Nota Técnica 349512

Data de conclusão: 19/05/2025 11:43:01

Paciente

Idade: 19 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rio Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Rio Grande

Tecnologia 349512

CID: Q85.8 - Outras facomatoses não classificadas em outra parte

Diagnóstico: outras facomatoses não classificadas em outra parte

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 - 3cx. Tomar 3 comprimidos pela manhã em jejum, via oral, uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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? Não

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.

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-2?) que, ao invés de se ligar à VHL passa a interagir com outro fator indutor de hipóxia, o HIF-1?. 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 (7). O belzutifano, por sua vez, é um fármaco antitumoral que inibe o HIF-2?, 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 (8). Todos os indivíduos apresentavam ECOG entre 0 e 1 (82% apresentavam ECOG 0) e foram submetidos a tratamento com belzutifano. Do total de pacientes incluídos, 47 (77%) já haviam sido submetidos a ressecção cirúrgica de hemangioblastomas e 50 (82%) apresentavam tumor no momento do estudo.
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%).
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 everolimo em pacientes com VHL e CCR avançado e que tenham 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 (9).

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 (10). 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 REV CT FR PLAS13 PEAD OPC X 90		R$ 82.365,97	R$ 1.070.757,61

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). 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 julho de 2024, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de uma caixa com 90 comprimidos era de R$ 82.365,97. Serão necessárias 13 caixas para um ano de tratamento, somando um custo de mais de um milhão de reais por ano de tratamento (R$1.070.757,61/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 (11). 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, condiciona 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 incremental 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

$50.000,00 por QALY(12).
Apesar da escassez de estudos de custo-efetividade, é razoável estimar que a tecnologia pleiteada apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema.
Uma forma de olhar para o custo do tratamento pleiteado é a partir da perspectiva “net health benefit” que considera o limiar de custo-efetividade estabelecido por um país para introduzir a premissa de custo-oportunidade à equação (21). Neste sentido, temos que o limiar de custo-efetividade no Brasil foi estimado em R$ 35.000 por ano de vida ganho em 2022 e que, em se tratando de doenças raras, aplica-se limiar alternativo de até 3 vezes o limiar de referência; logo teríamos um total aproximado de 100.000 reais por ano de vida ganho. Considerando que a expectativa de vida dos pacientes com VHL é de 49 anos e que a parte autora têm 16 anos, o custo total do tratamento poderia ser grosseiramente estimado em 35 milhões de reais. Este valor considera o custo para o tratamento de 1 paciente com tumores secundários à VHL. Quando dividimos o custo do tratamento pelo limiar de custo-efetividade temos que este paciente seria tratado às custas de 350 outras vidas caso este mesmo valor fosse investido em qualquer outro tratamento considerado custo-efetivo. Também podemos ler que seria necessário que o paciente submetido ao tratamento vivesse por 350 anos para que o mesmo fosse considerado custo-efetivo. Embora o limiar não esteja ajustado para o ano de 2024, e que a expectativa de vida não representa, necessariamente, o tempo real de sobrevida da parte, esta extrapolação é oportuna na medida em que traz a percepção de ganho para a sociedade, ao invés da percepção de perda para um paciente, que costuma predominar nos processos de decisão baseados na razão de custo-efetividade incremental.

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: Os estudos clínicos que avaliaram a eficácia e segurança do belzutifano ainda são escassos, restritos a um estudo de fase II e resultados interinos de um estudo de fase III, em que se investigou o benefício no uso da tecnologia no contexto de carcinomas de células renais secundários a síndrome de VHL. Adicionalmente foram explorados efeitos em hemangioblastomas e tumores neuroendócrinos do pâncreas. Tais tumores determinam a indicação clínica prevista no registro da tecnologia. A parte autora, conforme informações clínicas disponibilizadas, não manifesta nenhum destes tumores. O uso pretendido no caso em tela, portanto, pode ser considerado experimental, uma vez que a prescrição ocorre em contexto clínico distinto daquele em que a tecnologia foi estudada. Qualquer eventual benefício observado nos estudos não pode dessa forma ser extrapolado para o caso presente.
Destacamos ainda que a parte autora tem 16 anos de idade, enquanto o registro do medicamento prevê uso a partir dos 18, conforme critério de inclusão utilizado nos estudos da tecnologia.

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. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, Ferguson-Smith MA. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. Q J Med. 1990;77:1151–1163. doi: 10.1093/qjmed/77.2.1151. Cited: in: : PMID: 2274658.
6. Oldfield EH. Editorial: Management of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: stereotactic radiosurgery compared to surgical excision. J Neurosurg. 2015;122:1466–1468. doi: 10.3171/2015.2.JNS15252. Cited: in: : PMID: 25816089.
7. 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-2? 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.
8. 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.
9. 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/.
10. 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.
11. Project information | Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease [ID3932] | Guidance | NICE [Internet]. NICE; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10817.
12. belzutifan | CADTH [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/belzutifan.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em relatório médico (Evento 1, ATESTMED8), emitido em 04/03/2024, a parte autora é portadora da síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), comprovada em exame genético (Evento 1, LAUDO11). Já teve o diagnóstico de feocromocitoma de adrenal direita, necessitando de adrenalectomia total direita. Desde 2021 vem acompanhando tumor na adrenal esquerda, com necessidade em 2023 de adrenalectomia parcial. A avaliação retinal não evidenciou outro tumor típico de VHL. O próximo passo seria a ressecção total da adrenal esquerda. Neste contexto, pleiteia belzutifano por 20 meses.
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. Destacam-se os carcinomas (tumores malignos) 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). A expectativa de vida de pacientes acometidos por VHL é de 49 anos (5).