

Cirurgia de citorredução com
hipertermoquimioterapia em pacientes
com Mesotelioma Peritoneal Maligno

Dezembro/2019



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com Mesotelioma Peritoneal Maligno

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA/ MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Índice de Carcinomatose Peritoneal (PCI)	Erro! Indicador não definido.
Figura 2 - Sistema de classificação conforme o diâmetro máximo da doença residual	13
Figura 3 - Esquemas de quimioterapia para perfusão peritoneal no tratamento do mesotelioma peritoneal	14
Figura 4 - Fluxograma de seleção das evidências	17
Figura 5 - Esquema de cadeias de Markov usados na avaliação econômica	25
Figura 6 - Sobrevida global dos pacientes fazendo cirurgia de citorredução com HIPEC.....	26
Figura 7 - Sobrevida global de pacientes fazendo pemetrexede com cisplatina	26
Figura 8 - Sobrevida livre de progressão de pacientes fazendo pemetrexede com cisplatina.....	27
Figura 9 - Diagrama de Tornado	31
Figura 10 - Dispersão do custo e efetividade das 1000 simulações	32
Figura 11 - Curva de aceitabilidade com diferentes disposições a pagar	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS)	16
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos com pacientes com mesotelioma peritoneal que foram submetidos a cirurgia de citorredução com HIPEC.	19
Tabela 2 - Resultados de sobrevida dos pacientes com mesotelioma peritoneal que foram submetidos a cirurgia de citorredução com HIPEC.	22
Tabela 3 - Parametros do modelo de custo-efetividade	29
Tabela 4 - Custo e efetividade resultante da simulação.....	30
Tabela 5 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal atendidos em um centro de saúde.	33
Tabela 6 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal estimando 120 pacientes por ano.	34
Tabela 7 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal estimando 200 pacientes por ano.	34



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	1
LISTA DE QUADROS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
LISTA DE TABELAS	1
1. CONTEXTO	3
2. APRESENTAÇÃO	5
3. GLOSSÁRIO.....	6
4. RESUMO EXECUTIVO	7
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	9
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	9
5.3. Tratamento recomendado	10
6. A TECNOLOGIA	11
6.1. Descrição	11
7. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	15
7.1. Busca por evidências.....	15
7.2. Evidência clínica	18
8.1. Metodologia	23
8.1.1. População-alvo	23
8.1.2. Horizonte de tempo	23
8.1.3. Perspectiva	23
8.1.4. Comparadores	23
8.1.5. Desconto.....	23
8.1.6. Desfecho de efetividade.....	23
8.1.7. Modelo Econômico	24
8.1.8. Custos	27
8.1.9. Análise de sensibilidade	29
8.1.10. Impacto Orçamentário	29
MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CONSIDERAÇÕES GERAIS	34
REFERÊNCIAS	37
ANEXOS	40
Anexo 1 . Termos e estratégias de busca utilizadas, segundo a base de dados consultada.	40



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Este relatório foi elaborado com o objetivo de avaliar eficácia, custo-efetividade e impacto orçamentário da cirurgia de citorredução (peritonectomia) com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) em pacientes com mesotelioma peritoneal. Este documento foi solicitado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE), visando avaliar alternativas para incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Para sua elaboração foi considerada a proposta de incorporação da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO). Nesse documento, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹.



3. GLOSSÁRIO

HIPEC	quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
IC	índice de citorredução
ICP	índice de câncer peritoneal
MPM	mesotelioma peritoneal maligno



4. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cirurgia de Citorredução (peritonectomia) com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC).

Indicação: Tratamento de Mesotelioma Peritoneal Maligno (MPM).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

Introdução: A associação de cirurgia citorrredutora e perfusão intraoperatória da cavidade peritoneal, com solução quimioterápica hipertérmica, representa uma nova e promissora modalidade terapêutica para o MPM. Sua incidência varia em todo o mundo, sendo as maiores taxas observadas na Austrália, Bélgica e Grã-Bretanha. O surgimento do MPM está associado à exposição ao amianto. Com longo período de latência (15 a 60 anos), é esperado aumento na incidência do MPM nas próximas décadas. Em países como o Brasil, também é esperado aumento na mortalidade por essa neoplasia nos próximos anos. **Pergunta:** O tratamento com cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia é mais eficaz e custo-efetivo em pacientes com mesotelioma peritoneal difuso maligno quando comparado à quimioterapia sistêmica?

Evidências científicas: Não foram encontrados ensaios clínicos sobre cirurgia de citorredução + HIPEC específicos para pacientes com MPM. Como a intervenção em questão é a HIPEC, estudos que utilizaram quimioterapia intraperitoneal normotérmica não foram considerados. Foram selecionados 11 estudos observacionais, que utilizaram bancos de dados de pacientes atendidos, em um ou mais centros de saúde. O número de pacientes avaliados nesses estudos variou de 11 a 401, e o período de coleta de dados de 3 a 26 anos. As técnicas de HIPEC utilizadas foram: em 4 estudos abdômen aberto (ou técnica do Coliseu); em outros 4 estudos abdômen fechado; em 2 estudos multicêntricos as abordagens cirúrgicas (aberta ou fechada) variaram entre os centros participantes e em um dos estudos detalhes da técnica não foram informados. A temperatura da HIPEC variou entre 40°C e 43°C, o tempo de administração da quimioterapia variou de 60 a 120 minutos, e a mitomicina c, associada ou não a outro medicamento (platina), foi utilizada na maioria dos estudos. A maioria dos estudos apresenta dados de sobrevida global em 5 anos, sendo observada uma variação entre 27% e 80,8%.



Avaliação econômica: Foram simulados 24 pacientes em cadeia de Markov, com horizonte temporal da vida toda, sob a perspectiva do SUS utilizando uma taxa de desconto de 5%. A razão de custo efetividade incremental (ICER) do procedimento foi estimada em R\$56.929,28/ano de vida ganho. Em nenhuma das simulações o valor foi estimado abaixo de 1 PIB per capita. Quando o valor da cirurgia é reduzido a R\$34.621,00 o ICER é igual a esse limiar.

Avaliação de impacto orçamentário: A avaliação de impacto orçamentário estimou o valor incremental por centro de saúde assumindo que este realizaria 24 procedimentos por ano. Foi construído um modelo dinâmico de microsimulação com horizonte temporal de 5 anos. O parecer da SBCO estimou em 120-200 casos por ano de pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal somados elegíveis para o procedimento. O resultado do impacto orçamentário médio anual para os 24 pacientes é R\$ 1.692.864,36. Para toda a população, os valores por ano variaram de R\$ 8.661.117,15 a R\$ 14.657.044,06.

Recomendação preliminar: O Plenário da CONITEC, em reunião realizada em 04 de dezembro de 2019, considerou que, apesar da evidência científica ser restrita, os resultados apontam para uma maior eficácia do tratamento com cirurgia de citorredução + HIPEC para os pacientes com mesotelioma peritoneal. A avaliação econômica encontrou uma razão de custo-efetividade incremental com valor próximo a 2 PIB per capita por ano de vida ganho, o que foi considerado aceitável por se tratar de uma condição clínica rara. Portanto, emitiu-se recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da cirurgia de citorredução (peritonectomia) com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC), para tratamento de mesotelioma peritoneal. Essa incorporação deverá ser feita em centros de saúde com profissionais capacitados para realização, por se tratar de um procedimento complexo.



5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O mesotelioma peritoneal maligno (MPM) é um câncer raro com origem na superfície peritoneal da cavidade abdominal, apresenta comportamento agressivo no qual os pacientes apresentam sobrevida de poucos meses após o diagnóstico^{2,3}.

O amianto anfíbólio está implicado na carcinogênese do MPM em muitos casos. Outros possíveis fatores etiológicos incluem o vírus símio 40, exposição à radiação e erionita⁴. Fatores genéticos também podem estar relacionados; a síndrome de predisposição tumoral BAP1 (BAP1-TPDS) está associada a muitas neoplasias, incluindo mesotelioma maligno. Mutações somáticas também podem estar ligadas ao desenvolvimento de MPM⁵.

A incidência de MPM varia em todo o mundo, as maiores taxas estimadas são para Austrália⁶, Bélgica⁷ e Grã-Bretanha⁸, cujos valores anuais brutos são de cerca de 30 casos por milhão. As taxas de incidência, observadas nessas localidades, parecem estar associadas à mineração do amianto e sua larga utilização em muitas indústrias até a década de 1980.

Como o tempo de latência para o surgimento do MPM, após a exposição inicial ao amianto pode variar entre 15 e 60 anos, é esperado que a incidência dessa neoplasia aumente nas próximas décadas^{4,9}. Também foi previsto que o uso crescente e pouco regulamentado de amianto nos países de baixa renda significará que o número de mortes relacionadas nesses países aumentará nos próximos anos¹⁰.

Segundo dados de um estudo ecológico realizado no Brasil, as taxas de mortalidade por mesotelioma, padronizadas por idade, aumentaram de 0,64 mortes/ milhão de habitantes em 1980 para 1,18 mortes/ milhão de habitantes em 2002¹¹.

A apresentação clínica do mesotelioma é inespecífica. A faixa etária mais frequente está entre os 40 e 65 anos de idade¹². Os principais sintomas são dor, aumento da circunferência abdominal, ascite e perda de peso. Os pacientes podem apresentar massa abdominal palpável ao exame físico. A doença tem predisposição a permanecer limitada na cavidade abdominal. No entanto, na fase tardia, pode disseminar para os pulmões por extensão direta no diafragma ou através de vasos linfáticos transdiafragmáticos. É uma evolução comumente fatal em decorrência de complicações secundárias à progressão intra-abdominal da doença, por obstrução intestinal e caquexia¹³.

