrio avançado ou recorrente dMMR/MSI-H.	111
Figura 18. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	136
	17

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Figura 19 MacrocuSteio..... 144

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia está sendo proposto para a seguinte indicação:

Câncer do endométrio:

Tratamento de mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com deficiência de enzimas de reparo (dMMR) ou alta instabilidade de microssatélite (MSI-H).

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel e seguido de Jemperli em monoterapia no tratamento de mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O câncer de endométrio é uma neoplasia maligna que se origina no revestimento epitelial do útero e corresponde ao câncer do corpo uterino, sendo responsável por aproximadamente 90% das neoplasias que acometem esse órgão. [1] Ocorre predominantemente em mulheres na pós-menopausa, com idade média das pacientes de 60 anos no diagnóstico, e normalmente é diagnosticada em estágio inicial. Nestes casos, a sobrevida global (SG) em cinco anos é de 81%, porém para doença localmente avançada ou metastática (estágio IVA e IVB), a SG em cinco anos cai para aproximadamente 17% e 15%, respectivamente. [2,3] Nos estágios avançados ou

recidivados, quando o tumor ultrapassa o útero ou reincide após tratamento inicial, as opções terapêuticas tornam-se mais limitadas e o prognóstico piora consideravelmente. [4] Além do impacto clínico, pacientes com câncer de endométrio sofrem com o negativo impacto psicossocial e econômico que a doença impõe. [5–7]

Embora seja uma neoplasia de alta relevância clínica, não há uma Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) específica para câncer de endométrio no Sistema Único de Saúde (SUS). Na prática, o tratamento medicamentoso padrão utilizado é a quimioterapia com carboplatina e paclitaxel, um regime de uso amplo, porém não direcionado às particularidades moleculares dessa neoplasia. Esse tratamento apresenta limitações importantes, especialmente em casos de doença avançada ou recorrente, em que a resposta clínica tende a ser modesta e de curta duração, refletindo a baixa sensibilidade tumoral aos agentes quimioterápicos. Além disso, a eficácia é ainda menor em pacientes previamente tratadas, reforçando a necessidade de estratégias mais eficazes e direcionadas. [8–11]

Efetivamente, nos casos de doença avançada ou recorrente, a mediana de SG frequentemente não ultrapassa 12 meses, e as respostas são escassas. [11] Evidências indicam que cerca de 30% das pacientes com câncer de endométrio em estágio III e até 67% daquelas em estágio IV apresentam recorrência da doença nos primeiros três anos após o tratamento padrão com cirurgia e quimioterapia. [3,12]

Assim, o cenário atual evidencia uma importante lacuna terapêutica no SUS para o manejo do câncer de endométrio, reforçando a necessidade de alternativas eficazes e seguras para essas pacientes.

Nos últimos anos, o maior entendimento dos mecanismos moleculares do câncer de endométrio permitiu identificar subtipos tumorais com respostas terapêuticas distintas. Entre os principais mecanismos de escape tumoral está a via da proteína de morte celular programada-1 (PD-1, do inglês - *Programmed Death-1*)/ proteína ligante de morte programada-1 (PD-L1, do inglês - *Programmed Death Ligand-1*), que inibe a resposta imune antitumoral. Esse processo é especialmente relevante nos tumores com MSI-H e dMMR, que representam cerca de 13% a 30% dos casos e apresentam maior imunogenicidade. A partir dessa descoberta, foram observados resultados clínicos relevantes com o uso de inibidores de *checkpoint* imunológico, especialmente em pacientes com doença avançada e subtipo MSI-H/dMMR. [13,14]

Neste sentido, Jemperli® (dostarlimabe), um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o PD-1 presente na superfície das células T atuando pelo bloqueio da interação do PD-1

com seu ligante PD-L1 ou PD-L2 expresso nas células neoplásicas, [15] associado a quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel, seguida de manutenção com dostarlimabe em monoterapia, representa uma opção de tratamento para as pacientes com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR/MSI-H.

Assim, o objetivo desse dossiê é fornecer as evidências necessárias para suportar a incorporação de Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel e seguido de Jemperli em monoterapia como uma nova opção terapêutica no tratamento de mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H no contexto do SUS.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

O câncer de endométrio (CID C54.1) é uma neoplasia que surge a partir do revestimento uterino. [16,17] É considerado um câncer do corpo do útero (CID C54), responsável pela maioria (90%) das neoplasias que acometem este órgão. [1] O câncer de endométrio engloba subtipos histológicos e fenótipos moleculares distintos, sendo dividido em dois grandes grupos, o tipo I, associado à estimulação estrogênica sem oposição, composto por células de baixo grau e o tipo II, que é independente da ação estrogênica, formado por células de alto grau, menos comum. Os tumores do tipo I são predominantemente adenocarcinomas endometrioides de grau I ou II, enquanto os do tipo II incluem adenocarcinomas endometrioides de grau III, além de carcinomas serosos e de células claras. [18] Os principais sintomas incluem sangramento uterino anormal, dor pélvica e aumento uterino. [1]

Um dos fatores de risco mais relevantes para a doença é a obesidade, especialmente o tipo endometriode. O sobrepeso, a diabetes *mellitus* tipo II e a resistência à insulina aumentam significativamente o risco, devido à redução da globulina ligadora de hormônios sexuais e ao consequente aumento dos níveis de estrogênio livre. Mulheres com sobrepeso têm cerca do dobro do risco, e as obesas mais de três vezes, enquanto o diabetes tipo I também está associado a um risco ainda maior, evidenciando a influência dos distúrbios metabólicos e hormonais na origem do câncer endometrial. [1] Outros fatores de risco para o câncer de endométrio são nuliparidade, infertilidade, incluindo síndrome do ovário policístico, exposição prolongada ao estrogênio sem oposição, tumores produtores de estrogênio, menarca precoce e/ou menopausa tardia, uso de tamoxifeno, síndrome de Lynch e outras condições genéticas. [19–26] Paulino *et al.*, 2018 [27], apontam que a incidência do câncer de endométrio em países de média e alta renda vem aumentando principalmente pelo estilo de vida e pela maior expectativa de vida. Neste cenário, há também uma expectativa para aumento da incidência da doença no Brasil. [27]

Em termos genéticos, sabe-se que cerca de 34% dos casos de câncer de endométrio possuem dMMR, sendo tal deficiência comumente associada a histologia endometriode. [28–34] A dMMR gera instabilidade microssatélite (MSI), que pode ser classificada em alta (MSI-H), baixa ou sem evidência de instabilidade. [35–37] Existe um alto nível de consistência entre dMMR e MSI-H entre muitos tumores, e por isso estes termos são usados quase indistintamente. [30] Em termos prognósticos, pacientes com dMMR possuem frequência de recorrência significativamente maior que aquelas com sistema de reparo de mal pareamento (MMR) proficiente (28% *versus* 10,5%). Ainda, tais pacientes possuem menor sobrevida livre de progressão (SLP) em cinco anos: 66% *versus* 89% de pacientes com MMR proficiente. [38]

Apesar de cerca de 90% dos casos serem diagnosticados em estágios iniciais, o câncer de endométrio está associado a um pior prognóstico quando há recorrência após tratamento definitivo ou na doença avançada/metastática. [39,40] (41)

2.2 Epidemiologia

De acordo com os dados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), em 2022, o número estimado de novos casos de câncer de endométrio (classificação internacional de doença [CID] para câncer do corpo do útero é C54, que abrange a neoplasia maligna do corpo do útero e, mais especificamente, o C54.1 se refere ao câncer de endométrio) em todas as idades foi de 420.368 com taxa de incidência estimada em 8,4 novos casos por 100.000 habitantes. A prevalência foi de 351.256 casos, no referido ano. [41]

Globalmente, no mesmo ano, a doença apresentou uma taxa de mortalidade ajustada pela idade de 1,7 óbitos por 100.000 habitantes, e um número estimado de 97.723 óbitos. [41] Projeta-se que em 2040, o número de óbitos por câncer do corpo do útero chegue a 145.843, o equivalente a 131.259 mortes por câncer de endométrio. [41]

As estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam que para cada ano do triênio 2023 a 2025, o número estimado de novos casos de câncer de corpo do útero (C54) no Brasil é de 7.840 casos, com risco estimado de 7,08 casos novos a cada 100.000 mulheres. [42] Em termos de mortalidade, os dados nacionais do Atlas de Mortalidade do INCA estimam que a taxa de mortalidade padronizada pela população brasileira para câncer do corpo do útero (CID C54) no ano de 2023 foi de 2,13 óbitos a cada 100.000 habitantes (população brasileira de 2022). [43] (52)

2.3 Fisiopatologia

O câncer de endométrio geralmente começa como uma lesão intraepitelial pré-invasiva, podendo evoluir para invasão do estroma, do miométrio e disseminação linfática, alcançando linfonodos pélvicos, para-aórticos, tubas e ovários, além de órgãos pélvicos vizinhos. Os carcinomas endometrioides de baixo grau (tipo I), decorrentes da estimulação estrogênica sem oposição da progesterona, tendem a permanecer confinados ao útero e apresentam prognóstico favorável. Sua progressão está associada a mutações em *PTEN*, *ARID1A*, *KRAS*, bem como à instabilidade de microssatélite. Em contraste, carcinomas endometriais de alto grau (tipo II), incluindo os serosos e de células claras, geralmente surgem em endométrio atrófico por mutações ou alterações epigenéticas, frequentemente ligadas ao *TP53*. A carcinogênese serosa segue uma sequência de acúmulo de mutações *TP53*, desde assinaturas de p53 em endométrio aparentemente benigno até carcinoma seroso invasivo. A maioria desses tumores apresenta expressão aberrante de p53, associada a comportamento agressivo, disseminação precoce na pelve e abdome e pior prognóstico. [1,17]

Sabe-se que a dMMR é reportada em cerca de 34% (variação entre 20% e 48%) dos casos de câncer endometrial, sendo comumente associada a histologia endometriode. [28–34] As enzimas do sistema de reparo de mal pareamento do DNA ou MMR são um mecanismo de reparo do DNA, que dentre suas diversas funções corrige erros pós-replicação das DNA polimerases, e elimina incompatibilidades de base única. Este sistema também elimina inserções e deleções mínimas de segmentos curtos de bases de DNA repetitivas, denominadas microssatélites. [32,34,37] Assim, os defeitos da MMR levam a instabilidade do genoma e acúmulo de mutações, que ocorre principalmente nas regiões microssatélites. Isto gera o que é denominado de MSI. [37]

A MSI é caracterizada pela propensão de desenvolver alteração no número de elementos repetitivos (aumentando ou reduzindo o seguimento) em tumores quando comparados a DNA de tecidos normais. [32,34] Isto ocorre pelo número de erros no DNA gerados durante a replicação. [34] A MSI pode ser alta (MSI-H) quando há evidência de que entre dois e mais de cinco *loci* apresentam instabilidade (ou 30% dos *loci* de um painel de marcadores grande) ou baixa quando há evidência de instabilidade em um *locus* (ou em 10% a 30% dos *loci* de painéis grandes). Ainda, a MSI pode ser considerada estável quando não há evidência de instabilidade em nenhum *loci* ou <10% dos *loci* de painéis grandes. [36]

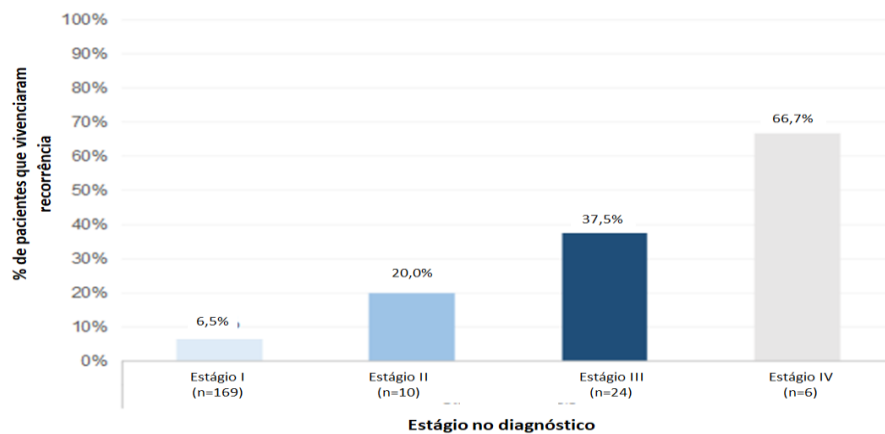
Tumores endometriais com dMMR ou MSI-H tem uma elevada carga mutacional que leva a expressão de antígenos tumorais únicos ou neoantígenos, infiltração de linfócitos de célula T e superexpressão de PD-L1 no tumor e no microambiente. [44] O *status* dMMR/MSI-H é preditivo do benefício clínico de inibidores de PD-L1 que atuam bloqueando a interação entre PD-1 e seus ligantes, restaurando a atividade citotóxica das células T e liberando estas células para eliminarem as células tumorais. [30]

2.4 Manifestações clínicas e prognóstico

O câncer de endométrio restrito ao útero pode se manifestar desde sintomas mínimos de sangramento uterino anormal (SUA) até doença avançada, com desconforto e dor pélvico-abdominais, disseminação linfática e peritoneal extensa, ascite e, raramente, até metástases extra-abdominais. O SUA é o sintoma mais frequente do câncer de endométrio, e por isso a maioria dos casos é diagnosticada em estágios iniciais. O sangramento uterino irregular associado ao câncer pode acometer mulheres de todas as idades, tornando-se mais prevalente a partir da quinta década de vida, especialmente em mulheres com mais de 45 anos. Aproximadamente 10% dos casos de sangramento pós-menopausa estão relacionados ao câncer de endométrio. Em estágios mais avançados da doença, outros sintomas como perda de peso não intencional, dor pélvica ao urinar ou durante a relação sexual e presença de massa pélvica também podem estar presentes. [17,45]

Em termos de prognóstico, sabe-se que o câncer de endométrio está associado a piores desfechos em saúde quando há recorrência após tratamento definitivo ou na doença avançada/metastática. [39,40] O risco de recorrência deste tipo de câncer é de 13% a 15%, e a mediana da SG, nesses casos, dificilmente passa de 12 meses, o que indica um pior prognóstico para mulheres cuja doença recorre. [39,46–50] Além disso, o risco de recorrência aumenta de acordo com o estadiamento ao diagnóstico, podendo chegar a mais de 60% em pacientes com doença avançada, estágio IV Figura 1. [51] Adicionalmente, há uma relação entre estadiamento e a sobrevida da doença. Estima-se que a sobrevida em cinco anos de pacientes no estágio III seja de 57% e de 19% no estágio IV. [39]

Figura 1. Taxa de recorrência por estágio do câncer endometrial no diagnóstico.



Fonte: Adaptado de Huijgens, 2013. [51] 2002–2010 (N=209); o estudo determinou que as taxas de recorrência foram significativamente diferentes entre os estágios (p-valor<0,001).

2.5 Diagnóstico

Segundo o *guideline* para neoplasias uterinas da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – 2025- versão 3.2025, até o momento, não há testes de rastreamento disponíveis para detecção de câncer de endométrio. O diagnóstico é realizado por uma biópsia do endométrio através de histeroscopia, sendo o resultado histológico da biópsia já utilizado no planejamento do tratamento.. Exames de sangue e de imagem fornecem informações prognósticas adicionais para determinação de características do tumor e suporte às decisões sobre o tratamento. [52]

Ainda, dada a importância da identificação de *status* dMMR/MSI-H como preditor de resposta a imunoterapia e a necessidade do conhecimento de sua ocorrência para definição do tratamento, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), em recomendação específica para detecção de MMR publicada em 2025, recomenda o uso de imuno-histoquímica em todas as pacientes, independente do estágio e histologia da doença. [53]

European Society for Medical Oncology (ESMO), publicou em 2019 as recomendações para testes de instabilidade de microssatélites para imunoterapia. O primeiro método recomendado é a imuno-histoquímica, no caso de resultado não definitivo, é recomendado o uso do teste molecular *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Como alternativa é recomendado o teste de Sequenciamento de Nova Geração (*Next Generation Sequencing* – NGS). [35]

2.6 Estadiamento da doença

O câncer de endométrio é uma neoplasia heterogênea e complexa, se apresentando em diferentes fenótipos histológicos e genéticos e diferentes graus. [54,55] Conforme já mencionado, em termos histológicos, o câncer de endométrio pode ser classificado em endometriode e não-endometriode, sendo o primeiro tipo o mais frequente (cerca de 80% dos casos). [16] A forma endometriode da doença, pode ainda ser classificada em três graduações, de acordo com a proporção de componentes sólidos e de componentes glandulares. Nestes casos, os graus I e II são considerados baixos e apresentam bom prognóstico, enquanto o grau III é associado a prognóstico entre intermediário e ruim. [16]

O câncer de endométrio também pode ser classificado de acordo com o estadiamento da doença, que normalmente é estabelecido cirurgicamente. Os sistemas de estadiamento do câncer de endométrio mais usados são o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), o sistema TNN e o sistema da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), sendo esse último o mais frequentemente empregado e descrito na Tabela 1. [56]

Tabela 1. Estadiamento segundo sistema FIGO 2023.

Estágio	Descrição
Estágio I	Confinado ao corpo uterino e ovário.
IA	Doença limitada ao endométrio OU a tipos histológicos não agressivos (ex.: endometriode de baixo grau), com invasão de menos da metade do miométrio, sem ou com envolvimento linfovascular focal OU doença de bom prognóstico.
IA1	Tipo histológico não agressivo limitado a pólipos endometrial OU confinado ao endométrio.
IA2	Tipos histológicos não agressivos envolvendo menos da metade do miométrio, sem ou com envolvimento linfovascular focal.
IA3	Carcinomas endometrioides de baixo grau limitados ao útero e ovário.
IB	Tipos histológicos não agressivos com invasão de metade ou mais do miométrio, com ou sem envolvimento linfovascular focal.
IC	Tipos histológicos agressivos limitados a pólipos ou confinados ao endométrio.
Estágio II	Invasão do estroma cervical sem extensão extrapélvica, com envolvimento linfovascular substancial OU tipos histológicos agressivos com invasão miometrial.
IIA	Invasão do estroma cervical por tipos histológicos não agressivos.

IIB	Envolvimento linfovascular substancial de tipos histológicos não agressivos.
IIC	Tipos histológicos agressivos com qualquer invasão miometrial.
Estágio III	Disseminação local e/ou regional do tumor, de qualquer subtipo histológico.
IIIA	Invasão da serosa uterina, anexos (trompas/ovários) ou ambos, por extensão direta ou metástase.
IIIA1	Espalhamento para o ovário ou tuba uterina (exceto quando se enquadra nos critérios de estágio IA3).
IIIA2	Envolvimento da subserosa uterina ou disseminação através da serosa uterina.
IIIB	Metástase ou disseminação direta para a vagina e/ou paramétrios ou peritônio pélvico.
IIIB1	Metástase ou disseminação direta para a vagina e/ou paramétrios.
IIIB2	Metástase para o peritônio pélvico.
IIIC	Metástase para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos, ou ambos.
IIIC1	Metástase para linfonodos pélvicos.
IIIC1i	Micrometástase.
IIIC1ii	Macrometástase.
IIIC2	Metástase para linfonodos para-aórticos até os vasos renais, com ou sem metástase para linfonodos pélvicos.
IIIC2i	Micrometástase.
IIIC2ii	Macrometástase.
Estágio IV	Disseminação para mucosa vesical e/ou intestinal, e/ou metástases à distância.
IVA	Invasão da mucosa vesical e/ou intestinal.
IVB	Metástase peritoneal abdominal além da pelve.
IVC	Metástases à distância, incluindo para linfonodos extraperitoneais ou intra-abdominais acima dos vasos renais, pulmões, fígado, cérebro ou ossos.

Fonte: Berek, 2023. [56] FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*.

2.7 Impacto da doença

Mulheres diagnosticadas com câncer de endométrio frequentemente enfrentam uma variedade de sintomas desafiadores, tanto físicos quanto psicológicos, relacionados à doença e ao seu tratamento. [6,7,57] O impacto gerado pela diminuição da qualidade de vida se relaciona ao

aumento de estresse, ansiedade, depressão, medo de recorrência do câncer, privação de sono, bem como problemas com imagem corporal, relacionamentos e sexualidade. A obesidade, um conhecido fator de risco para câncer de endométrio, também tem sido consistentemente associada a menor qualidade de vida e pior desempenho físico. [7,57,58]

O câncer de endométrio é frequentemente acompanhado por manifestações clínicas evidentes, como o sangramento uterino anormal (menorragia), presente em aproximadamente 90% dos casos. [59–61] A menorragia, caracterizada por sangramento menstrual excessivo ou prolongado por mais de sete dias, impacta negativamente a vida da paciente. O sangramento excessivo pode resultar em anemia, o que resulta em fadiga, fraqueza e tontura. Além disso, a menorragia pode interferir nas atividades diárias, no trabalho e nas interações sociais, devido a necessidade de troca frequente de produtos de higiene íntima e a incerteza quanto ao sangramento. [60]

A carga de uma doença pode ser estimada por meio dos anos de vida ajustado por incapacidade (DALY, do inglês - *Disability-Adjusted Life Years*), que representa a perda equivalente a um ano de saúde plena. O cálculo do DALY resulta na soma dos anos de vida perdidos por mortalidade prematura (YLLs, do inglês - *Years of Life Lost*) e dos anos de vida saudável perdidos devido à incapacidade (YLDs, do inglês - *Years Lived with Disability*) decorrentes de casos prevalentes da doença ou condição de saúde em uma população. [62] Em 2019, foram atribuídos 2.329.074 (IC 95%: 2.092.947 a 2.560.886) DALYs ao câncer de útero em todo o mundo. A taxa global padronizada por idade de DALYs para câncer de útero foi de 53,54 por 100.000 habitantes (IC 95%: 48,13 a 58,84), sendo 48,49 (IC 95%: 43,73 a 53,28) provenientes de YLLs e 5,05 (IC 95%: 3,57 a 6,77) de YLDs. [2]

Somado a estes aspectos, o câncer de endométrio implica em um fardo econômico substancial para as pacientes e sistemas de saúde. [12,63,64] Entre 2015 e 2019, os custos de internações atribuídos à doença chegaram a aproximadamente 45 milhões de reais no âmbito da saúde suplementar brasileira. [65] Padula *et al.*, 2023 estimaram custos anuais por paciente em diferentes etapas do tratamento, no sistema privado brasileiro, incluindo exames diagnósticos, acompanhamento clínico, manejo de complicações e de EAs em primeira (1L) e segunda linha (2L) de tratamento. [65] Os custos não recorrentes (exames diagnósticos), foram de 1.410 BRL em 1L e 940 BRL em 2L. Os custos com consultas, exames de monitoramento, visitas emergenciais e internações variaram entre 64.321 BRL e 106.125 BRL, dependendo da linha de tratamento, e exames adicionais podendo acrescentar entre 512 BRL e 4.642 BRL ao ano. Em relação às terapias, os custos mensais em 1L variaram de 276 BRL até 26.335 BRL, enquanto em

2L os valores foram de 276 BRL até 56.199 BRL. O manejo de EAs acrescentou valores que oscilaram de 1.664 BRL a 5.923 BRL. O manejo do câncer de endométrio pode variar significativamente de acordo com a linha de tratamento, sendo os custos mais elevados em 2L devido à maior necessidade de exames, hospitalizações e ao uso de terapias de alto custo. [65] Neste mesmo período, foi observado um aumento de 67% na taxa de internação e de 60% nos custos de internação: foram reportadas 3.727 internações hospitalares relacionadas ao câncer de endométrio (média: 745 [desvio padrão {DP}: 136]/ano), o que representou um custo total de 44.523.370,47 BRL (média: 10.608.191,00 [DP: 1.890.460,00]/ano). [66]

Diante desse cenário, evidencia-se que o câncer de endométrio não apenas compromete a saúde física e psicológica das pacientes, mas também acarreta impactos sociais e econômicos expressivos.

2.8 Tratamento

Não há publicado no SUS DDT que oriente o tratamento do câncer de endométrio.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) – 2025

Segundo as atuais diretrizes de tratamento do câncer de endométrio da SBOC, pacientes com recorrência loco regional e à distância podem ser tratados com cirurgia, seguido de quimioterapia e/ou radioterapia, enquanto nos casos da doença metastática, a cirurgia deve ser considerada apenas se for possível ressecção de toda a doença com morbidade aceitável ou para o manejo de sintomas. [53] As opções de tratamento sistêmico para estas pacientes que progrediram durante ou após quimioterapia estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Estratégias terapêuticas para pacientes com câncer do endométrio estágio III/IV irressecável/ metastático ou recorrente.

