

Nota Técnica 580182

Data de conclusão: 30/09/2026 15:04:08

Paciente

Nome: [REDACTED]

Data de Nascimento: 22/12/1993

Idade: 32 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Taboão da Serra/SP

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Número do Processo: 5002150-03.2026.4.03.6703

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6º Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 580182

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

Diagnóstico: síndrome de von Hippel-Lindau

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 03 cp pela manhã em jejum, via oral, 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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BELZUTIFANO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Acompanhamento clínico e radiológico, tratamento cirúrgico das lesões quando indicado, procedimentos ablativos, radioterapia em situações selecionadas e tratamento sistêmico ou paliativo, conforme a manifestação clínica e o tipo de neoplasia associada.

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 medicamento antineoplásico de uma nova classe terapêutica que atua bloqueando uma proteína chamada HIF-2α. Na síndrome de von Hippel-Lindau, alterações no gene VHL levam ao acúmulo dessa proteína, que estimula a formação de novos vasos sanguíneos, a multiplicação das células e o crescimento dos tumores. Ao bloquear a ação da HIF-2α, o belzutifano reduz a ativação desses mecanismos, contribuindo para retardar a progressão tumoral (7).

A eficácia e a segurança do belzutifano foram avaliadas no estudo LITESPARK-004, um ensaio clínico de fase 2, aberto, de braço único, financiado pelo fabricante do medicamento. O estudo incluiu 61 pacientes com 18 anos ou mais, portadores de síndrome de von Hippel-Lindau confirmada por mutação germinativa no gene VHL, que apresentavam pelo menos uma lesão mensurável de CCR, ausência de tumores renais maiores que 3 cm com necessidade de intervenção cirúrgica imediata e ausência de doença metastática (7). A resposta dos hemangioblastomas do SNC, bem como de outras manifestações da doença, foi avaliada como desfecho secundário.

Após mediana de acompanhamento de 21,8 meses, a taxa de resposta objetiva para CCR foi de 49% (IC95% 36%-62%), composta exclusivamente por respostas parciais; nenhum paciente apresentou resposta completa nesse período. Outros 49% dos pacientes apresentaram doença estável e 3% evoluíram com progressão da doença. Observou-se redução na soma dos diâmetros de todas as lesões-alvo em 56 pacientes (92%). Aos 24 meses, a porcentagem de pacientes com sobrevida livre de progressão (SLP) era de 96% (IC95% 87%-99%). Em relação aos hemangioblastomas do SNC, 15 dos 50 pacientes avaliáveis (30%) apresentaram resposta objetiva, dos quais apenas três (6%) atingiram resposta completa das lesões. Também foram observadas respostas em outras manifestações da síndrome, incluindo lesões pancreáticas e hemangioblastomas retinianos. O perfil de segurança foi considerado favorável, com anemia, fadiga e aumento da creatinina sérica entre os eventos adversos mais frequentes (7).

O estudo supracitado constitui o estudo pivotal que fundamentou o registro sanitário do belzutifano junto às agências reguladoras, incluindo a Anvisa. Em razão das características da população avaliada no estudo LITESPARK-004, o medicamento foi aprovado para o tratamento de pacientes adultos com doença de von Hippel-Lindau (VHL) que necessitem de tratamento para carcinoma de células renais (CCR), hemangioblastomas do SNC ou tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNE-P), desde que não apresentem necessidade de intervenção cirúrgica imediata.

Posteriormente, foi publicado um estudo com 16 meses adicionais de acompanhamento e com resultados atualizados do estudo LITESPARK-004 para o subgrupo de pacientes com

hemangioblastomas do SNC (8). Trata-se da mesma coorte do estudo pivotal, incluindo 61 pacientes, dos quais 50 (82%) apresentavam pelo menos um hemangioblastoma do SNC avaliável no início do estudo, totalizando 184 lesões. A mediana de seguimento desses pacientes foi de 38,0 meses (intervalo interquartil: 36,7–40,1). A resposta tumoral foi avaliada por duas abordagens. Na primeira, foram consideradas todas as lesões basais, mensuráveis e não mensuráveis, incluindo o componente cístico quando presente, sendo observada resposta objetiva em 22 dos 50 pacientes (44%; IC95% 30%–59%). Na segunda abordagem, restrita às lesões sólidas mensuráveis com diâmetro igual ou superior a 1 cm, 19 dos 25 pacientes (76%; IC95% 55%–91%) apresentaram resposta objetiva. Em relação à segurança, 23 dos 50 pacientes (46%) apresentaram eventos adversos de grau 3 a 5 por qualquer causa. Eventos adversos de grau 3 foram relatados por 19 pacientes (38%), sendo a anemia o mais frequente, observada em seis pacientes (12%). Dois pacientes (4%) apresentaram eventos adversos de grau 4 (oclusão da veia retiniana e embolia), e ocorreram dois óbitos decorrentes de eventos considerados não relacionados ao tratamento (suicídio e intoxicação por múltiplos agentes).