Em um estudo de coorte realizado na Turquia¹⁴, com 35 pacientes, a maioria foi diagnosticada em fase tardia da doença e somente medidas de suporte ou tratamento paliativo



foram oferecidos. A sobrevida mediana foi de 16 meses e os fatores de pior prognóstico foram a idade maior que 60 anos, pobre condição clínica e tempo de exposição ao amianto.

5.3. Tratamento recomendado

Cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e hormonioterapia são as formas de tratamento das neoplasias malignas. As duas primeiras são modelos loco regionais de tratamento, e as últimas, abordagens sistêmicas. Os implantes peritoneais oriundos do MPM podem ser não responsivos à quimioterapia sistêmica¹⁵.

Agentes citotóxicos administrados por via sistêmica apresentam baixa concentração na cavidade peritoneal, sendo insuficientes para eliminar lesões residuais. Apesar da nítida relação dose-efeito das drogas citotóxicas para neoplasias do trato digestivo e do ovário, por exemplo, a dose terapêutica necessária para tratar doença peritoneal excede amplamente a dose tóxica. Além disso, outro fator limitante para ação do quimioterápico é sua baixa penetração no nódulo tumoral. Esse achado contribuiu com o princípio de reduzir cirurgicamente a doença peritoneal a níveis mínimos, para possibilitar a ação regional da quimioterapia intraperitoneal.

Um dos primeiros estudos com quimioterapia sistêmica para mesotelioma peritoneal avaliou 14 pacientes portadores de MPM com doença mensurável e sem tratamento prévio, que foram submetidos a quimioterapia em esquemas contendo doxorrubicina. Seis de 14 pacientes apresentaram resposta (43%). A mediana de sobrevida destes pacientes foi de 22 meses, enquanto os pacientes com doença estável e com progressão tiveram sobrevida mediana de 5 meses¹⁶.

O maior estudo que avaliou a eficácia do tratamento sistêmico com quimioterapia em pacientes portadores de MPM irressecáveis (n=98), foi um ensaio não aleatório. O objetivo do estudo era a aprovação do pemetrexed para o tratamento de mesotelioma pleural. Os pacientes receberam esquemas de pemetrexed em monoterapia ou associado a cisplatina. A sobrevida mediana foi maior nos pacientes que receberam a combinação de pemetrexed com cisplatina (13,1 vs 8,7 meses). Além disso, a taxa de resposta para os pacientes que receberam o esquema combinado foi maior em comparação aos que receberam o pemetrexed em monoterapia (30% vs 19%). O resultado deste estudo definiu a combinação de pemetrexed com cisplatina como tratamento de primeira linha para pacientes com MPM, apesar dos resultados desalentadores, com sobrevida mediana de 13,1 meses¹⁷.



6. A TECNOLOGIA

6.1. Descrição

A maioria das neoplasias intra-abdominais ou pélvicas dissemina-se por via hematogênica, linfática e por implantes peritoneais. Em um número substancial de pacientes, a falha no tratamento cirúrgico é causada pela recidiva isolada no local da ressecção primária ou nas superfícies peritoneais. O tratamento bem sucedido das superfícies peritoneais pode, portanto, proporcionar um impacto positivo na sobrevida. Antes da cirurgia citorrredutora com ressecção do peritônio parietal e o uso da HIPEC, estas condições eram inevitavelmente fatais, evoluindo com obstrução intestinal ao longo de meses ou anos. Eventualmente, pacientes portadores de neoplasias de baixo grau tinham sobrevida longa, mas inevitavelmente, apresentavam progressão intra-abdominal fatal^{20,23}.

O objetivo da citorredução é remover o máximo possível de lesões tumorais. Quanto menor o volume tumoral residual após a cirurgia, melhores são os resultados. De maneira a acessar a distribuição da doença na superfície peritoneal, a cavidade abdominal é dividida em 13 regiões, onde cada região recebe uma pontuação de 0-3 (índice de tamanho tumoral), a depender do volume de implantes tumorais encontrados em cada uma delas e, ao final, obtêm-se o Índice de Câncer Peritoneal (ICP). As regiões no abdome são divididas em: central, hipocôndrio direito, epigástrico, hipocôndrio esquerdo, flanco esquerdo, fossa ilíaca esquerda, pelve, fossa ilíaca direita, flanco direito, jejuno proximal, jejuno distal, íleo proximal, íleo distal. O índice de tamanho tumoral é classificado como LS (lesion size score) 0, quando não há lesão, LS 1, quando existe nódulos até 0,5 cm, LS 2 quando existe nódulos entre 0,5 e 5,0 cm e LS 3 na presença de nódulos maiores que 5,0 cm ou confluentes. (Figura 1). Conforme exposto, o ICP pode variar de 0-39 e é utilizado, principalmente, para quantificar o volume de doença peritoneal e estimar a possibilidade de citorredução nos pacientes com neoplasias disseminadas no peritônio. É fato que esta avaliação merece ressalvas, pois doenças como pseudomixoma peritoneal, sarcomas de baixo grau e mesotelioma peritoneal, podem não ser invasivos, e nestas situações em particular, o alto ICP pode não ser impedimento para citorredução completa. Por outro lado, pacientes com baixo ICP podem não ser passíveis de citorredução adequada, por apresentarem, a despeito de um baixo ICP, implantes em sítios anatômicos cruciais como hilo hepático, mesentério e superfície do intestino delgado. Portanto, a acurácia do ICP pode variar de acordo com o tumor primário²⁴.



1. Ressecção do grande epíploon e baço;
2. Ressecção do peritônio do hipocôndrio esquerdo (subfrênico esquerdo);
3. Ressecção do peritônio do hipocôndrio direito (subfrênico direito), espaço retrohepático e superfície hepática;
4. Ressecção do pequeno epíploon, colecistectomia e retrocavidade dos epíplons;
5. Retossigmoidectomia, histerectomia e ooforectomia bilateral com ressecção do peritônio pélvico;
6. Antrectomia ou gastrectomia total.

Os tempos cirúrgicos não são obrigatórios em sua totalidade e devem acontecer, individualmente ou associados, a depender do ICP. Após o tempo de citorredução, as anastomoses podem ser realizadas antes ou após a HIPEC.

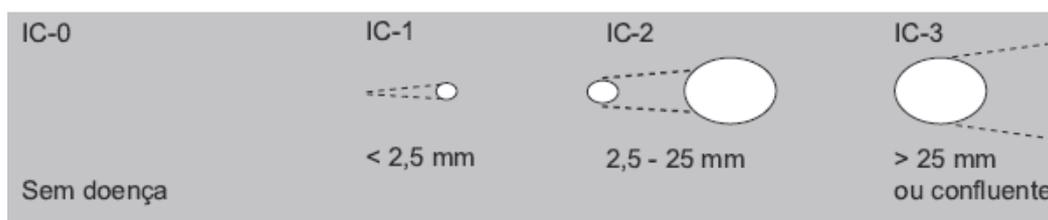


Figura 1 - Sistema de classificação conforme o diâmetro máximo da doença residual¹⁸.

Em razão da baixa concentração dos quimioterápicos na cavidade peritoneal, quando administrados pela via sistêmica, a eficácia desta via de administração é insuficiente para tratar lesões residuais na superfície peritoneal, mesmo que microscópicas. Por esse motivo, os implantes peritoneais decorrentes do mesotelioma peritoneal não respondem bem a quimioterapia sistêmica¹⁸.

A associação de cirurgia citorrredutora e perfusão intraoperatória de solução de quimioterapia sob hipertermia na cavidade peritoneal é uma opção de tratamento para um grupo singular de pacientes com neoplasias disseminadas na superfície peritoneal. O tratamento baseia-se na tríade de cirurgia citorrredutora, quimioterapia regional e calor. A citorredução por si só tem importante papel na ação dos quimioterápicos, por diminuir a população de células neoplásicas. A hipertermia isolada tem ação citotóxica e aumenta a permeabilidade das células neoplásicas aos quimioterápicos, além de potencializar a citotoxicidade de alguns deles.

Terminada a cirurgia de citorredução, inicia-se a fase de perfusão com quimioterapia regional e hipertermia. Um cateter de infusão quadrifurcado é inserido através da parede abdominal e tem suas extremidades posicionadas nos espaços subdiafragmáticos direito e



esquerdo, no mesogástrio e na cavidade pélvica. Para controle de temperatura, utiliza-se três termômetros, inseridos através da parede e posicionados na cavidade pélvica, no andar superior do abdome e no mesogástrio. Utiliza-se ainda um termômetro esofágico para um controle rigoroso de temperatura.

A perfusão da cavidade pode ser feita pela técnica aberta, também conhecida como técnica do Coliseu, ou pela técnica fechada. A(s) droga(s) utilizadas, o tempo de perfusão, o volume, a temperatura e o fluxo são determinados pelo diagnóstico do tumor primário, condição clínica do paciente e disponibilidade do quimioterápico.

A cirurgia citorrredutora associada a HIPEC constitui uma modalidade de tratamento para carcinoma de apêndice com disseminação peritoneal, pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal¹⁸.

Geralmente o esquema de quimioterápicos utilizados para HIPEC no tratamento de MPDM é o apresentado na figura 3.

DROGA	DOSE	TEMPERATURA	TEMPO DE PERFUSÃO
Cisplatina + Doxorrubicina	50mg/m ² 15mg/m ²	41-43 ⁰ C	90 minutos

Figura 2 - Esquemas de quimioterapia para perfusão peritoneal no tratamento do mesotelioma peritoneal¹⁸.

