Nota Técnica 189043

Data de conclusão: 03/01/2024 15:56:36

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Ariquemes/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 1ª Vara Cível de Ariquemes

Tecnologia 189043

CID: C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Diagnóstico: Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BELZUTIFANO

Via de administração: VO

Posologia: belzutifano, 40mg, tomar 3 comprimidos 1 vez ao dia, uso contínuo

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BELZUTIFANO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento cirúrgico, radioterapia e quimioterapia citotóxica para as complicações oncológicas decorrentes da condição. Além disso, o tratamento de suporte também pode ser considerado uma alternativa. Salienta-se que a disponibilidade dos tratamentos precisa ser verificada junto ao serviço de oncologia que assiste o paciente, haja vista que o tratamento de câncer no SUS não tem lista específica de medicamentos; o cuidado ao paciente é realizado nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), responsáveis pela assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente. Tais serviços são ressarcidos pelo gestor federal quando da realização destes procedimentos de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BELZUTIFANO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BELZUTIFANO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BELZUTIFANO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Pessoas acometidas pela VHL apresentam perda de função da proteína VHL (Von-Hippel Lindau); como consequência, há um acúmulo do fator indutor de hipóxia 2-alfa (HIF-2α) que, ao invés de se ligar à VHL passa a interagir com outro fator indutor de hipóxia, o HIF-1β. A interação entre estes dois fatores indutores de hipóxia leva ao aumento na expressão de genes alvo associados à proliferação celular e angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), promovendo o crescimento tumoral (12). O belzutifano, por sua vez, é um fármaco antitumoral que inibe o HIF-2α, interrompendo este processo, diminuindo a expressão destes genes alvo e promovendo, por consequência, a redução da taxa de progressão tumoral.
A eficácia e segurança do belzutifano foram avaliadas em ensaio clínico de fase II, denominado LITESPARK-004, financiado pelo laboratório farmacêutico fabricante, que incluiu 61 pacientes com 18 anos ou mais, VHL e pelo menos uma lesão mensurável e inoperável de CCR (13). Todos os indivíduos apresentavam ECOG entre 0 e 1 (82% apresentavam ECOG 0) e foram submetidos a tratamento com belzutifano.
O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO) para CCR, definida como a remissão completa ou parcial (redução de, pelo menos, 30% do tumor) do CCR. Aos 22 meses após início do tratamento não foi observada remissão completa, tampouco progressão tumoral, em nenhum dos 61 pacientes. Contudo, 49% dos pacientes acompanhados apresentaram redução de, pelo menos, 30% do tumor (resposta parcial), enquanto outros 49% apresentaram doença estável no período.
Entre os pacientes com resposta parcial, a taxa mediana de crescimento do tumor foi de -5,6 mm por ano durante o tratamento versus 4,1 mm por ano antes do tratamento. Entre aqueles com doença estável, esses valores foram de -1,6 mm versus 3,4 mm por ano. Todos os pacientes envolvidos neste estudo também apresentavam lesões pancreáticas. A TRO dessas lesões foi de 77%, incluindo 6 respostas completas (10%). Entre 22 pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos, a TRO foi de 91%, incluindo 3 respostas completas (13%). Finalmente, entre 50 pacientes com hemangioblastomas do SNC, a TRO foi de 30%, incluindo 3 respostas completas (10%).
Todos os pacientes tiveram pelo menos um evento adverso (EA). No geral, 15% dos pacientes tiveram EAs relacionados ao tratamento de grau 3, sendo o mais comum a anemia (8%).
O estudo supracitado (LITESPARK-004) tem sido apresentado pelo laboratório fabricante às agências regulatórias de diferentes países, como o Brasil, para solicitação de registro sanitário, por isso chamado de “estudo pivotal”. Paralelamente, o fabricante tem investido na condução de quatro outros estudos clínicos de fase III, a saber: (i) LITESPARK-005, cujo objetivo é avaliar a eficácia do belzutifano versus aquela do everolimo em pacientes com VHL e CCR

avançado e que tenha progredido após tratamento prévio com mais de três imunoterapias (pembrolizumabe) e/ou tratamento antiangiogênico (pazopanibe, sunitinibe, sorafenibe e bevacizumabe); (ii e iii) LITESPARK-011 and LITESPARK-012, cujo objetivo é avaliar a eficácia do belzutifano como segunda e primeira linha de tratamento no cenário da doença avançada, respectivamente; e (iv) LITESPARK-022 que pretende avaliar o uso do fármaco como terapia adjuvante no tratamento de pacientes acometidos pela condição (14).