Status/condição	Regime proposto
Primeira linha de tratamento sistêmico	
dMMR	Carboplatina + paclitaxel + imunoterapia (pembrolizumabe/ dostarlimabe /durvalumabe)
pMMR	Carboplatina + paclitaxel + imunoterapia (pembrolizumabe/ dostarlimabe /durvalumabe)

	com ou sem iPARP na manutenção (durvalumabe/olaparibe)
Sem acesso ou contraindicação à imunoterapia	Carboplatina + paclitaxel
Em casos selecionados de doença indolente/comorbidades e com doença de baixo grau com receptores hormonais positivos (perfil NSMP com RH positivo)	Hormonioterapia paliativa
Segunda linha de tratamento sistêmico (após progressão à quimioterapia sem imunoterapia)	
dMMR/MSI-H	Pembrolizumabe (200 mg) a cada três semanas até a progressão da doença ou por até 24 meses; ou dostarlimabe (500 mg) a cada três semanas por quatro ciclos, seguido de dostarlimabe (1.000 mg) a cada seis semanas até a progressão da doença ou por até 3 anos
pMMR/MSS	Lenvatinibe + pembrolizumabe
Segunda linha de tratamento sistêmico (após progressão à quimioterapia e imunoterapia)	
HER2 3+	Trastuzumabe-deruxtecana
Quimioterapia (monoterapia)	Doxorrubicina ou paclitaxel
Hormonioterapia (casos selecionados)	Progestágenos: acetato de medroxiprogesterona ou acetato de megestrol; Tamoxifeno alternando com progestágenos: tamoxifeno alternando com medroxiprogesterona; Outros agentes: tamoxifeno, inibidores da aromatase ou fulvestranto

Fonte: adaptado de SBOC, 2025. [53] dMMR: deficiência de enzimas de reparo; pMMR: enzimas de reparo proficientes; iPARP: inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase; NSMP: *no specific molecular profile*; MSS: microssatélite estável; HER2: *human epidermal growth factor receptor* tipo 2.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - 2025

As recentes diretrizes da NCCN propõem divisão do câncer de endométrio em categorias para estabelecer o tratamento: doença limitada ao útero; envolvimento cervical suspeito ou grave; e suspeita de doença extrauterina. Para pacientes com câncer de endométrio nos estágios avançados (III a IV) é recomendada como terapia primária ou adjuvante, carboplatina com paclitaxel associados a pembrolizumabe ou dostarlimabe. Foi indicado também que inibidores

de *checkpoint* e/ou anticorpos monoclonais incluídos neste regime podem ser continuados como terapia de manutenção. (53)

European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), and the European Society of Pathology (ESP) – 2025

O *guideline* da ESGO-ESTRO-ESP, publicado em 2025 propõe um algoritmo específico para o tratamento sistêmico em primeira linha de pacientes com câncer de endométrio irresssecável em estágio III a IV ou recorrente e sem uso de quimioterapia prévia exceto em cenário adjuvante, inclusive pacientes com doença residual após primeira linha. Essa recomendação divide pacientes com tumores dMMR e não dMMR. Especificamente para aqueles com dMMR, recomenda-se o uso de quimioterapia mais inibidores de *checkpoint* imunológico seguido de inibidores de *checkpoint* imunológico como manutenção. Dentre tais inibidores são recomendados especificamente dostarlimabe e pembrolizumabe. [67](68)

2.9 Necessidades médicas não atendidas

O câncer de endométrio é um dos tipos de câncer ginecológico mais comuns entre mulheres de todo mundo, especialmente de países desenvolvidos, e cuja incidência e mortalidade veem crescendo ao longo dos anos. [12] A doença causa impacto significativo sobre as pacientes, não apenas em termos de sobrevida, mas também em qualidade de vida, função reprodutiva, autoestima e carga emocional. Em estágios mais avançados ou recidivados, quando o tumor ultrapassa o útero ou reincide após tratamento inicial, as opções terapêuticas tornam-se mais limitadas e o prognóstico piora consideravelmente. De fato, quando a doença se encontra fora do órgão primário ou é recorrente, a quimioterapia convencional, que já não oferece respostas robustas, tem como consequência taxas de progressão mais elevadas e SG reduzida. [4]

Além disso, apesar de grande parte dos diagnósticos serem feitos quando o câncer de endométrio está em estágio inicial (66% dos casos), uma parcela significativa das pacientes apresenta doença avançada, que está associado a sobrevida de 57% e 19% nos estágios III e IV da doença, respectivamente. [8,12,39,68] Em estudo retrospectivo conduzido no Brasil, entre dezembro de 2008 e janeiro de 2018, apontou que 38% das pacientes com câncer de endométrio estavam em estágio avançado no momento do diagnóstico (III ou IV). [69] Esse percentual de casos avançados no Brasil vai de encontro ao que é observado globalmente e pode estar relacionado ao fato de o câncer de endométrio ser diagnosticado tardiamente no país. [69]

Mesmo diante desse cenário, inexistia no SUS uma DDT para o câncer de endométrio, nesse caso o tratamento medicamentoso dos pacientes é o padrão genérico para tratamento do câncer, quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel. Entretanto, esse tratamento apresenta limitações relevantes, como baixas taxas de resposta global, inferiores a 15%, e duração de resposta limitada, geralmente de até seis meses. [8–10]

Outro ponto de limitação é sobre os casos mais complexos da doença, como a doença avançada ou recorrente, uma vez que a eficácia do tratamento padrão é limitada. No cenário de doença avançada ou recorrente, a mediana de SG com a quimioterapia padrão é modesta frequentemente inferior a um ano, e as taxas de resposta são baixas, sobretudo em pacientes previamente tratadas. [11]

Há dados que apontam que aproximadamente 30% das pacientes com a doença em estágio III e 67% das pacientes em estágio IV terão recorrência do câncer dentro dos primeiros três anos após o tratamento inicial padrão. [3,12] Uma vez recidivado após primeira linha, o câncer do endométrio passa, na maioria das vezes, a ser uma doença quimioresistente. Em pacientes com câncer de endométrio avançado ou recorrente, as taxas de resposta a segunda linha de tratamento são baixas, variando de 4% a 27% [70,71], e a mediana da SG é inferior a 12 meses, com SLP variando entre três e seis meses, de acordo com a histologia. [11] Pacientes com câncer de endométrio após progressão ou após regimes baseados em platina possuem poucas opções de tratamento eficazes disponíveis, não havendo um padrão de tratamento estabelecido. [71]

Esse desempenho restrito reflete a heterogeneidade biológica e molecular dos tumores de endométrio, que englobam subtipos com perfis genéticos e prognósticos bastante distintos. [72] Nos últimos anos, a oncologia do câncer de endométrio registrou avanços significativos com a introdução da imunoterapia, especialmente em combinação com quimioterapia. [73] O entendimento sobre os biomarcadores moleculares, como a dMMR e a MSI-H tornou-se essencial para orientar abordagens mais precisas. [74,75] Tumores com essas características tendem a apresentar alta carga mutacional e maior imunogenicidade, tornando-os particularmente sensíveis à imunoterapia. [75,76] Assim, a caracterização molecular deixou de ser apenas um dado laboratorial e passou a ter implicações diretas no manejo terapêutico, permitindo identificar pacientes que podem se beneficiar de estratégias inovadoras e mais eficazes do que a quimioterapia padrão isolada. [73,76] Esse conhecimento aponta para um novo padrão terapêutico emergente, em que a imunoterapia associada à quimioterapia pode alterar o desfecho de forma mais favorável do que a quimioterapia isolada. [52]

Com bases nestes achados foram desenvolvidas terapias denominadas inibidores de *checkpoints* imunológicos capazes de atuar principalmente no subtipo de câncer de endométrio recorrente ou metastático com MSI-H/dMMR. [8] Portanto, no Brasil, a maior necessidade não atendida para pacientes com câncer de endométrio recorrente ou avançado, que progrediram durante ou após tratamento quimioterápico padrão, é a disponibilidade de terapias que proporcionem um benefício clínico real, com um perfil de toxicidade favorável. Atualmente, essas pacientes fazem uso somente de quimioterapia genérica, com resultados insatisfatórios. Especificamente para o subgrupo com dMMR ou MSI-H, o cenário é ainda mais crítico, pois não há uma prática clínica estabelecida. [3,12]

Nesse cenário, Jemperli® (dostarlimabe), um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) do isótipo imunoglobulina G4 (IgG4) contra PD-1, apresenta-se com opção terapêutica inovadora para pacientes com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente. O fármaco atua bloqueando a via PD-1/PD-L1, restaurando a resposta imune antitumoral e promovendo controle mais duradouro da doença. Sua relevância clínica é reconhecida em importantes diretrizes internacionais, como ESGO-ESTRO-ESP e NCCN, que já recomendam o uso de dostarlimabe para o câncer de endométrio primário avançado ou recorrente, especialmente naqueles com dMMR ou MSI-H. Além disso, o medicamento já consta entre as recomendações da SBOC, que reconhece a imunoterapia com dostarlimabe como um avanço significativo e alinhado aos padrões internacionais de tratamento. Dessa forma, o agente representa uma nova fronteira terapêutica no manejo do câncer de endométrio e a perspectiva de um novo paradigma de tratamento no SUS. [15,52,53,67]

Assim, Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia, se apresenta como uma opção para o tratamento das mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H no SUS.

3. Descrição da tecnologia proposta

Jemperli® (dostarlimabe) é um mAb IgG4 contra PD-1, derivado de uma linhagem celular estável do ovário de hamster chinês. [15] No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o medicamento em 2022, em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia para o tratamento de pacientes adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente, ou como monoterapia para o

tratamento de pacientes adultas com câncer endometrial recorrente ou avançado com dMMR ou MSI-H, que tenham progredido durante ou após tratamento à base de platina. [77]

Este medicamento possui aprovação para uso nos Estados Unidos, concedido pela *Food & Drug Administration* (FDA) em 2021, com indicação para o tratamento de pacientes adultas com câncer de endométrio recorrente ou avançado com dMMR, que tenha progredido durante ou após tratamento prévio com um regime contendo platina. Na Europa, foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) no mesmo ano, em associação com carboplatina e paclitaxel para o tratamento de primeira linha de mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recidivante e em monoterapia para o tratamento de mulheres adultas com câncer de endométrio recidivante ou avançado com dMMR/ MSI-H que progrediu com ou após tratamento prévio com um regime contendo platina. . [78,79]

A ficha técnica completa de Jemperli® (dostarlimabe) está na Tabela 3.

3.1 Ficha Técnica

Tabela 3. Ficha técnica de Jemperli® (dostarlimabe).

Tipo:	Medicamento
Tecnologia:	Dostarlimabe
Nome comercial:	Jemperli®
Apresentação:	Embalagem com 1frasco-ampola de 10 mL contendo 500 mg de dostarlimabe (50 mg/mL)
Detentor do registro:	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA
Fabricante:	Ajinomoto Althea, Inc (San Diego, Califórnia - EUA)
Nº do registro:	101070355
Data de publicação do registro:	02/03/2022
Validade do registro	03/2030
Indicação aprovada na ANVISA:	Indicado em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia para o tratamento de pacientes adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente; ou como monoterapia para o tratamento de pacientes adultas com câncer endometrial recorrente ou avançado com dMMR ou MSI-H, que progrediu durante ou após tratamento à base de platina

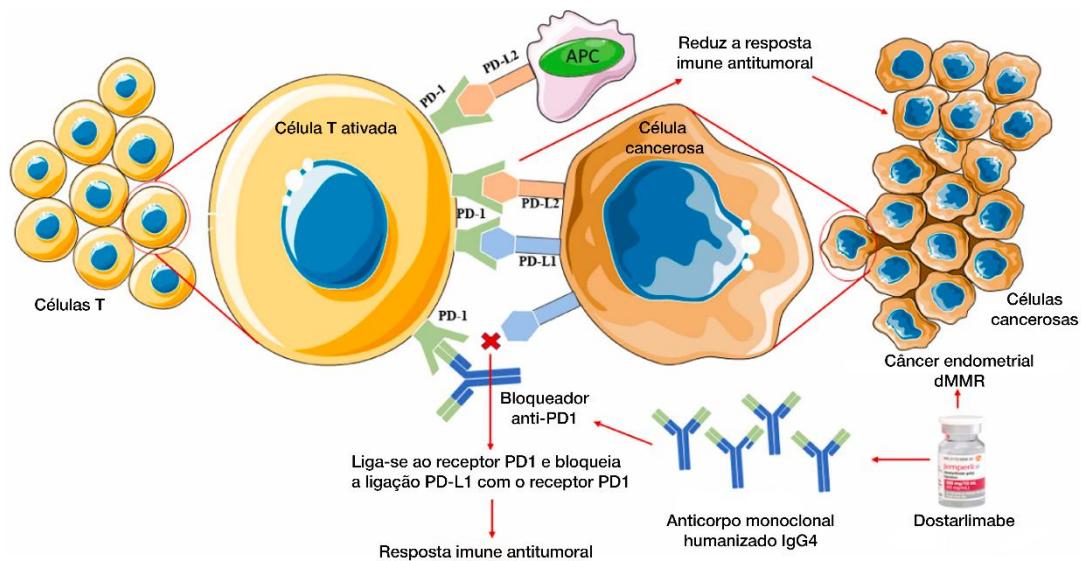
Indicação proposta:	Jemperli em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia para o tratamento do câncer de endométrio primário avançado ou recorrente com dMMR ou MSI-H
Posologia e forma de administração:	Quando Jemperli é combinado com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel, a dose recomendada é de 500 mg administrado como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada três semanas por seis ciclos, seguido de 1.000 mg a cada seis semanas em todos os ciclos subsequentes. Como monoterapia, a dose recomendada é de 500 mg administrados como infusão intravenosa durante 30 minutos a cada três semanas em quatro ciclos, seguidos por 1000 mg a cada seis semanas em todos os ciclos subsequentes.
Patente:	BR 1120150268234
Contraindicações:	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição.
Precauções:	EAs relacionadas ao sistema imune, incluindo casos que podem ser graves ou fatais. A identificação e o gerenciamento precoce dos EAs relacionados ao sistema imunológico são essenciais para garantir o uso seguro dos anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Com base na gravidade do EAs, Jemperli deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente e administrar corticosteroides ou outra terapia apropriada. Jemperli deve ser permanentemente descontinuado para qualquer EA relacionado ao sistema imunológico de Grau 3 que se repita e para qualquer toxicidade de EA relacionado ao sistema imunológico de Grau 4.
Riscos associados:	Categoria D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.
EAs:	Pacientes devem ser monitoradas quanto a sinais e sintomas de pneumonite, colite, alterações na função hepática, hipofisite imunomediada, endocrinopatias relacionadas ao sistema imune, distúrbios da tireoide imunomediados, insuficiência adrenal, nefrite relacionada ao sistema imunológico, entre outras.

Fonte: ANVISA, 2025. [15,77] EAs: eventos adversos; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: alta instabilidade de microssatélite; PD-1: *Programmed Death-1*; PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*.

3.2 Mecanismo de ação

Jemperli® (dostarlimabe) é um anticorpo que se liga à PD-1, resultando em inibição da ligação com PD-L1 e PD-L2, liberando a inibição da resposta imune mediada por PD-1, incluindo a resposta imune antitumoral Figura 2. Nos modelos de tumor singênico de camundongos, o bloqueio da atividade da PD-1 resultou em crescimento reduzido do tumor. [15]

Figura 2. Mecanismo de ação de dostarlimabe.



Fonte: adaptado de Yadav, 2024. [14] Dostarlimabe ajuda o sistema imunológico a combater o câncer, bloqueando a PD-1 nas células T, o que permite que essas células reconheçam e ataquem melhor as células cancerígenas, e impede que as células cancerígenas escapem das defesas do sistema imunológico.

3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

O uso de dostarlimabe em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel, seguido de dostarlimabe em monoterapia para o tratamento de pacientes adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente com dMMR ou MSI-H foi avaliado por agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) da Austrália, Canadá, Escócia, França e Reino Unido, recebendo parecer de incorporação positivo em todos os casos. [80–85] Abaixo a Tabela 4 com o detalhamento das avaliações.

Parecer técnico-científico - Jemperli® (dostarlimabe)

Tabela 4. Recomendações de agências de ATS.

País	Ano	Recomendação	População
Austrália [80]	2023	Incorporação	Em combinação com quimioterapia contendo platina (dostarlimabe + carboplatina-paclitaxel), para o tratamento de câncer de endométrio primário avançado ou primeiro recorrente com dMMR
Canadá [81]	2024	Incorporação	Em combinação com carboplatina e paclitaxel para pacientes adultas com câncer de endométrio primário em estágio III ou IV, com dMMR ou MSI-H, que apresentem uma primeira recorrência da doença e não tenham recebido terapia anticâncer sistêmica prévia para doença avançada e/ou que tenham recebido terapia anticâncer sistêmica adjuvante neoadjuvante prévia e apresentem uma primeira recorrência em, no mínimo, seis meses após a conclusão do tratamento
Escócia [82]	2024	Incorporação	Em combinação com quimioterapia contendo platina para o tratamento de pacientes adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente com dMMR/ MSI-H, e que são candidatas à terapia sistêmica
França [83,84]	2024/ 2025	Incorporação	Em combinação com carboplatina e paclitaxel, seguido de terapia de manutenção com monoterapia com dostarlimabe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente com dMMR/ MSI-H e que são candidatas à terapia sistêmica
Reino Unido [85]	2025	Incorporação	Em combinação com quimioterapia à base de platina como opção de tratamento do câncer de endométrio primário avançado ou recorrente com MSI-H ou dMMR em adultos, quando a terapia sistêmica é adequada

Fonte: elaboração própria; ATS: avaliação de tecnologias em saúde; dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: alta instabilidade de microssatélite.

3.4 Posicionamento nos principais *guidelines*

Dostarlimabe é recomendado pelas diretrizes da SBOC, 2025, para pacientes com câncer de endométrio estágio III/IV irressecável/ metastático ou recorrente dMMR/MSI-H como primeira linha de tratamento associado a carboplatina/paclitaxel e para pacientes que apresentaram progressão após tratamento prévio com quimioterapia e não receberam imunoterapia. [53]

As diretrizes da NCCN, 2025, recomendam dostarlimabe para pacientes com câncer de endométrio nos estágios avançados (III a IV) como terapia primária ou adjuvante, associado à carboplatina e paclitaxel, podendo ser continuado como terapia de manutenção. [52] Por fim, os guidelines da ESMO e ESGO-ESTRO-ESP, de 2025, recomenda o uso de dostarlimabe como primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de endométrio irressecável em estágio III a IV ou recorrente e sem uso de quimioterapia prévia exceto em cenário adjuvante, inclusive pacientes com doença residual após primeira linha. Essas pacientes devem ter tumores dMMR e o uso de dostarlimabe é recomendado inicialmente em combinação com quimioterapia, seguido de monoterapia como manutenção. [67]

4. Descrição das tecnologias alternativas

No SUS, não há publicado DDT que aborde o tratamento das pacientes com câncer de endométrio. Assim, as pacientes recebem tratamento padrão com quimioterapia a base de platina – carboplatina com paclitaxel.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H
I - Intervenção	Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia
C - Comparação	Quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel
O - Desfechos	Eficácia: SLP, SG, resposta objetiva, duração da resposta Segurança Qualidade de vida relacionada à saúde
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: alta instabilidade de microssatélite; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global;

Pergunta: Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia é eficaz e seguro no tratamento de mulheres adultas com câncer do endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H quando comparado a quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel?

5.1.1 Intervenção

Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia.

5.1.2 População

Mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H.

5.1.3 Comparação

Quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel.

No SUS, não há publicado uma DDT que oriente o tratamento do câncer de endométrio. Pacientes com câncer de endométrio recebem como tratamento padrão a quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel. Assim, considerou-se que essa combinação representa a escolha mais adequada de comparador.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase III que avaliaram Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia no tratamento de mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H. As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2025 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Parecer técnico-científico - Jemperli® (dostarlimabe)

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
PUBMED	("Endometrial Neoplasms"[Mesh] OR "Endometrial Neoplasms" OR "Endometrial Neoplasm" OR "Neoplasm, Endometrial" OR "Neoplasms, Endometrial" OR "Endometrial Carcinoma" OR "Carcinoma, Endometrial" OR "Carcinomas, Endometrial" OR "Endometrial Carcinomas" OR "Cancer of Endometrium" OR "Endometrium Cancers" OR "Endometrium Cancer" OR "Cancer, Endometrium" OR "Cancers, Endometrium" OR "Cancer of the Endometrium" OR "Carcinoma of Endometrium" OR "Endometrium Carcinoma" OR "Endometrium Carcinomas" OR "Endometrial Cancer" OR "Cancer, Endometrial" OR "Cancers, Endometrial" OR "Endometrial Cancers")	("dostarlimab"[Supplementary Concept] OR "dostarlimab" OR "dostarlimab-gxly" OR "Jemperli" OR "GSK4057190" OR "TSR-042")
LILACS	("Neoplasias do Endométrio" OR "Endometrial Neoplasms" OR "Neoplasias Endometriales" OR "Carcinoma Endometrial" OR "Carcinoma do Endométrio" OR "Câncer Endometrial" OR "Câncer do Endométrio" OR "Neoplasias Endometriais")	("dostarlimabe" OR "dostarlimab" OR "Jemperli" OR "GSK4057190" OR "TSR-042")
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees #2 "Neoplasms, Endometrial" OR "Neoplasm, Endometrial" OR "Endometrial Neoplasm" OR "Cancer of the Endometrium" OR "Endometrial Carcinoma" OR "Cancer, Endometrial" OR "Cancers, Endometrial" OR "Endometrial Cancers" OR "Endometrial Cancer" OR "Endometrium Carcinoma" OR "Carcinoma, Endometrial" OR "Endometrium Cancers" OR "Cancer, Endometrium" OR "Carcinoma of Endometrium" OR "Cancers, Endometrium" OR "Endometrium Carcinomas" OR "Carcinomas, Endometrial" OR "Endometrium Cancer" OR "Endometrial Carcinomas" OR "Cancer of Endometrium" #3 #1 OR #2	#4 "dostarlimab" OR "dostarlimab-gxly" OR "Jemperli" OR "GSK4057190" OR "TSR-042")
EMBASE	'endometrium carcinoma'/exp OR 'adenocarcinoma of the endometrium' OR 'adenocarcinoma, endometrium' OR 'carcinoma of the endometrium' OR 'endometrial adeno-carcinoma' OR 'endometrial adenocarcinoma' OR 'endometrial	('dostarlimab'/exp OR 'anb 011' OR 'anb011' OR 'dostarlimab' OR 'dostarlimab gxly' OR 'dostarlimab-gxly' OR 'gsk 4057190' OR

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

carcinoma' OR 'endometrium adenocarcinoma' OR 'endometrium carcinoma' OR
'uterine endometrium carcinoma' OR 'uterus endometrium carcinoma')

'gsk4057190' OR 'jemperli' OR 'tsr 042' OR 'tsr042' OR 'wbp 285' OR
'wbp285')

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

BUSCA SIMPLES

("Endometrial Neoplasms"[Mesh] OR "Endometrial Neoplasms" OR "Endometrial Neoplasm" OR "Neoplasm, Endometrial" OR "Neoplasms, Endometrial" OR "Endometrial Carcinoma" OR "Carcinoma, Endometrial" OR "Carcinomas, Endometrial" OR "Endometrial Carcinomas" OR "Cancer of Endometrium" OR "Endometrium Cancers" OR "Endometrium Cancer" OR "Cancer, Endometrium" OR "Cancers, Endometrium" OR "Cancer of the Endometrium" OR "Carcinoma of Endometrium" OR "Endometrium Carcinoma" OR "Endometrium Carcinomas" OR "Endometrial Cancer" OR "Cancer, Endometrial" OR "Cancers, Endometrial" OR "Endometrial Cancers") AND ("dostarlimab"[Supplementary Concept] OR "dostarlimab" OR "dostarlimab-gxly" OR "Jemperi" OR "GSK4057190" OR "TSR-042")

Resultados: 129 títulos.

LILACS

BUSCA SIMPLES

("Neoplasias do Endométrio" OR "Endometrial Neoplasms" OR "Neoplasias Endometriais" OR "Carcinoma Endometrial" OR "Carcinoma do Endométrio" OR "Câncer Endometrial" OR "Câncer do Endométrio" OR "Neoplasias Endometriais") AND ("dostarlimabe" OR "dostarlimab" OR "jemperi")

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees

#2 "Neoplasms, Endometrial" OR "Neoplasm, Endometrial" OR "Endometrial Neoplasm" OR "Cancer of the Endometrium" OR "Endometrial Carcinoma" OR "Cancer, Endometrial" OR "Cancers, Endometrial" OR "Endometrial Cancers" OR "Endometrial Cancer" OR "Endometrium Carcinoma" OR "Carcinoma, Endometrial" OR "Endometrium Cancers" OR "Cancer, Endometrium" OR "Carcinoma of Endometrium" OR "Cancers, Endometrium" OR "Endometrium Carcinomas" OR "Carcinomas, Endometrial" OR "Endometrium Cancer" OR "Endometrial Carcinomas" OR "Cancer of Endometrium"

#3 #1 OR #2

#4 "dostarlimab" OR "jemperi" OR "GSK4057190" OR "TSR-042"

#5 #3 AND #4

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

BUSCA SIMPLES

('endometrium carcinoma'/exp OR 'adenocarcinoma of the endometrium' OR 'adenocarcinoma, endometrium' OR 'carcinoma of the endometrium' OR 'endometrial adeno-carcinoma' OR 'endometrial adenocarcinoma' OR 'endometrial carcinoma' OR 'endometrium adenocarcinoma' OR 'endometrium carcinoma' OR 'uterine endometrium carcinoma' OR 'uterus endometrium carcinoma') AND ('dostarlimab'/exp OR 'anb 011' OR 'anb011' OR 'dostarlimab' OR 'dostarlimab gxly' OR 'dostarlimab-gxly' OR 'gsk 4057190' OR 'gsk4057190' OR 'jemperi' OR 'tsr 042' OR 'tsr042' OR 'wbp 285' OR 'wbp285')

Resultados: 99 títulos.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs de fase III;
- Incluindo mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H em uso de Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli em monoterapia;
- Em comparação direta ou indireta com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, ECRs de fase I ou II, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Essa informação também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 10 e Tabela 11. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [86], os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 8).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 [87]
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) [88]
Estudos observacionais – coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte [89] <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) [90]
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> [91] <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) [90]
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> [92] <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) [90]

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [86], sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and*

Evaluation (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

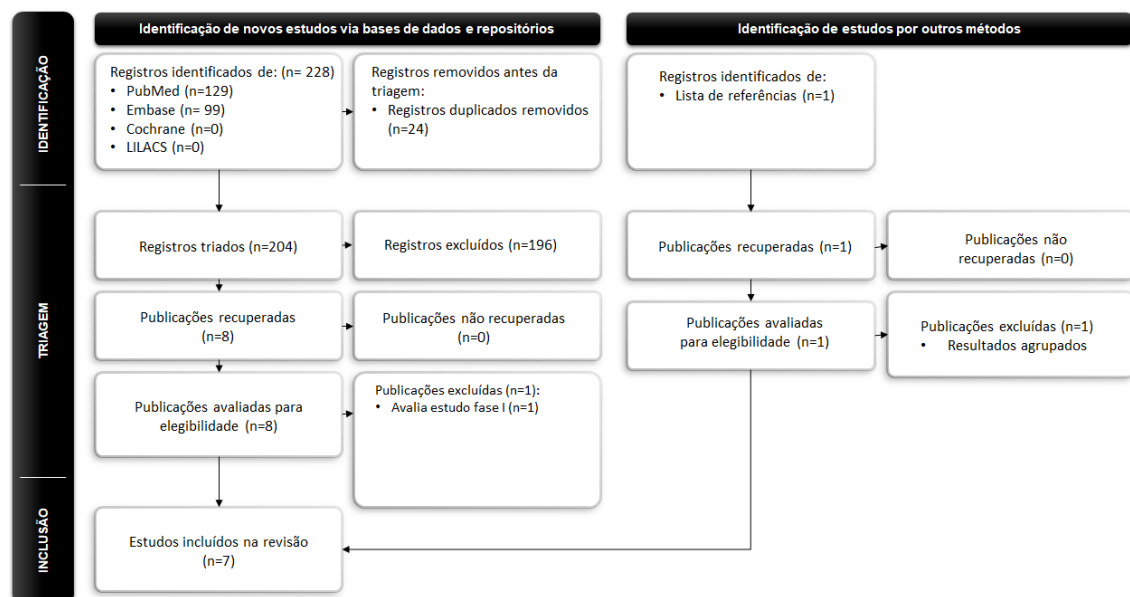
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 228 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram oito citações para leitura na íntegra. Dessas, sete citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 3; Tabela 9).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 9. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Mirza <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2023	[93]
2. Powell <i>et al.</i>	<i>Annals of Oncology</i>	2024	[94]
3. Auranen <i>et al.</i>	<i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i>	2024	[95]
4. Powell <i>et al.</i>	<i>Gynecologic Oncology</i>	2025	[96]
5. Valabrega <i>et al.</i>	<i>International Journal of Gynecological Cancer</i>	2025	[97]
6. Chase <i>et al.</i>	<i>International Journal of Gynecological Cancer</i>	2025	[98]
7. Tang <i>et al.</i>	<i>Future Science OA</i>	2025	[99]

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídas sete publicações, sendo um ECR (estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY) com cinco artigos com análises derivadas [93–98] e uma revisão sistemática com meta-análise em rede [99].

O estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY foi um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança da combinação de dostarlimabe com carboplatina e paclitaxel, seguido de Jemperli em monoterapia como tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de endométrio primário avançado (estádios III–IV) ou recorrente. [93] Os desfechos avaliados foram a SLP e SG, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de controle da doença, qualidade de vida e segurança. As subanálises avaliaram a população específica dMMR-MSH-I, desfechos específicos de segurança, qualidade de vida, além de análise atualizada dos desfechos. [93–98]

A revisão sistemática com meta-análise em rede avaliou a eficácia de inibidores de *checkpoint* imunológico e terapias-alvo em pacientes com dMMR e pMMR com câncer de endométrio avançado ou recorrente. Os desfechos avaliados foram a SLP, SG, taxa de resposta objetiva e EAs graves. [99].

Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 10 e Tabela 11.

Tabela 10. Resumo dos artigos incluídos (parte I).

Autor, data	Mirza, 2023	Powell, 2024	Auranen, 2024
Locais de condução do estudo	Multicêntrico	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]
Fontes de financiamento	Glaxosmithkline	Glaxosmithkline	Glaxosmithkline
Desenho	ECR duplo-cego, controlado por placebo – estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY	Análise atualizada do NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93]	Análise de segurança do NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93]
População	Pacientes ≥ 18 anos de idade, com câncer de endométrio primário avançado (estágio III ou IV) ou recorrente, não passível de terapia curativa	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	População geral de Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]
Intervenção e comparadores	<u>População geral</u> Dostarlimabe + quimioterapia ¹ (n=245) e Placebo + quimioterapia ¹ (n=249) <u>Subpopulação dMMR/MSI-H</u> Dostarlimabe + quimioterapia ¹ (n=53) e Placebo + quimioterapia ¹ (n=65)	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]
Desfechos			
SLP	<u>Em 24 meses, subpopulação dMMR/MSI-H</u> - Dostarlimabe: 61,4% (IC 95%: 46,3 a 73,4) - Placebo: 15,7% (IC 95%: 7,2 a 27,0)	<u>SLP2², subpopulação dMMR/MSI-H, meses</u> - Dostarlimabe: NA - Placebo: 21,6	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Autor, data	Mirza, 2023	Powell, 2024	Auranen, 2024
	• HR: 0,28 (IC 95%: 0,16 a 0,50); p-valor< 0,001	• HR: 0,33 (IC 95%: 0,18 a 0,63)	
SG	<u>Em 24 meses, subpopulação dMMR/MSI-H</u> • Dostarlimabe: 83,3% (IC 95: 66,8 a 92,0) • Placebo: 58,7% (IC 95%: 43,4 a 71,2) • HR: 0,30 (IC 95%: 0,13 a 0,70)	<u>N° de mortes/n° de pacientes (%)</u>, <u>subpopulação dMMR/MSI-H</u> • Dostarlimabe: 12/53 (22,6%) • Placebo: 35/65 (53,8%) • HR: 0,32 (IC 95%: 0,17 a 0,63); p-valor nominal= 0,0002	-
Resposta objetiva	<u>Subpopulação dMMR/MSI-H</u> <u>Taxa de resposta objetiva</u> • Dostarlimabe: 77,6% (IC 95%: 63,4 a 88,2) • Placebo: 69,0% (IC 95%: 55,5 a 80,5) <u>Taxa de resposta completa</u> • Dostarlimabe: 30,6% • Placebo: 20,7% <u>Taxa de resposta parcial</u> • Dostarlimabe: 46,9% • Placebo: 48,3%	-	-
Duração da resposta	<u>Subpopulação dMMR/MSI-H</u> <u>Duração mediana</u> • Dostarlimabe: NA (IC 95%: 10,1 a NA) • Placebo: 5,4 meses (IC 95%: 3,9 a 8,1) <u>Pacientes com resposta sustentada por ≥12 meses</u>	-	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Autor, data		Mirza, 2023	Powell, 2024	Auranen, 2024
		• Dostarlimabe: 57,9% • Placebo: 17,5%		
Segurança	<u>População geral</u>	<u>População geral</u>		
	<u>N° de pacientes (%) que relataram qualquer EAs</u>	<u>N° de pacientes (%) que relataram qualquer EAET</u>		
	• Dostarlimabe: 241 (100,0) • Placebo: 246 (100,0)	• Dostarlimabe: 241 (100,0) • Placebo: 246 (100,0)		
	<u>N° de pacientes (%) que relataram EAs grau ≥3</u>	<u>N° de pacientes (%) que relataram EAET grau ≥3</u>		
	• Dostarlimabe: 170 (70,5) • Placebo: 147 (59,8)	• Dostarlimabe: 174 (72,2) • Placebo: 148 (60,2)		
	<u>N° de pacientes (%) que relataram qualquer EAs grave</u>	<u>N° de pacientes (%) que relataram qualquer EAET grave</u>		
	• Dostarlimabe: 91 (37,8) • Placebo: 68 (27,6)	• Dostarlimabe: 96 (39,8) • Placebo: 69 (28,0)		
		<u>N° de pacientes (%) que relataram EAET relacionado ao dostarlimabe ou placebo</u>		
		• Dostarlimabe: 148 (61,4) • Placebo: 103 (41,9)		
		<u>N° de pacientes (%), EAETs levando à descontinuação do dostarlimabe ou placebo</u>		
		• Dostarlimabe: 46 (19,1) • Placebo: 20 (8,1)		
		<u>N° de pacientes (%) que relataram EAI relacionado ao dostarlimabe ou placebo</u>		
		• Dostarlimabe: 98 (40,7) • Placebo: 40 (16,3)		

Fonte: próprio autor. ¹Quimioterapia baseada em carboplatina e paclitaxel. ²Representa o tempo desde a randomização do tratamento até a data da avaliação da progressão na primeira terapia anticâncer subsequente após o tratamento do estudo ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: alta instabilidade de microssatélite; IC: intervalo de confiança; NA: não alcançado; EAs: eventos adversos; EAET: EA emergente do tratamento; EAI: EAs imunomediado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Tabela 11. Resumo dos artigos incluídos (parte II).