A cirurgia de citorredução associada a HIPEC foi considerada pelo Processo-Consulta do Conselho Federal de Medicina (CFM) Nº 8/2017 – Parecer CFM nº 6/2017 como modalidade padrão de tratamento para tumores não invasivos com disseminação peritoneal, como o carcinoma mucinoso de apêndice com disseminação peritoneal, pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal²⁵.

Na seleção dos pacientes que serão submetidos ao procedimento é preciso considerar a restrição da doença à cavidade abdominal, o ICP, a possibilidade de citorredução completa, as demais opções terapêuticas disponíveis, a condição clínica do paciente, assim como, a estrutura hospitalar disponível, equipe cirúrgica com experiência em ressecções multiviscerais e equipe multiprofissional com enfermeiros, nutricionistas, fisioterapêuticas, hemoterapeutas e anestesiológicas experientes com o procedimento. Também é necessário avaliar se a HIPEC está indicada na presença de disseminação peritoneal passível de citorredução ótima,



concomitantemente à ressecção do tumor primário, após a ressecção do mesmo ou após as recorrências²⁶.

7. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório foi identificar, analisar e sintetizar as principais evidências científicas disponíveis sobre a cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia, em comparação ao tratamento atualmente disponível no Brasil para pacientes com mesotelioma peritoneal, visando embasar a tomada de decisão dos gestores em saúde, contribuindo para o bem comum, a efetividade e a eficiência do SUS.

7.1. Busca por evidências

A seguinte pergunta foi estabelecida: “O tratamento com cirurgia de citorredução + hipertermoquimioterapia (ou HIPEC - *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) é mais eficaz em termos de sobrevida global dos pacientes com mesotelioma peritoneal do que a quimioterapia sistêmica, atualmente disponível no SUS?”

A estrutura da pergunta, conforme os componentes do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparação, Outcomes/Desfechos), encontra-se detalhada no quadro 1.

Quadro 1 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).

POPULAÇÃO	Pacientes com mesotelioma peritoneal
INTERVENÇÃO	Cirurgia de citorredução + HIPEC
COMPARAÇÃO	Quimioterapia Sistêmica
DESFECHOS	Sobrevida global

Foram consultadas as bases de dados de referências bibliográficas informatizadas MEDLINE (por meio do PubMed) e The Cochrane Library. A busca foi realizada em setembro de 2019. A estratégia de busca nas bases de dados informatizadas foi elaborada por meio do emprego de termos padronizados indexados e outros termos livres pertinentes ao tema, interligados por conectores, sendo necessária a adaptação para cada base de dados na dependência das ferramentas disponíveis (Anexo 1).

Muitos estudos sobre a intervenção em questão incluem pacientes não só com mesotelioma peritoneal, mas com outros tipos de metástases de câncer colorretal. Portanto,



foram incluídos na estratégia de busca termos relacionados à população (câncer colorretal, pseudomixoma e mesotelioma) além dos termos relacionados à intervenção (citorredução e HIPEC).

A população de interesse engloba indivíduos de qualquer idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de mesotelioma peritoneal e o desfecho avaliado foi sobrevida global.

A busca restringiu publicações em língua inglesa, estudos em seres humanos e na temática de câncer. Além da busca em bases de dados, também foram realizadas buscas manuais e revisão das listas de referências dos estudos selecionados com objetivo de identificar outras publicações.

Considerando o baixo número de estudos sobre o tema, não foi feita nenhuma restrição relacionada ao desenho de estudo nas etapas de busca e seleção das referências.

A seleção e a extração foram realizadas por um pesquisador e revisadas por outro. Inicialmente, título e resumo das publicações foram conferidos. Nos casos em que as informações metodológicas necessárias não estivessem disponíveis nessa seção, o texto completo do artigo foi analisado. Também foram excluídos artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados, outros tipos de publicações (editorial, artigo de opinião, protocolo) e resumos de trabalhos apresentados em eventos científicos que impossibilitassem a extração de dados ou a avaliação da metodologia (Figura 4). Após seleção por título e por texto completo, foram incluídos 11 estudos na descrição dos resultados.

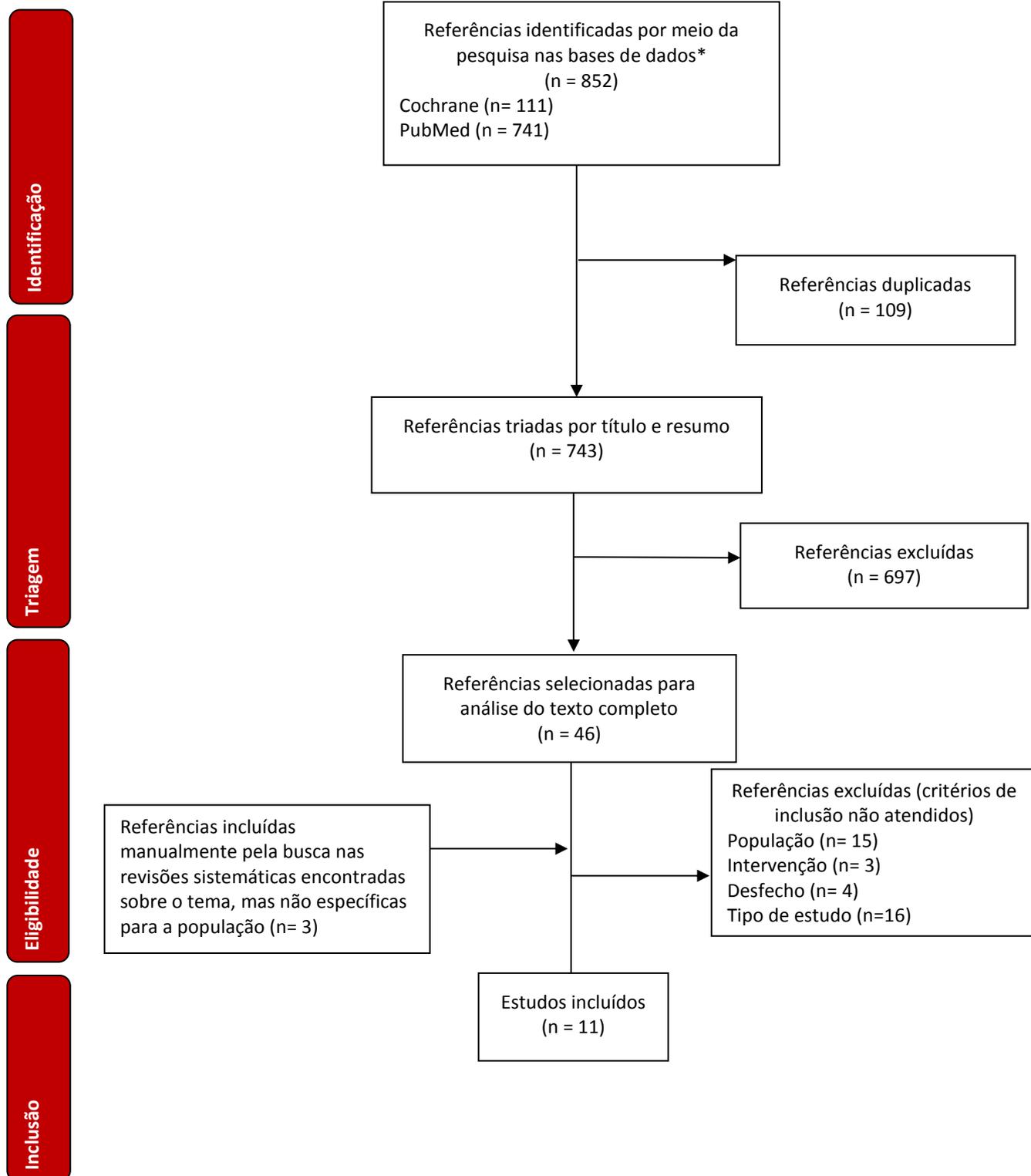


Figura 3 - Fluxograma de seleção das evidências.



7.2. Evidência clínica

Não foram encontrados ensaios clínicos sobre cirurgia de citorredução + HIPEC específicos para pacientes com mesotelioma peritoneal. Os 11 estudos selecionados são observacionais, com banco de dados de pacientes atendidos, em um ou mais centros de saúde^{22,27-36} (Tabela 1).

O número de pacientes avaliados nos estudos variou de 11³⁴ a 401²² indivíduos e o período de coleta de dados mínimo foi de 3 anos³³ e máximo foi de 26 anos²⁰ (Tabela 1).

Como a intervenção em questão é a HIPEC, ou seja, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, foram selecionados apenas estudos onde a maioria dos pacientes receberam essa intervenção. Estudos com citorredução + quimioterapia intraperitoneal normotérmica não foram considerados (Tabela 1).

Dos 11 estudos avaliados, 4 utilizaram a técnica de HIPEC com abdômen aberto (ou técnica do Coliseu), a técnica do abdômen fechado foi utilizada em 4 estudos. Nos dois estudos multicêntricos as abordagens cirúrgicas (aberta ou fechada) variaram entre os centros participantes, dependendo do centro de saúde^{22,32}. Um dos estudos não informou detalhes da técnica³⁵ (Tabela 1).

A temperatura da HIPEC foi bem semelhante entre os estudos, variando de 40°C a 43°C e o tempo de administração da quimioterapia variou de 60 a 120 minutos. Com relação aos medicamentos quimioterápicos utilizados, a mitomicina c, associada ou não a outro medicamento (sais de platina), foi utilizada na maioria dos estudos (Tabela 1).



Tabela 1 - Características dos estudos com pacientes com mesotelioma peritoneal que foram submetidos a cirurgia de citorredução com HIPEC.

Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo	Local do estudo	Período	Número de participantes	HIPEC
Brigand et al, 2006	Observacional (banco de dados)	França (1 centro)	1989 a 2004	15	Técnica fechada com mitomicina C (0,5 mg/kg) e cisplatina (0,7 mg/kg), a 42-42,5°C por 90 minutos.
Gusani et al, 2008	Observacional (banco de dados)	EUA (1 centro)	2002 a 2005	15	Técnica fechada com mitomicina C (40 mg), a 42°C por 100 minutos.
Yan et al, 2009	Observacional (banco de dados)	França (8 centros)	1989 a 2009	401	92% dos pacientes (n=372) receberam HIPEC. Variações nas técnicas (abertas ou fechadas), medicamentos (doxorubicina + cisplatina, mitomicina C + cisplatina, cisplatina e mitomicina C em monoterapia, paclitaxel), duração (30 a 120 minutos) e temperatura intraperitoneal (40°C a 43°C).
Glehen et al, 2010	Observacional (banco de dados)	França, Bélgica, Canadá e Suíça (25 centros)	1989 a 2007	84	Variações nas técnicas (aberta e fechada), medicamentos e duração do procedimento (30-120 minutos; média \pm DP de 59,5 \pm 28,7 minutos), temperatura intraperitoneal (40-43°C; média \pm DP, 42,5 \pm 0,8°C), tipo de perfusado e vazões. 1. Regimes à base de mitomicina C: Mitomicina 30-50 mg/m ² com ou sem cisplatina 50-100 mg/m ² administrada por 60-120 min a 41-42,5°C. 2. Regimes à base de oxaliplatina Oxaliplatina 360-460 mg/m ² com ou sem irinotecano 100-200 mg/m ² com ou sem 5-fluoruracil e leucovorina intravenosos entregues ao longo de 30 min a 43°C.
Chua et al, 2013	Observacional (banco de dados)	Austrália (1 centro)	2000 a 2012	63	Técnica aberta com cisplatina (50 mg/m ²) e doxorubicina (12 mg/m ²), a 42°C por 90 minutos.
Haslinger et al, 2013	Observacional (banco de dados)	EUA (1 centro)	2003 a 2011	11	Técnica fechada com mitomicina C (30 mg) a 41°C por 60-120 minutos.
Desantis et al, 2015	Observacional (banco de dados)	França (1 centro)	1999 a 2011	18	Técnica aberta com cisplatina (50 mg/m ²) com doxorubicina (15 mg/m ²), a 43°C por 60 minutos.
Moran et al, 2015	Observacional (banco de dados)	Reino Unido (1 centro)	1994 a 2014	38	Técnica aberta com doxorubicina e cisplatina, a 42°C por 60 minutos.



Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo	Local do estudo	Período	Número de participantes	HIPEC
Alzahrani et al, 2016	Observacional (banco de dados)	Austrália (1 centro)	1996 a 2014	73	Técnica aberta com cisplatina (100 mg/m ²) e mitomicina C (12,5 mg/m ²), a 41,5°C por 90 minutos.
Passot et al, 2016	Observacional (banco de dados)	França (1 centro)	1989 a 2015	84	Técnica fechada. A escolha do agente citotóxico e a duração da hipertermia dependiam da origem do tumor. Os agentes citotóxicos utilizados, isoladamente ou em combinação, foram cisplatina, mitomicina C, oxaliplatina, doxorubicina e irinotecano.
Kyang et al, 2019	Observacional (banco de dados)	Austrália (1 centro)	1996 a 2018	101	Não menciona a técnica. Mitomicina C (12,5 mg/m ²) e cisplatina (100 mg/m ²), a 42°C, por 90 minutos.



Dados de sobrevida para os pacientes com MPM que realizaram tratamento com cirurgia de citorredução + HIPEC estão apresentados na tabela 2.

A sobrevida média global em meses variou de 15,5³³ a 64,2 meses³¹. A maioria dos estudos apresenta dados de sobrevida global em 5 anos, sendo observada uma variação entre 27%³⁰ e 80,8%³⁴.

Os estudos com maior número de indivíduos analisados apresentaram sobrevida global em 5 anos de 47%²², 43%³², 62%²⁸ e 47,9%³⁵. Para os estudos publicados mais recentemente, os valores de sobrevida em 5 anos foram de 47,9%³⁵, 62%²⁸ e 57%²⁷.

Uma revisão sistemática com metanálise sobre tratamento de MPM, com 20 estudos observacionais, calculou estimativas combinadas de sobrevida em 1, 3 e 5 anos de 84%, 59% e 42%, respectivamente. Os pacientes que receberam quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce (44%) e aqueles que receberam quimioterapia intraperitoneal com cisplatina isoladamente (48%) ou em combinação (44%) tiveram uma sobrevida melhor em 5 anos. Contudo, a heterogeneidade dos estudos impede inferências generalizáveis³⁷.

Como citado anteriormente, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre o tema, específicos com pacientes com MPM. Portanto, não há um grupo comparador direto para os dados de sobrevida global.

Para investigar o papel da cirurgia na sobrevida dos pacientes com mesotelioma peritoneal maligno, foram avaliados os casos (n= 1.112) do banco de dados do Registro de Câncer dos Estados Unidos – *The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), entre os anos de 1973 e 2005. A sobrevida média global dos pacientes que foram submetidos à cirurgia de ressecção do tumor foi de 20 meses e a sobrevida global aos 5 anos foi de 28%³⁸. A sobrevida observada nesse estudo foi menor do que nos que avaliaram citorredução + HIPEC.

Em ECR realizado com 104 pacientes com carcinomatoses peritoneais de forma geral, os grupos de tratamento foram quimioterapia sistêmica e citorredução + HIPEC. Nesse estudo, após um acompanhamento médio de 21,6 meses, 20 pacientes ainda estavam vivos no grupo de tratamento padrão, em comparação com 30 pacientes no grupo HIPEC. A citorredução seguida pelo HIPEC reduziu significativamente o risco de morte (taxa de risco de 0,55; IC95%, 0,32 a 0,95). A sobrevida mediana dos pacientes que receberam quimioterapia sistêmica foi de 12,6 meses, em comparação com 22,4 meses nos que receberam HIPEC (P= 0,032)⁴⁴.



Tabela 2 - Resultados de sobrevida dos pacientes com mesotelioma peritoneal que foram submetidos a cirurgia de citorredução com HIPEC.

Estudo (autor, ano)	Número de participantes	Sobrevida Média Global (meses)	Sobrevida Global em 2 anos (%)	Sobrevida Global em 3 anos (%)	Sobrevida Global em 5 anos (%)
Brigand et al, 2006	15	35,6	57,7	43,3	28,9
Gusani et al, 2008	15	15,5	42,7	38,9	–
Yan et al, 2009	401	53	–	60	47
Glehen et al, 2010	84	41	–	62	43
Chua et al, 2013	63	Mediana (IC 95%) 57 (32-82,1)	–	80	27
Haslinger et al, 2013	11	Mediana (IC 95%) 68,5 (8,2-NA)	–	–	80,8
Desantis et al, 2015	18	64,2	–	69,2	57,7
Moran et al, 2015	38	–	–	–	76
Alzahrani et al, 2016	73	63	68	–	57
Passot et al, 2016	84	Mediana 119	–	–	62
Kyang et al, 2019	101	Mediana (IC 95%) 60 (35-85)	–	58,3	47,9



8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O objetivo dessa análise foi avaliar a relação de custo-efetividade da cirurgia de citorredução com HIPEC em pacientes com mesotelioma peritoneal comparada à quimioterapia sistêmica que é o tratamento padrão no SUS.

8.1. Metodologia

8.1.1. População-alvo

Para esta análise, foram considerados pacientes com mesotelioma peritoneal que pesavam em média 70 kg e esse valor foi usado para o cálculo das posologias. Os pacientes tratados apenas com quimioterapia sistêmica receberam pemetrexede com cisplatina. Uma progressão subsequente leva os pacientes a cuidados paliativos.

8.1.2. Horizonte de tempo

Baseado na sobrevivência de longo prazo dos pacientes com esse quadro clínico, a coorte foi simulada por um horizonte temporal de 7 anos.²² Esse horizonte temporal é capaz de captar as perdas de qualidade de vida da população durante o tempo em que os indivíduos permanecerem vivos.

8.1.3. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados apenas custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

8.1.4. Comparadores

Foram comparadas a alternativa de tratar esses pacientes com cirurgia de citorredução e HIPEC utilizando doxorrubicina e cisplatina na dose de 15mg/m² e 100mg/m², respectivamente. Após a intervenção, os pacientes seguem tratamento utilizando pemetrexede com cisplatina na dose de 500mg/m² e 75mg/m², respectivamente. Na alternativa comparada, os pacientes fazem apenas uso da quimioterapia sistêmica.

8.1.5. Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde²³.

8.1.6. Desfecho de efetividade



Na análise, foi escolhido o desfecho de anos de vida ganhos. O mesotelioma peritoneal é uma doença rara e informações relativas à qualidade de vida relacionada a essa condição com seus diferentes tratamentos não foram encontradas na literatura.