Em outubro de 2023 o laboratório fabricante publicou os resultados interinos (preliminares) do primeiro deles, o LITESPARK-005, que incluiu 374 pacientes randomizados para receber belzutifano e 372 para receber everolimo (15). Até a data de publicação dos resultados, os pacientes haviam sido acompanhados por, pelo menos, 9,4 meses, sendo que a metade deles foi acompanhada por, aproximadamente, 1 ano e meio (18,4 meses). Não foi observada diferença entre os grupos belzutifano e everolimo quando considerada a taxa de sobrevida global, tampouco foi observada diferença objetiva em termos de mediana de sobrevida livre de progressão (SLP), já que esta foi a mesma em ambos os grupos (5,6 meses). Quando avaliada a TRO, esta foi alcançada em 21,9% (IC95% 17,8-26,5) dos pacientes do grupo belzutifano - 13 pacientes obtiveram resposta completa, versus 3,5% (1,9-5,9) nos pacientes do grupo everolimo - nenhum paciente com resposta completa, representando benefício com o uso do belzutifano (P < 0,001).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Belzutifano	40 MG COM REV12 CT FR PLAS PEAD OPC X 90		R$ 101.146,46	R$ 1.213.757,52

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em Rondônia (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O belzutifano é comercializado, no Brasil, pela farmacêutica Merck Sharp & Dohme, Daiichi-Sankyo sob o nome comercial Welireg®, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 40mg em caixa com 90 comprimidos. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em dezembro de 2023, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de uma caixa com 90 comprimidos era de R$101.146,46. Serão necessárias 12 caixas para um ano de tratamento, somando um custo de mais de um milhão de reais por ano de tratamento (R$1.213.757,52/ano).

Em termos de custo-efetividade, não foi encontrada avaliação que tenha considerado o cenário brasileiro. No âmbito internacional, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do governo inglês tem previsão de publicação de uma análise do tipo em janeiro de 2024 (17). Outrossim, o painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso do belzutifano desde que em monoterapia para o tratamento de pacientes com diagnóstico de VHL e CCR não metastático associado, com hemangioblastomas a nível de sistema nervoso central ou carcinoma neuroendócrino pancreático, que não necessitem de cirurgia imediata e cujo ECOG seja de 0 ou 1. A recomendação, contudo, é

condicionada a, pelo menos, 83% de desconto no valor do produto para que o mesmo seja considerado custo-efetivo e, então, elegível ao reembolso pelo governo local. A recomendação foi feita a partir da revisão do estudo econômico, apresentado pela fabricante, que aponta para uma razão incremental de custo-efetividade do belzutifano versus acompanhamento de rotina de $360.193,00 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY). O desconto de 83% no valor do produto representa o necessário para que a razão incremental reduza ao limiar de $50.000,00 por QALY(16).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: estabilização ou redução da taxa de crescimento tumoral do câncer de células renais em pacientes portadores da síndrome de VHL e capacidade funcional preservada (ECOG entre 0 e 1).

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BELZUTIFANO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora pleiteia acesso ao fármaco belzutifano para o tratamento de múltiplos tumores associados à síndrome genética de Von Hippel-Lindau, destacando-se o carcinoma renal e o neuroendócrino pancreático que a acometem. Trata-se de condição cujo prognóstico é reservado e cujo tratamento atual baseia-se no acompanhamento de rotina, justificado pelo estadiamento e comprometimento funcional avançado em que o paciente em tela se encontra.
Os estudos clínicos que avaliaram a eficácia e segurança do belzutifano ainda são escassos, restritos a um estudo de fase II e resultado interinos de um estudo de fase III, sendo insuficientes para justificar seu uso no caso concreto, haja vista não terem sido incluídos nos estudos pacientes com comprometimento funcional tão avançado; sendo, portanto, desconhecido o desempenho da tecnologia em situação análoga àquela do paciente em tela.
Ademais, embora não estejam disponíveis análises de custo-efetividade para o cenário nacional, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação. Decisão em contrário significaria atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade, e pelo alto impacto orçamentário poderia acarretar prejuízos indiretos à população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. The Lancet. 2003;361:2059–2067. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
2. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas

of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg. 2003;98:82–94. doi: 10.3171/jns.2003.98.1.0082. Cited: in: : PMID: 12546356.
3. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penfornis A, Sauvanet A, Correas J, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D, et al. Pancreatic involvement in von Hippel–Lindau disease. Gastroenterology. 2000;119:1087–1095. doi: 10.1053/gast.2000.18143.
4. Kim E, Zschiedrich S. Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease-From Tumor Genetics to Novel Therapeutic Strategies. Front Pediatr. 2018;6:16. doi: 10.3389/fped.2018.00016. Cited: in: : PMID: 29479523.
5. Atkins, MB, Bakouny Z, Choueiri, TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. [cited 2023 Feb 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma.
6. Choueriri, TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. [cited 2023 Feb 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma.
7. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
8. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. 2002;
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático [Internet]. 2018. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_sunitinibeepazopanibe_carcinomarenal.pdf.
10. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Células Renais [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf.
11. George, D, jonasch, E. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. [cited 2023 Feb 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma.
12. Choueiri TK, Bauer TM, Papadopoulos KP, Plimack ER, Merchan JR, McDermott DF, Michaelson MD, Appleman LJ, Thamake S, Perini RF, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor-2α in renal cell carcinoma with belzutifan: a phase 1 trial and biomarker analysis. Nat Med. 2021;27:802–805. doi: 10.1038/s41591-021-01324-7. Cited: in: : PMID: 33888901.
13. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, Oudard S, Else T, Maranchie JK, Welsh SJ, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel–Lindau Disease. N Engl J Med. 2021;385:2036–2046. doi: 10.1056/NEJMoa2103425. Cited: in: : PMID: 34818478.
14. Merck Announces WELIREG® (belzutifan) Phase 3 LITESPARK-005 Trial Met Primary Endpoint of Progression-Free Survival in Certain Previously Treated Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma [Internet]. Merck.com. [cited 2023 Dec 4]. Available from: https://www.merck.com/news/merck-announces-welireg-belzutifan-phase-3-litespark-005-trial-met-primary-endpoint-of-progression-free-survival-in-certain-previously-treated-patients-with-advanced-renal-cell-carcinoma/.
15. Albiges L, Rini BI, Peltola K, Oria GADV, Burotto M, Rodriguez CS, Ghatalia P, Iacovelli R, Lam ET, Verzoni E, et al. LBA88 Belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. Annals of Oncology. 2023;34:S1329–S1330. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.090.
16. belzutifan | CADTH [Internet]. [cited 2023 Dec 4]. Available from: https://www.cadth.ca/belzutifan.

17. Project information | Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease [ID3932] | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2023 Dec 4]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10817.

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, portadora da síndrome genética de Von Hippel-Lindau, apresenta laudo médico afirmando o diagnóstico de carcinoma renal bilateral e carcinoma neuroendócrino pancreático em meados de 2011, bem como de carcinoma mediastinal do tipo lipossarcoma (tumor maligno que se desenvolve no tecido adiposo) em 2020, todos inoperáveis devido ao risco de intervenções cirúrgicas. Em 2023 foi identificado aumento dos tumores renais e diagnosticado hemangioma (tumor benigno resultante da proliferação anormal de vasos sanguíneos) no olho direito. Conforme consta em laudo, a parte autora apresenta baixa acuidade visual a despeito de tratamento específico. Ademais, é relatada história prévia de hemangioblastoma (hemangioma que acomete o sistema nervoso central) na medula espinhal, diagnosticado em 2011. À época, foi submetido a tratamento cirúrgico, ao qual evoluiu com paraplegia. Neste contexto, pleiteia acesso ao fármaco belzutifano para o controle da progressão dos tumores renais.
A síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome genética hereditária que está associada a uma mutação no gene que codifica a proteína VHL. Tal condição manifesta-se a partir do desenvolvimento de tumores (benignos e malignos) e cistos em diferentes órgãos e sistemas do corpo. Estima-se que a VHL acometa 1 a cada 27 a 39 mil nascidos vivos. Os indivíduos afetados podem desenvolver lesões no SNC, incluindo hemangioblastomas cerebelares e na medula espinhal, bem como hemangioblastomas da retina e tumores neuroendócrinos (1). Os hemangioblastomas são as lesões mais comuns associadas à VHL, afetando de 60 a 84% dos pacientes (2). Também destacam-se os carcinomas de células renais (CCR), acometendo cerca de 70% dos pacientes com a doença, e as lesões pancreáticas, que são igualmente comuns, com a ressalva de que 10% destas são de característica neuroendócrina (3,4).
A sobrevida dos pacientes com VHL está intimamente relacionada à expressão e manejo dos tumores associados. As principais causas de morte são as complicações dos CCR e hemangioblastomas. Sendo assim, estratégias de vigilância que objetivam detecção precoce de tumores, quando ainda pequenos, assintomáticos e não metastáticos, são fundamentais para o bom prognóstico (1).
O CCR é o tipo mais comum de neoplasia de rim (5,6). A sobrevida em 5 anos para doença metastática é de 12% e a sobrevida global pode chegar a 29 meses com tratamentos mais recentes.
O tratamento da doença localizada é a cirurgia e, caso a ressecção seja completa, tem intenção curativa. A cirurgia pode consistir de nefrectomia parcial para lesões pequenas ou ressecção completa do rim no caso de lesões maiores. Uma avaliação de risco da doença deve ser realizada com os dados da ressecção cirúrgica, presença de comprometimento de linfonodos regionais e doença à distância (7).
A doença à distância deve ser tratada com terapias sistêmicas que consistem de citocinas (interferona alfa e interleucina-2), quimioterapia citotóxica (5-fluorouracil, capecitabina, doxorrubicina, gemcitabina e vinblastina), antiangiogênicos (pazopanibe, sunitinibe, sorafenibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo) (7–10).

Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos sistêmicos disponíveis, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e de quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.
O tratamento de pacientes com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe ou o sunitibe (9–11).