Autor, data	Powell, 2025	Valabrega, 2025	Chase, 2025	Tang, 2025
Locais de condução do estudo	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Não se aplica
Fontes de financiamento	Glaxosmithkline	Glaxosmithkline	Glaxosmithkline	Natural Science Foundation of Hunan Province, China; Innovation Platform and Talent Program of Hunan Province, China; Rui Xin project of Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital
Desenho	Análise da subpopulação dMMR/MSI-H do NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93]	Análise de qualidade de vida da subpopulação dMMR/MSI-H do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93]	Análise <i>post hoc</i> do tempo ajustado pela qualidade de vida do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93]	Revisão sistemática com meta-análise em rede
População	Subpopulação dMMR/MSI-H de Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Subpopulação dMMR/MSI-H de Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Subpopulação dMMR/MSI-H de Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Pacientes com câncer de endométrio de alto risco, avançado e/ou recorrente e que tenham relatado resultados na população dMMR e/ou pMMR
Intervenção e comparadores	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Idem a Mirza <i>et al.</i> , 2023 [93]	Não se aplica

Desfechos

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Autor, data	Powell, 2025	Valabrega, 2025	Chase, 2025	Tang, 2025
SLP	<u>Em 24 meses</u> • HR: 0,28 (IC 95%: 0,16 a 0,50); p-valor < 0,0001 <u>Mediana (meses)</u> • Dostarlimabe: NA (IC 95%: 11,8 a NA) • Placebo: 7,7 (IC 95%: 5,6 a 9,7) <u>Probabilidade de permanecer livre da doença em 24 meses</u> • Dostarlimabe: 61,4% • Placebo: 15,7%	-	-	<u>Subpopulação dMMR/MSI-H</u> <u>Dostarlimabe versus placebo.</u> Redução do risco de progressão ou morte: 72% (HR: 0,28; IC 95%: 0,16 a 0,49) SUCRA: 0,84 para dostarlimabe
SG	<u>Em 36,6 meses</u> • HR: 0,32 (IC 95%: 0,17 a 0,63) <u>Mediana, meses (IC 95%)</u> • Dostarlimabe: NA (NA a NA) • Placebo: 31,4 (20,3 a NA)	-	-	<u>Subpopulação dMMR/MSI-H</u> <u>Dostarlimabe versus placebo</u> • Redução do risco de progressão ou morte: 68% (HR: 0,32; IC 95%: 0,17 a 0,62) • SUCRA: 0,83 para dostarlimabe
Resposta objetiva	<u>Investigador</u> • Dostarlimabe: 77,6% (IC 95%: 63,4 a 88,2) • Placebo: 69,0% (IC 95%: 55,5 a 80,5) <u>Revisão central independente</u>	-	-	<u>Subpopulação dMMR/MSI-H</u> <u>Dostarlimabe versus placebo</u> • OR: 1,55 (HR: 0,28; IC 95%: 0,65 a 3,72) • SUCRA: 0,56 para dostarlimabe

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Autor, data	Powell, 2025	Valabrega, 2025	Chase, 2025	Tang, 2025
	• Dostarlimabe: 77,1% (IC 95%: 62,7 a 88,0) • Placebo: 63,3% (IC 95%: 49,9 a 75,4)			
Duração da resposta	<u>Investigador</u> • Dostarlimabe: NA (IC 95%: 10,1 meses a NA) • Placebo: 5,4 meses (IC 95%: 3,9 a 8,1) <u>Revisão central independente</u> • Dostarlimabe: NA (IC 95%: 13,1 meses a NA) • Placebo: 6,9 meses (IC 95%: 5,5 a 10,1)	-	-	-
Qualidade de vida	-	<u>Melhora nos escores do QLQ-C30 em relação ao <i>baseline</i> – ciclo sete</u> • Dostarlimabe: 35,9% • Placebo: 25,0% <u>Melhora nos escores do QLQ-C30 em relação ao <i>baseline</i> – ciclo 13</u> • Dostarlimabe: 44,4% • Placebo: 14,3% <u>Melhora nos escores do QLQ-C30 em relação ao <i>baseline</i> – final</u> • Dostarlimabe: 18,2%	<u>Subpopulação dMMR/MSI-H</u> <u>Tempo médio¹ (meses)</u> • Dostarlimabe: 22,67 (IC 95%: 19,99 a 25,34) • Placebo: 17,23 (IC 95%: 15,23 a 19,23) • Diferença média: 5,44 (IC 95%: 1,93 a 8,59); p-valor< 0,001 <u>Melhora relativa com dostarlimabe baseada em critérios de toxicidade²</u> • Critério 2: 19,77% • Critério 3: 57,47%	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Autor, data	Powell, 2025	Valabrega, 2025	Chase, 2025	Tang, 2025
		• Placebo: 20,9%	• Critério 4: 49,37%	
Segurança	<u>Nº de pacientes (%), qualquer EAET levando à descontinuação do dostarlimabe ou placebo</u> • Dostarlimabe: 9 (17,3) • Placebo: 5 (7,7) <u>Nº de pacientes (%), EAls</u> • Dostarlimabe: 39 (75,0) • Placebo: 26 (40,0) <u>Nº de pacientes (%), EAls levando à descontinuação</u> • Dostarlimabe: 4 (7,7) • Placebo: 0	-	-	<u>População geral</u> <u>EAs grave, dostarlimabe versus placebo</u> • OR: 1,29 (IC 95%: 0,90 a 1,84) • SUCRA: 0,51 para dostarlimabe

Fonte: próprio autor. ¹ Tempo ajustado pela qualidade de vida, sem sintomas de progressão da doença ou toxicidade do tratamento. ²A toxicidade foi definida como o período entre a randomização e a progressão da doença durante o qual os pacientes apresentaram EAs (critério dois: EAs de grau ≥ 3 ou EAs selecionados de grau ≥ 2 com alta probabilidade de impacto na qualidade de vida; critério três: EAs de grau ≥ 3 em conjunto com quaisquer EAI relacionados ao dostarlimabe ou placebo; critério quatro: EAs de grau ≥ 3 , além de EAs de grau 2 que levaram a atraso na infusão, redução de dose ou interrupção do tratamento). SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: alta instabilidade de microssatélite; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; NA: não alcançada; OR: *odds ratio*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Mirza, 2023 – estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY

Mirza *et al.*, 2023 [93] conduziram um ECR de fase III, duplo-cego e multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de dostarlimabe em combinação com carboplatina e paclitaxel, seguido de dostarlimabe em monoterapia, em comparação ao placebo associado a carboplatina e paclitaxel, seguido de placebo em monoterapia em pacientes com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente.

Foram incluídas pacientes com ≥ 18 anos de idade e com diagnóstico de câncer de endométrio primário avançado ou recorrente confirmado histologicamente ou citologicamente, que não era passível de terapia curativa. O estágio da doença deveria ser: IIIA, IIIB ou IIIC1 que pudesse ser avaliada ou mensurada com o uso dos *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versão 1.1, conforme determinado pelo investigador; doença primária avançada em estágio IIIC1 com características histológicas de carcinosarcoma, células claras, serosas ou mistas, independentemente da presença de doença que pudesse ser avaliada ou medida; doença primária avançada em estágio IIIC2 ou IV, independentemente da presença de doença que pudesse ser avaliada ou medida; ou doença que estava em sua primeira recorrência e não havia sido tratada com terapia sistêmica ou que havia sido tratada com terapia sistêmica neoadjuvante ou adjuvante e havia recorrido ou progredido pelo menos seis meses após a conclusão do tratamento (primeira recorrência).

As pacientes foram randomizadas, na proporção de 1:1, para receber dostarlimabe 500 mg ou placebo por via intravenosa, em combinação com carboplatina (área sob a curva [AUC]: 5 mg/mL/min) e paclitaxel (175 mg/m² de superfície corporal), administrados por via intravenosa a cada três semanas durante os seis primeiros ciclos. Após esse período, as pacientes continuaram a receber dostarlimabe 1000 mg ou placebo por via intravenosa a cada seis semanas, por até três anos ou até a ocorrência de progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento, decisão do investigador ou óbito. As pacientes receberam quimioterapia até o final do ciclo seis; portanto, o dia um do ciclo sete foi definido como data de término do período de quimioterapia.

A randomização teve como base testes locais ou central de MMR e MSI. Além disso, foi realizada de forma cega, com um sistema interativo de resposta via Web, e estratificada de acordo com o status da MMR/MSI (dMMR/MSI-H ou pMMR/MSS), radioterapia pélvica externa prévia (sim ou não) e estado da doença (recorrente, estágio primário III ou estágio primário IV).

Os desfechos primários avaliados foram SLP, avaliada pelo investigador de acordo com o RECIST, versão 1.1, avaliado na população dMMR/MSI-H e na população geral e a SG na população geral. A SLP foi definida como o tempo desde a randomização até a primeira data de avaliação radiográfica de progressão da doença, ou até a morte por qualquer causa na ausência de progressão, o que ocorrer primeiro. A SG foi definida como o tempo desde a randomização até a data da morte por qualquer causa. Os desfechos secundários incluíram SLP determinado por revisão central independente e cega; resposta objetiva, duração da resposta, tempo até a segunda progressão da doença e avaliação de qualidade de vida pela ferramenta *Scores on the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire*⁶ (QLQ-C30). Foram avaliados também os desfechos de segurança e imunogenicidade.

Foram incluídas 494 pacientes, sendo 245 alocadas no grupo dostarlimabe com quimioterapia e 249 alocadas no grupo placebo com quimioterapia. Das 494 pacientes submetidos à randomização, 118 tinham tumores dMMR/MSI-H confirmados (53 no grupo dostarlimabe e 65 no grupo placebo). Entre pacientes dMMR/MSI-H, no braço dostarlimabe 19% tinham estágio primário III, 30% estágio primário IV e 51% doença recorrente; no braço placebo, esses percentuais foram 22%, 29% e 49%, respectivamente. As características clínicas e demográficas do *baseline* foram equilibradas entre os grupos.

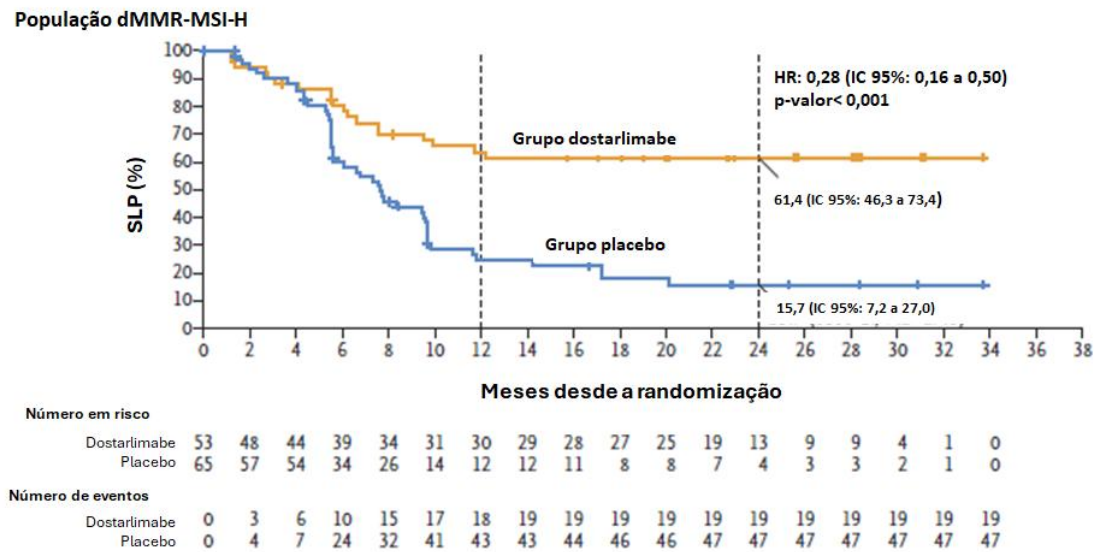
Na população dMMR/MSI-H, 19 pacientes (36%) no grupo dostarlimabe e 47 pacientes (72%) no grupo placebo morreram ou apresentaram progressão da doença, conforme avaliado pelo investigador. Nessa população, a duração mediana do acompanhamento foi de 24,8 meses (variação de 19,2 a 36,9). A SLP em 24 meses dessas pacientes, avaliada pelo investigador, foi de 61,4% (intervalo de confiança [IC 95%]: 46,3 a 73,4) no grupo dostarlimabe e 15,7% (IC 95%: 7,2 a 27,0) no grupo placebo. O regime de tratamento com dostarlimabe foi associado a um risco 72% menor de progressão ou morte quando comparado ao regime placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,28 [IC 95%: 0,16 a 0,50]; p-valor < 0,001; Figura 4). Para a sobrevida livre da progressão 2 (SLP2)⁷ determinada por revisão central independente e cega, na população dMMR/MSI-H, o grupo tratado com dostarlimabe apresentou uma redução de 63% no risco de segunda

⁶ Instrumento genérico desenvolvido para avaliar a qualidade de vida de pacientes oncológicos em geral. Contém 30 itens agrupados em múltiplas escalas: escalas funcionais (física, emocional, cognitiva, social e de desempenho de papel), escala global de qualidade de vida (percepção geral do bem-estar), escalas de sintomas (fadiga, dor e náusea/vômito) e itens isolados (outros sintomas e impacto financeiro). Os escores são transformados em uma escala de zero a 100, sendo escores mais altos nas escalas funcionais e de qualidade de vida, indicam melhor qualidade de vida; escores de sintomas mais altos indicam pior sintomatologia.

⁷ Definida como tempo a partir da randomização até data de avaliação da progressão com o uso da primeira terapia anti-câncer subsequente após o tratamento do estudo ou óbito, o que ocorrer primeiro.

progressão ou morte em comparação ao grupo placebo (HR: 0,37 [IC 95%: 0,19 a 0,73]). A SLP2 em 24 meses foi de 76,6% (IC 95%: 61,4 a 86,5) no grupo dostarlimabe em comparação a 48,3% (IC 95%: 34,7 a 60,6) no grupo placebo.

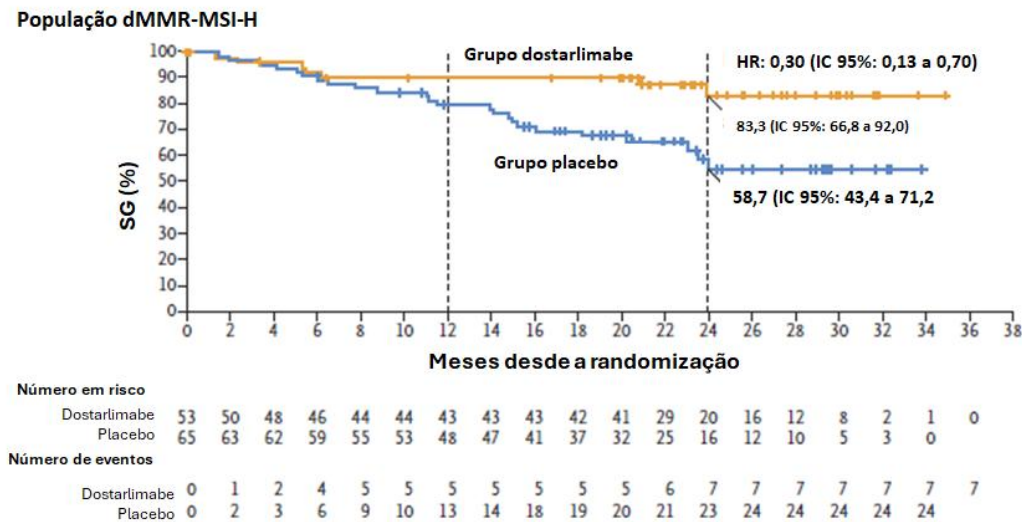
Figura 4. SLP avaliada pelo investigador.



Fonte: Mirza, 2023 [93] SLP: sobrevida livre da progressão do estudo RUBY; HR: *hazard ratio*; dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: alta instabilidade de microssatélite.

A SG foi maior com o regime dostarlimabe que com o regime placebo, entre as pacientes com dMMR/MSI-H. A taxa de SG em 24 meses foi de 83,3% (IC 95: 66,8 a 92,0) no grupo dostarlimabe e 58,7% (IC 95%: 43,4 a 71,2) no grupo placebo, com uma redução no risco de progressão ou morte de 70% com o uso de dostarlimabe quando comparado ao grupo placebo (HR: 0,30 [IC 95%: 0,13 a 0,70; Figura 5).

Figura 5. SG do estudo RUBY.



Fonte: Mirza, 2023 [93] SG: sobrevida global do estudo RUBY; HR: *hazard ratio*; dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: alta instabilidade de microssatélite.

Na população com dMMR-/MSI-H, a taxa de resposta objetiva foi de 77,6% (IC95%: 63,4 a 88,2) no grupo tratado com dostarlimabe em comparação com 69,0% (IC95%: 55,5 a 80,5) no grupo placebo. Entre as pacientes tratadas com dostarlimabe, 30,6% apresentaram resposta completa e 46,9% resposta parcial, enquanto no grupo placebo as taxas foram de 20,7% e 48,3%, respectivamente. A duração mediana da resposta não foi alcançada (não alcançada [IC95%: 10,1 a não alcançada]) no grupo dostarlimabe, indicando respostas sustentadas ao longo do acompanhamento, ao passo que foi de 5,4 meses (IC95%: 3,9 a 8,1) no grupo placebo. Além disso, 57,9% das pacientes tratadas com dostarlimabe mantiveram a resposta ≥ 12 meses, em comparação com apenas 17,5% no grupo placebo.

Durante o período em que as pacientes receberam quimioterapia, a mudança média em relação ao valor basal nos escores de estado geral de saúde e qualidade de vida do EORTC QLQ-C30 não apresentou diferenças entre os grupos. Esse resultado foi observado tanto na população geral quanto no subgrupo dMMR/MSI-H

Em relação aos desfechos de segurança, avaliados apenas na população geral, EAs mais comuns foram náusea, alopecia e fadiga, com incidências semelhantes entre os grupos dostarlimabe e placebo (Tabela 12). A principal diferença entre os grupos ocorreu para erupção cutânea (22,8% *versus* 13,8%) e erupção cutânea maculopapular (14,1% *versus* 3,7%), mais frequentes com

dostarlimabe. EAs de grau ≥ 3 e EAs graves foram mais frequentes no grupo dostarlimabe (70,5% *versus* 59,8%; 37,8% *versus* 27,6%, respectivamente). A descontinuação do tratamento devido a EAs ocorreu em 17,4% dos pacientes com dostarlimabe e 9,3% com placebo, os principais motivos foram erupção cutânea maculopapular e reação relacionada à infusão (1,2% cada) com dostarlimabe, e trombocitopenia (1,2%) com placebo. Entre os eventos adversos imunomediados (EAI), destacaram-se hipotireoidismo (11,2% *versus* 2,8%), erupção cutânea (6,6% *versus* 2,0%), artralgia (5,8% *versus* 6,5%) e elevação da alanina aminotransferase (ALT) (5,8% *versus* 0,8%)

Ocorreram cinco mortes por EA no grupo dostarlimabe, e nenhuma no grupo placebo. Entre elas, duas foram consideradas relacionadas ao tratamento, uma por mielossupressão durante os primeiros ciclos e outra por choque hipovolêmico no período de acompanhamento de 90 dias. As três restantes foram consideradas não relacionadas ao regime de dostarlimabe, sendo overdose de opiáceos, infecção por COVID-19 e deterioração geral da saúde física.

Tabela 12. Desfechos de segurança.

Evento - n (%)	Dostarlimabe (N=241)	Placebo (N=246)
Qualquer evento	241 (100,0)	246 (100,0)
Evento relacionado ao medicamento ou placebo	236 (97,9)	243 (98,8)
Evento relacionado ao dostarlimabe ou placebo	203 (84,2)	183 (74,4)
Evento relacionado a carboplatina ou paclitaxel	233 (96,7)	235 (95,5)
Evento de grau ≥ 3	170 (70,5)	147 (59,8)
Evento de grau ≥ 3 relacionado ao medicamento ou placebo	122 (50,6)	114 (46,3)
Evento de grau ≥ 3 relacionado ao dostarlimabe ou placebo	80 (33,2)	48 (19,5)
Evento de grau ≥ 3 relacionado ao carboplatina ou paclitaxel	94 (39,0)	101 (41,1)
Qualquer evento grave	91 (37,8)	68 (27,6)
Evento grave relacionado ao medicamento ou placebo	44 (18,3)	30 (12,2)
Evento grave relacionado ao dostarlimabe ou placebo	30 (12,4)	17 (6,9)

Evento grave relacionado ao carboplatina ou paclitaxel	33 (13,7)	24 (9,8)
EAI relacionado ao medicamento ou placebo	92 (38,2)	38 (15,4)
Evento levando à descontinuação do dostarlimabe ou placebo	42 (17,4)	23 (9,3)
Evento levando à descontinuação do carboplatina	24 (10,0)	19 (7,7)
Evento levando à descontinuação do paclitaxel	24 (10,0)	23 (9,3)
Evento levando à morte	5 (2,1)	0

Eventos de qualquer grau ocorrendo em >20% dos pacientes em qualquer grupo

Fadiga	125 (51,9)	134 (54,5)
Alopecia	129 (53,5)	123 (50,0)
Náusea	130 (53,9)	113 (45,9)
Neuropatia periférica	106 (44,0)	101 (41,1)
Anemia	91 (37,8)	104 (42,3)
Artralgia	86 (35,7)	86 (35,0)
Constipação	83 (34,4)	88 (35,8)
Diarreia	75 (31,1)	71 (28,9)
Mialgia	63 (26,1)	68 (27,6)
Hipomagnesemia	52 (21,6)	70 (28,5)
Neuropatia sensorial periférica	51 (21,2)	47 (19,1)
Diminuição do apetite	52 (21,6)	43 (17,5)
Dispneia	44 (18,3)	50 (20,3)
Rash	55 (22,8)	34 (13,8)

Eventos de grau ≥3 ocorrendo em >5% dos pacientes em qualquer grupo

Anemia	36 (14,9)	40 (16,3)
Neutropenia	23 (9,5)	23 (9,3)
Contagem de neutrófilos diminuída	20 (8,3)	34 (13,8)
Contagem de linfócitos diminuída	13 (5,4)	18 (7,3)
Contagem de leucócitos diminuída	16 (6,6)	13 (5,3)

Hipertensão	17 (7,1)	8 (3,3)
Embolia pulmonar	12 (5,0)	12 (4,9)
Hipocalcemia	12 (5,0)	9 (3,7)

Eventos graves ocorrendo em >2% dos pacientes em qualquer grupo

Sepse	8 (3,3)	1 (0,4)
Embolia pulmonar	6 (2,5)	5 (2,0)
Febre	6 (2,5)	2 (0,8)
Dispneia	5 (2,1)	1 (0,4)
Fraqueza muscular	5 (2,1)	1 (0,4)
Anemia	3 (1,2)	6 (2,4)
Astenia	2 (0,8)	6 (2,4)
Infecção do trato urinário	3 (1,2)	5 (2,0)

Fonte: Mirza, 2023 [93]. EAI: evento adverso imunomediado.

Powell, 2024 – atualização do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY

Powell *et al.*, 2024 [94] realizaram uma análise atualizada do ECR NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93] com o objetivo de atualizar os resultados de eficácia e segurança de dostarlimabe com carboplatina e paclitaxel em comparação a carboplatina e paclitaxel em pacientes com câncer de endométrio avançado ou recorrente.

Nessa análise foi avaliado o desfecho primário de SG na população dMMR/MSH-I, mensurado em análises de tempo até o evento. A SG foi definida como o tempo desde a randomização até a data da morte por qualquer causa. Dado que o objetivo primário relativo à SLP foi alcançado na primeira análise interina, a SLP não foi objeto de nova avaliação na segunda análise interina. Foram avaliados também os desfechos de SLP2, definida como o tempo desde a randomização do tratamento até a data da avaliação da progressão na primeira terapia anticâncer subsequente após o tratamento do estudo ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro e desfechos de segurança.

Na amostra total foram incluídos 494 pacientes, 245 no grupo do regime com dostarlimabe com carboplatina e paclitaxel e 249 no grupo placebo com carboplatina e paclitaxel. Na data de corte

dos dados, 27 pacientes (11,0%) ainda estavam recebendo dostarlimabe e 22 pacientes (8,8%) ainda estavam recebendo placebo.

Na população dMMR/MSI-H, foram incluídos 53 pacientes no grupo dostarlimabe e 62 no grupo placebo. Não foram reportados dados sobre quantos pacientes ainda estavam recebendo dostarlimabe na análise. A duração mediana do acompanhamento foi de 36,6 meses (variação de 31,0 a 48,7) na população dMMR/MSI-H.

Na população dMMR/MSI-H ocorreram 12 mortes entre 53 pacientes (22,6%) no grupo dostarlimabe e 35 mortes entre 65 pacientes (53,8%) no grupo placebo. Com 40% de maturidade dos dados de SG, o risco de morte foi 68% menor no grupo dostarlimabe em comparação ao placebo (HR: 0,32 [IC 95%: 0,17 a 0,63]; p-valor nominal= 0,0002). A mediana de SG não foi alcançada no grupo dostarlimabe, enquanto no grupo placebo foi de 31,4 meses. A probabilidade de sobrevivência em 24 meses, estimada pelo método de *Kaplan-Meier*, foi de 82,8% (IC 95%: 69,5 a 90,7%) para dostarlimabe e 57,5% (IC 95%: 44,4 a 68,6%) para placebo.

Ainda na população dMMR/MSI-H, 24,5% dos pacientes tratados com dostarlimabe (13/53) e 58,5% dos pacientes do grupo placebo (38/65) apresentaram progressão da doença na primeira terapia antineoplásica subsequente ou morte. O risco de segunda progressão da doença ou morte foi 67% menor no grupo dostarlimabe em comparação ao grupo placebo (HR: 0,33 [IC 95%: 0,18 a 0,63]). A mediana de SLP2 não foi alcançada no grupo dostarlimabe, enquanto no grupo placebo foi de 21,6 meses.