8.1.7. Modelo Econômico

Para a análise de custo-efetividade foi construído um modelo de microssimulação comparando pacientes que fizeram a cirurgia de citorredução + HIPEC com aqueles que fizeram apenas a quimioterapia sistêmica. Uma consulta a um especialista do INCA estimou uma média de 24 procedimentos (citorredução com HIPEC) por ano na instituição, considerando pacientes com pseudomixoma e mesotelioma peritoneal. Uma dissertação de mestrado que avaliou esses pacientes submetidos a esse procedimento em Belo Horizonte de 2002 a 2011 contabilizou apenas 4 pacientes com mesotelioma nesse período. Menos de 1 por ano. Devido a pequena estimativa encontrada, foram simulados 24 pacientes em Monte Carlo de 1º ordem com 1000 simulações de 2º ordem. O modelo é constituído de quatro estados de transição: (a) Sobrevida livre de progressão (SLP), (b) Cuidados Paliativos e (c) Morte. Dados de curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram extraídos para os pacientes utilizando o esquema pemetrexede com cisplatina como quimioterapia e também de pacientes que fizeram o procedimento e em seguida a quimioterapia. A partir desses dados foram extraídos os parâmetros (lambda e gama) que construíram a curva de sobrevida no formato Weibull a fim de possibilitar a extrapolação dos dados pra um maior horizonte temporal. As distribuições foram inseridas no modelo de Markov para calcular as probabilidades de transição nos ciclos quinzenais da simulação. Após a progressão os pacientes realizam cuidados paliativos. Foi considerado uma sobrevida reduzida para aqueles pacientes que obtiveram uma ressecção incompleta durante a cirurgia. Não existe dados na literatura avaliando a taxa de ressecção incompleta de pacientes com mesotelioma peritoneal. Esses indivíduos possuem sobrevida reduzida em relação aqueles com ressecção completa. Para o mesotelioma peritoneal, não foram encontradas curvas de sobrevida desses pacientes, e dados relativos ao pseudomixoma peritoneal, foram adaptados para esse modelo. Não foram encontrados dados de qualidade de vida de pacientes com mesotelioma peritoneal. O desfecho analisado no modelo será anos de vida ganhos. Após o evento da cirurgia de citorredução há uma probabilidade de morte perioperatória de 8%.

A figura 5 mostra o esquema dos estados de transição do modelo:

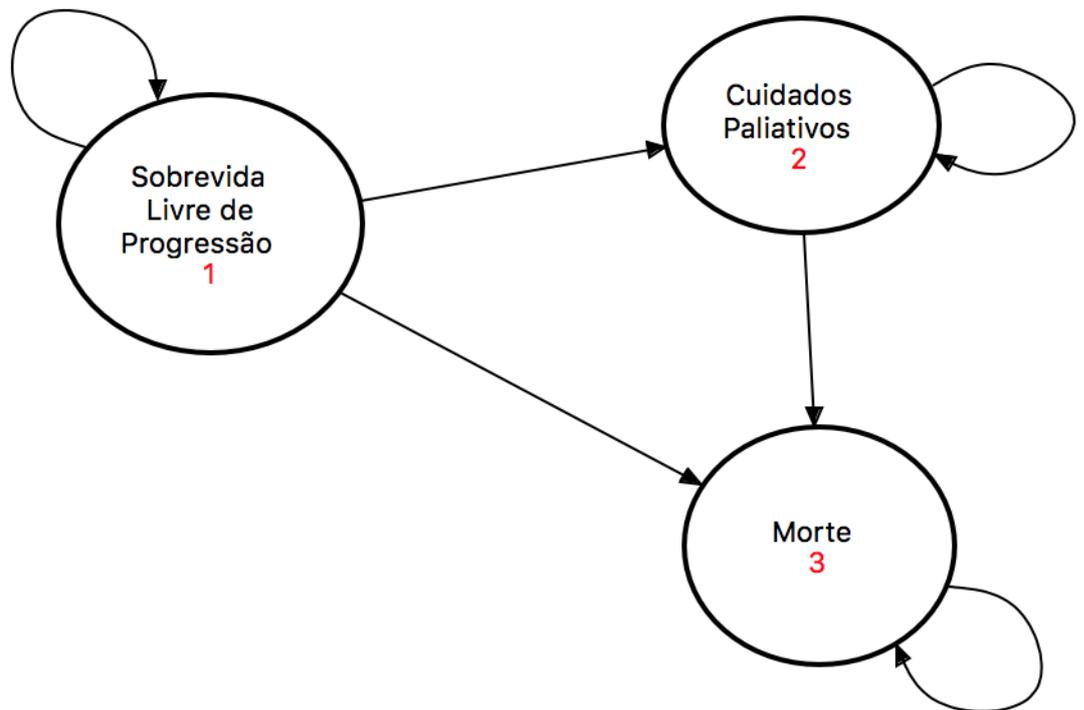


Figura 4 - Esquema de cadeias de Markov usados na avaliação econômica.

A figura 6 mostra a sobrevida global dos pacientes fazendo cirurgia de citorredução com HIPEC. As figuras 7 e 8 mostram a sobrevida global e a livre de progressão de pacientes fazendo pemetrexede com cisplatina respectivamente.

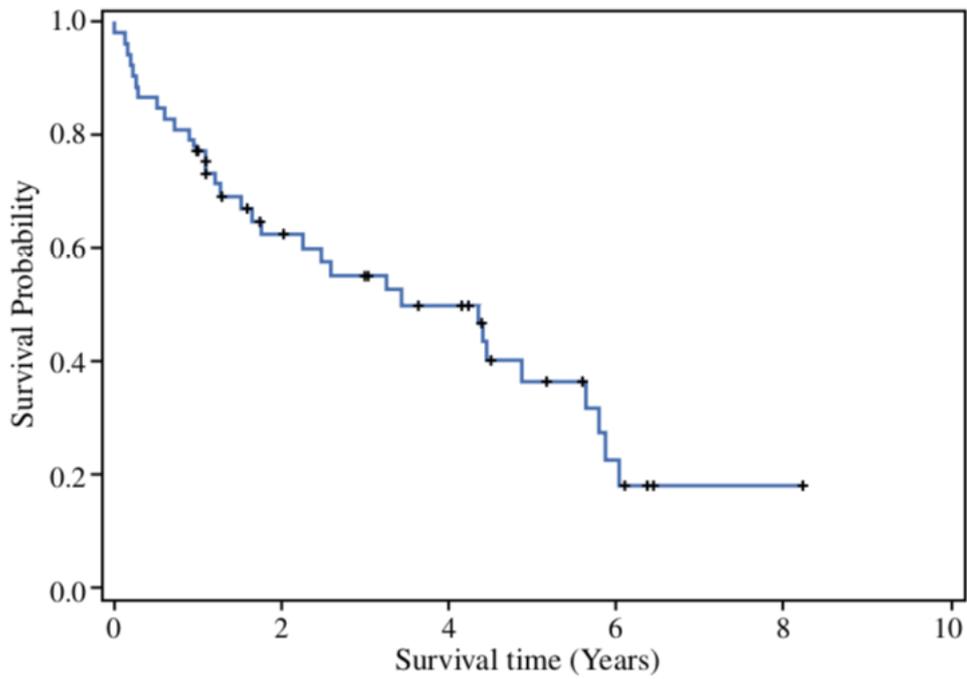


Figura 5 - Sobrevida global dos pacientes fazendo cirurgia de citorredução com HIPEC.

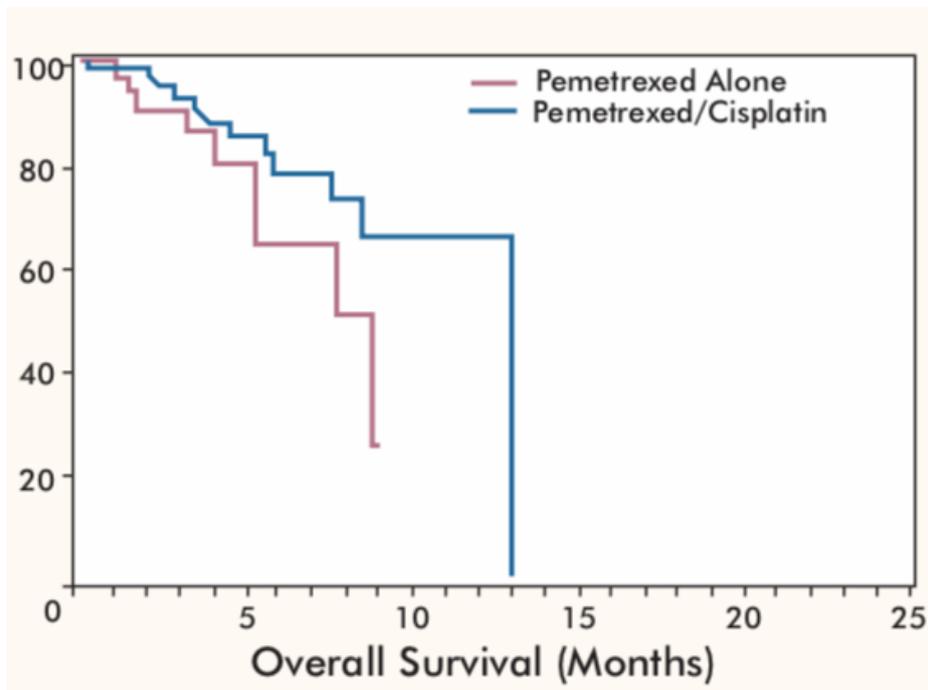


Figura 6 - Sobrevida global de pacientes fazendo pemetrexede com cisplatina.