Em nova atualização do estudo LITESPARK-004, com mediana de acompanhamento de quase 50 meses, foram apresentados resultados de eficácia e segurança a longo prazo para a mesma coorte de pacientes (9). Dos 61 participantes incluídos, 41 (67%; IC95%: 54%–79%) apresentaram resposta objetiva do carcinoma de células renais, sendo sete (11%) respostas completas e 34 (56%) respostas parciais. Em relação à segurança, foram registrados 13 eventos adversos de grau 3 relacionados ao tratamento em 11 participantes (18%), sendo anemia (11%) e fadiga (5%) os mais frequentes. Também foram observados casos isolados de infecção do trato urinário, hipóxia e bolha (2% cada). Não ocorreram eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 4 ou 5. Quatro participantes (7%) apresentaram eventos adversos graves relacionados ao tratamento: um participante cada com anemia, infecção do trato urinário, hemorragia intracraniana e hipóxia.

O estudo de Linehan et al. (2026) é uma análise comparativa com braço de controle externo (external control arm), construído a partir de um estudo de história natural. O braço de tratamento é o LITESPARK-004, citado acima e o comparador foi construído com dados de 244 pacientes com CCR-VHL acompanhados retrospectivamente em vigilância ativa no National Cancer Institute, sem terapia sistêmica, entre 2004 e 2020. Aplicaram-se aos controles os principais critérios de elegibilidade do LS-004 e realizou-se ajuste por escore de propensão, com ponderação por probabilidade inversa de tratamento como método primário e pareamento 1:1 como análise de sensibilidade. Após a ponderação, todas as covariáveis apresentaram diferença média padronizada inferior ou igual a 0,06. A taxa de resposta objetiva ajustada foi de 63,9% (IC 95% 51,9–76,0) com belzutifano versus 1,5% (IC 95% 0,0–3,3) no controle externo. Entre os 167 controles avaliáveis para resposta, 85% apresentaram progressão radiológica por RECIST 1.1 durante o seguimento. Quanto ao tempo até a cirurgia, 7 dos 61 pacientes (11,5%) do LS-004 foram operados, contra 139 dos 244 (57%) do controle externo; a mediana foi de 51,3 meses (IC 95% 43,8–não atingido) no controle e não foi atingida no LS-004. A análise de sensibilidade por pareamento foi concordante: TRO de 65,4% (IC 95% 50,9–70,8) versus 3,8% (IC 95% 0,5–13,2), com mediana de tempo até a cirurgia de 38,2 meses (IC 95% 26,5–59,6) no controle e não atingida no braço tratado. Os próprios autores registram as limitações. O desenho não é randomizado e persiste a possibilidade de confundimento residual por fatores prognósticos não medidos, agravada pela restrita base de evidências disponível em doenças raras para a seleção dessas variáveis. Não foi possível comparar sobrevida global nem SLP (10).

Custo:

Item: BELZUTIFAN

Descrição: 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90

Quantidade: 13

Valor unitário: R\$ 81.285,11

Valor anual: R\$ 1.056.706,43

*Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em São Paulo (ICMS 18%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. 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, sob o nome comercial Welireg®, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 40 mg em caixa com 90 comprimidos. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em setembro de 2026, e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima, estimando o custo para um ano de tratamento.

Em relação à avaliação econômica, não foram identificados estudos de custo-efetividade do belzutifano conduzidos no contexto do sistema de saúde brasileiro.