Nessa análise, a duração mediana do tratamento foi de 43 semanas no grupo dostarlimabe e 36 semanas no grupo placebo. O perfil de segurança (apresentado apenas para a população total) do dostarlimabe combinado à carboplatina e paclitaxel permaneceu consistente com a análise anterior (Tabela 13). Os EAs mais frequentes ($\geq 40\%$) em ambos os grupos foram relacionados à quimioterapia, principalmente anemia, geralmente de grau um ou dois. EAs graves ocorreram em 19,5% dos pacientes tratados com dostarlimabe e 12,2% no grupo placebo. A descontinuação do tratamento por EAs foi mais comum com dostarlimabe (19,1% *versus* 8,1%), sendo as principais causas reações à infusão e erupções cutâneas. Entre os EAI, os mais comuns foram hipotireoidismo (dostarlimabe: 12,0% *versus* placebo: 2,8%), erupção cutânea (dostarlimabe: 7,1% *versus* placebo: 2,0%), artralgia (dostarlimabe: 6,6% *versus* placebo: 6,5%) e aumento da ALT (dostarlimabe: 6,2% *versus* placebo: 1,2%). Nenhum novo óbito relacionado a eventos adversos foi registrado.

Tabela 13. Desfechos de segurança para a amostra total do estudo.

EA - n (%)	Dostarlimabe + carboplatina e paclitaxel (n = 241)	Placebo + carboplatina e paclitaxel (n = 246)
Qualquer EAET	241 (100)	246 (100)
Qualquer EART	236 (97,9)	243 (98,8)
Relacionado ao dostarlimabe/placebo	203 (84,2)	183 (74,4)
Relacionado à carboplatina/paclitaxel	233 (96,7)	236 (95,9)
Qualquer EAET grau três	174 (72,2)	148 (60,2)
Qualquer EART grau três	128 (53,1)	115 (46,7)
Relacionado ao dostarlimabe/placebo	87 (36,1)	49 (19,9)
Relacionado à carboplatina/paclitaxel	94 (39,0)	101 (41,1)
EAET grave	96 (39,8)	69 (28,0)
Qualquer EART grave	47 (19,5)	30 (12,2)
EAET grave relacionado ao dostarlimabe/placebo	33 (13,7)	17 (6,9)
EAET grave relacionado à carboplatina/paclitaxel	33 (13,7)	24 (9,8)
Qualquer EAI relacionado ao tratamento	98 (40,7)	40 (16,3)
Qualquer EAET levando à descontinuação do dostarlimabe ou placebo	46 (19,1)	20 (8,1)
Qualquer EAET levando à redução de dose	68 (28,2)	68 (27,6)
Qualquer EAET levando à morte	5 (2,1)	0
EAET em >30% dos pacientes em qualquer braço, n (%)		
Fadiga	126 (52,3)	135 (54,9)
Alopecia	130 (53,9)	123 (50,0)
Náusea	131 (54,4)	114 (46,3)
Neuropatia periférica	106 (44,0)	103 (41,9)
Anemia	91 (37,8)	105 (42,7)
Artralgia	90 (37,3)	87 (35,4)
Constipação	84 (34,9)	89 (36,2)
Diarreia	76 (31,5)	72 (29,3)

EAET grau três em >5% dos pacientes em qualquer braço, n (%)		
Anemia	36 (14,9)	41 (16,7)
Neutropenia	23 (9,5)	23 (9,3)
Contagem de neutrófilos reduzida	20 (8,3)	34 (13,8)
Contagem de linfócitos reduzida	13 (5,4)	18 (7,3)
Contagem de leucócitos reduzida	16 (6,6)	13 (5,3)
Hipertensão	17 (7,1)	8 (3,3)
Embolia pulmonar	14 (5,8)	12 (4,9)

EAET graves em >2% dos pacientes em qualquer braço, n (%)		
Sepse	8 (3,3)	1 (0,4)
Embolia pulmonar	8 (3,3)	5 (2,0)
Pirexia	7 (2,9)	2 (0,8)
Dispneia	5 (2,1)	1 (0,4)
Fraqueza muscular	5 (2,1)	1 (0,4)
Vômito	5 (2,1)	3 (1,2)
Anemia	3 (1,2)	6 (2,4)
Astenia	2 (0,8)	6 (2,4)

Fonte: Powell *et al.*, 2024. [94] EA: evento adverso; EAET: evento adverso emergente do tratamento; EART: evento adverso relacionado ao tratamento; EAI: evento adverso imunomediado.

Auranen, 2024 – avaliação de segurança do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY

Auranen *et al.*, 2024 [95] conduziram uma análise de segurança do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93] para população em geral com o objetivo de identificar a ocorrência de EA relacionado ao tratamento (EART) e EAI, além de descrever o manejo dos EAI e aprofundar o perfil de segurança de dostarlimabe com carboplatina e paclitaxel seguido de dostarlimabe em monoterapia em comparação a carboplatina e paclitaxel seguido de placebo, em pacientes com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente. Os EAs foram avaliados segundo o CTCAE v4.03 e registrados eletronicamente; EAETs foram definidos como eventos novos ou agravados após o início do tratamento até 90 dias após a última dose, EARTs como eventos em

que o investigador considerou possível relação causal com os tratamentos do estudo, e EAls como eventos imunomediados de grau ≥ 2 a partir de uma lista pré-definida, classificados como emergentes ou relacionados ao tratamento.

Os achados principais mostraram que EAETs ocorreram em 100% dos pacientes em ambos os grupos, sendo que eventos de grau ≥ 3 foram mais frequentes no braço com dostarlimabe (72,2% *versus* 60,2%).

Durante a fase de quimioterapia (ciclos um a seis), as taxas de EAETs foram semelhantes entre dostarlimabe e placebo (99,6% *versus* 100%), assim como os de grau ≥ 3 (57,3% *versus* 51,2%). Na fase de monoterapia (a partir do ciclo sete), a incidência total de EAETs permaneceu semelhante (89,7% *versus* 84,2%), mas os de grau ≥ 3 foram mais comuns com dostarlimabe que no placebo (42,2% *versus* 23,9%). EAs graves ocorreram em 39,8% dos pacientes com dostarlimabe e 28,0% com placebo, os relacionados ao tratamento foram 19,5% e 12,2%, respectivamente. No total, 24,9% dos pacientes no grupo dostarlimabe e 16,3% no placebo descontinuaram o tratamento devido a EA. O resumo dos dados de segurança está descrito na Tabela 14.

Os EARTs que ocorreram em pelo menos $\geq 15\%$ dos pacientes em qualquer um dos grupos, ocorreram com taxas semelhantes e predominantemente de baixo grau, sendo mais frequentes durante a fase de quimioterapia do que na de monoterapia. A hipomagnesemia relacionada ao tratamento foi mais comum no grupo placebo (20,3%) em relação ao grupo de dostarlimabe (10,8%), igualando-se na monoterapia (4,3% em ambos). Já a erupção cutânea ocorreu com maior frequência no grupo dostarlimabe em comparação ao placebo, tanto na quimioterapia (16,6% *versus* 9,3%) quanto na monoterapia (8,1% *versus* 1,6%). Poucos EARTs foram observados após 24 meses de tratamento.

Foram registradas cinco mortes por EAs, todas no grupo dostarlimabe. Duas foram consideradas relacionadas ao tratamento, uma por mielossupressão durante a quimioterapia e outra por choque hipovolêmico no período de acompanhamento. As outras três (overdose de opiáceos, COVID-19 e deterioração do estado geral) foram não relacionadas ao estudo. Não houve óbitos por EAs no grupo placebo.

Os EAI ocorreram em 58,5% dos pacientes do grupo dostarlimabe e em 37,0% do grupo placebo. Os EAls mais comuns em qualquer um dos grupos foram artralgia (dostarlimabe: 14,9%, placebo: 13,0%) e reações à infusão (dostarlimabe: 12,9%, placebo: 12,2%). A artralgia e as reações à infusão, que ocorreram em frequências semelhantes entre os grupos.

Os EAI relacionados ao dostarlimabe (40,7%) ou ao placebo (16,3%), foram mais incidentes no grupo dostarlimabe. EAls de grau ≥ 3 nos grupos dostarlimabe e placebo foram relatados em 13,3% e 3,3%, respectivamente. Os EAls mais comuns ($\geq 5\%$ dos pacientes em qualquer um dos grupos) foram hipotireoidismo (dostarlimabe: 12,0%; placebo: 2,8%), erupção cutânea (dostarlimabe: 7,1%; placebo: 2,0%), artralgia (dostarlimabe: 6,6%; placebo: 6,5%), e aumento de ALT (dostarlimabe: 6,2%; placebo: 1,2%),.

O manejo dos EAI foi semelhante entre os grupos, com atrasos ou interrupções de infusão pouco frequentes. No grupo dostarlimabe, os EAI resultaram em atrasos de infusão em 11,6% dos pacientes e interrupções em 8,7%. No grupo placebo, ocorreram atrasos em 3,3% e interrupções em 3,3% dos pacientes.

Tabela 14. Desfechos de segurança da população geral.

Evento – n (%)	Dostarlimabe + carboplatina e paclitaxel (N = 241)	Placebo + carboplatina e paclitaxel (N = 246)
Qualquer EAET	241 (100)	246 (100)
Qualquer EART	236 (97,9)	243 (98,8)
EAET relacionado apenas ao dostarlimabe ou placebo	148 (61,4)	103 (41,9)
EAET grau ≥ 3	174 (72,2)	148 (60,2)
EART grau ≥ 3	128 (53,1)	115 (46,7)
EAETs grave	96 (39,8)	69 (28,0)
EART grave	47 (19,5)	30 (12,2)
EAETs levando à descontinuação do dostarlimabe ou placebo	46 (19,1)	20 (8,1)
EAETs levando à descontinuação da carboplatina	20 (8,3)	15 (6,1)
EAETs levando à descontinuação do paclitaxel	26 (10,8)	25 (10,2)
EAETs levando à morte	5 (2,1) ¹	0
EART levando à morte	2 (0,8) ²	0
Qualquer EAI	141 (58,5)	91 (37,0)

EAI relacionado ao dostarlimabe ou placebo	98 (40,7)	40 (16,3)
EAI grau ≥3	42 (17,4)	15 (6,1)
EAI grau ≥3 relacionado ao dostarlimabe ou placebo	32 (13,3)	8 (3,3)
EAI grave	15 (6,2)	6 (2,4)
EAI levando à descontinuação do dostarlimabe ou placebo	21 (8,7)	8 (3,3)
EAI levando à morte	0	0
Duração total do tratamento (semanas), mediana (intervalo)	43,0 (3,0 a 192,6)	36,0 (2,1 a 193,1)

Fonte: Auranen *et al.*, 2024 [95] (96) EA: evento adverso. EAET: EA emergente do tratamento; EART: EA relacionado ao tratamento; EAI: EA imunomediado. ¹ Três óbitos não estavam relacionados ao tratamento do estudo (overdose de opiáceos, COVID-19 e deterioração geral da saúde física); ² Uma morte foi considerada pelo investigador como relacionada ao dostarlimabe, carboplatina e paclitaxel e ocorreu durante os primeiros seis ciclos (mielossupressão); uma morte foi considerada relacionada ao dostarlimabe e ocorreu durante o acompanhamento de segurança de 90 dias (choque hipovolêmico).

Powell, 2025 – análise da subpopulação dMMR/MSH-I do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY

Powell *et al.*, 2025 [96] conduziram uma análise de subgrupo para população dMMR/MSH-I do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93] com o objetivo de avaliar o perfil de risco-benefício de dostarlimabe em combinação com carboplatina e paclitaxel na subpopulação de pacientes com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente.

O desfecho primário analisado foi a SLP pela avaliação do investigador. A análise da SG exploratória foi um desfecho pré-especificado. Os desfechos secundários incluíram a SLP pela avaliação do investigador independente e resposta tumoral, que incluiu taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença e duração da resposta. Para os desfechos de resposta na população dMMR/MSI-H, os resultados foram relatados conforme as respostas fossem não confirmadas (definidas no protocolo) ou confirmadas (análise *post hoc*). Também foram avaliados os desfechos de segurança.

Inicialmente, das 494 pacientes submetidas à randomização, 118 apresentavam tumores com confirmação de dMMR/MSI-H verificada na fonte, sendo 53 no grupo dostarlimabe e 65 no grupo placebo. Entretanto, a população randomizada incluiu 122 pacientes com *status* dMMR/MSI-H, sendo 60 no grupo dostarlimabe e 62 no grupo placebo. A diferença no número de pacientes entre a população verificada na fonte e a população randomizada ocorreu por classificação incorreta do *status* MMR/MSI no momento da randomização. No início do ciclo sete (fase de monoterapia com dostarlimabe), 40 pacientes (76,9%) permaneceram em tratamento no grupo dostarlimabe e 48 (73,8%) permaneceram em tratamento no grupo placebo.

Na população com câncer de endométrio com dMMR/MSI-H, na primeira análise interina (acompanhamento mediano de 24,8 meses), 23 pacientes do grupo dostarlimabe e oito do placebo permaneciam em tratamento. Na segunda análise interina (acompanhamento mediano de 36,6 meses), 12 pacientes do grupo dostarlimabe e cinco do placebo continuavam recebendo terapia.

O desfecho primário de SLP na subpopulação dMMR/MSI-H foi alcançado na primeira análise interina baseada na análise primária, com resultados estatisticamente superiores para SLP no grupo de dostarlimabe em comparação ao grupo do placebo (HR: 0,28 [IC 95%: 0,16 a 0,50]; p-valor < 0,0001). A mediana de SLP para o grupo dostarlimabe não foi alcançada e foi de 7,7 meses (IC 95%: 5,6 a 9,7) no braço placebo. A probabilidade de permanecer livre da doença em 24 meses foi maior no grupo tratado com dostarlimabe (61,4%) do que no grupo placebo (15,7%) (Tabela 15).

Na população randomizada, a SLP foi consistente com a população verificada na fonte original, sendo estatisticamente superior para o grupo de dostarlimabe em comparação ao placebo (HR: 0,29 [IC 95%: 0,17 a 0,50]. A SLP mediana na população randomizada foi de 30,3 meses (IC 95%: 11,8 a não alcançada) para o grupo dostarlimabe e de 7,7 meses (IC 95%: 5,6 a 9,7) no grupo placebo. A probabilidade de permanecer vivo e livre de progressão em 24 meses foi maior no braço dostarlimabe (59,3%) do que no braço placebo (11,9%).

Os benefícios consistentes na SLP foram observados também pelo investigador independente e pelo comitê independente. A concordância na determinação de eventos e censura para SLP foi de 83,0% no grupo de dostarlimabe e de 78,5% no grupo de placebo.

Tabela 15. Desfechos de eficácia.

Desfechos	Dostarlimabe (N = 53)	Placebo (N = 65)
SLP pelo investigador independente (RECIST v1.1) ¹	0,28 (0,16 a 0,50)	
HR (IC 95%)	p-valor< 0,0001	
SLP, mediana (IC 95%) - meses	NA (11,8 a NA)	7,7 (5,6 a 9,7)
Probabilidade <i>Kaplan-Meier</i> , % (IC 95%)		
Seis meses	80,2 (66,3 a 88,8)	59,7 (46,2 a 70,9)
12 meses	63,5 (48,5 a 75,3)	24,4 (13,9 a 36,4)
18 meses	61,4 (46,3 a 73,4)	17,9 (8,9 a 29,5)
24 meses	61,4 (46,3 a 73,4)	15,7 (7,2 a 27,0)
SG ² , HR (IC 95%)	0,32 (0,17 a 0,63)	
SG, mediana (IC 95%) - meses	NA (NA–NA)	31,4 (20,3–NA)
Probabilidade <i>Kaplan-Meier</i> , % (IC 95%)		
12 meses	86,8 (74,2 a 93,5)	79,9 (67,9 a 87,8)
18 meses	86,8 (74,2 a 93,5)	67,3 (54,4 a 77,3)
24 meses	82,8 (69,5 a 90,7)	57,5 (44,4 a 68,6)
30 meses	82,8 (69,5 a 90,7)	54,1 (41,0 a 65,5)

Fonte: Powell, 2025 [96] SLP: sobrevida livre da progressão; SG: sobrevida global; HR: hazard ratio; RECIST v1.1: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1*. 1 SLP conforme a primeira análise interina, com data de corte dos dados em 28 de setembro de 2022. 2 SG conforme a segunda análise interina, com data de corte dos dados em 22 de setembro de 2023.

Na segunda análise interina, com 39,8% de maturidade, embora a significância não tenha sido formalmente testada, a população dMMR/MSI-H apresentou melhorias clinicamente relevantes na SG com dostarlimabe em comparação ao placebo com uma redução no risco de progressão ou morte de 68% (HR: 0,32 [IC 95%: 0,17 a 0,63]). A mediana de SG não foi atingida no grupo dostarlimabe e foi de 31,4 meses (IC 95%: 20,3 a não alcançada) no grupo placebo. A probabilidade de permanecer viva em 30 meses foi maior no braço dostarlimabe (82,8%) em comparação ao placebo (54,1%).

Os resultados de SG na população randomizada foram consistentes com a população verificada pela fonte, com resultado estatisticamente superior para o grupo dostarlimabe em comparação

com o grupo placebo (HR: 0,34 [IC 95%: 0,18 a 0,62]). A SG mediana na população randomizada não foi alcançada no braço dostarlimabe e foi de 30,8 meses (IC 95%: 18,7 a não atingida) no grupo placebo. A probabilidade de permanecer vivo em 30 meses foi maior no grupo dostarlimabe (81,4%) mais em comparação ao grupo placebo (50,1%).

Para a resposta tumoral, na população com fonte verificada, 49 pacientes no grupo dostarlimabe e 58 pacientes no grupo placebo apresentavam lesões no *baseline* elegíveis para avaliação de resposta. A taxa de resposta objetiva e a taxa de controle da doença baseadas na resposta não confirmada foram consistentemente altas em ambos os grupos de tratamento. No grupo dostarlimabe a taxa de resposta objetiva foi de 77,6% (IC 95%: 63,4 a 88,2) pelo investigador independente e de 77,1% (IC 95%: 62,7 a 88,0) pela revisão central independente. No grupo placebo a taxa de resposta objetiva foi de 69,0% (IC 95%: 55,5 a 80,5) pelo investigador independente e 63,3% (IC 95%: 49,9 a 75,4) pela revisão central independente.

Além disso, houve aumento significativo na duração da resposta no grupo de dostarlimabe em comparação com o grupo placebo. A duração da resposta mediana não foi alcançada nem pela avaliação do investigador independente (IC 95%: 10,1 meses a NA) e nem pela revisão central independente (IC 95%: 13,1 meses a NA) no grupo de dostarlimabe. No grupo placebo, a duração da resposta mediana foi de 5,4 meses (IC 95%: 3,9 a 8,1) pela avaliação do investigador independente e de 6,9 meses (IC 95%: 5,5 a 10,1) pela revisão central independente.

Na análise de segurança da população com fonte verificada, a duração mediana do tratamento foi de 76,5 semanas no grupo dostarlimabe e 31,9 semanas no grupo placebo. Na população dMMR/MSI-H, a descontinuação do tratamento por EAET ocorreu em 17,3% dos pacientes do grupo dostarlimabe e em 7,7% do grupo placebo. Os EAls foram observados em 75,0% dos pacientes com dostarlimabe e 40,0% com placebo. Os EAI-RT ocorreram em 55,8% no grupo dostarlimabe e 15,4% no placebo. Entre os pacientes com EAls, 30,8% (12/39) no grupo dostarlimabe e 26,9% (7/26) no placebo receberam altas doses de corticosteroides. Os EAls levaram à descontinuação do tratamento em 7,7% dos pacientes com dostarlimabe (4 casos) e em nenhum paciente do grupo placebo.

Foram registradas duas mortes por EAs no grupo dostarlimabe, ambas na primeira análise interina. Uma foi atribuída à mielossupressão relacionada ao dostarlimabe, carboplatina e paclitaxel durante os primeiros seis ciclos, e a outra a choque hipovolêmico relacionado ao dostarlimabe durante o período de acompanhamento de 90 dias. Não houve mortes por EAs no grupo placebo. Os resultados de segurança estão descritos na Tabela 16.

Tabela 16. Desfechos de segurança na população dMMR/MSI-H.

N (%)	Dostarlimabe (N = 52)	Placebo (N = 65)
Qualquer EA	52 (100)	65 (100)
Qualquer EART	52 (100)	65 (100)
Relacionado ao dostarlimabe/placebo	47 (90,4)	46 (70,8)
Relacionado carboplatina/paclitaxel	52 (100)	62 (95,4)
Qualquer EAET grau ≥ 3	39 (75,0)	43 (66,2)
Qualquer EART grau ≥ 3	32 (61,5)	32 (49,2)
Relacionado ao dostarlimabe ou placebo	25 (48,1)	11 (16,9)
Relacionado ao carboplatina ou paclitaxel	21 (40,4)	32 (49,2)
EAET grave	17 (32,7)	21 (32,3)
Qualquer EART grave	11 (21,2)	9 (13,8)
Relacionado ao dostarlimabe/placebo	8 (15,4)	5 (7,7)
Relacionado ao carboplatina/paclitaxel	6 (11,5)	8 (12,3)
Qualquer EAET levando à descontinuação do dostarlimabe ou placebo	9 (17,3)	5 (7,7)
EAET levando à redução de dose	11 (21,2)	18 (27,7)
Qualquer EART levando à morte	2 (3,8)	0
EAET em >30% dos pacientes em qualquer braço		
Fadiga	26 (50,0)	37 (56,9)
Alopecia	30 (57,7)	39 (60,0)
Náusea	30 (57,7)	30 (46,2)
Neuropatia periférica	22 (42,3)	29 (44,6)
Anemia	18 (34,6)	34 (52,3)
Artralgia	24 (46,2)	26 (40,0)
Constipação	15 (28,8)	23 (35,4)
Diarreia	21 (40,4)	21 (32,3)

EAET grau ≥3 em >5% dos pacientes em qualquer braço		
Anemia	8 (15,4)	14 (21,5)
Neutropenia	9 (17,3)	8 (12,3)
Trombocitopenia	1 (1,9)	4 (6,2)
Contagem de neutrófilos reduzida	4 (7,7)	12 (18,5)
Contagem de linfócitos reduzida	3 (5,8)	6 (9,2)
Contagem de leucócitos reduzida	2 (3,8)	8 (12,3)
Lipase aumentada	3 (5,8)	0
Hipocalemia	3 (5,8)	4 (6,2)
Hiponatremia	3 (5,8)	2 (3,1)
Dor abdominal	1 (1,9)	4 (6,2)
Infecção do trato urinário	0	4 (6,2)
Hipertensão	5 (9,6)	4 (6,2)
Astenia	2 (3,8)	4 (6,2)
Embolia pulmonar	2 (3,8)	4 (6,2)
Rash	3 (5,8)	0
EAI	39 (75,0)	26 (40,0)
EAI relacionados ao dostarlimabe ou placebo	29 (55,8)	10 (15,4)
EAI relacionados ao dostarlimabe ou placebo em >5% dos pacientes em qualquer braço		
Hipotireoidismo	8 (15,4)	3 (4,6)
Artralgia	6 (11,5)	3 (4,6)
ALT aumentada	4 (7,7)	1 (1,5)
Rash	4 (7,7)	0
Hipertireoidismo	3 (5,8)	1 (1,5)
EAI levando à descontinuação	4 (7,7)	0
Artralgia	1 (1,9)	0
Reação relacionada à infusão	1 (1,9)	0
Rash maculopapular	1 (1,9)	0

Pancreatite	1 (1,9)	0
Polimialgia reumática	1 (1,9)	0

Fonte: Powell, 2025 [96] EAET: evento adverso emergente do tratamento; EART: evento adverso relacionado ao tratamento; ALT: alanina aminotransferase; EAI: evento adverso imunomediado.

Valabrega, 2025 – avaliação dos desfechos relatados pelos pacientes do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY

Valabrega *et al.*, 2025 [97] conduziram uma subanálise do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93] com o objetivo de avaliar os desfechos relatados pelos pacientes na subpopulação dMMR/MSH-I.

Foi avaliado o desfecho de qualidade de vida. Foram utilizadas as ferramentas EORTC QLQ-C30 e *The EORTC Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer*⁸ (QLQ-EN24). As pacientes preencheram os instrumentos de qualidade de vida antes do tratamento, no primeiro dia de cada ciclo, ao final do tratamento e nos acompanhamentos de segurança e sobrevida. Os escores do *baseline* foram obtidos no dia um do ciclo um, o ciclo sete marcou o início da monoterapia e o ciclo 13, o primeiro ciclo do segundo ano.

Nessa análise a população dMMR/MSH-I foi composta por 53 pacientes no grupo dostarlimabe e 65 no grupo placebo. As características clínicas e demográficas do *baseline* foram semelhantes entre os grupos.

As taxas de preenchimento dos questionários QLQ-C30 e QLQ-EN24 foram semelhantes entre os grupos dostarlimabe e placebo, variando de 94% a 100% no início do estudo, no ciclo sete e no ciclo 13, e de 75% a 79% ao final do tratamento. Ambos os braços apresentaram altas taxas de resposta em todos os domínios do QLQ-EN24, exceto nas escalas funcional e de sintomas sexuais, possivelmente devido às instruções adicionais de preenchimento.

Na população dMMR/MSI-H, diferenças significativas ao longo do período de três anos foram observadas na mudança média dos mínimos quadrados (erro padrão) em relação ao *baseline*

⁸ Módulo específico para pacientes com câncer de endométrio, usado em conjunto com o QLQ-C30. Possui 24 itens que abordam aspectos específicos da doença e do tratamento, incluindo: sintomas relacionados ao tratamento, sintomas gastrointestinais e urinários, sintomas sexuais e imagem corporal e reocupações relacionadas à menopausa e feminilidade. Os escores são transformada em escala de zero a 100. Nas escalas funcionais, escores maiores indicam melhor funcionamento e nas escalas de sintomas, escores maiores indicam pior sintomatologia.

entre os grupos para as escalas QLQ-C30 de estado geral de saúde (8,8 [EP: 2,96]; p-valor < 0,01), função social (8,2 [EP: 2,84]; p-valor= 0,04) e dor (-7,6 [EP: 3,77]; p-valor= 0,04) e para as escalas QLQ-EN24 de linfedema (-9,1 [EP: 3,68]; p-valor = 0,01), sintomas urológicos (-5,4 [EP: 2,66]; p-valor= 0,04) e dor nas costas e na pélvis (-8,4 [EP: 4,15]; p-valor= 0,05).

A variação da média dos mínimos quadrados no QLQ-C30 e QLQ-EN24 em relação ao baseline no ciclo sete (final da quimioterapia) indicou uma melhora notável para estado geral de saúde (9,4 [EP: 3,72]; p-valor=0,01), na função física (7,5 [EP: 3,61]; p-valor=0,04), no desempenho de papéis (*role functioning*) (11,7 [EP: 5,23]; p-valor=0,03) e nas escalas de sintomas, dor (-16,8 [EP: 4,78]; p-valor< 0,01), dispneia (-11,1 [EP: 4,99]; p-valor= 0,03) e dor nas costas e na pelve (-12,1 [EP: 5,55]; p-valor= 0,03) para pacientes tratadas com dostarlimabe em comparação aos pacientes tratadas com placebo. Essas diferenças entre os grupos não foram diferentes no ciclo 13 exceto para os sintomas urológicos (variação da média dos mínimos quadrados: -9,5 [EP: 3,56]; p-valor= 0,01).

Ao final do tratamento, a variação da média dos mínimos quadrados em relação ao *baseline* demonstrou diferenças clinicamente importantes na qualidade de vida (média dos mínimos quadrados: 14,7 [EP: 5,45]; p-valor= 0,01), no desempenho de papéis (*role functioning*) (12,7 [EP: 5,92]; p-valor= 0,03), na função emocional (14,3 [EP: 4,92]; p-valor< 0,01), na função social (13,5 [EP: 5,43]; p-valor=0,01) e nas escalas de sintomas, fadiga (-13,3 [EP: 5,84]; p-valor= 0,03), náuseas e vômitos (-12,0 [EP: 3,52]; p-valor< 0,01), perda de apetite (-20,1 [EP: 5,49]; p-valor< 0,01) e impacto financeiro (-13,9 [EP: 5,10]; p-valor= 0,01) para pacientes tratadas com dostarlimabe em comparação às pacientes tratadas com placebo.

Os escores globais qualidade de vida do questionário QLQ-C30 convertidos em escores resumidos estão descritos na Tabela 17. Uma porcentagem maior de pacientes no braço dostarlimabe relatou melhora nos escores em comparação com os pacientes no braço placebo no ciclo sete (35,9% *versus* 25,0%) e no ciclo 13 (44,4% *versus* 14,3%). Ao final do tratamento, uma porcentagem maior de pacientes no braço dostarlimabe relatou melhora ou estabilidade nos escores em comparação com os pacientes no grupo placebo (81,8% *versus* 51,2%).

Tabela 17. Mudanças em relação ao baseline na qualidade de vida global do EORTC QLQ-C30.