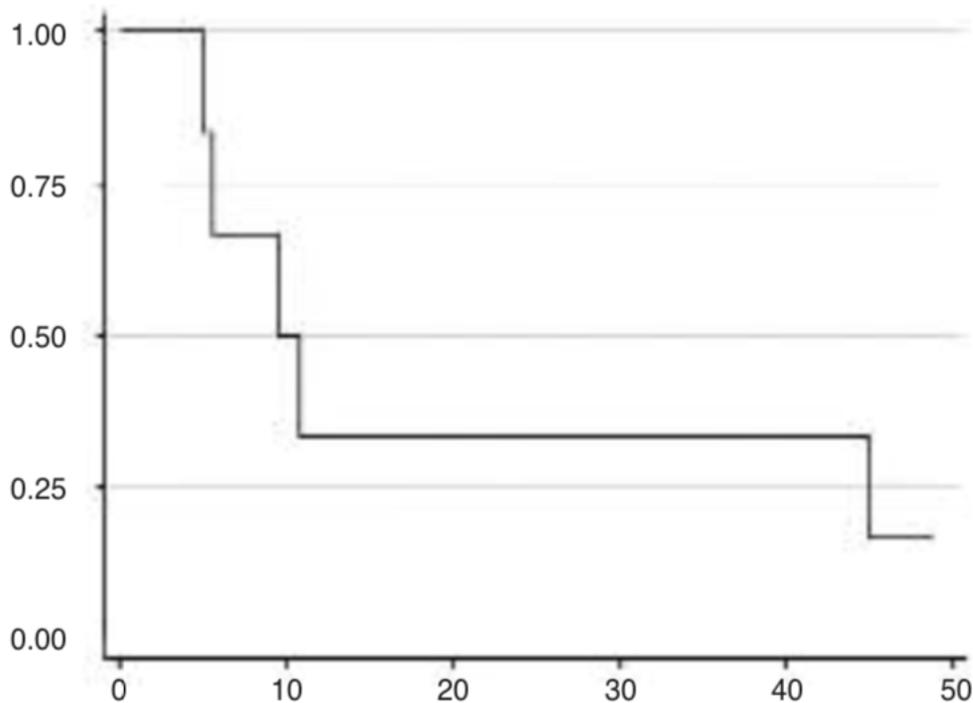


Figura 7 - Sobrevida livre de progressão de pacientes fazendo pemetrexede com cisplatina.

8.1.8. Custos

Dados de custo relativos ao tratamento de pacientes com mesotelioma peritoneal no SUS não foram encontrados devido a raridade da doença. Os custos diretos médicos relacionados ao cuidado de pacientes com câncer colorretal e metástase peritoneal foram utilizados como aproximação. Estes foram estimados a partir da identificação, mensuração e valoração dos recursos em saúde utilizados, tanto para pacientes submetidos a cirurgia + HIPEC quanto aquele que fizeram apenas quimioterapia sistêmica. Os recursos relacionados a realização da quimioterapia, foram extraídos de estudo de custo publicado em tese de doutorado²⁴. Através de uma padronização de uma rotina de consultas, exames laboratoriais e imagem, o trabalho estimou os gastos com os pacientes com câncer de colorretal metastático. Foram estimados os custos com honorários de consultas médicas e profissionais não médicos, exames laboratoriais como: hemograma, ureia, creatinina, cálcio, bilirrubina, transaminases e pesquisa de antígeno carcinoembrionário (CEA), e exames de imagem: tomografias de tórax, abdome e pelve; ultrassonografia de abdome e radiografia de tórax também foram estimados. Esses valores de ressarcimento foram obtidos das Tabelas de Autorização para Procedimentos



de Alto Custo/Complexidade (APAC), Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e OPM do SUS (SIGTAP). O trabalho estabeleceu a periodicidade de cada procedimento a partir da opinião de médicos oncologistas, bem como consulta aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Os custos relacionados aos medicamentos foram calculados a partir de protocolo clínico de hospital de referência ²⁴ e os preços foram extraídos do banco de preços em saúde.²⁵

O preço dos medicamentos para realização do HIPEC foi consultado no Banco de Preços em Saúde. O custo com os cuidados paliativos foi estimado em um estudo realizado em um hospital do SUS ²⁶. Um especialista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica foi consultado para estimar o custo dos serviços hospitalares e profissional para a cirurgia de citorredução e o custo da bomba de perfusão para realização do HIPEC.

Após a tentativa sem sucesso de entrar em contato com o fabricante da bomba infusora, uma estimativa de custo dada por um cirurgião do INCA e outra pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica foi utilizada no modelo e seu valor trabalhado na análise de sensibilidade. O custo da bomba (custo fixo) foi dividido pelo número de pacientes que o equipamento se dispõe a tratar estimando uma vida útil de 5 anos. Esta estimativa é conservadora já que custos de manutenção não foram considerados devido ao insucesso de contato com o fabricante.



Tabela 3 - Parâmetros do modelo de custo-efetividade

Variável	Valor	Sensibilidade	Fonte
Probabilidades			
Ressecção incompleta	20%	10-30%	22, 27, 28
Mortalidade pericirúrgica	8%	5-10%	22, 28, 29
Custos(R\$)			
Cirurgia de citorredução	76.187,17	(5.000-85.000)	30
Frasco doxorubicina	35,00	20-40	25
Frasco cisplatina (100mg)	62,00	45-75	25
Frasco cisplatina (50mg)	25,00	20-50	25
Frasco pemetrexede (500mg)	407,00	250-600	25
Tratamento Paliativo (mensal)	724,30	550-1000	26
Bomba infusora	14.000,00	10.000-15.000	30
Vida útil média da bomba infusora	5 anos	3-10 anos	Estimativa Própria
Frascos de Pemetrexede por paciente	2	1-3	31
Frascos de cisplatina (100mg) por pacientes	2	1-3	31
Frascos de cisplatina (50mg) por pacientes	2	1-3	31
Frascos de doxorubicina por paciente	3	2-4	31

8.1.9. Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulação de Monte Carlo de segunda ordem. A análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) averiguou quais variáveis mais impactavam o modelo e se a variação alterava as respostas finais da simulação. Uma curva de aceitabilidade foi construída para mostrar a probabilidade da cirurgia + HIPEC ser custo-efetiva em diferentes valores de disposição a pagar. Os parâmetros foram variados de acordo com os intervalos de confiança encontrados nos estudos.

8.1.10. Impacto Orçamentário

Uma consulta a um especialista do INCA estimou que em um ano são realizados em média 24 cirurgias de citorredução para as metástases peritoneais. A avaliação de impacto orçamentário estimou o valor incremental por centro de saúde assumindo que este realizaria 24 procedimentos por ano. Baseado na estrutura do modelo de custo-efetividade, foi construído um modelo dinâmico de microsimulação onde a cada quinzena era inserido um paciente para



fazer cirurgia, totalizando 24 pacientes ao final do ano. Foram simulados 5 anos como horizonte temporal.

O parecer da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica estimou em 400-600 casos por ano de pseudomixoma peritoneal, porém apenas 20% dos casos teria indicação para a cirurgia. São 80-120 casos por ano que realizariam o procedimento. O mesmo ocorre com o Mesotelioma Peritoneal que possui 200-400 casos anuais e apenas 40-80 elegíveis para cirurgia. Para atender todos os casos, seria preciso diversas bombas infusoras instaladas em diversos centros de saúde. O impacto orçamentário foi desenvolvido somando as duas indicações. Os resultados do impacto orçamentário incremental para os 24 pacientes, serão multiplicados para atender a estimativa da faixa de prevalência levantada de ambas as indicações.

8.2. Resultados

Os dados permitiram avaliar os custos ocorridos e os resultados em saúde ao longo do horizonte temporal, comparando os resultados dos pacientes submetidos a cirurgia de citorredução mais HIPEC (CHIEPC) e quimioterapia sistêmica que é a alternativa terapêutica realizada no SUS. Após 1000 simulações (Monte Carlo de 2º ordem) de uma coorte de 24 pacientes (Monte Carlo de 1º ordem), a intervenção cirúrgica + HIPEC produziu um ganho incremental médio de 1,67 anos de vida. O custo incremental médio ao longo dos 7 anos foi de R\$ 95.237,71. O valor da razão de custo-efetividade incremental R\$ 56.929,78/ano de vida ganho. A tabela 4 descreve esses resultados.

Tabela 4 - Custo e efetividade resultante da simulação

Estratégia	Custo	Custo Incr.	Efetividade	Efetividade Incr.	ICER
Quimioterapia sistêmica	22.311,47		1,06		
HIPEC	117.549,18	95.237,71	2,74	1,67	56.929,78

8.2.1. Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística através do diagrama de Tornado avaliou o impacto das variáveis nas respostas do modelo. A variável encontrada com maior impacto no



valor final do ICER foi o custo com cuidados paliativos quando seu valor é diminuído. O valor desse recurso foi mensurado através de um estudo com dados reais do SUS. Além disso, a variação no valor proposto, não é capaz de transformar as respostas do modelo, tornado o valor do ICER inferior a limiares menores que R\$ 30.000/ano de vida ganho. Já o custo da cirurgia quando diminuído a valores próximos de R\$50.000, tende a modificar o valor do ICER para valores em torno de R\$35.000/ano de vida ganho. Quando este valor é reduzido para R\$34.621,00 o valor do ICER fica equivalente a 1 PIB *per capita* (R\$32.747,00).

