# Nota Técnica 349600

Data de conclusão: 19/05/2025 13:04:24

## Paciente

**Idade:** 70 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Pelotas/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 Pelotas

## Tecnologia 349600

**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 120mg (3cp) 1 vez ao dia até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

**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:** sim, há quimioterapia paliativa e outros tratamentos não medicamentosos. Esclarece-se que para o tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, 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:** O belzutifano é um fármaco antitumoral que inibe o HIF-2? de segunda geração de primeira classe que interrompe seletivamente a heterodimerização do complexo de transcrição do fator induzível por hipóxia, impedindo a transcrição do gene alvo por consequência, a redução da taxa de progressão tumoral (7).
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, que tenham diagnóstico de Von Hippel Lindau e pelo menos uma lesão mensurável e inoperável de CCR (8).
O estudo supracitado tem sido apresentado pelo laboratório fabricante às agências regulatórias de diferentes países, como a Anvisa, para solicitação de registro sanitário, por isso chamado de “estudo pivotal”. Dadas as características dos pacientes incluídos no estudo LITESPARK-004, o belzutifano encontra-se registrado para uso no tratamento de CCR associado à síndrome de Von Hippel Lindau (VHL); motivo pelo qual o uso no tratamento de CCR não associado à síndrome, como é o caso em tela, caracteriza-se como off-label.
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 taxa de resposta objetiva (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).
Até o momento, o belzutifano não foi aprovado em nenhuma jurisdição para tratamento além da doença de VHL, para a qual as evidências são mais robustas. Evidências crescentes sugerem a eficácia do belzutifano no carcinoma de células renais esporádico; no entanto, seu lugar no algoritmo de tratamento ainda não foi claramente estabelecido devido à escassez de evidências de ensaios de fase III. (Curry, L., & Soleimani, M. (2024). Belzutifan: uma nova terapêutica para o tratamento da doença de von Hippel-Lindau e além. Oncologia do Futuro, 1–16. https://doi.org/10.2217/fon-2023-0679).

| 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 no final do ano de 2024 (11).
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.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** estabilização ou redução da taxa de crescimento tumoral do câncer de células renais 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.
Por fim, cumpre informar que não há estudos para pacientes com carcinoma de células renais de células claras, condição clínica da parte autora. O uso pretendido ocorre em contexto clínico distinto daquele em que a tecnologia foi estudada, sendo assim, não podemos afirmar que os resultados apresentados pelos estudos podem ser extrapolados ao caso em tela.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** 1. Atkins, MB, Bakouny Z, Choueiri, TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma
2. Choueriri, TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. [citado 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma
3. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
4. 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. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_sunitinibeepazopanibe_carcinomarenal.pdf
5. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Células Renais [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221109_ddt_carcinoma_celulas_renais.pdf
6. George, D, jonasch, E. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma.
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. Available from: https://www.merck.com/news/merc

k-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 previously treated advanced renal cell carcinoma [ID6154] | Guidance | NICE [Internet]. NICE; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11086.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS.

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Conforme consta em declaração médica (Evento 1, LAUDO4), emitida em 10/06/2024, a parte autora foi diagnosticada com carcinoma renal tipo células claras em 2017, quando foi submetida à nefrectomia parcial direita (retirada cirúrgica de parte do rim direito). No ano seguinte foi diagnosticado com metástase hepática, quando realizou hepatectomia (retirada cirúrgica de parte do fígado) e manteve-se em observação. Em 2019, após progressão renal, foi realizada nefrectomia total esquerda. Devido a nova progressão de metástase hepática, confirmada por biópsia em 2021, foi iniciado tratamento com pazopanibe, substituído por nivolumabe em janeiro de 2023 devido a identificação de nova progressão hepática. A despeito do uso do nivolumabe, após seis meses de tratamento apresentou progressão hepática evidenciada por exame de imagem realizado em julho do mesmo ano. Neste contexto, pleiteia belzutifano até a progressão da doença ou toxicidade.
O Carcinoma de Células Renais (CCR) é o tipo mais comum de neoplasia de rim (1,2). Afeta usualmente pessoas entre os 60 e 70 anos, com incidência maior em homens. Representa cerca de 3,8% das neoplasias diagnosticadas em adultos e, no Brasil, tem uma incidência de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes. Os principais fatores de risco modificáveis são tabagismo, hipertensão e obesidade. O carcinoma de células renais é detectado usualmente de maneira incidental e seus principais sintomas são dor lombar, hematúria e massa abdominal. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células claras, que representa cerca de 80% dos casos. 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 do CCR localizado 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 (3). O tratamento de pacientes com câncer de rim de células claras com metástase pode envolver uma combinação de medicamentos, estando entre eles, recomendado pela CONITEC como primeira linha, o pazopanibe ou o sunitinibe (4–6).