População dMMR/MSI-H	Dostarlimabe (n=53)	Placebo (n=65)
Pacientes avaliáveis, n	51	64

Pontuação do <i>baseline</i> , média (DP)	66,7 (25,91)	67,3 (23,93)
Número de pacientes no ciclo sete	39	48
Variação em relação ao <i>baseline</i> , média (DP)	1,4 (23,33)	-6,0 (26,12)
Melhora, n (%)	14 (35,9)	12 (25,0)
Estável, n (%)	15 (38,5)	16 (33,3)
Piora, n (%)	10 (25,6)	20 (41,7)
Número de pacientes no ciclo 13	27	14
Variação em relação ao <i>baseline</i> , média (DP)	9,2 (17,30)	-8,5 (15,86)
Melhora, n (%)	12 (44,4)	2 (14,3)
Estável, n (%)	12 (44,4)	7 (50,0)
Piora, n (%)	3 (11,1)	5 (35,7)
Número de pacientes no final do tratamento	22	43
Variação em relação ao <i>baseline</i> , média (DP)	3,0 (19,42)	-11,1 (29,10)
Melhora, n (%)	4 (18,2)	9 (20,9)
Estável, n (%)	14 (63,6)	13 (30,2)
Piora, n (%)	4 (18,2)	21 (48,8)

Fonte: Valabrega *et al.*, 2025 [97] DP: desvio padrão

Chase, 2025 – análise *post hoc* do NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY

Chase *et al.*, 2025 [98] realizaram uma análise *post hoc* do tempo ajustado pela qualidade de vida sem sintomas de progressão da doença ou toxicidade do tratamento do estudo NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93] com o objetivo de avaliar o impacto de dostarlimabe associado a quimioterapia em comparação com placebo associado a quimioterapia.

O tempo ajustado pela qualidade, sem sintomas de progressão da doença ou toxicidade do tratamento, foi definido como a soma do produto dos tempos médios de sobrevida restritos gastos em três estados de saúde mutuamente exclusivos: toxicidade (tempo desde a randomização até a progressão da doença durante o qual os pacientes apresentaram toxicidade), tempo sem sintomas de progressão da doença ou toxicidade do tratamento (TWiST-

tempo desde a randomização até a progressão da doença sem toxicidade [sobrevida livre de progressão menos toxicidade]) e recidiva (tempo desde a progressão da doença até a morte por qualquer causa [SG menos a SLP]), e seus respectivos pesos de utilidade.

A toxicidade foi definida como o período entre a randomização e a progressão da doença durante o qual os pacientes apresentaram EAs, de acordo com qualquer um dos quatro critérios definidos na análise. O critério um incluiu qualquer EA de grau ≥ 3 . O critério dois abrangeu EA de grau ≥ 3 ou EA selecionados de grau ≥ 2 com alta probabilidade de impacto na qualidade de vida, como alopecia, náusea, diarreia, constipação, dor, fadiga e eventos imunológicos ou endócrinos. O critério três considerou EA de grau ≥ 3 em conjunto com quaisquer EA relacionados ao dostarlimabe ou placebo. Por fim, o critério quatro incluiu EA de grau ≥ 3 , além de EA de grau 2 que levaram a atraso na infusão, redução de dose ou interrupção do tratamento. Os pacientes que não apresentaram um EA qualificador receberam uma duração de toxicidade de zero.

Foram incluídos nessa análise 117 pacientes com dMMR/MSH-I. Nessa população, o tempo médio ajustado pela qualidade de vida sem sintomas de progressão da doença ou toxicidade durante o tratamento foi de 22,67 meses (IC 95%: 19,99 a 25,34) no grupo dostarlimabe e de 17,23 meses (IC 95%: 15,23 a 19,23) no grupo placebo. A diferença média foi de 5,44 (IC 95%: 1,93 a 8,59; p-valor < 0,001), correspondendo a uma melhora relativa de 21,99%.

A duração média do tempo ajustado pela qualidade de vida sem sintomas de progressão da doença ou toxicidade do tratamento foi significativamente maior no grupo dostarlimabe do que no grupo placebo, com melhora relativa de 19,77%, 57,47% e 49,37% para os critérios dois, três e quatro, respectivamente.

De modo geral, ao usar qualquer critério de toxicidade na análise e em todas as populações de pacientes, a magnitude da diferença no tempo ajustado pela qualidade de vida sem sintomas de progressão da doença ou toxicidade do tratamento entre os regimes de dostarlimabe e placebo aumentou numericamente ao longo do tempo, impulsionada por aumentos correspondentes no tempo sem sintomas da doença.

Concluiu-se que em pacientes com câncer endometrial primário avançado ou recorrente, o tratamento com dostarlimabe em combinação com carboplatina e paclitaxel foi associado a ganhos significativos no tempo ajustado pela qualidade de vida, livre de sintomas de progressão da doença ou toxicidade do tratamento, em comparação com placebo em combinação com carboplatina e paclitaxel.

Tang, 2025 - revisão sistemática com meta-análise

Tang *et al.*, 2025 realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia de inibidores de *checkpoint* imunológico e terapias-alvo em pacientes com dMMR e pMMR com câncer de endométrio avançado ou recorrente.

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, EBSCOHST e Web of Science. Os critérios de elegibilidade incluíram ECRs que tivessem avaliado os inibidores de *checkpoint* imunológicos em pacientes com câncer de endométrio de alto risco, avançado ou recorrente e que tenham relatado resultados na população dMMR e/ou pMMR em comparação ao placebo combinado com quimioterapia.

Uma meta-análise em rede de vários regimes de tratamento foi conduzida pelo método frequentista. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste I^2 e um modelo de efeitos aleatórios foi aplicado para as análises de rede. Os resultados incluíram comparações em rede utilizando carboplatina e paclitaxel isoladamente como intervenção de referência e comparações pareadas para cada tratamento. Os regimes de tratamento foram classificados com base na *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*⁹ (SUCRA) por meio de comparações indiretas utilizando abordagens frequentistas e bayesianas

O desfecho primário foi a SLP, os desfechos secundários incluíram SG, taxa de resposta objetiva e EA graves.

Foram incluídas dez publicações, sendo dois estudos de dostarlimabe associado a carboplatina e paclitaxel [94,96], derivados do ECR NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93], que foram classificados com baixo risco de viés. Os demais estudos apresentaram risco de viés variando de baixo risco a alto risco.

Na população dMMR, na avaliação da SLP, o tratamento com dostarlimabe com carboplatina e paclitaxel reduziu o risco de progressão ou morte em 72% em comparação à combinação de carboplatina e paclitaxel (HR: 0,28; IC95%: 0,16 a 0,49). A classificação SUCRA foi de 0,84 para dostarlimabe. Na análise de SG, o tratamento com dostarlimabe com carboplatina e paclitaxel demonstrou redução de 68% no risco de morte em comparação à carboplatina e paclitaxel (HR:

⁹ O valor da SUCRA varia de 0% a 100%, em que 100% indica que o tratamento é o mais eficaz (ou o mais seguro) entre todos comparados e 0% indica que é o menos eficaz (ou o menos seguro).

0,32 [IC 95%: 0,17 a 0,62). A classificação SUCRA foi de 0,83. Para os dois desfechos a pontuação SUCRA de dostarlimabe foi a maior entre as imunoterapias avaliadas.

A taxa de resposta objetiva com o dostarlimabe associado a carboplatina e paclitaxel apresentou maior chance de resposta em comparação à carboplatina e paclitaxel (*odds ratio* [OR]: 1,55 [IC 95%: 0,65 a 3,72]) e classificação SUCRA de 0,56, ocupando o segundo lugar, atrás apenas da combinação entre lenvatinibe + pembrolizumabe.

Quanto aos EAs graves, na população total, o regime com dostarlimabe associado a carboplatina e paclitaxel foi estatisticamente similar à carboplatina e paclitaxel (OR: 1,29 [IC 95%: 0,90 a 1,84]), sugerindo que a adição de dostarlimabe não aumentou o risco de EAs graves. A classificação SUCRA foi de 0,51, ficando na quarta posição, sendo mais seguro que os regimes de levatinibe com pembrolizumabe, pembrolizumabe com quimioterapia e durvalumabe com olaparibe e quimioterapia.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 18. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

No ECR, a qualidade da evidência foi classificada como alta para os desfechos de SLP e SG, e moderada para os desfechos de resposta objetiva, duração da resposta, qualidade de vida e segurança. Para a resposta objetiva, a incerteza resultou dos ICs amplos e sobrepostos entre os grupos, que impossibilitaram determinar com precisão a magnitude do efeito. Nos desfechos de segurança e qualidade de vida, a ausência de ICs limitou a avaliação da exatidão das diferenças observadas. Já na duração da resposta, a mediana não pôde ser estimada e o IC permaneceu incompleto, uma vez que diversas respostas ainda estavam em andamento no momento do corte de dados.

Ressalta-se que há dados específicos no estudo para a população da PICO (subgrupo dMMR/MSI-H), incluindo análises adicionais, que demonstraram resultados consistentes com os observados na população geral. Dessa forma, não houve rebaixamento por evidência indireta, uma vez que os efeitos do tratamento foram semelhantes entre o subgrupo e a população geral.

Na análise da RSMA, a qualidade da evidência variou de moderada a muito baixa. Todos os desfechos foram rebaixados devido ao risco de viés associado a RSMA, resultando em

classificação moderada para SLP e SG. Além disso, os desfechos de resposta objetiva e segurança foram rebaixados por imprecisão, em razão dos amplos ICs. O desfecho de segurança também foi rebaixado adicionalmente por evidência indireta, uma vez que as análises foram baseadas na população geral, e não especificamente na população de interesse (dMMR/MSI-H).

Tabela 18. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
ECR	
SLP	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta objetiva	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
RSMA	
SLP	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta objetiva	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre da progressão; SG: sobrevida global.

6. Avaliação econômica

6.1 Introdução

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina

e paclitaxel seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia quando comparado a quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel no tratamento de mulheres adultas com câncer do endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram avaliados conforme o *checklist* da *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022) [100] e a Tabela 19 apresenta as principais características do estudo desenvolvido.

Tabela 19. Principais características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli® em monoterapia
Comparadores	Quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel
Horizonte temporal	<i>Life-time</i>
Medidas de efetividade	Anos de vida (AV) Anos de vida ajustado pela qualidade (QALY)
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores), custos relacionados ao manejo da doença (teste diagnóstico, estado de saúde, eventos adversos, tratamento subsequente e fim de vida)
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-utilidade
Tipo de modelagem	Modelo de Sobrevida Particionado
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística – Método de Monte Carlo

Fonte: Elaboração própria. dMMR: Deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: Alta instabilidade de microssatélite; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

6.2 Métodos

6.2.1 População alvo

A população alvo considerada na análise de custo-utilidade inclui apenas mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H.

6.2.2 Intervenção

A intervenção considerada nesta análise de custo-utilidade foi o Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia.

6.2.3 Comparador

No SUS, os pacientes com câncer de endométrio recebem como tratamento padrão a quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel. Assim, considerou-se que essa combinação representa a escolha mais adequada de comparador.

6.2.4 Perspectiva

O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando exclusivamente os custos diretos relacionados à assistência médica e cobertos pelo sistema público de saúde.

6.2.5 Horizonte temporal

O modelo considerou os custos e desfechos clínicos ao longo de um horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*), de modo a capturar integralmente as implicações econômicas e clínicas associadas às alternativas avaliadas. [101]

6.2.6 Taxa de desconto

Tanto os custos quanto os desfechos foram ajustados para o valor presente, utilizando-se uma taxa de desconto anual de 5%, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas para avaliações econômicas em saúde no Brasil. [101]

6.2.7 Desfechos considerados no modelo

O resultado é apresentado na relação de custo-utilidade incremental (RCUI), em que os custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e a efetividade por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Para a presente análise foi considerado o limiar de custo-utilidade de R\$ 120.000,00 em acordo com o relatório do Ministério da Saúde sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. [102]

6.2.8 Modelo econômico

Foi desenvolvido um modelo de Sobrevida Particionado (MSP) com três estados de saúde para avaliar a razão de custo-utilidade (RCUI) do uso de Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia. O presente modelo é o mesmo modelo utilizado e aceito para a avaliação em outras agências de avaliação de tecnologia.

O uso de modelos MSP é amplamente adotado em análises econômicas em oncologia por diferentes agências internacionais de ATS, sendo uma abordagem consolidada entre especialistas clínicos e economistas da saúde. [103]

A Figura 6 apresenta a estrutura conceitual do modelo, composto por três estados de saúde mutuamente exclusivos:

- Doença livre de progressão (DLP);
- Doença com progressão (DP);
- Morte (por qualquer causa).

Esses estados refletem diretamente os desfechos clínicos avaliados no estudo RUBY, incluindo os desfechos primários de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). [93] Os

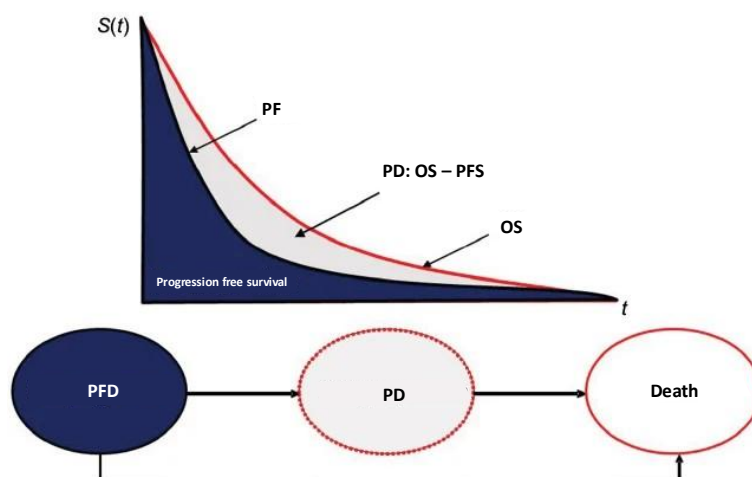
estados de saúde são mutuamente exclusivos e exaustivos, de modo que cada paciente ocupa exatamente um estado em cada momento. Dados de SLP2 não foram incorporados, a fim de evitar complexidade adicional sem ganho substancial de acurácia na estratificação da progressão.

Para estimar a distribuição dos pacientes em cada um dos estados de saúde do modelo, as curvas de sobrevida paramétricas e curvas flexíveis foram ajustados aos dados de SLP (Análise interina 1 (IA1)). Já para os dados de SG do segundo corte (Análise interina 2 (IA2)) do estudo RUBY, apenas curvas paramétricas foram ajustadas. As curvas com melhor aderência estatística e plausibilidade clínica foram selecionadas e extrapoladas para além do período de acompanhamento do ensaio, considerando um horizonte temporal vitalício.

A proporção de pacientes no estado DLP foi derivada da curva Kaplan–Meier (KM) de SLP (IA1) extrapolada; a proporção de pacientes no estado Morte foi estimado a partir da curva KM de SG (IA2) extrapolada ($\text{Morte} = 1 - \text{SG}$); e o estado DP foi calculado como a diferença entre as curvas de SG (IA2) e SLP (IA1), conforme a relação: $\text{DP} = \text{SG} - \text{SLP}$. Foi adotado um ciclo semanal, permitindo captar adequadamente os custos e desfechos associados aos regimes terapêuticos avaliados e eliminando a necessidade de correção de meio ciclo.

Os custos e QALYs foram estimados com base no tempo médio nos estados DLP e DP, e a partir destes valores foram calculados os resultados incrementais e o custo por QALY ganho. No estado DLP, foram incluídos custos de aquisição, custos associados a eventos adversos (EA) e custos inerentes ao estado de saúde. Já no estado DP, foram incorporados os custos de tratamentos subsequentes, cuidados de fim de vida e custos relacionados à progressão da doença.

Figura 6. Visão geral da estrutura do modelo de sobrevida particionado.



Fonte: Elaboração própria. PD: Doença em progressão; PFD: Doença livre de progressão; PFS: Sobrevida livre de progressão; PSM: Modelo de sobrevida particionado; OS: Sobrevida global.

6.2.9 Dados antropométricos

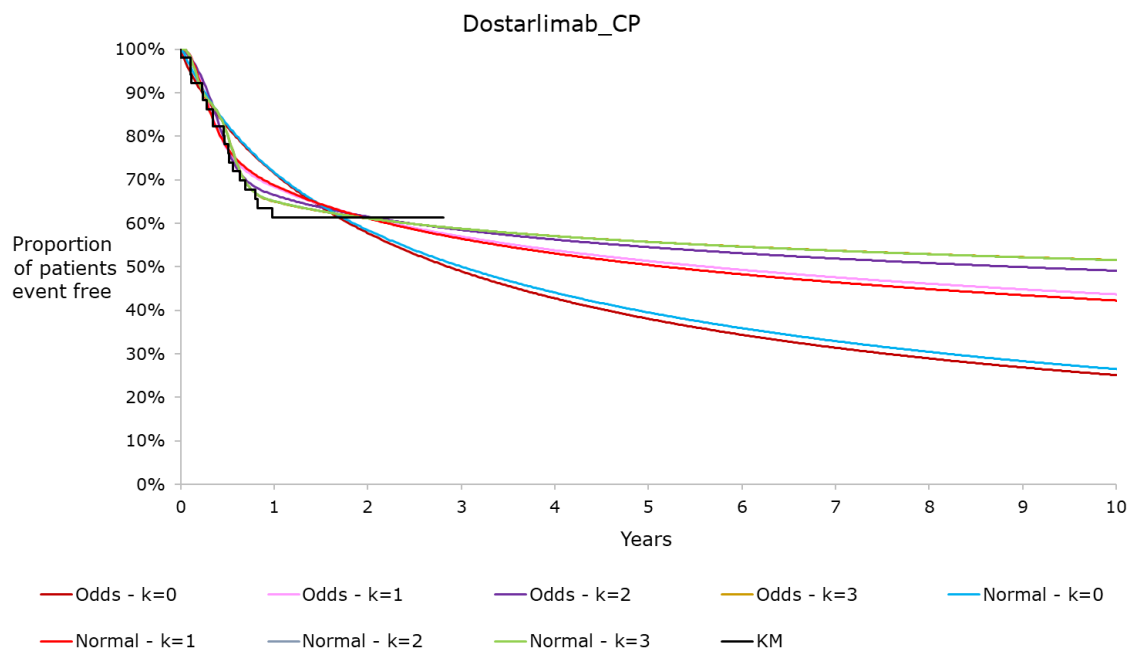
O modelo econômico incorpora variáveis demográficas e antropométricas fundamentais para estimar os custos e a utilização de recursos de forma acurada, incluindo idade inicial, peso médio e altura média dos pacientes. A definição da idade seguiu a idade média dos pacientes do estudo RUBY e o peso médio foi obtido por meio de uma análise dos registros do DATASUS [104], especificamente dos pacientes que iniciaram tratamento por meio do procedimento 03.04.02.018-4 — Quimioterapia do Carcinoma Epidermoide/Adenocarcinoma do Colo ou Corpo Uterino Avançado, no período de 2010 a 2024. Essa análise identificou um peso médio de 65 kg entre as pacientes atendidas. A idade inicial considerada no modelo obtida do estudo Ruby foi de 63 anos. [93]

A altura média foi obtida a partir de dados do Vigitel [105], considerando informações específicas para mulheres com 63 anos, resultando em uma altura média de 157,56 cm, valor adotado no modelo. A utilização combinada desses parâmetros permite que o modelo represente de forma mais adequada o perfil da população real atendida no SUS, garantindo maior precisão nas estimativas de dose, custos de tratamento e resultados econômicos.

6.2.10 Dados de eficácia – Sobrevida livre de progressão

Foram ajustados doze modelos flexíveis de sobrevida para cada braço do estudo, contemplando três funções paramétricas (riscos [*hazard*], chances [*odds*] e normal [*normal*]), com até três nós ($k = 0, 1, 2$ e 3), conforme apresentado nas Figura 7 e Figura 8.

Figura 7. Curvas flexíveis de sobrevida livre de progressão para Jemperli® (dostarlimabe) + CP, população dMMR/MSI-H – corte de dados IA1.

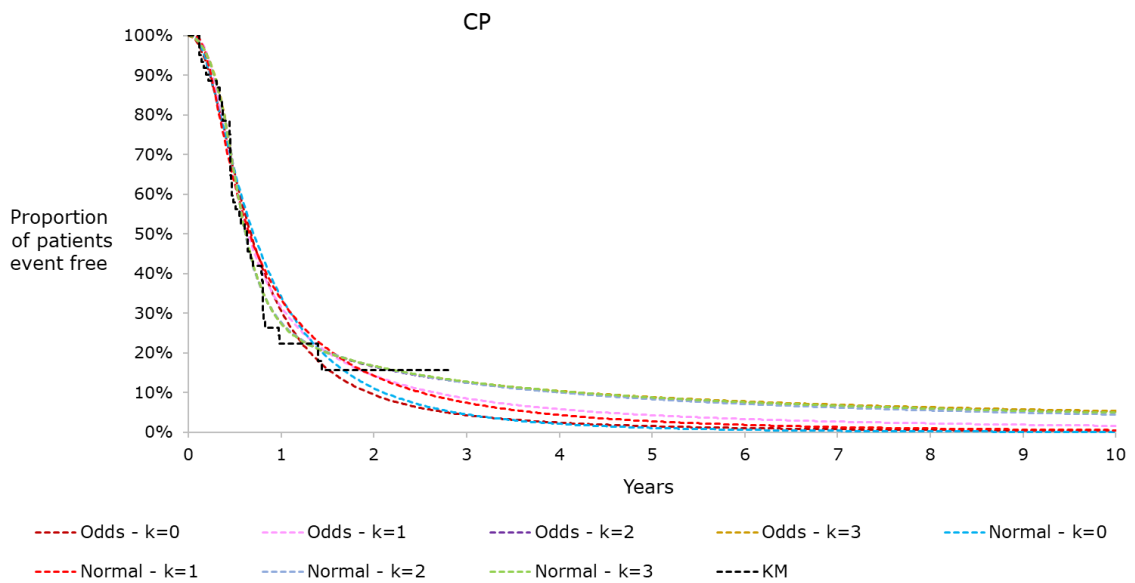


Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel; dMMR/MSI-H: deficiência na reparação de incompatibilidades/instabilidade elevada dos microssatélites; IA1: análise intercalar 1.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

Figura 8. Curvas flexíveis de sobrevida livre de progressão para CP, população dMMR/MSI-H – Corte de dados IA1.



Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel; dMMR/MSI-H: deficiência na reparação de incompatibilidades/instabilidade elevada dos microssatélites; IA1: análise intercalar 1.

O resumo da adequação dos ajustes de extrapolações estatística de **sobrevida livre de progressão** está apresentado na Tabela 20.

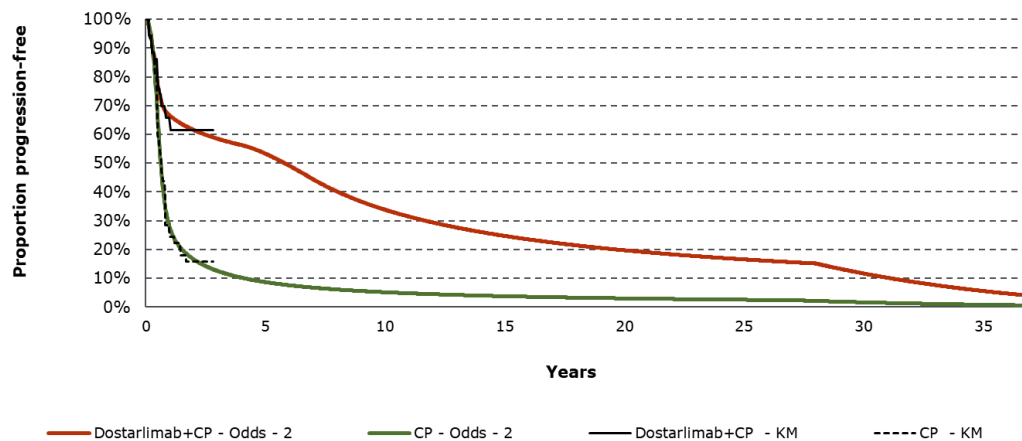
Tabela 20. Dados de AIC para sobrevida livre de progressão para população dMMR/MSI-H (modelos spline flexíveis) – corte de dados IA1.

Distribuição	Nós	Jemperli® (dostarlimabe) + CP	CP
		AIC	AIC
Chances (odds)	1	231,88	454,60
	2	231,53	451,71
	3	230,19	453,13
Normal	1	231,93	457,30
	2	231,36	451,53
	3	229,82	453,01

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel.

Para o presente modelo, foram consideradas as curvas flexíveis com a distribuição de chances (*odds*) com 2 nós, tanto para Jemperi® (dostarlimabe) + CP como para CP, devido a plausibilidade clínica das curvas extrapoladas. As curvas extrapoladas utilizadas no modelo estão apresentadas na Figura 9.

Figura 9. Curvas de sobrevida livre de progressão extrapoladas utilizadas no modelo.

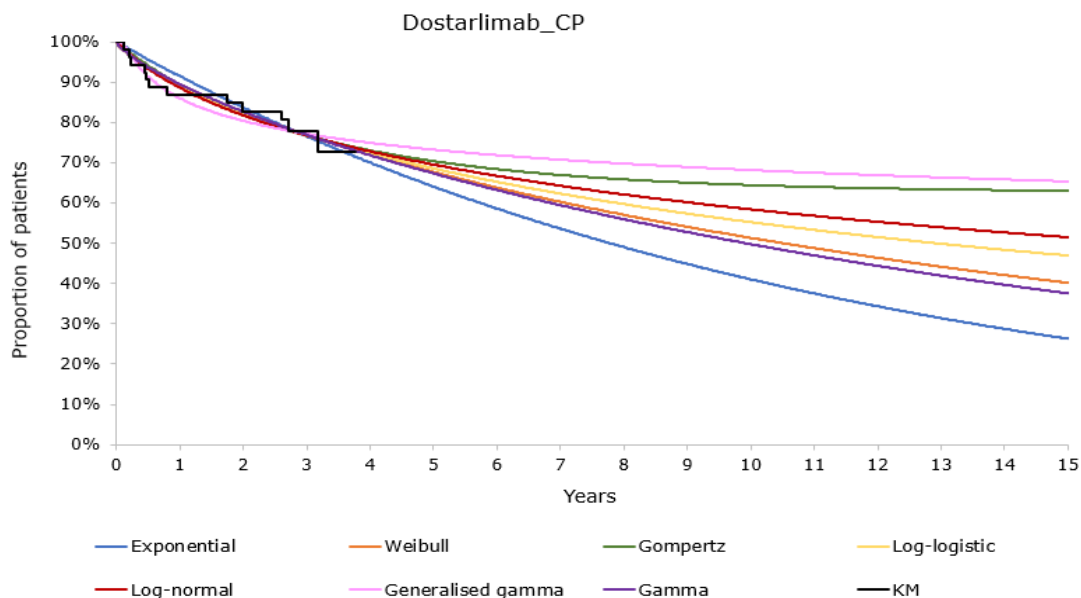


Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel; KM: Kaplan-Meier.

6.2.11 Dados de eficácia – Sobrevida global

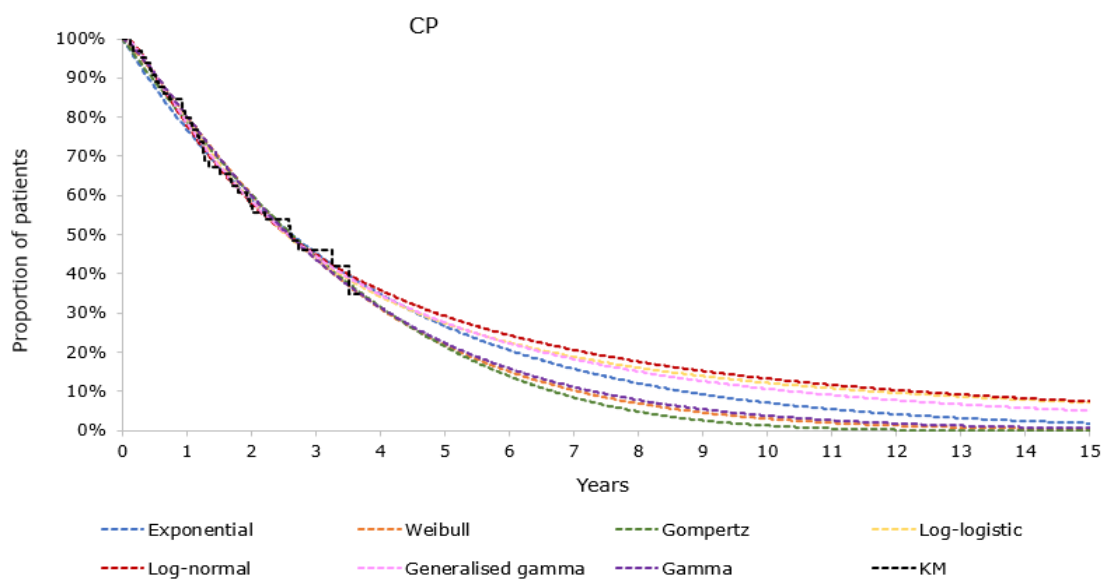
Para os dados de sobrevida global, foram ajustados sete modelos paramétricos independentes aos dados de cada braço do estudo: Exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-normal, Gama generalizada e distribuição Gama, conforme apresentado nas Figura 10 e Figura 11.