No âmbito internacional, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, recomendou o uso de belzutifano para pacientes com doença de von Hippel-Lindau que necessitem de tratamento para CCR, hemangioblastomas de SNC e TNE-P, quando a cirurgia não for apropriada ou estiver contraindicada (11). Embora o comitê tenha reconhecido o potencial benefício clínico da tecnologia e as dificuldades inerentes à geração de evidências nessa condição clínica, destacou incertezas substanciais, inclusive estruturais, na análise de custo-efetividade. As razões de custo-efetividade incremental determinísticas (ICERs), baseadas nas premissas avaliadas, permaneceram acima dos limites usualmente considerados custo-efetivos pelo sistema de saúde inglês (NHS), razão pela qual o belzutifano não foi recomendado para uso rotineiro. Contudo, diante do potencial plausível de custo-efetividade em algumas situações e da possibilidade de reduzir incertezas com dados adicionais, o NICE recomendou seu uso com acesso gerenciado pelo Cancer Drugs Fund.

De forma semelhante, a Canada's Drug Agency (CDA), recomendou o uso nas mesmas condições que o NICE, porém apenas após redução substancial de seu preço. No modelo apresentado pelo CDA, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganho foi de \$ 360.193,00, valor superior ao limiar considerado custo-efetivo. Segundo a CDA, seria necessária uma redução de 83% no preço do medicamento para que sua incorporação pudesse ser considerada custo-efetiva (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Possível redução volumétrica das lesões, estabilização da doença e adiamento de intervenções cirúrgicas, com base em estudo

pivotal de fase 2, aberto, de braço único, sem comparador randomizado. A sobrevida global não foi avaliada.

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

Conclusão

Tecnologia: BELZUTIFANO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência sobre o belzutifano na síndrome de von Hippel-Lindau provém principalmente do LITESPARK-004, ensaio de fase 2, aberto e sem grupo comparador. O estudo demonstrou respostas tumorais em lesões renais, hemangioblastomas do sistema nervoso central e lesões pancreáticas. Esses resultados indicam atividade antitumoral, mas não permitem estabelecer com segurança o efeito do tratamento sobre a preservação da visão, a necessidade de cirurgia ou a sobrevida. Uma análise posterior comparou os participantes do ensaio com um grupo externo de pacientes acompanhados em um estudo de história natural. Essa comparação se restringiu ao carcinoma renal associado à síndrome e encontrou maior taxa de resposta e maior tempo até cirurgia com belzutifano. Apesar dos ajustes realizados, a ausência de randomização mantém a possibilidade de diferenças prognósticas não mensuradas entre os grupos. Seus resultados, portanto, não podem ser diretamente estendidos às lesões cerebelares e pancreática descritas no caso.

No caso da parte autora, o relatório descreve nódulos renais suspeitos de malignidade, sem confirmação de carcinoma renal, além de progressão das lesões cerebelares e pancreática e perda visual importante. Embora a gravidade do quadro esteja documentada, permanece incerto em que medida o belzutifano evitaria as intervenções mencionadas ou preservaria a função visual dessa paciente. Diante dessas limitações, conclui-se de forma desfavorável ao fornecimento pleiteado.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. van Leeuwen RS, Ahmad S, van Nesselrooij B, et al. Von Hippel-Lindau Syndrome. 2000 May 17. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026.
2. Harbi E, Aschner M. Von Hippel-Lindau syndrome: clinical features, genetic foundations, and management strategies. Mol Biol Rep. 2025 Mar 5;52(1):281. doi: 10.1007/s11033-025-10403-8. PMID: 40042715.
3. Dornbos D 3rd, Kim HJ, Butman JA, Lonser RR. Review of the Neurological Implications of von Hippel-Lindau Disease. JAMA Neurol. 2018 May 1;75(5):620-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4469. PMID: 29379961.
4. NATIONAL CANCER INSTITUTE (Estados Unidos). Von Hippel-Lindau disease (PDQ®): health professional version. Bethesda: National Cancer Institute, 23 out. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/genetics/vhl-syndrome-hp-pdq>.
5. Hodgson TS, Nielsen SM, Lesniak MS, Lukas RV. Neurological Management of Von Hippel-

Lindau Disease. Neurologist. 2016 Sep;21(5):73-8. doi: 10.1097/NRL.0000000000000085. PMID: 27564075.

6. Huang Y, Hu W, Huang X. Retinal hemangioblastoma in a patient with Von Hippel-Lindau disease: A case report and literature review. Front Oncol. 2022 Nov 2;12:963469. doi: 10.3389/fonc.2022.963469. PMID: 36408156; PMCID: PMC9667117.

7. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al.; MK-6482-004 Investigators. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med. 2021 Nov 25;385(22):2036-46. doi: 10.1056/NEJMoa2103425. PMID: 34818478; PMCID: PMC9275515.