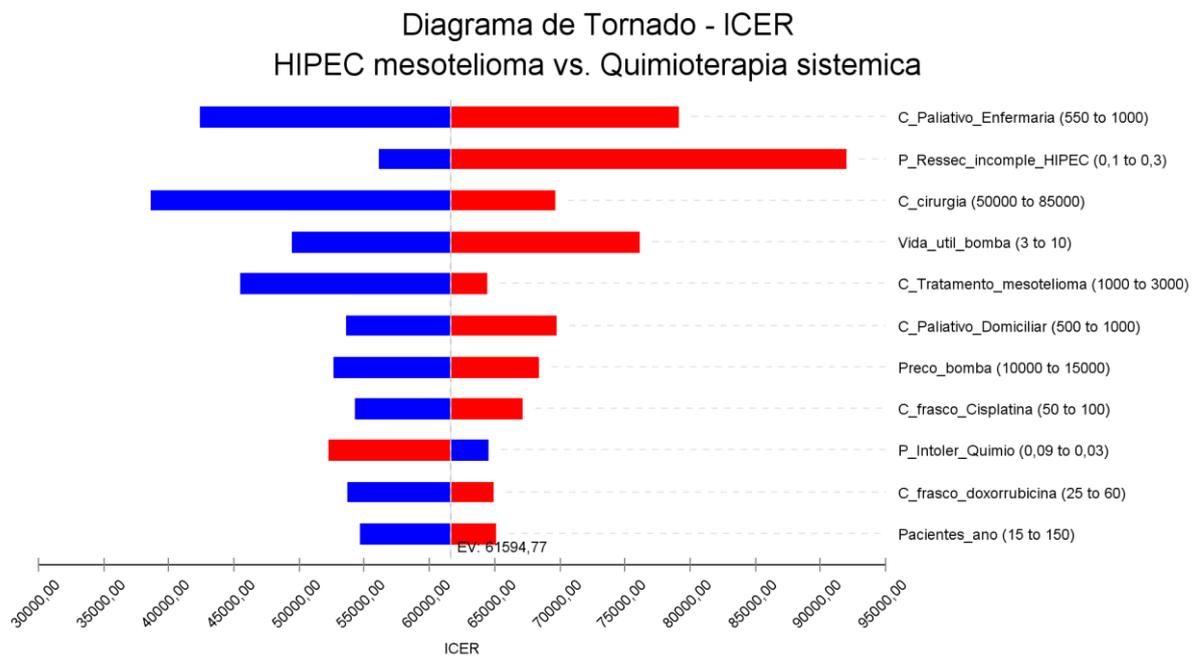


Figura 8 - Diagrama de Tornado.

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada com 1.000 simulações de uma coorte de 24 pacientes, que era o número aproximado de cirurgias realizadas anualmente em um hospital do SUS que realiza a cirurgia de citorredução com o HIPEC. O gráfico de dispersão mostra as simulações em relação a custo e efetividade. Apesar de possuírem custos bem diferentes, a maioria das simulações se sobrepõe quanto a efetividade, mostrando uma diferença significativa entre as duas alternativas. A figura 10 mostra esse resultado.



Gráfico de dispersão

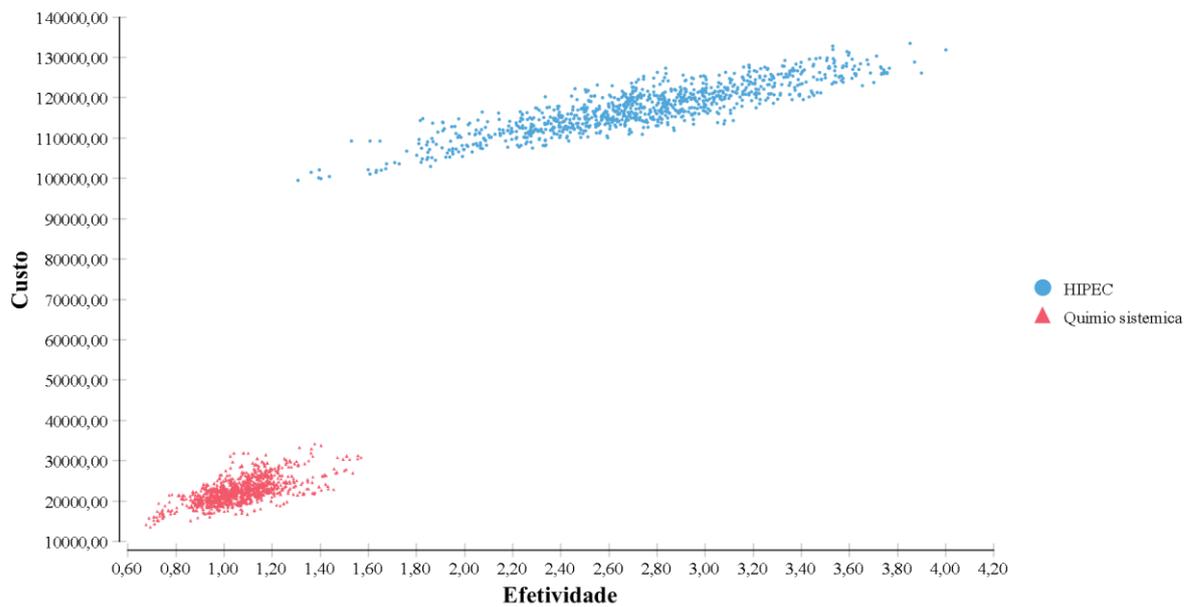


Figura 9 - Dispersão do custo e efetividade das 1000 simulações.

A curva de aceitabilidade (figura 11) mostra que em limiares em torno de R\$56.000/ano de vida ganho, 50% das simulações do HIPEC são custo efetivas, mostrando que a partir desse valor de disposição a pagar, a cirurgia mais o HIPEC tem uma relação de custo-efetividade favorável.

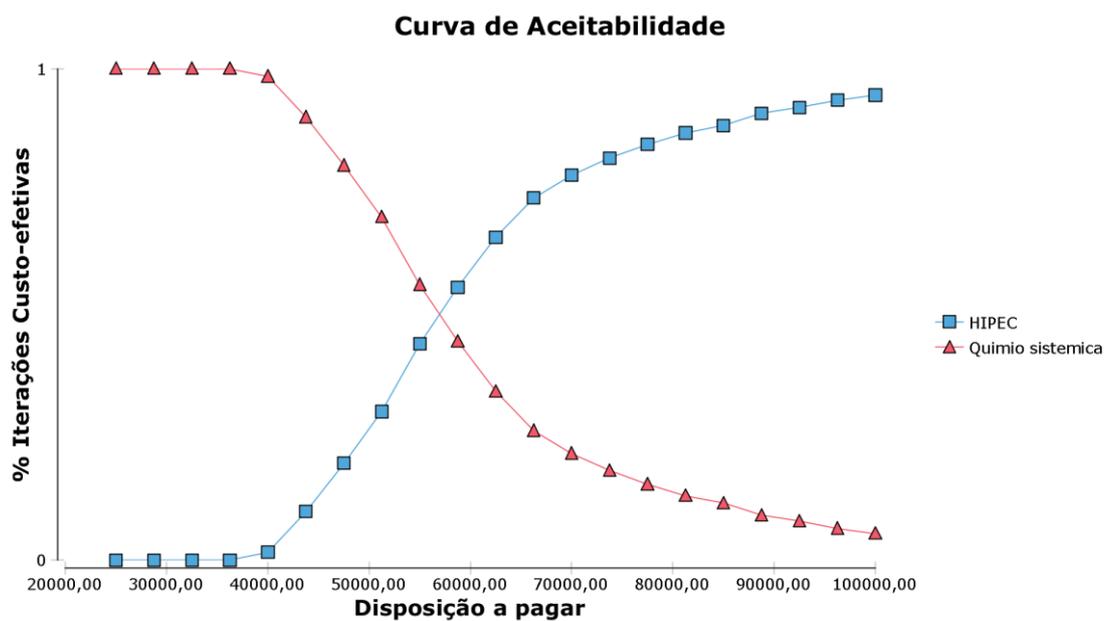


Figura 10 - Curva de aceitabilidade com diferentes disposições a pagar.



O Brasil não possui um limiar formal de disposição a pagar de custo efetividade. Um estudo realizado pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária (IECS)³² propôs limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda com base no gasto *per capita* em saúde e na expectativa de vida. Para o Brasil o valor de limiar aceitável em situação de contingenciamento orçamentário, situa-se entre 0,5 e 1 PIB *per capita*.

A análise de custo-efetividade incremental sob um limiar de R\$30.0000/ano de vida ganho (1 PIB per capita) mostrou que em 100% das simulações a cirurgia de citorredução com o HIPEC foram mais efetivos e com maior custo em relação a quimioterapia sistêmica. Em nenhuma dessas simulações o ICER ficou abaixo de R\$30.000/ano de vida ganho.

8.2.2. Impacto Orçamentário

A coorte de pacientes foi simulada por 5 anos e nesse período a cirurgia mais o HIPEC obteve um custo incremental médio de R\$ 1.692.864,36 para os 24 pacientes. O impacto incremental acumulado ao final do horizonte temporal totalizou R\$ 8.464.321,79. A tabela 5 demonstra esses resultados.

Tabela 5 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal atendidos em um centro de saúde.

R\$	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Quimioterapia sistêmica	449.507,15	617.573,63	585.566,75	570.699,35	467.327,89	2.690.674,77
HIPEC	2.181.730,58	2.251.066,80	2.265.396,06	2.229.926,12	2.226.877,00	11.154.996,55
Incremental	1.732.223,43	1.633.493,17	1.679.829,31	1.659.226,77	1.759.549,11	8.464.321,79

A estimativa da sociedade brasileira de cirurgia oncológica estimou uma média de 120 a 200 pacientes elegíveis para cirurgia de citorredução mais HIPEC por ano somados os diagnósticos de pseudomixoma peritoneal com mesotelioma peritoneal. Chegar no valor de impacto estimado final, é preciso multiplicar o valor das 24 cirurgias por 5 a 8,33. As estimativas para 120 e 200 pacientes estão demonstradas nas tabelas 6 e 7.



Tabela 6 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal estimando 120 pacientes por ano.

R\$	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Quimioterapia sistêmica	2.247.535,75	3.087.868,13	2.927.833,75	2.853.496,77	2.336.639,45	13.453.373,84
HIPEC	10.908.652,90	11.255.334,00	11.326.980,28	11.149.630,61	11.134.384,98	55.774.982,76
Incremental	8.661.117,15	8.167.465,87	8.399.146,53	8.296.133,84	8.797.745,53	42.321.608,93

Tabela 7 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal estimando 200 pacientes por ano.