Figura 10. Curvas independentes de sobrevida global para Jemperli® (dostarlimabe) + CP, população dMMR/MSI-H – corte de dados IA2.



Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel; KM: Kaplan Meier; dMMR/MSI-H: deficiência na reparação de incompatibilidades/instabilidade elevada dos microssatélites; IA2: análise intercalar 2.

Figura 11. Curvas independentes de sobrevida global para CP, população dMMR/MSI-H – corte de dados IA2.



Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel; KM: Kaplan Meier; dMMR/MSI-H: deficiência na reparação de incompatibilidades/instabilidade elevada dos microssatélites; IA2: análise intercalar 2.

O resumo da adequação dos ajustes de extrapolações estatística de **sobrevida global** encontra-se na Tabela 21.

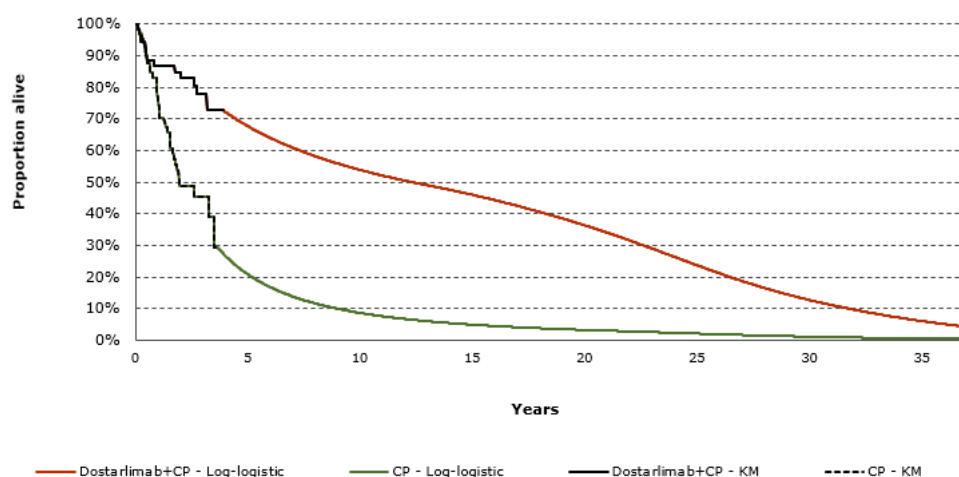
Tabela 21. Valores de AIC e BIC para as curvas de Sobrevida Global, população dMMR/MSI-H (modelos independentes) – corte de dados IA2.

Distribuição	Jemperli® (dostarlimabe) + CP		CP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	178,95	180,92	442,04	444,21
Weibull	179,99	183,93	442,72	447,06
Gompertz	180,22	184,16	443,62	447,97
Log-logística	179,92	183,87	442,05	446,40
Log-normal	179,28	183,22	441,78	446,13
Gama generalizada	180,55	186,47	443,68	450,20
Gama	180,04	183,98	442,45	446,80

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel; AIC: Critério de informação Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

Para o presente modelo, foram consideradas as curvas independentes com distribuição log-logística, tanto para Jemperli® (dostarlimabe) + CP como para CP, devido a plausibilidade clínica das extrapolações além do período observado no estudo. No estudo clínico RUBY, 41,5% das pacientes do braço de CP receberam imunoterapia após a progressão da doença, prática que melhora artificialmente a sobrevida do grupo controle. Essa contaminação terapêutica reduz a diferença real entre os grupos e subestima o benefício verdadeiro do dostarlimabe. Com isso, foi aplicado um ajuste no HR da SG, resultando um HR ajustado de 0,26, a fim de mitigar o viés gerado pelo uso da imunoterapia em segunda linha para o braço de CP. [106,107] O ajuste, portanto, corrige esse efeito, restabelecendo uma estimativa mais acurada do impacto clínico do tratamento. As curvas extrapoladas já com os ajustes aplicados estão apresentadas na Figura 12 Curvas de sobrevida global extrapoladas utilizadas no modelo.Figura 12.

Figura 12 Curvas de sobrevida global extrapoladas utilizadas no modelo.



Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina mais paclitaxel; KM: Kaplan Meier.

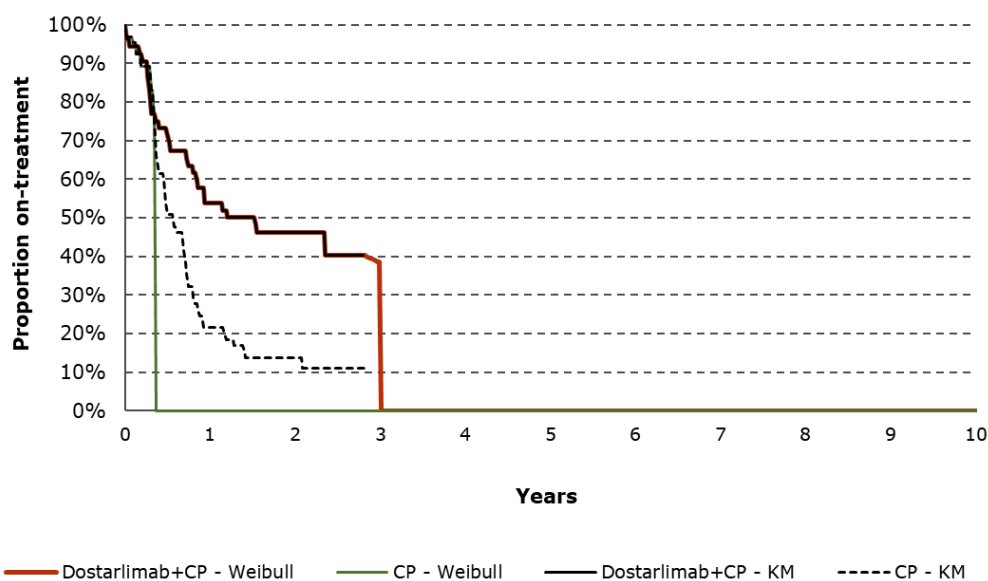
6.2.12 Tempo de duração do tratamento

O tempo até a interrupção do tratamento (TTD) foi definido como o período desde a randomização até a descontinuação de todos os componentes do regime terapêutico do estudo.

Para refletir a prática clínica e em concordância com o protocolo do estudo RUBY, aplicou-se no caso base uma regra de interrupção, que afeta exclusivamente os custos do tratamento. Nessa regra, assume-se que 100% dos pacientes ainda em tratamento segundo a curva TTD interrompem o uso de Jemperli® (dostarlimabe) ao completar três anos, e interrompem CP após 18 semanas. A aplicação dessa regra não altera os desfechos de eficácia (SLP e SG), uma vez que não se espera impacto na sobrevivência após a interrupção do Jemperli® (dostarlimabe).

Os dados de TTD estão disponíveis para todo o período do tratamento, conforme previsto no protocolo do estudo RUBY-1. Dessa forma, o modelo utiliza as curvas KM observadas para estimar os custos de tratamento em ambos os braços. Embora extrapolações tenham sido realizadas, a escolha da curva paramétrica exerce impacto mínimo nos resultados devido à regra de interrupção aplicada. Para manter consistência com a análise econômica do IA1, optou-se por utilizar modelos independentes e com a distribuição Weibull no caso base (Figura 13)

Figura 13. Curva de TTD para Jemperli® (dostarlimabe) + CP e CP.



Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina mais paclitaxel; KM: Kaplan Meier.

6.2.13 Dados de segurança

O presente modelo incorpora o impacto dos EAs nos custos e na qualidade de vida dos pacientes tratados com Jemperli® (dostarlimabe) + CP e CP isolado. Foram incluídos no modelo apenas os EA reportados pelo estudo RUBY de grau ≥ 3 relacionados ao tratamento, com incidência $\geq 5\%$ em qualquer um dos grupos de tratamento da população geral. [93]

O impacto econômico e em utilidade foi estimado multiplicando-se a soma das taxas de EAs específicos de cada tratamento pelos respectivos custos unitários e desutilidades associadas a cada evento. As taxas de ocorrência dos EAs incluídos no modelo estão apresentadas na Tabela 22.

Tabela 22. Taxas de EAs consideradas na análise econômica da população geral.

Eventos adversos	Jemperli® (dostarlimabe) + CP	CP
Anemia	14,94 %	16,67 %
Neutropenia	9,54 %	9,35 %
Redução na contagem de neutrófilos	8,30 %	13,82 %
Hipertensão	7,05 %	3,25 %
Diminuição na contagem de glóbulos brancos	6,64 %	5,28 %
Hipocalemia	4,98 %	3,66 %
Embolia pulmonar	5,81 %	4,88 %
Diminuição na contagem de linfócitos	5,39 %	7,32 %

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina mais paclitaxel.

6.2.14 Dados de utilidade por estado de saúde

Foi conduzida uma análise de QVRS na população dMMR/MSI-H do ensaio RUBY (corte de dados da IA1) com o objetivo de derivar os valores de utilidade dos estados de saúde DLP e DP, utilizados para parametrizar o modelo de custo-utilidade. Os pacientes preencheram o questionário EQ-5D-5L em todas as visitas clínicas e durante todas as avaliações de seguimento de sobrevivência. O estado clínico de cada paciente (pré ou pós-progressão) foi determinado com base no status de progressão avaliado pelo investigador. [108] Os valores de utilidade estimados para a população são apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Dados de utilidade utilizados na análise econômica.

Estados de saúde	Utilidade	Erro padrão	Limite inferior	Limite superior
DLP	0,7582	0,0143	0,7307	0,7867
DP	0,7098	0,0218	0,6684	0,7537

Fonte: Elaboração própria. DLP: Doença sem progressão; DP: Doença com progressão.

6.2.15 Valores de utilidade ajustados por idade

O modelo de custo-utilidade aplica um ajuste por idade aos dados de QVRS, em conformidade com os requisitos metodológicos estabelecidos pela CONITEC. As estimativas de utilidade EQ-5D-3L da população geral do Brasil, estratificadas por idade e sexo, foram obtidas a partir de Tura et al., 2024. [109]

As reduções de utilidade associadas ao envelhecimento foram calculadas com base na variação proporcional da utilidade em cada idade em relação à idade de referência definida no modelo. Essas reduções foram aplicadas multiplicativamente às estimativas de utilidade dos estados de saúde no caso base, de modo a refletir a deterioração natural da qualidade de vida com o avanço da idade.

6.2.16 Valores de desutilidade de eventos adversos

O impacto dos eventos adversos sobre a QVRS foi incorporado ao modelo de custo-utilidade por meio da aplicação de uma redução pontual de utilidade associada a cada EA incluído no modelo. Essas reduções foram aplicadas em base absoluta, e não relativa, e alocadas integralmente no primeiro ciclo do modelo, refletindo o caráter agudo desses eventos.

Dada a escassez de dados específicos para câncer endometrial disponíveis na literatura, as reduções de utilidade atribuídas aos EAs foram derivadas de evidências publicadas em câncer ginecológico, consideradas mais adequadas e clinicamente relevantes para este contexto. As desutilidades utilizadas no caso base são apresentadas na Tabela 24.

Tabela 24. Desutilidade de eventos adversos utilizados na análise de custo-utilidade.

Eventos adversos	Desutilidade	Referência
Anemia	-0,119	Swinburn et al., 2010 [110]
Neutropenia	-0,090	Nafees et al., 2008 [111]
Redução na contagem de neutrófilos	0,000	NICE TA779 [112] e NICE TA963 [113]
Hipertensão	-0,020	NICE TA673 [114]

Eventos adversos	Desutilidade	Referência
Diminuição na contagem de glóbulos brancos	0,000	NICE TA779 [112] e NICE TA963 [113]
Hipocalemia	-0,074	NICE TA411 [115]
Embolia pulmonar	-0,320	NICE TA411 [115] e NICE TA963 [113]
Diminuição na contagem de linfócitos	0,000	Assumido igual a redução de neutrófilos

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina mais paclitaxel.

6.2.17 Custo de aquisição dos tratamentos

O preço proposto para Jemperli® (dostarlimabe) 50 mg/mL – frasco de 10 mL é de R\$ 15.849,76, correspondente a um desconto de 38,5% em relação ao PMVG 18% (R\$ 25.766,30). [116]

Para o esquema de quimioterapia à base de carboplatina + paclitaxel, foi considerado o valor da APAC 03.04.02.018-4 — Quimioterapia do Carcinoma Epidermoide/Adenocarcinoma do Colo ou Corpo Uterino Avançado, no valor de R\$ 571,50. [117]

Os custos de aquisição dos tratamentos foram aplicados ao estado de saúde DLP com base na curva de TTD, refletindo a forma como os tratamentos foram administrados no ensaio RUBY. Os valores de dosagem e os custos unitários da quimioterapia padrão (CP) foram considerados idênticos para pacientes tratados com CP isoladamente ou com CP em combinação com Jemperli® (dostarlimabe).

Em relação aos custos de administração, optou-se por não os incluir separadamente na análise, por serem integralmente contemplados no valor da APAC (Autorização de Procedimento Ambulatorial). No âmbito do SUS, a APAC funciona como um pacote de custeio integrado, que abrange não apenas a medicação, mas também todos os insumos, materiais, profissionais e procedimentos necessários para a aplicação do tratamento.

6.2.18 Custo com teste diagnóstico

O modelo de custo-utilidade incorpora os custos associados ao teste diagnóstico para detecção de tumores com deficiência no sistema de reparo de erros de pareamento (dMMR), realizado

por meio de ensaio de imunohistoquímica (IHC). Esse custo é aplicado uma única vez, no início do horizonte temporal do modelo.

Foi adotada uma abordagem baseada na prevalência, na qual o custo unitário do teste é multiplicado pelo número de indivíduos que precisam ser testados para que um caso positivo de dMMR seja identificado. A prevalência utilizada foi de 38,5% obtida do estudo de Rosa et al., 2020. [118]

O custo unitário do teste diagnóstico foi extraído do SIGTAP, referente ao procedimento 02.03.02.004-9 — Imunohistoquímica de Neoplasias Malignas (por marcador), no valor de R\$ 131,52. [117]

Com base nesses parâmetros, o custo utilizado no modelo para representar a identificação de um paciente com dMMR foi de R\$ 341,61, conforme resultado da equação aplicada.

6.2.19 Custo do manejo de eventos adversos

Para a estimativa dos custos relacionados ao manejo dos eventos adversos, foi adotada uma abordagem baseada em diagnósticos equivalentes (CID-10) como proxies clínico-financeiros. Assim, para cada evento adverso relevante, identificou-se um CID-10 correspondente capaz de representar, de forma aproximada, o episódio clínico e o tratamento hospitalar associado.

O custo de manejo foi estimado a partir do valor médio por Autorização de Internação Hospitalar (AIH) registrado no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) para o respectivo CID no ano de 2024. [119]

Essa abordagem permite capturar de maneira realista os custos médicos diretos incorridos pelo sistema público de saúde, considerando os valores efetivamente pagos no período mais recente e refletindo a estrutura de reembolso vigente no SUS.

Os custos médios estimados por evento adverso e seus respectivos CIDs utilizados como proxy estão apresentados na Tabela 25.

Tabela 25. Custo de manejo por evento adverso.

Evento adverso	Valor	CID-10
Anemia	R\$ 659,30	D64.9 – Anemia, não especificada
Neutropenia	R\$ 984,22	D70 – Agranulocitose
Redução na contagem de neutrófilos	R\$ 984,22	D70 – Agranulocitose
Hipertensão	R\$ 336,61	I10 – Hipertensão essencial (primária)
Diminuição na contagem de glóbulos brancos	R\$ 765,28	D72.8 – Outros transtornos especificados dos leucócitos e D72.9 – não especificado
Hipocalemia	R\$ 595,62	E87.6 – Hipocalemia
Embolia pulmonar	R\$ 1.883,20	I26.9 – Embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale agudo
Diminuição na contagem de linfócitos	R\$ 765,28	D72.8 – Outros transtornos especificados dos leucócitos

Fonte: Elaboração padrão. RTUP: Ressecção transuretral da próstata.

6.2.20 Custo por estado de saúde

Os custos associados ao tratamento contínuo de pacientes em tratamento ativo são capturados nos custos do estado de saúde e incluídos nos estados DLP e DP do modelo de custo-utilidade ao longo do horizonte temporal do modelo. Para estimar o custo total associado ao monitoramento e ao uso de recursos, os custos totais do estado de saúde por ciclo do modelo são aplicados à proporção de pacientes em tratamento em cada ciclo.

Os custos referentes ao manejo dos pacientes, por estado de saúde, foram obtidos a partir de um macrocusteio desenvolvido com base na opinião de especialistas e custeado utilizando o SIGTAP. Os valores de manejo mensal por estados de saúde estão apresentados na Tabela 26. O macrocusteio considerado pode ser visto na íntegra no ANEXO 7.

Tabela 26. Valores de manejo por estado de saúde – Valores mensais.

Estados de saúde	Valor	Referência
DLP	R\$ 118,89	Macrocusteio – ANEXO 7

Estados de saúde	Valor	Referência
DP	R\$ 218,44	Macrocusteio – ANEXO 7

Fonte: Elaboração própria. DLP: Doença sem progressão; DP: Doença com progressão.

6.2.21 Custo de tratamento subsequente

Presume-se que os pacientes recebam tratamento subsequente de segunda linha após a progressão da doença a partir da terapia de primeira linha. Os dados referentes aos regimes de tratamento subsequente utilizados no caso base foram derivados do ensaio RUBY (corte de dados IA2), ajustados para a perspectiva do setor público de saúde brasileira e são apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Terapia subsequente considerada na análise de custo-utilidade.

Tratamento subsequente	Jemperli® (dostarlimabe) + CP	CP
Quimioterapia	66,67%	23,80%
Hormonioterapia	22,22%	38,10%
Radioterapia	11,11%	38,10%

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel.

O custo total dos tratamentos subsequentes foi calculado como a média ponderada das proporções de pacientes que receberam cada regime subsequente em cada braço do estudo. Para cada regime, foi considerado o número de ciclos recebidos conforme reportado no RUBY (3,2 ciclos para quimioterapia e hormonioterapia e 6 ciclos para radioterapia). O custo total do tratamento subsequente foi aplicado como um custo único no momento da transição para o estado de doença progressiva (DP) no modelo econômico.

Para esta análise, os custos das terapias subsequentes foram baseados nos valores da APAC (Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), considerando:

- APAC 03.04.02.018-4 — Quimioterapia do Carcinoma Epidermoide / Adenocarcinoma do Colo ou Corpo Uterino Avançado: R\$ 571,50

- APAC 03.04.02.003-6 — Hormonioterapia do Adenocarcinoma de Endométrio Avançado:
R\$ 427,50
- APAC 03.04.01.042-1 — Radioterapia de Câncer Ginecológico:
R\$ 4.608,00

Esses valores foram utilizados como representações dos custos unitários dos principais tratamentos subsequentes observados, garantindo alinhamento com os parâmetros de reembolso do SUS e consistência metodológica no cálculo dos custos no estado DP.

6.2.22 Custo de fim de vida

O modelo considera um custo único (*one-off*) aplicado aos pacientes que fazem a transição para o estado de morte, representando os custos associados aos cuidados de fim de vida. Esse valor foi estimado com base no valor médio de uma Autorização de Internação Hospitalar correspondente aos procedimentos 03.04.10.001-3 e 03.04.10.002-1, específicos para o CID C54.1 – Neoplasia maligna do endométrio.

Com base nesses parâmetros, o custo de fim de vida considerado no modelo foi de R\$ 1.749,00.

6.2.23 Avaliação das incertezas

Foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas univariadas e análises de sensibilidade probabilísticas com o objetivo de avaliar o grau de incerteza associado aos resultados do modelo.

A análise de sensibilidade univariada consistiu em variar um parâmetro por vez e examinar o impacto dessa variação nos QALYs incrementais e nos custos incrementais. Dessa forma, foi possível identificar quais parâmetros exercem maior influência sobre os resultados do modelo. Para cada parâmetro, foram atribuídos valores “inferiores” e “superiores”, definidos como os limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%, respectivamente. Na ausência de ICs publicados, assumiu-se um erro padrão correspondente a 20% da média do parâmetro, e esse erro padrão foi utilizado para estimar os limites do intervalo de confiança. Os resultados da

análise de sensibilidade univariada foram apresentados em um diagrama de tornado, que ilustra visualmente os parâmetros com maior impacto na RCUI

A análise de sensibilidade probabilística envolveu a amostragem simultânea de valores aleatórios para todos os parâmetros a partir de suas respectivas distribuições de incerteza. Cada rodada de amostragem constituiu uma simulação, e foram realizadas 1.000 simulações (n = 1.000). A análise de sensibilidade probabilística gerou uma distribuição dos resultados incrementais, permitindo avaliar a robustez das estimativas de custo-efetividade.

6.3 Resultados

6.3.1 Análise de custo-utilidade

Os resultados da análise de custo-utilidade de Jemperli® (dostarlimabe) + CP comparado à CP, estão apresentados na Tabela 28.

Tabela 28. Resultados da análise de custo-utilidade entre Jemperli® (dostarlimabe) + CP vs. CP.

Parâmetros	Jemperli® (dostarlimabe) + CP	CP	Incremental
Custo total	R\$ 450.978	R\$ 22.186	R\$ 428.792
Custo com diagnóstico	R\$ 342	R\$ 0	R\$ 342
Custo com tratamento	R\$ 429.282	R\$ 3.086	R\$ 426.196
Custo de manejo dos estados de saúde	R\$ 18.019	R\$ 8.487	R\$ 9.532
Custo de manejo de EAs	R\$ 529	R\$ 559	- R\$ 30
Custo com terapias subsequentes	R\$ 2.806	R\$ 10.054	- R\$ 7.248
LYs Totais	8,809	3,204	5.605
Livre de progressão	6,214	1,632	4,582
Doença progredida	2,595	1,572	1,022
QALYs Totais	6,368	2,323	4,045

Parâmetros	Jemperli® (dostarlimabe) + CP	CP	Incremental
Livre de progressão	4,587	1,218	3,369
Doença progredida	1,781	1,105	0,676
RCUI			
Jemperli® (dostarlimabe) + CP vs. CP		106.008	

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel. EA: Evento adversos; LY: Anos de vida; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: Razão de custo utilidade incremental

O resultado da análise de custo-utilidade apresentou uma razão de custo utilidade incremental de R\$ 106.008 e demonstrou que a combinação Jemperli® (dostarlimabe) + CP seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia proporciona benefícios clínicos substanciais em comparação ao uso de CP isolado.

Do ponto de vista econômico, o custo total associado ao tratamento com Jemperli® (dostarlimabe) + CP seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia foi de R\$ 450.978, valor maior ao observado no braço CP isolado (R\$ 22.186). Esse incremento é predominantemente explicado pelos custos de aquisição do tratamento, que representam a maior parte da diferença entre os grupos. Outros componentes, como custos relacionados ao manejo dos estados de saúde e diagnóstico contribuem de forma proporcionalmente menor para o total incremental.

Importante destacar que o tratamento com Jemperli® (dostarlimabe) está associado a menores custos com terapias subsequentes, uma vez que os pacientes tratados com a combinação apresentam maior controle da doença, reduzindo a necessidade de tratamentos adicionais após a progressão.

Em relação ao desempenho clínico, o tratamento combinado proporcionou ganhos expressivos em anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade. Foram observados 8,809 anos de vida no braço Jemperli® (dostarlimabe) + CP seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia versus 3,204 anos no braço CP isolado, resultando em um ganho incremental de 5,605.

Os QALYs totais atingiram 6,368 com Jemperli® (dostarlimabe) + CP seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia, comparados a 2,323 no braço CP, representando um ganho

incremental de 4,045 QALYs. A maior parcela desse benefício advém da extensão do período livre de progressão da doença, no qual os pacientes tratados com Jemperli® (dostarlimabe) + CP seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia acumularam 4,587 QALYs, em contraste com 1,218 QALYs no braço CP. Esse resultado reforça o impacto significativo do tratamento sobre a manutenção da qualidade de vida e o adiamento da progressão.

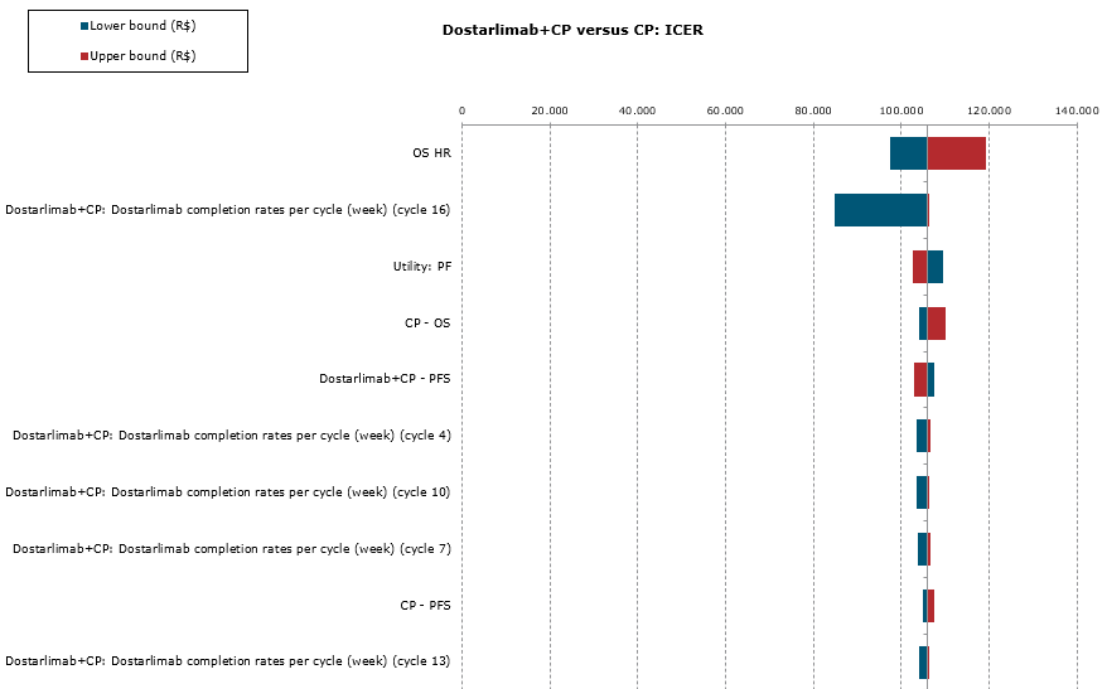
O tempo vivido em estado de doença progredida também apresentou vantagem no braço Jemperli® (dostarlimabe) + CP seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia (1,781 QALYs) em relação ao braço CP (1,105 QALYs), embora em menor magnitude, demonstrando que o benefício clínico se estende inclusive após a progressão, ainda que de forma mais modesta.

Ao analisar a razão de custo utilidade incremental de 106.008 por QALY e considerando o limiar de custo-efetividade adotado no Brasil, de R\$ 120.000 por QALY ganho, observa-se que o tratamento com Jemperli® (dostarlimabe) + CP seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia é custo-efetivo. O ganho incremental de 4,045 QALYs associado à terapia combinada posiciona o investimento incremental dentro do intervalo de custo-efetividade para a incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde.

6.3.2 Análise de sensibilidade univariada

Os resultados dos 10 parâmetros mais sensíveis da análise estão apresentados no diagrama de tornado (Figura 14).

Figura 14. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística.



Fonte: Elaboração própria. ICER: Razão de custo-efetividade incremental; CP: Carboplatina + paclitaxel. OS: Sobrevida global; PFS: Sobrevida livre de progressão; HR: Razão de risco.

O parâmetro que apresentou maior impacto foi o hazard ratio (HR) para sobrevida global. A variação do HR entre seus limites inferior (0,17) e superior (0,38) resultou em uma oscilação na razão de custo efetividade de R\$ 97.568 à R\$ 119.125, representando uma diferença de R\$ 21.557.

Esse resultado confirma que as projeções de SG são determinantes centrais para os ganhos econômicos e clínicos associados ao tratamento com Jemperli® (dostarlimabe).