8. Iliopoulos O, Iversen AB, Narayan V, Maughan BL, Beckermann KE, Oudard S, et al. Belzutifan for patients with von Hippel-Lindau disease-associated CNS haemangioblastomas (LITESPARK-004): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2024 Oct;25(10):1325-36. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00389-9. Epub 2024 Sep 13. Erratum in: Lancet Oncol. 2024 Nov;25(11):e542. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00587-4. PMID: 39284337; PMCID: PMC11951471.

9. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, Narayan V, Maughan BL, Oudard S, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2025 May;26(5):571-82. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00099-3. Epub 2025 Apr 12. Erratum in: Lancet Oncol. 2025 Jul;26(7):e349. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00354-7. PMID: 40228516; PMCID: PMC12050119.

10. LINEHAN, W. M. et al. Belzutifan efficacy in von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma versus natural history control arm. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, v. 118, n. 6, p. 1081-1088, 2026. DOI: 10.1093/jnci/djag064.

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease. Technology appraisal guidance [TA1011]. Published date: 16 October 2024 [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1011>

12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Reimbursement Recommendation Belzutifan (Welireg). Indication: For the treatment of adult patients with von Hippel-Lindau disease who require therapy for associated nonmetastatic renal cell carcinoma, central nervous system hemangioblastomas, or nonmetastatic pancreatic neuroendocrine tumours, not requiring immediate surgery. September 2023, Volume 3, Issue 9 [Internet]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/belzutifan>

NatJus Responsável: Nacional

Instituição Responsável: NAT-Jus Doenças Raras - HCPA/TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatório médico (Num. 602744823 – Pág. 1), datado de 31/05/2026, a parte autora apresenta síndrome de von Hippel-Lindau, confirmada por teste genético (Num. 602744432 - Pág.1). Perdeu a visão do olho direito em 2009, após descolamento de retina associado a angiomas. No olho esquerdo, os angiomas de retina progrediram apesar de laserterapia, injeções intravítreas de bevacizumabe e crioterapia; segundo o relatório, houve perda de aproximadamente 80% da visão desse olho. O documento também descreve quatro hemangioblastomas cerebelares em crescimento, tumor neuroendócrino no corpo e na cauda do pâncreas, com cerca de 3,5 cm, e nódulos renais bilaterais suspeitos de malignidade. O médico assistente considera as intervenções cirúrgicas

de alto risco. Nesse contexto, pleiteia o fornecimento de belzutifano por via jurisdicional.

A síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é uma doença hereditária autossômica dominante causada por mutações germinativas no gene VHL, caracterizada pela predisposição ao desenvolvimento de múltiplos tumores benignos e malignos em diferentes órgãos (1-3). Trata-se de doença rara, com incidência estimada entre 1 caso a cada 27.000 e 1 caso a cada 43.000 nascidos vivos e prevalência entre 1 em 31.000 e 1 em 91.000 indivíduos (4). Os hemangioblastomas do sistema nervoso central (SNC) constituem a principal manifestação intracraniana da síndrome, acometendo aproximadamente 60% a 80% dos indivíduos com VHL ao longo da vida. Desses tumores, cerca de 80% localizam-se no cérebro, predominantemente no cerebelo, enquanto 20% ocorrem na medula espinhal. Além dessas lesões, a síndrome está associada ao desenvolvimento de outras neoplasias, incluindo carcinoma de células renais (CCR), feocromocitomas, tumores neuroendócrinos pancreáticos, tumores do saco endolinfático e hemangioblastomas retinianos (1-3).

O tratamento da VHL é multidisciplinar e individualizado, baseando-se na vigilância clínica e radiológica periódica para detecção precoce de tumores, além de intervenções terapêuticas específicas conforme o tipo, a localização e o comportamento das lesões. A abordagem tradicional envolve monitoramento rigoroso e ressecção cirúrgica de tumores sintomáticos, em progressão ou com potencial de malignização. Nos casos de CCR, recomenda-se, sempre que possível, nefrectomia parcial para tumores com diâmetro superior a 3 cm, com o objetivo de preservar o parênquima renal e reduzir o risco de insuficiência renal e de doença metastática. Já os hemangioblastomas do SNC e da retina podem ser tratados por cirurgia, radioterapia ou técnicas ablativas, dependendo do tamanho, localização e presença de sintomas (5,6).