R\$	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Quimioterapia sistêmica	3.744.394,55	5.144.388,30	4.877.771,02	4.753.925,62	3.892.841,32	22.413.320,81
HIPEC	18.173.815,73	18.751.386,44	18.870.749,14	18.575.284,59	18.549.885,37	92.921.121,28
Incremental	14.429.421,18	13.606.998,14	13.992.978,12	13.821.358,98	14.657.044,06	70.507.800,47

9. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O presente documento reporta a avaliação da cirurgia de citorredução (peritonectomia) com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) em pacientes com mesotelioma peritoneal maligno (MPM), incluindo estudos observacionais sobre eficácia em termos de sobrevida global e um estudo de avaliação econômica completo (custo-efetividade e impacto orçamentário).

O mesotelioma peritoneal maligno (MPM) é um câncer raro com origem na superfície peritoneal da cavidade abdominal, manifesta comportamento agressivo com sobrevida de poucos meses após o diagnóstico. Tem predisposição a permanecer limitado na cavidade abdominal, contudo, em fase tardia, pode disseminar para os pulmões, sendo essa uma evolução comumente fatal em decorrência de complicações secundárias (obstrução intestinal e caquexia).

Não foram encontrados ECR ou outros estudos com grupo controle que avaliassem especificamente a cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com MPM. Portanto, para a



elaboração desse relatório foram utilizados dados oriundos de estudos observacionais que descreveram resultados de sobrevida global em pacientes com MPM submetidos a intervenção supracitada.

Nos 11 estudos incluídos nesse relatório, a sobrevida global em 5 anos variou entre 27% e 80,8%. Os estudos com maior número de indivíduos analisados apresentaram sobrevida global em 5 anos variando entre 43% e 62%. Para os estudos publicados mais recentemente, os valores de sobrevida em 5 anos foram de 47,9% e 57%. Mesmo não tendo sido encontrados estudos com grupo direto de comparação, estudos observacionais que utilizaram métodos de tratamento mais antigos (cirurgia e/ou quimioterapia sistêmica), encontraram valores de sobrevida global inferiores, sugerindo a superioridade do método de citorredução +HIPEC.

A avaliação econômica encontrou uma razão de custo-efetividade incremental com valor próximo a 2 PIB per capita por ano de vida ganho. O custo da cirurgia de citorredução foi a variável mais sensível do modelo e a redução desse valor pode melhorar a relação de custo-efetividade para valores próximos a 1 PIB per capita por QALY. O demandante sugeriu os valores de R\$56.929,78 para serviços hospitalares e R\$ 9.896,33 para serviços profissionais. Esses valores se aproximam dos praticados para transplante hepático e podem estar superestimados. A redução em 2,5 vezes do valor da cirurgia de citorredução tornaria a relação de custo-efetividade igual a 1 PIB per capita e reduziria em proporção equivalente o impacto orçamentário.



10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC avaliaram as evidências apresentadas neste relatório e concluíram que apesar da evidência científica ser restrita, baseada em resultados de estudos observacionais descritivos, com amostras pequenas, os resultados apontam para uma maior eficácia do tratamento com cirurgia de citorredução + HIPEC para os pacientes com mesotelioma peritoneal.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua reunião ordinária, realizada no dia 04 de dezembro de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação no SUS da cirurgia de citorredução (peritonectomia) com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) para os pacientes com mesotelioma peritoneal.



REFERÊNCIAS

1. Price B, Ware A. SPECIAL ARTICLE Epidemiology , and End Results Program Data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol.* 2004;159(2):107–12.
2. Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: Age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer Causes Control.* 2009;20(6):935–44.
3. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012;1(4):491–6.
4. Bianchi C, Bianchi T. Mesothelioma_Global Incidence. 2007;379–87.
5. Begossi G, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Fon LJ, Sugarbaker PH. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(1):80–7.
6. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* 2006;7(1):69–76.
7. Deraco M, Bartlett D, Kusamura S, Baratti D. Consensus statement on peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):268–72.
8. LOPES A, Carnbeiro A. Cirurgia citorrredutora associada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QtIPH) no tratamento da carcinomatose peritoneal. *Onco&.* 2011;26–34.
9. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: Morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(8):863–9.
10. Alzahrani N, Ferguson JS, Valle SJ, Liauw W, Chua T, Morris DL. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: long-term results at St George Hospital, Australia. *ANZ J Surg.* 2016 Nov 1;86(11):937–41.
11. Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN, et al. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2006 Mar;13(3):405–12.
12. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6237–42.
13. Chua TC, Quinn LE, Zhao J, Morris DL. Iterative cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent peritoneal metastases. *J Surg Oncol [Internet].* 2013 Aug;108(2):81–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.23356>
14. Desantis M, Bernard JL, Casanova V, Cegarra-Escolano M, Benizri E, Rahili AM, et al. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbeck's Arch Surg.* 2015;400(1):37–48.
15. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: A multi-institutional study of 1290 patients. *Cancer.* 2010 Dec 15;116(24):5608–18.



16. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, Seo S, Franko J, Richard SD, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume Tertiary Cancer Center. *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar;15(3):754–63.
17. Haslinger M, Francescutti V, Attwood K, McCart JA, Fakhri M, Kane JM, et al. A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Cancer Med*. 2013 Jun;2(3):334–42.
18. Kyang LS, Alzahrani NA, Valle SJ, Rahman MK, Arrowaili A, Liauw W, et al. Long-term survival outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Single-institutional experience with 1225 cases. *J Surg Oncol*. 2019 Jul 16;120:794–802.
19. Moran B, Cecil T, Chandrakumaran K, Arnold S, Mohamed F, Venkatasubramanian A. The results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1200 patients with peritoneal malignancy. *Color Dis*. 2015 Sep 1;17(9):772–8.
20. Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L, Kepenekian V, Beaujard AC, Bakrin N, et al. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *J Surg Oncol*. 2016 Jun 1;113(7):796–803.
21. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1686–93.
22. Hamilton T, MacNeill A, Lim H, Hunink M. Cost-Effectiveness Analysis of Cytoreductive Surgery and HIPEC Compared With Systemic Chemotherapy in Isolated Peritoneal Carcinomatosis From Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;
23. BRASIL - Ministerio da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2015 Sep 23]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
24. Carvalho AC. Avaliação farmacoeconômica dos programas de quimioterapia antineoplásica para pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). Vol. 1, Universidade de Campinas. Universidade Estadual de Campinas; 2016.
25. BRASIL. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2018 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
26. Ribeiro SZ, Vidal SA, Oliveira AG de, Silva MIC da, Vicente CD, Feitosa Lopes LG. Custos e qualidade de vida de pacientes em cuidados paliativos. *Rev Enferm UFPE* line. 2018;12(6):1688.
27. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737–43.
28. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3284–92.
29. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, et al. Surgical Outcomes of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *JAMA Surg* [Internet]. 2014 Feb 1;149(2):170. Available from:



<http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2013.3640>

30. Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica. Incorporação do procedimento Cirurgia Citorredutora com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica no tratamento de Neoplasias Mucinosas de Apêndice. Rio de Janeiro; 2018.
31. Hospital Israelita Albert Einstein. Guia de protocolos e medicamentos para tratamento em oncologia [Internet]. São Paulo; 2013. Available from: http://www.ghbook.ir/index.php?name=فرهنگ_و_رسدانه_های_وین&option=com_dbook&task=readonline&book_id=13650&page=73&chkhask=ED9C9491B4&Itemid=218&lang=fa&tmpl=component
32. Pichon-Riviere A, Augustovisky F, Garcia-Marti S. Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy , and country-level estimates for 194 countries [Internet]. Buenos Aires; 2016. Available from: <http://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/IECS-TechDoc-16-Pichon-Riviere-et-al-CE-Thresholds-June2016-V2.pdf>



ANEXOS

Anexo 1 . Termos e estratégias de busca utilizadas, segundo a base de dados consultada.

BASE ELETRÔNICA	ESTRATÉGIA DE BUSCA
Pubmed	(((Hipec[Title/Abstract] OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [Title/Abstract] OR Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion[Title/Abstract])) AND ("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR Neoplasms, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Neoplasm [Title/Abstract] OR Neoplasm, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Tumors[Title/Abstract] OR Colorectal Tumor [Title/Abstract] OR Tumor, Colorectal [Title/Abstract] OR Tumors, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Carcinoma [Title/Abstract] OR Carcinoma, Colorectal [Title/Abstract] OR Carcinomas, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Carcinomas [Title/Abstract] OR Colorectal Cancer [Title/Abstract] OR Cancer, Colorectal [Title/Abstract] OR Cancers, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Cancers [Title/Abstract] OR mesothelioma peritonei [Title/Abstract] OR Peritoneal Carcinomatoses [Title/Abstract] OR Peritoneal Carcinomatosis [Title/Abstract] OR pseudomyxioma [Title/Abstract])) AND ((Cytoreductive surgery OR Cytoreduction)) Sort by: Author Filters: Humans; English; Cancer
Cochrane	<i>Hipec OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" OR Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Title Abstract Keyword AND "Colorectal Neoplasms" OR Neoplasms, Colorectal OR Colorectal Neoplasm OR Neoplasm, Colorectal OR Colorectal Tumors OR Colorectal Tumor OR Tumor, Colorectal OR Tumors, Colorectal OR Colorectal Carcinoma OR Carcinoma, Colorectal OR Carcinomas, Colorectal OR Colorectal Carcinomas OR Colorectal Cancer OR Cancer, Colorectal OR Cancers, Colorectal OR Colorectal Cancers OR mesothelioma peritonei OR Peritoneal Carcinomatoses OR Peritoneal Carcinomatosis OR pseudomyxioma in Title Abstract Keyword AND Cytoreductive surgery OR Cytoreduction in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</i>