O segundo fator mais influente foi a taxa de conclusão do Jemperli® (dostarlimabe) no ciclo 16, cuja variação entre o limite inferior (0,40) e o superior (1,00) modificou a razão de custo-efetividade de R\$ 84.806 a R\$ 106.289, uma diferença de R\$ 21.483. Esses valores mostram que a duração média do tratamento, e, portanto, o número de doses administradas, exerce papel significativo na magnitude dos custos.

O terceiro fator mais influente foi o parâmetro de utilidade no estado livre de progressão (PF), cuja variação entre os limites inferior (0,73) e superior (0,79) resultou em uma diferença de R\$ 6.520. Esse resultado indica que melhorias na qualidade de vida durante o período sem progressão que trazem ganhos sob a perspectiva do paciente também resultam em benefícios econômicos por QALY mensurado pela razão de custo utilidade incremental.

Parâmetros relacionados a SLP e SG do braço CP exibiram impacto relativamente pequeno, com variações modestas de R\$ 2.420 a R\$ 5.655, indicando que o modelo é pouco sensível às flutuações dessas estimativas clínicas dentro dos intervalos de confiança avaliados.

Outros parâmetros relacionados às taxas de conclusão do Jemperli® (dostarlimabe) em ciclos específicos (ciclos 4, 7, 10 e 13) apresentaram impacto pequeno, com diferenças variando entre R\$ 2.169 e R\$ 2.655. Esses efeitos menores sugerem que, embora a adesão aos ciclos intermediários influencie o custo total de tratamento, essa influência é muito menos significativa do que a duração do tratamento nos ciclos finais (como o ciclo 16).

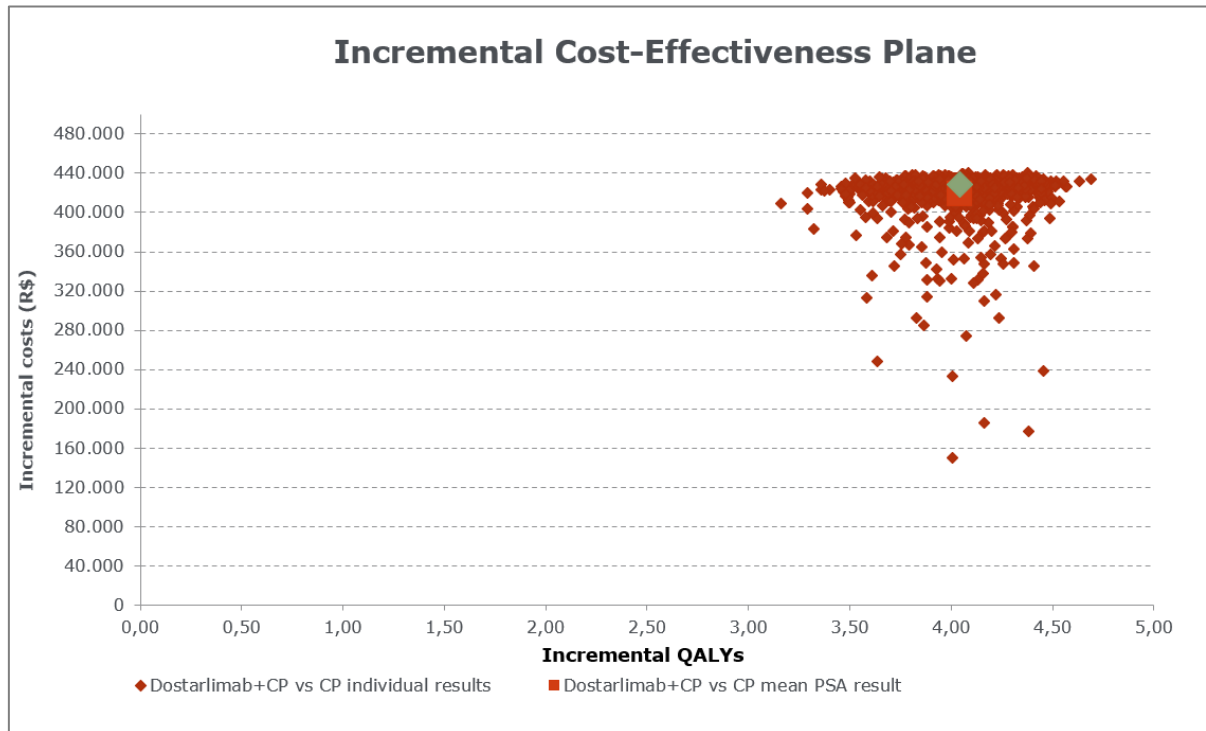
Em conjunto, os resultados demonstram que o modelo apresenta baixa sensibilidade à maioria dos parâmetros avaliados, com exceção do HR de SG e da taxa de conclusão do tratamento em ciclos avançados. Ainda assim, mesmo para esses parâmetros de maior impacto, as variações amplas aplicadas nas análises de sensibilidade não alteraram a conclusão do modelo.

Destaca-se que mesmo no cenário mais conservador a razão de custo-utilidade incremental permaneceu abaixo do limiar de R\$ 120.000 por QALY. Esse resultado reforça a robustez da conclusão de custo-efetividade. Assim, os achados indicam que o tratamento com Jemperli® (dostarlimabe) mantém-se economicamente favorável sob diferentes condições de incerteza, fortalecendo a confiabilidade das estimativas das análise de custo-efetividade do medicamento na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

6.3.3 Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstram que todas as interações se encontram no quadrante I do plano de custo-efetividade, o que significa que todos os resultados demonstram que Jemperli® (dostarlimabe) + CP apresenta incremento em termos de efetividade, entretanto com incremento de custos (Figura 15).

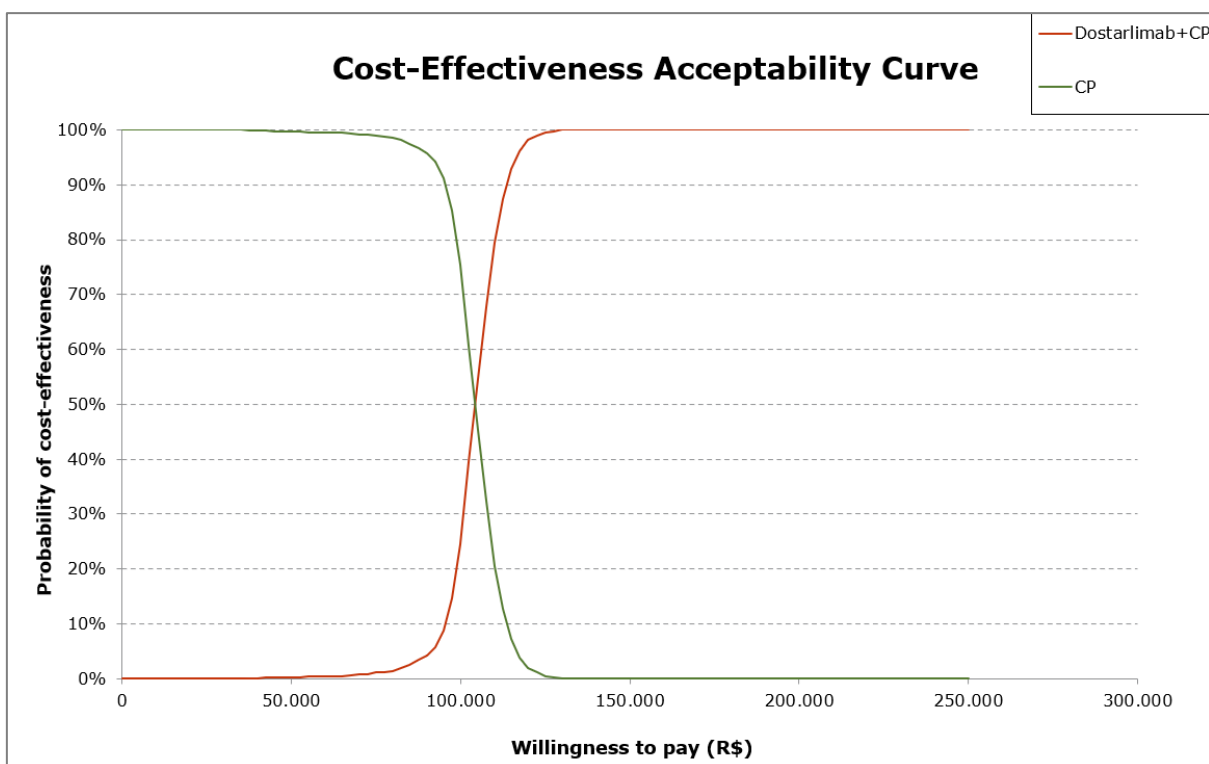
Figura 15. Análise de sensibilidade probabilística – plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria.

A análise da curva de aceitabilidade (Figura 16) demonstra que, em um limiar de R\$ 120.000/QALY, Jemperli® (dostarlimabe) + CP seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia apresenta uma probabilidade de 97,2% de ser considerado custo-efetivo.

Figura 16. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade



Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel.

Por fim, o resultado médio obtido das 1.000 iterações está apresentado na Tabela 29.

Tabela 29. Resultado médio obtido na análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetros	Jemperli® (dostarlimabe) + CP	CP	Incremental
Custo total	R\$ 440.781	R\$ 21.991	R\$ 418.790
LYs Totais	8,80	3,21	5,59
QALYs Totais	6,36	2,33	4,03
RCUI (R\$/QALY)	-	-	R\$ 103.815

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel. EA: Evento adversos; LY: Anos de vida; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística reforçam que Jemperli® (dostarlimabe) + CP seguido de Jemperli® (dostarlimabe) em monoterapia se apresenta como uma tecnologia custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

7. Impacto orçamentário

7.1 Introdução

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da incorporação de Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli® monoterapia para o tratamento de mulheres adultas com câncer do endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram avaliados conforme *checklist* da *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022) [100] e a Tabela 30 apresenta as principais características do estudo desenvolvido.

Tabela 30. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli monoterapia®
Comparador	Quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Foram considerados os custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelagem	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

Fonte: Elaboração própria. dMMR: Deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: Alta instabilidade de microssatélite; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

7.2 Métodos

7.2.1 População alvo

A análise de impacto orçamentário incluiu exclusivamente mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H.

7.2.2 Intervenção

A intervenção considerada foi o Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli® (dostarlimabe) monoterapia.

7.2.3 Comparador

No SUS, os pacientes com câncer de endométrio recebem como tratamento padrão a quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel. Assim, considerou-se que essa combinação representa a escolha mais adequada de comparador.

7.2.4 Perspectiva

O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, considerando exclusivamente os custos diretos relacionados à assistência médica e cobertos pelo sistema público de saúde.

7.2.5 Horizonte temporal

O modelo considerou o horizonte temporal de cinco anos, conforme diretrizes metodológicas brasileiras de análise de impacto orçamentário. [120]

7.2.6 Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. [120]

7.2.7 Dados de custo

A análise contemplou exclusivamente custos diretos médicos, mantendo os parâmetros adotados na avaliação de custo-utilidade: aquisição, teste diagnóstico, manejo por estado de saúde, manejo de eventos adversos, tratamentos subsequentes e custo de fim de vida.

7.2.8 Dados de tempo em tratamento

Assumiu-se que a descontinuação do tratamento ocorre devido à progressão da doença ou às regras de interrupção específicas de cada terapia. Dessa forma, o modelo estima o tempo em tratamento utilizando dados de SLP provenientes do estudo RUBY. No caso do dostarlimabe, a estimativa também considerou o limite de três anos, conforme o tempo máximo de tratamento estabelecido no protocolo do estudo. Os valores de SLP nos cinco anos são apresentados na Tabela 31.

Tabela 31. Valores de SLP considerados na análise de impacto orçamentário.

SLP (anos)	Dostarlimab plus CP	Carboplatin-paclitaxel
1	81%	65%
2	61%	20%
3	50%	13%
4	50%	13%
5	50%	13%

Fonte: Elaboração própria.

7.2.9 População elegível

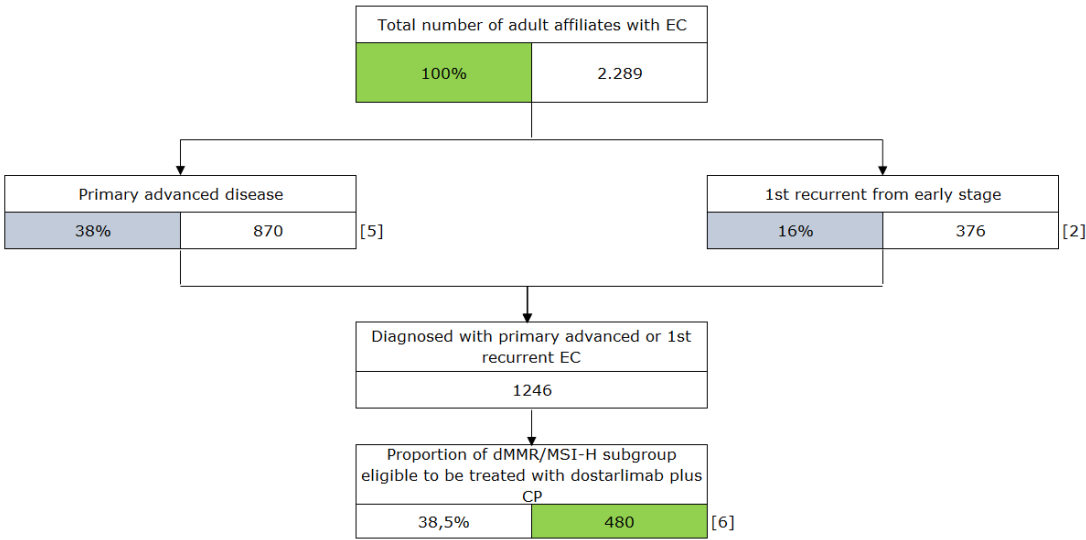
A análise de impacto orçamentário adotou uma abordagem mista para estimar a população elegível ao tratamento. Inicialmente, foi identificado o número de pacientes únicos diagnosticados sob o CID C54.1 – Neoplasia maligna do endométrio que iniciaram tratamento por meio do procedimento 03.04.02.018-4 – Quimioterapia do Carcinoma Epidermoide/Adenocarcinoma do Colo ou do Corpo Uterino Avançado, utilizando dados do DATASUS referentes ao período de 2010 a 2024. [119]

Com base na série histórica obtida, desenvolveu-se um modelo de tendência linear para projetar o número de pacientes entre 2025 e 2030. Sobre essa projeção, aplicaram-se proporções epidemiológicas para identificar a população com doença avançada ou recorrente, segmentado da seguinte forma:

- 38% correspondentes aos pacientes com doença primária avançada; [69]
- 16% referentes aos pacientes com primeira recorrência após estágio inicial. [51]

Por fim, para determinar a população final elegível, aplicou-se à soma desses dois subgrupos o percentual de 38,5%, relativo à prevalência de tumores com deficiência no sistema de reparo de incompatibilidade (dMMR) ou instabilidade de microssatélites alta (MSI-H). [118] A Figura 17 ilustra o funil epidemiológico resumido e a Tabela 32 o número de novas pacientes elegíveis por ano de tratamento.

Figura 17. Funil epidemiológico para determinação da população elegível com câncer de endométrio avançado ou recorrente dMMR/MSI-H.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 32. Novas pacientes elegíveis ao tratamento por ano

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
Novas pacientes elegíveis	480	506	533	560	587

Fonte: Elaboração própria.

Com base na população elegível, utilizou-se a SG para modelar a mortalidade e estimar o número de pacientes acumulados anualmente. Os dados de sobrevida foram extraídos da análise do corte IA2 do estudo RUBY, calculados por meio da área sob as curvas de Kaplan-Meier (KM) para cada período (Tabela 33).

Tabela 33. Valores de SG considerados na análise de impacto orçamentário.

SG (anos)	Dostarlimab plus CP	Carboplatin-paclitaxel
1	92%	91%
2	86%	68%
3	81%	52%
4	67%	30%
5	67%	30%

Fonte: Elaboração própria

7.2.10 Market-share

No cenário atual, considerou-se 100% dos pacientes em quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel. No cenário proposto (caso base), assumiu-se uma difusão gradual de Jemperli® (dostarlimabe): estimando uma participação inicial de 10% no primeiro ano de adoção do tratamento, com crescimento progressivo de 10% ao ano, até atingir 50% de market share ao final do quinto ano (Tabela 34). Em um cenário alternativo, foi definido uma difusão acelerada com objetivo de avaliar o impacto financeiro em um contexto em que houvesse ao final dos cinco anos uma adoção de 100% e considerando uma rápida absorção do tratamento no mercado. Este cenário assume que o tratamento alcançará uma taxa de adoção de 20% ao ano, totalizando 100% de market share ao final do quinto ano (Tabela 35).

Tabela 34. Taxa de adoção cenário proposto (caso base).

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
Jemperli® (dostarlimabe) + CP	10,00%	20,00%	30,00%	40,00%	50,00%
CP	90,00%	80,00%	70,00%	60,00%	50,00%

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel.

Tabela 35. Taxa de adoção cenário proposto (cenário alternativo).

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
Jemperli® (dostarlimabe) + CP	20,00%	40,00%	60,00%	80,00%	100,00%
CP	80,00%	60,00%	40,00%	20,00%	0,00%

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel.

A Tabela 36 e Tabela 37 apresentam o número de pacientes estimados para cada terapia nos dois cenários analisado (caso base e cenário alternativo). Importante observar que há um maior volume de pacientes em tratamento ao final de cada ano no cenário alternativo, o que reflete o benefício de SG proporcionado pela maior adoção de dostarlimabe neste cenário.

Tabela 36. Número acumulado de pacientes em tratamento ao final de cada ano (caso base).

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
Jemperli® (dostarlimabe) + CP	44	127	242	380	534
CP	392	617	684	641	563

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel.

Tabela 37. Número acumulado de pacientes em tratamento ao final de cada ano (cenário alternativo).

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
Jemperli® (dostarlimabe) + CP	88	254	485	760	1.068
CP	349	499	477	337	160

Fonte: Elaboração própria. CP: Carboplatina + paclitaxel.

7.3 Resultados

7.3.1 Impacto orçamentário – caso base

O resultados da análise de impacto orçamentário para o caso base está apresentado na Tabela 38.

Tabela 38. Resultados da análise de impacto orçamentário – caso base (R\$).

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário atual	5.562.998	6.239.081	6.556.355	6.814.049	6.926.608	32.109.091
Cenário projetado	15.101.800	31.906.284	52.915.970	74.188.474	95.675.437	269.787.966
Incremental	9.538.802	25.667.203	46.349.616	67.374.425	88.748.829	237.678.874

Fonte: Elaboração própria.

No cenário atual, ou seja, sem a incorporação do Jemperli® (dostarlimabe), o gasto estimado para o sistema de saúde varia de R\$ 5,56 milhões em 2026 à R\$ 6,92 milhões em 2030, acumulando um total de R\$ 32,10 milhões ao final do período analisado. Esse valor reflete os custos associados ao tratamento baseado exclusivamente em carboplatina + paclitaxel e demais manejos clínicos atualmente disponíveis.

Para o cenário projetado considerando a disponibilização do Jemperli® (dostarlimabe) e uma adoção gradual pela população elegível, o gasto estimado varia de R\$ 15,10 milhões em 2026 à R\$ 95,67 milhões em 2030, totalizando R\$ 269,78 milhões ao longo dos cinco anos da análise.

O impacto incremental, definido como a diferença entre os cenários projetado e atual, demonstra um acréscimo anual que varia de R\$ 9,53 milhões em 2026 à R\$ 88,74 milhões em 2030, totalizando R\$ 237,67 milhões no período analisado.

7.3.2 Impacto orçamentário – Cenário alternativo

Para o cenário alternativo de rápida adoção de tecnologia alcançando uma taxa de adoção de 100% ao final do horizonte analisado, o impacto incremental variou de R\$ 19,07 milhões à 177,49 milhões, totalizando R\$ 475,35 milhões no período analisado (Tabela 39).

Tabela 39. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário atual	5.562.998	6.239.081	6.556.355	6.814.049	6.926.608	32.109.091
Cenário projetado	24.640.602	57.573.487	99.265.586	141.562.899	184.424.265	507.466.840
Incremental	19.077.604	51.334.406	92.699.231	134.748.850	177.497.658	475.357.749

7.3.3 Impacto orçamentário – Análise de Cenários

Com o intuito de mensurar o impacto das incertezas na definição da população elegível, realizaram-se análises de cenário. O objetivo foi testar a robustez dos resultados do caso base diante de variações nos parâmetros do funil epidemiológico.

Para assegurar o rigor metodológico, a análise descreve explicitamente os parâmetros sensibilizados (Tabela 40). Adotou-se uma variação de $\pm 20\%$ em relação às premissas do caso base do funil epidemiológico, estabelecendo assim um limite inferior e um limite superior. Essa abordagem possibilita determinar a sensibilidade do modelo e apontar os fatores que exercem maior influência sobre os resultados.

Tabela 40. Parâmetros variados do funil epidemiológico na análise de cenários.

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Percentual de pacientes com doença primária avançada	30,40%	45,60%
Percentual de pacientes com primeira recorrência após estágio inicial	13,14%	19,72%
Percentual de pacientes com dMMR/MSI-H	30,80%	46,20%

Fonte: Elaboração própria. dMMR: Deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: Alta instabilidade de microssatélite.

Os resultados da análise de cenários estão apresentados na

Tabela 41 e apresenta o impacto orçamentário incremental total acumulado nos 5 anos após incorporação de Jemperli® (dostarlimabe).

Tabela 41. Resultados da análise de cenários da avaliação de impacto orçamentário – Impacto orçamentário incremental total acumulado em 5 anos.

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Percentual de pacientes com doença primária avançada	R\$ 213.286.550	R\$ 262.071.198
Percentual de pacientes com primeira recorrência após estágio inicial	R\$ 223.312.468	R\$ 252.045.281
Percentual de pacientes com dMMR/MSI-H	R\$ 190.189.314	R\$ 285.168.435

Fonte: Elaboração própria. dMMR: Deficiência de enzimas de reparo; MSI-H: Alta instabilidade de microssatélite.

Os resultados da análise de cenários demonstram que, apesar das variações decorrente das incertezas epidemiológicas consideradas, o impacto orçamentário incremental associado à incorporação do Jemperli® (dostarlimabe) permanece em patamares previsíveis e consistente com o caso base, sem alterar a ordem de magnitude projetada. Importante destacar que o incremento estimado, mesmo nos limites superiores dos cenários testados, permanece modesto e compatível com a capacidade de absorção histórica do sistema. Diante da robustez

dos desfechos clínicos e do expressivo benefício terapêutico demonstrado, a incorporação do dostarlimabe consolida-se como uma estratégia financeiramente viável e alinhada ao avanço do cuidado oncológico no país

7.4 Considerações finais

O estudo RUBY é um ensaio clínico de fase III, que avaliou a eficácia e segurança da combinação de dostarlimabe + CP seguido de dostarlimabe em monoterapia demonstrou benefícios clínicos significativos em mulheres adultas com câncer de endométrio primário avançado ou recorrente (estágios III e IV) com dMMR ou MSI-H. Na análise primária, o tratamento com dostarlimabe + CP reduziu o risco de progressão ou morte em 72% (HR=0,28) em comparação à quimioterapia isolada. A SLP em 24 meses foi de 61,4% com dostarlimabe e de 15,7% no grupo controle. Observou-se também benefício expressivo na SG em 24 meses de 83,3% no grupo dostarlimabe versus 58,7% no grupo quimioterapia. Além disso, a taxa de resposta objetiva foi superior e mais duradoura com a adição de dostarlimabe, sendo que 57,9% das pacientes mantivera a resposta por ≥ 12 meses, em comparação a 17,5% no grupo da quimioterapia.

Na segunda análise interina com acompanhamento mediano de 36,6 meses na população dMMR/MSI-H, os resultados confirmaram e consolidaram os achados previamente observados na análise primária, evidenciando a consistência e a maturidade do benefício clínico. O tratamento com dostarlimabe demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG com uma redução no risco de morte de 68% (HR=0,32). A mediana de SG não foi atingida no grupo dostarlimabe, enquanto foi de 31,4 meses no grupo com quimioterapia. A taxa de SG em 30 meses foi de 82,8% vs. 54,1% respectivamente, demonstrando manutenção do benefício clínico ao longo do tempo e reforçando a magnitude e a consistência do efeito clínico. [93,96]

Os ganhos em SLP e SG foram acompanhados de melhora consistente na qualidade de vida. Ao longo do acompanhamento, observou-se manutenção ou melhora dos escores no grupo dostarlimabe, contrastando com o declínio no grupo controle. No ciclo 13, 44,4% das pacientes tratadas com dostarlimabe apresentaram melhora em relação ao *baseline*, comparado a 14,3% no grupo placebo, além de menor proporção de piora. [97]

No que se refere à segurança, dostarlimabe apresentou perfil consistente com o mecanismo de ação dos inibidores de PD-1, sem identificação de novos sinais de toxicidade. Na análise de segurança específica das pacientes com tumores dMMR/MSI-H, os EAI foram em sua maioria de grau leve a moderado e manejáveis. A taxa de descontinuação por EAs foi baixa, sustentando o uso seguro e contínuo do dostarlimabe em pacientes com câncer de endométrio dMMR/MSI-H. [97]

No contexto brasileiro, o câncer de endométrio é um dos tipos de câncer ginecológico mais comuns entre mulheres, e cuja incidência e mortalidade vêm crescendo ao longo dos anos, acompanhando o envelhecimento populacional e o aumento da prevalência de obesidade. Embora a maioria dos casos seja diagnosticada em estágios iniciais, uma parcela relevante das pacientes apresenta doença primária avançada ou recorrente. Diante disso, vale ressaltar que atualmente inexiste uma DDT para o câncer de endométrio e as pacientes são tratadas com quimioterapia padrão à base de platina – carboplatina com paclitaxel. Esse regime de tratamento apresenta eficácia limitada nas pacientes com doença avançada ou recorrente e sua sobrevida é limitada, com benefícios clínicos modestos e de curta duração. As taxas de resposta são baixas e, em muitos casos, as pacientes não alcançam controle duradouro da doença. A recorrência é frequente, refletindo a baixa eficácia sustentada da quimioterapia. Na recidiva, o câncer de endométrio tende a se tornar resistente aos agentes citotóxicos, e não há um padrão terapêutico eficaz estabelecido, o que reforça a necessidade de novas alternativas com melhor perfil de eficácia e segurança. [3,11,12,70,71]

Dentro deste cenário, os avanços no conhecimento molecular do câncer de endométrio, especialmente nos subtipos dMMR/MSI-H, possibilitaram o desenvolvimento de imunoterapias, como dostarlimabe, que oferecem resultados mais eficazes e seguros do que a quimioterapia isolada. Essas terapias representam um novo padrão de tratamento para pacientes com doença avançada ou recorrente, que antes contavam apenas com regimes de eficácia limitada. Esse posicionamento é respaldado por sua recomendação nas principais diretrizes internacionais, a ESGO-ESTRO-ESP passou a recomendar a associação de imunoterapia à quimioterapia como opção para pacientes com tumores dMMR/MSI-H em primeira linha no cenário avançado ou recorrente. Além do respaldo clínico, o valor terapêutico de dostarlimabe foi reconhecido por agências de ATS. O NICE recomendou dostarlimabe em combinação com quimioterapia para o tratamento de primeira linha do câncer de endométrio avançado ou recorrente com dMMR/MSI-H, com base na magnitude do benefício clínico demonstrado e avaliações positivas também foram emitidas por outras agências internacionais (CADTH, PBS, HAS e SMC), reforçando o reconhecimento valor clínico de dostarlimabe. [75,76]

Sob a perspectiva econômica, a análise de custo-utilidade demonstrou que o uso de Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia apresentou um ganho incremental de 5,60 anos de vida e 4,04 QALYs em comparação à quimioterapia isolada. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 106.008 por QALY, permanecendo abaixo do limiar de R\$ 120.000/QALY adotado como referência de acordo com o relatório do Ministério da Saúde sobre o uso de

limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde [102]. As análises de sensibilidade confirmaram a robustez dos resultados, com baixa sensibilidade às principais variáveis e probabilidade de 97,2% de o tratamento ser custo-efetivo no limiar considerado.

O impacto orçamentário foi calculado para um horizonte temporal de cinco anos e considerando uma adoção inicial de 10% no primeiro ano até chegar a 50% no quinto ano, assim neste cenário foi estimado incremento acumulado ao longo dos cinco anos de aproximadamente R\$ 237,67 milhões, podendo variar entre R\$ 190,18 milhões e R\$ 285,16 milhões a depender dos parâmetros epidemiológicos.

Diante do exposto, Jemperli® (dostarlimabe) em combinação com quimioterapia à base de carboplatina e paclitaxel seguido de Jemperli® em monoterapia representa uma inovação terapêutica com benefício clínico robusto, sustentado e clinicamente relevante. No cenário do SUS sua incorporação para pacientes com câncer de endométrio avançado ou recorrente dMMR/MSI-H se demonstra ser custo-efetiva e tem potencial de redefinir o padrão de cuidado, atender a uma necessidade médica não atendida e promover ganhos substanciais em sobrevida e qualidade de vida.

8. Referências bibliográficas

- [1] Heba M, Elsa S V, David C. Endometrial Cancer. [Updated 2024 Apr 20]. In: StatPearls [Internet] 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525981/> (accessed October 12, 2025).
- [2] Mazidimoradi A, Momenimovahed Z, Khalajinia Z, et al. The global incidence, mortality, and burden of uterine cancer in 2019 and correlation with SDI, tobacco, dietary risks, and metabolic risk factors: An ecological study. *Health Sci Rep* 2024;7. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1835>.
- [3] Cao S, Fan Y, Zhang Y, et al. Recurrence and survival of patients with stage III endometrial cancer after radical surgery followed by adjuvant chemo- or chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23:31. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10482-x>.
- [4] de Andrade DAP, Guimarães APG, de Melo AC, et al. Management of patients with recurrent/metastatic endometrial cancer: Consensus recommendations from an expert panel from Brazil. *Front Oncol* 2023;13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1133277>.
- [5] Kobayashi M, Garside J, Nguyen J. Healthcare Resource Utilization and Costs Among Commercially Insured Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Initiating First-Line Therapy in the United States. *J Health Econ Outcomes Res* 2023;104–10. <https://doi.org/10.36469/jheor.2023.88419>.
- [6] Olsson C, Larsson M, Holmberg E, et al. Quality of Endometrial Cancer Care from the Patients' Perspective: A Cross-Sectional Study. *Cancer Care Research Online* 2024;4:e061. <https://doi.org/10.1097/CR9.0000000000000061>.
- [7] Glasspool R, Wheelwright S, Bolton V, et al. Modifiable pre-treatment factors are associated with quality of life in women with gynaecological cancers at diagnosis and one year later: Results from the HORIZONS UK national cohort study. *Gynecol Oncol* 2022;165:610–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.03.012>.
- [8] Kasherman L, Ahrari S, Lheureux S. Dostarlimab in the treatment of recurrent or primary advanced endometrial cancer. *Future Oncology* 2020;(Epub ahead of print). <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0655>.

- [9] Hogberg T. What is the role of chemotherapy in endometrial cancer? *Curr Oncol Rep* 2011;13:433–41. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0192-x>.
- [10] Fleming GF. Second-Line Therapy for Endometrial Cancer: The Need for Better Options. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:3535–40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.7225>.
- [11] Makker V, Green AK, Wenham RM, et al. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:1–12. <https://doi.org/10.1186/s40661-017-0056-7>.
- [12] Kobayashi M, Garside J, Nguyen J. Healthcare Resource Utilization and Costs Among Commercially Insured Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Initiating First-Line Therapy in the United States. *J Health Econ Outcomes Res* 2023;104–10. <https://doi.org/10.36469/jheor.2023.88419>.
- [13] Kasherman L, Ahrari S, Lheureux S. Dostarlimab in the Treatment of Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer. *Future Oncology* 2021;17:877–92. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0655>.
- [14] Yadav R, Mathur I, Haokip HR, et al. Dostarlimab: Review on success story and clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024;198:104374. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104374>.
- [15] GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Bula do Profissional de Saúde - Jemperli (dostarlimabe) 2024.
- [16] Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020;383:2053–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1514010>.
- [17] Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:157–65. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.002>.
- [18] Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>.

- [19] Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genetics in Medicine* 2019;21:2167–80. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0536-8>.
- [20] Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer* 2019;145:1719–30. <https://doi.org/10.1002/ijc.31961>.
- [21] Constantine GD, Kessler G, Graham S, et al. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women’s Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health* 2019;28:237–43. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6956>.
- [22] Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology* 2015;26:1635–48. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv142>.
- [23] Wu Y, Sun W, Liu H, et al. Age at Menopause and Risk of Developing Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2019;2019:1–13. <https://doi.org/10.1155/2019/8584130>.
- [24] Ali AT. Reproductive Factors and the Risk of Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2014;24:384–93. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000075>.
- [25] Chu D, Wu J, Wang K, et al. Effect of metformin use on the risk and prognosis of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18:438. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4334-5>.
- [26] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27:16–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
- [27] Paulino E, Nogueira-Rodrigues A, Goss PE, et al. Endometrial Cancer in Brazil: Preparing for the Rising Incidence. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* 2018;40:577–9. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673644>.
- [28] Fountzilas E, Kotoula V, Pentheroudakis G, et al. Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. *ESMO Open* 2019;4:e000474. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000474>.

- [29] Nelson GS, Pink A, Lee S, et al. MMR deficiency is common in high-grade endometrioid carcinomas and is associated with an unfavorable outcome. *Gynecol Oncol* 2013;131:309–14. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.08.003>.
- [30] Zhao P, Li L, Jiang X, et al. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol* 2019;12:1–14. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0738-1>.
- [31] Pina A, Wolber R, McAlpine JN, et al. Endometrial Cancer Presentation and Outcomes Based on Mismatch Repair Protein Expression from a Population-Based Study. *International Journal of Gynecological Cancer* 2018;28:1624–30. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001343>.
- [32] Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:154–67. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.002>.
- [33] Nagle CM, O'Mara TA, Tan Y, et al. Endometrial cancer risk and survival by tumor MMR status. *J Gynecol Oncol* 2018;29. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e39>.
- [34] Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:4783–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7173>.
- [35] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Annals of Oncology* 2019;30:1232–43. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.
- [36] Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:153–62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.237>.
- [37] Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
- [38] Backes FJ, Haag J, Cosgrove CM, et al. Mismatch repair deficiency identifies patients with high-intermediate-risk (HIR) endometrioid endometrial cancer at the highest risk of

- recurrence: A prognostic biomarker. *Cancer* 2019;125:398–405. <https://doi.org/10.1002/cncr.31901>.
- [39] Bradford LS, Rauh-Hain JA, Schorge J, et al. Advances in the Management of Recurrent Endometrial Cancer. *Am J Clin Oncol* 2015;38:206–12. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31829a2974>.
- [40] Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24:vi33–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>.
- [41] Ferlay J, Ervi M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer 2022. <https://gco.iarc.fr/today>.
- [42] Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2023;69. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>.
- [43] Instituto Nacional de Câncer (INCA). Atlas On-line de Mortalidade 2023. <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml> (accessed October 7, 2025).
- [44] Zamarin D, Jazaeri AA. Leveraging immunotherapy for the treatment of gynecologic cancers in the era of precision medicine. *Gynecol Oncol* 2016;141:86–94. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.030>.
- [45] American Cancer Society. Signs and Symptoms of Endometrial Cancer 2025. <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>.
- [46] Charo LM, Plaxe Rebecca SC, Moores J, et al. Open Peer Review Recent advances in endometrial cancer: a review of key clinical trials from 2015 to 2019 [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res* 2019;8:1–13.
- [47] Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.02.011>.

- [48] Dizon DS. Treatment options for advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;117:373–81. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.02.007>.
- [49] DEL CARMEN MG, BORUTA DM, SCHORGE JO. Recurrent Endometrial Cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:266–77. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318218c6d1>.
- [50] Mehta S, Gupta B. Recent Advances in Endometrial Cancer. Singapore: Springer Singapore; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-5317-2>.
- [51] Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis Obgyn* 2013;5:179–86.
- [52] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms - Version 3.2025 - March 7, 2025. 2025.
- [53] Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos - Endométrio 2025:1–24.
- [54] Di Cello A, Rania E, Zuccalà V, et al. Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2015;194:153–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.004>.
- [55] Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: More than two types. *Lancet Oncol* 2014;15:e268–78. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70591-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70591-6).
- [56] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. <scp>FIGO</scp> staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2023;162:383–94. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>.
- [57] Gil-Ibanez B, Davies-Oliveira J, Lopez G, et al. Impact of gynecological cancers on health-related quality of life: historical context, measurement instruments, and current knowledge. *International Journal of Gynecological Cancer* 2023;33:1800–6. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004804>.
- [58] Warring S, Yost KJ, Cheville AL, et al. The Quality of Life after Endometrial Cancer Study: Baseline Characteristics and Patient-Reported Outcomes. *Current Oncology* 2024;31:5557–72. <https://doi.org/10.3390/currncol31090412>.

- [59] Zouzoulas D, Karalis T, Sofianou I, et al. The Impact of Treatment Delay on Endometrial and Ovarian Cancer Patients: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2025;17:2076. <https://doi.org/10.3390/cancers17132076>.
- [60] Gacche R. Understanding the Link Between Menorrhagia and Uterine Cancer. *EC Gynaecol* 2024;13:1–7.
- [61] Masciullo V, Amadio G, Lo Russo D, et al. Controversies in the Management of Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010. <https://doi.org/10.1155/2010/638165>.
- [62] World Health Organization (WHO). Disease burden. Global Health Estimates: Leading Causes of DALYs 2024. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys> (accessed October 12, 2025).
- [63] Yue X, Pruemer JM, Hincapie AL, et al. Economic burden and treatment patterns of gynecologic cancers in the United States: evidence from the Medical Expenditure Panel Survey 2007–2014. *J Gynecol Oncol* 2020;31. <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e52>.
- [64] Nwankwo C, Shah R, Shah A, et al. Treatment Patterns and Economic Burden Among Newly Diagnosed Cervical and Endometrial Cancer Patients. *Future Oncology* 2022;18:965–77. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0727>.
- [65] Padula AC, Bernardino G, Rodrigues L, et al. EE674 Healthcare Resource Use and Costs Associated with Endometrial Cancer Treatment in the Private Setting in Brazil. *Value in Health* 2023;26:S183. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.939>.
- [66] Santana P, Alemar M, Rodrigues L, et al. RWD17 Real-World Data on Hospitalizations Profile and Costs of Endometrial Cancer from the Perspective of Brazilian Private Health System: An Analysis from 2015 to 2019. *Value in Health* 2022;25:S578–9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.1541>.
- [67] Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, et al. ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol* 2025;26:e423–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00167-6).
- [68] Assad DX, Hanna SA, Miranda FA, et al. CÂNCER DE ENDOMÉTRIO. Diretrizes Oncológicas. 1st ed., Rio de Janeiro: Elsevier; 2017, p. 241–56.

- [69] Anton C, Kleine RT, Mayerhoff E, et al. Ten years of experience with endometrial cancer treatment in a single Brazilian institution: Patient characteristics and outcomes. *PLoS One* 2020;15:1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229543>.
- [70] Moxley KM, McMeekin DS. Endometrial Carcinoma: A Review of Chemotherapy, Drug Resistance, and the Search for New Agents. *Oncologist* 2010;15:1026–33. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0087>.
- [71] Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin* 2019;caac.21561. <https://doi.org/10.3322/caac.21561>.
- [72] Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
- [73] Mahdi H, Chelariu-Raicu A, Slomovitz BM. Immunotherapy in endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2023;33:351–357. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003675>.
- [74] León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:3388–97. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00549>.
- [75] Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol* 2017:1–15. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00073>.
- [76] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* (1979) 2017;357:409–13. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>.
- [77] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - JEMPERLI (Dostarlimabe) 2025. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=31610&substanciaDescricao=DOSTARLIMABE> (accessed October 8, 2025).
- [78] European Medicines Agency (EMA). Informações do produto - Jemperli (dostarlimab) 2021.

- [79] Food & Drug Administration (FDA). Label - Jemperi (dosarlimab-gxly) 2021.
- [80] The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). DOSTARLIMAB. Public Summary Document 2023.
- [81] Canada's Drug Agency (CDA). Dostarlimab (Jemperi). CADTH Reimbursement Recommendation 2024;4:1–25.
- [82] Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC2635 - dostarlimab concentrate for solution for infusion (Jemperi®). Advice on New Medicines 2024.
- [83] Haute Autorité de Santé (HAS). Dostarlimab JEMPERLI 500 mg, solution à diluer pour perfusion. ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ 2025.
- [84] Haute Autorité de Santé (HAS). Dostarlimab JEMPERLI 500 mg concentrate for solution for infusion. ASSESSING HEALTH TECHNOLOGIES 2024.
- [85] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dostarlimab with platinum-based chemotherapy for treating primary advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. NICE Guidance 2025.
- [86] Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- [87] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017;j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- [88] Higgins P, Savovic H, Page M, et al. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). 2019.
- [89] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2013. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp%0A.
- [90] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ 2016;i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

- [91] Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. JBI Manual for Evidence Synthesis, 2020.
- [92] Moola S, Munn Z, Tufanaru C, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis, 2020.
- [93] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine* 2023;388:2145–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334>.
- [94] Powell MA, Børge L, Willmott L, et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin–paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Annals of Oncology* 2024;35:728–38. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.546>.
- [95] Auranen A, Powell MA, Sukhin V, et al. Safety of dostarlimab in combination with chemotherapy in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in a phase III, randomized, placebo-controlled trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). *Ther Adv Med Oncol* 2024;16. <https://doi.org/10.1177/17588359241277656>.
- [96] Powell MA, Cibula D, O'Malley DM, et al. Efficacy and safety of dostarlimab in combination with chemotherapy in patients with dMMR/MSI-H primary advanced or recurrent endometrial cancer in a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). *Gynecol Oncol* 2025;192:40–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.10.022>.
- [97] Valabrega G, Powell MA, Hietanen S, et al. Patient-reported outcomes in the subpopulation of patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy compared with chemotherapy alone in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY trial. *International Journal of Gynecological Cancer* 2025;35:101852. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-005484>.
- [98] Chase DM, Herrstedt J, Miller EM, et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity of treatment in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel. *International Journal of Gynecological Cancer* 2025;35:101935. <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101935>.

- [99] Tang Y, Chen Y, Zeng T, et al. Immune checkpoint inhibitors or targeted therapy by mismatch repair status in endometrial cancer: a meta-analysis. *Future Sci OA* 2025;11. <https://doi.org/10.1080/20565623.2025.2541517>.
- [100] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health* 2022;25:10–31. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.10.008>.
- [101] Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- [102] Ministério da Saúde. Uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde no Brasil. Brasília: 2022.
- [103] Bullement A, Cranmer HL, Shields GE. A Review of Recent Decision-Analytic Models Used to Evaluate the Economic Value of Cancer Treatments. *Appl Health Econ Health Policy* 2019;17:771–80. <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00513-3>.
- [104] Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET) 2025. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=>.
- [105] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2023: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico*. 2023.
- [106] B.M. Slomovitz¹ · N. Raaschou-Jensen² · R.L. Coleman. PFS2 and adjustment of overall survival (OS) for subsequent anticancer therapy in patients (pts) with primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) treated with dostarlimab plus chemotherapy or chemotherapy alone in the ENGOT-EN3-NSGO/GO.... *Annals of Oncology* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1929>.
- [107] M.R. Mirza¹ · C. Mathews² · L. Gilbert. Post-progression survival outcomes in patients (pts) with primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial who received follow-up immunotherapy - *Annals of Oncology*. *Annals of Oncology* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.793>.

- [108] GlaxoSmithKline (GSK). Data on file. RUBY IA1 (28Sep2023): Utility analyses. GSK; 2023.
- [109] Tura GK e S, al. et. Measuring health-related quality of life using EQ-5D-3L in the Brazilian population: a valuation study. Health Qual Life Outcomes 2024. <https://doi.org/10.1186/s12955-024-02235-0>.
- [110] Swinburn P, Lloyd A, Sherwill S, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. Curr Med Res Opin 2010;26:1091–6. <https://doi.org/10.1185/03007991003670246>.
- [111] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Lung Cancer 2008.
- [112] Excellence NI for H and C. Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. NICE; 2024.
- [113] Excellence NI for H and C. Dostarlimab with platinum-based chemotherapy for treating primary advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. NICE; 2024.
- [114] Excellence NI for H and C. Lenvatinib with pembrolizumab for untreated advanced endometrial cancer. NICE; 2021.
- [115] Excellence NI for H and C. Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. 2016.
- [116] Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Lista de preços de medicamentos 2025. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
- [117] SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS n.d. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (accessed September 29, 2025).
- [118] Rosa RCA, Santis JO, Teixeira LA, et al. Lynch syndrome identification in a Brazilian cohort of endometrial cancer screened by a universal approach. Gynecol Oncol 2020;159:229–38. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.07.013>.

- [119] Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET) 2025. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=>.
- [120] Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil 2012:76.
- [121] Tang Y, Chen Y, Zeng T, et al. Immune checkpoint inhibitors or targeted therapy by mismatch repair status in endometrial cancer: a meta-analysis. *Future Sci OA* 2025;11. <https://doi.org/10.1080/20565623.2025.2541517>.
- [122] Mathews C, Lorusso D, Coleman RL, et al. An Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Dostarlimab and Doxorubicin for the Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. *Oncologist* 2022;27:1058–66. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac188>.
- [123] Bogani G, Monk BJ, Powell MA, et al. Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer. *Annals of Oncology* 2024;35:414–28. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.006>.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – Jemperli®

A publicação do Diário Oficial da união encontra disponível no PTC, em sua versão em PDF, enviada por e-mail. Ressalta-se que o envio por e-mail foi necessário em razão da limitação do tamanho de arquivo do sistema.

ANEXO 2. PREÇO - Jemperli®

O preço de Jemperli encontra disponível no PTC, em sua versão em PDF, enviada por e-mail. Ressalta-se que o envio por e-mail foi necessário em razão da limitação do tamanho de arquivo do sistema.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Tabela 42 - Bases de dados consultadas para busca de evidência científica

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

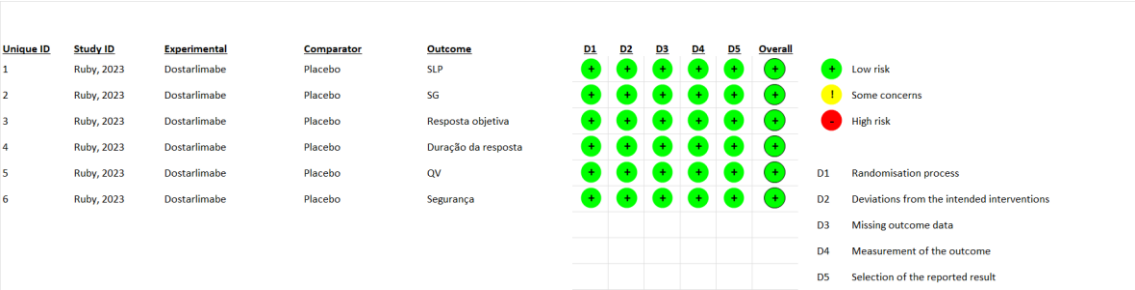
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 [88], que, conforme apresentado naFigura 18, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O ECR NGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY [93] apresentou alto risco de baixo para todos os desfechos avaliados. Para a avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2. Essa ferramenta avalia 16 domínios: 1) pergunta da pesquisa, 2) protocolo da revisão, 3) critérios de inclusão, 4) busca na literatura, 5) seleção dos artigos; 6) extração dos dados, 7) estudo excluídos, 8) descrição dos estudos incluídos, 9) avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, 10) financiamento dos estudos incluídos; 11, 12 e 15) domínios para avaliação da meta-análise, 13) descrição dos resultados, 14) heterogeneidade e 16) conflito de interesse. Dentre os domínios avaliados, os domínios dois, quatro, sete, nove, onze, 13 e 15 são os críticos que impactam a confiança no resultado da revisão. [87]

A RSMA de Tang *et al.*, 2025 [121] apresentou grau de confiança criticamente baixo, por ter incorrido em três falhas críticas, nos domínios dois, sete e quinze (Tabela 43).

Figura 18. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.



Fonte: Fonte: RoB2 Development Group, 2019. [88] SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

Tabela 43. Avaliação do risco de viés pela ferramenta AMSTAR 2.

Tang, 2025		
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíam os componentes da PICO?	☒ Sim ☐ Não	Para Sim: ☒ População ☒ Intervenção ☒ Grupo comparador ☒ Desfecho Opcional (recomendado): ☐ Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo*	☐ Sim ☐ Sim parcial ☒ Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? ☐ Pergunta de pesquisa da revisão ☐ Estratégia de busca ☐ Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: ☐ Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e ☐ Um plano para investigar causas de heterogeneidade ☐ Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	Sim ☒ Não ☐	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: ☒ Explicação para incluir somente um ECR ☐ ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados ☐ ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	☐ Sim ☒ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): ☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) ☒ Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca ☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? ☐ Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos ☐ Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	☐ Sim ☒ Não	☐ Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta ☐ Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão Se sim, um dos seguintes: ☐ pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir ☐ OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	☒ Sim ☐ Não	Se sim, um dos seguintes: ☒ Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos ☐ OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	☐ Sim ☐ Sim parcial ☒ Não	Para Sim parcial: ☐ Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: ☒ Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	☐ Sim ☒ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): ☒ Descreveram população ☒ Descreveram intervenções ☒ Descreveram comparadores ☒ Descreveram desfechos ☒ Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: ☐ Descreveram população em detalhes ☐ Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) ☐ Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) ☐ Descreveram o cenário do estudo ☐ Tempo de seguimento
9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	ECR ☒ Sim ☐ Sim parcial ☐ Não	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: ☒ Alocação não oculta, e ☒ Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.

	☐ Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaio clínico não-randomizado ☐ Sim ☐ Sim Parcial ☐ Não ☐ Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: ☒ Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e ☒ Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico Ensaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: ☐ De confusão, e ☐ De viés de seleção Para Sim, deve ser avaliado também RoB: ☐ Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e ☐ Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	☐ Sim ☒ Não	Para Sim: ☐ Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*	☒ Sim ☐ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: ☒ Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise ☒ E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. ☒ E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaios clínicos não-randomizados Para Sim: ☐ Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise ☐ E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. ☐ E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis ☐ E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não- randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ☐ incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.

		☒ OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito. Para Sim: ☐ incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés ☒ OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*	☒ Sim ☐ Não	
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	☒ Sim ☐ Não	Para Sim: ☐ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados ☒ OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	☐ Sim ☒ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ☐ realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	☒ Sim ☐ Não	Para SIM: ☒ Os autores relataram não conflitos de interesse OU ☐ Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.
Confiança no resultado	Criticamente baixo	
Avaliação global		

Fonte: Shea, 2017. [87] * Questões que indicam falhas críticas.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 44 Estudos fora do critério de elegibilidade

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Mathews <i>et al.</i>	2022	[122]	Análises incluíram estudo de fase I
2. Bogani <i>et al.</i>	2024	[123]	Resultados agrupados

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

ECR

Tabela 45 Avaliação da qualidade da evidência - ECR

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
SLP							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
SG							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Resposta objetiva							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Duração da resposta							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ²	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Qualidade de vida							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ³	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ³	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre da progressão; SG: sobrevida global. ¹ ICs amplos e sobrepostos entre os grupos; ² a mediana não pôde ser estimada e o IC95% é incompleto; ³ ausência de ICs.

RSMA

Tabela 46 Avaliação da qualidade da evidência RSMA

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
SLP							
1	RSMA	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
SG							
1	RSMA	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Resposta objetiva							
1	RSMA	grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Segurança							
1	RSMA	grave	não grave	grave ²	grave ¹	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre da progressão; SG: sobrevida global. ¹ amplo IC ² avaliou a população geral e não a subpopulação de interesse.

ANEXO 7. MACROCUSTEIO

Figura 19 Macrocusteio

Parâmetro	Valor	Referência
Paciente livre de progressão - Mensal	R\$ 118,89	Macrocusteio
Paciente pós progressão - Mensal	R\$ 218,44	Macrocusteio
Óbito (one-off cost)	R\$ 1.749,00	DATASUS - Valor médio de AIH (C54.1, Procedimentos: 03.04.10.001-3 e 03.04.10.002-1)
Anemia	R\$ 659,30	DATASUS - Valor médio de AIH (D64.9 – Anemia não especificada)
Neutropenia	R\$ 984,22	DATASUS - Valor médio de AIH (D70 – Agranulocitose)
Hipertensão	R\$ 336,61	DATASUS - Valor médio de AIH (I10 – Hipertensão essencial (primária))
Leucocitose	R\$ 765,28	DATASUS - Valor médio de AIH (D72.8 – Outros transtornos especificados dos leucócitos / D72.9 – não especificado)
Hipocalcemia	R\$ 595,62	DATASUS - Valor médio de AIH (E87.6 – Hipocalcemia)
Embolismo pulmonar	R\$ 1.883,20	DATASUS - Valor médio de AIH (I26.9 – Embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale agudo)
Astenia	R\$ 267,73	DATASUS - Valor médio de AIH (R53 – Mal-estar e fadiga)
Linfopenia	R\$ 765,28	DATASUS - Valor médio de AIH (D72.8 – Outros transtornos especificados dos leucócitos)
Aumento da Lipase	R\$ 1.421,71	DATASUS - Valor médio de AIH (R74.8 – Outras anormalidades bioquímicas do soro)
Dor abdominal	R\$ 436,02	DATASUS - Valor médio de AIH (R10.4 – Dor abdominal, não especificada)
Infecção do trato urinário	R\$ 405,47	DATASUS - Valor médio de AIH (N39.0 – Infecção do trato urinário de localização não especificada)
Rash	R\$ 429,13	DATASUS - Valor médio de AIH (R21 – Erupção e outras erupções cutâneas não especificadas)

Manejo Paciente livre de progressão - Mensal

Parâmetro	% de uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código	Referência
Consulta oncológica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	03.01.01.007-2	SIGTAP
Hemograma completo	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0	SIGTAP
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4	SIGTAP
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7	SIGTAP
AST (TGO)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.064-3	SIGTAP
ALT (TGP)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.065-1	SIGTAP
Fosfatase alcalina	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.042-2	SIGTAP
Bilirrubina total e frações	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.020-1	SIGTAP
Proteínas totais e albumina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.062-7	SIGTAP
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5	SIGTAP
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0	SIGTAP
Cálcio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.021-0	SIGTAP
Cortisol basal	20%	1	R\$ 9,86	R\$ 1,97	02.02.06.013-6	SIGTAP
TC - Aabdome/pelve	100%	0,5	R\$ 138,63	R\$ 69,32	02.06.03.003-7	SIGTAP
RM - Pelve	5%	1	R\$ 268,75	R\$ 13,44	02.07.03.002-2	SIGTAP
Troponina I ou T	5%	1	R\$ 9,00	R\$ 0,45	02.02.03.120-9	SIGTAP
CK-MB	5%	1	R\$ 4,12	R\$ 0,21	02.02.01.033-3	SIGTAP
ECG	5%	1	R\$ 5,15	R\$ 0,26	02.11.02.003-6	SIGTAP
TOTAL				R\$ 118,89		

Manejo Paciente pós progressão - Mensal

Parâmetro	% de uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código	Referência
Consulta oncológica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	03.01.01.007-2	SIGTAP
Hemograma completo	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0	SIGTAP
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4	SIGTAP
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7	SIGTAP
AST (TGO)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.064-3	SIGTAP
ALT (TGP)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.065-1	SIGTAP
Fosfatase alcalina	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.042-2	SIGTAP
Bilirrubina total e frações	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.020-1	SIGTAP
Proteínas totais e albumina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.062-7	SIGTAP
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5	SIGTAP
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0	SIGTAP
Cálcio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.021-0	SIGTAP
TC - Aabdome/pelve	100%	0,5	R\$ 138,63	R\$ 69,32	02.06.03.003-7	SIGTAP
RM - Pelve	5%	1	R\$ 268,75	R\$ 13,44	02.07.03.002-2	SIGTAP
Internação hospitalar intercorrências	20%	1	R\$ 512,18	R\$ 102,44	03.04.10.001-3	Tabnet - 2024
TOTAL				R\$ 218,44		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

AIH aprovadasValor totalValor médio AIH por Região

Procedimento: 0304100013 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CLINICAS DE PACIENTE ONCOLOGICO

Período:2024

Região	AIH_ aprovadas	Valor_total	Valor_médio_AIH
1 Região Norte	3923	R\$ 1.619.180,42	R\$ 412,74
2 Região Nordeste	22414	R\$ 13.741.648,55	R\$ 613,08
3 Região Sudeste	64966	R\$ 32.008.776,51	R\$ 492,70
4 Região Sul	25429	R\$ 12.514.145,45	R\$ 492,12
5 Região Centro-Oeste	10079	R\$ 5.066.122,02	R\$ 502,64
Total	126811	R\$ 64.949.872,95	R\$ 512,18

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

ANEXO 8. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

As declarações de potenciais conflitos de interesse encontra disponível no PTC, em sua versão em PDF, enviada por e-mail. Ressalta-se que o envio por e-mail foi necessário em razão da limitação do tamanho de arquivo do sistema.



ANEXO 9. BULAS DO PRODUTO

A bula do produto está sendo encaminhada em formato PDF e também se encontra disponível no PTC, em sua versão em PDF, enviada por e-mail. Ressalta-se que o envio da bula por e-mail foi necessário em razão da limitação do tamanho de arquivo do sistema.

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Glaxosmithkline.