

NOTA TÉCNICA 9118

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 11ª CACIV

COMARCA: 2ª Instância

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0009118

IDADE: 43 anos

SEXO: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID10: Q85.8

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento do medicamento Belzutifano para o tratamento de Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL).

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento pelo plano de saúde do medicamento Belzutifano para o tratamento de Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL).

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1. Conforme definição do CFM o caso é de urgência ou emergência?

R: Não.

2. O medicamento/tratamento relacionado está incorporado ao SUS?

R: Não.

3. O medicamento solicitado consta do rol da ANS?

R: Não.

4. À luz da medicina baseada em evidência, há eficácia, acurácia, efetividade e segurança do medicamento solicitado pela requerente?

R: Sim, e as evidências estão descritas no tópico seguinte.

5. Existe medicamento alternativo ao que ora é solicitado?

R: Não, pois o medicamento prescrito é considerado o primeiro e único tratamento sistêmico aprovado direcionado especificamente para as causas biológicas da doença.

6. O medicamento solicitado é de uso domiciliar ou somente pode ser administrado em unidades de saúde?

R: É de uso domiciliar e administração por via oral.

7. O medicamento solicitado é antineoplásico?

R: Sim.

8. Existe outro medicamento com o mesmo princípio ativo de eficácia comprovada que pode substituir o solicitado pela autora?

R: Não.

9. O medicamento solicitado possui registro na ANVISA?

R: Sim.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente de 43 anos, portadora de Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) com confirmação diagnóstica através de sequenciamento genético realizado em setembro de 2025 cujo resultado foi positivo para a variante patogênica c.463+2T>G no gene VHL. Evoluiu com diagnóstico de hemangioblastomas no cerebelo, na medula, centenas de cistos pancreáticos e um tumor neuroendócrino na cabeça do pâncreas de 1,1 cm de extensão, sendo a cirurgia contraindicada para estes tumores em virtude da localização e alta morbidade relacionada. E também contraindicada para os demais tumores em virtude do seu caráter múltiplo. Em acompanhamento em serviço oncológico de referência, não há informação quanto à capacidade funcional (*performance status*) da paciente. O oncologista prescreveu então o uso do Belzutifano com a justificativa de que o medicamento tem o potencial de mudar a história natural da doença, trazer benefícios evidentes e evitar os altos custos com procedimentos mórbitos e muitas vezes associados com perdas funcionais permanentes. O plano de saúde indeferiu o fornecimento da medicação em outubro de 2025 sob o argumento de não haver cobertura pelo Rol da ANS.

A síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) é caracterizada por hemangioblastomas no cérebro, medula espinhal e retina; cistos renais e carcinoma de células renais de células claras; feocromocitoma e paraganglioma; cistos pancreáticos e tumores neuroendócrinos; tumores do saco endolinfático; e cistadenomas do epidídimo e do ligamento largo. Os hemangioblastomas retinianos podem ser a manifestação inicial da VHL e

podem causar perda de visão. Os hemangioblastomas cerebelares podem estar associados a cefaleia, vômitos, distúrbios da marcha ou ataxia. Os hemangioblastomas espinhais e a siringomielia associada geralmente se apresentam com dor. A compressão da medula espinhal pode causar perda sensorial e motora. O carcinoma de células renais ocorre em cerca de 70% dos indivíduos com VHL e é a principal causa de mortalidade. Os feocromocitomas podem ser assintomáticos, mas podem causar hipertensão sustentada ou episódica. As lesões pancreáticas geralmente permanecem assintomáticas e raramente causam insuficiência endócrina ou exócrina. 5% a 17% dos indivíduos com VHL desenvolvem tumores neuroendócrinos do pâncreas. Geralmente não são hormonalmente ativos e têm crescimento lento, mas comportamento maligno foi observado, particularmente em tumores >2,7 cm. Tumores foram descritos desde a infância, a partir da segunda década de vida.

O diagnóstico de VHL é estabelecido em um indivíduo afetado (através do qual se identifica uma família com uma doença genética) que preenche os critérios clínicos diagnósticos existentes. A identificação de uma variante patogênica heterozigótica na linhagem germinativa do gene VHL por meio de testes genéticos moleculares confirma o diagnóstico caso as características clínicas sejam inconclusivas.

O tratamento padrão da Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é multidisciplinar e combina vigilância radiológica e clínica ao longo da vida, tratamento cirúrgico direcionado das lesões sintomáticas ou de risco, e, mais recentemente, terapia sistêmica para pacientes com determinadas neoplasias. A ressecção cirúrgica continua sendo o tratamento definitivo para a maioria dos hemangioblastomas de Sistema Nervoso Central sintomáticos. Crioablação ou radiofrequência o carcinoma de células renais localizado e nefrectomia bilateral seguida de transplante renal em casos avançados bilaterais. Nos tumores neuroendócrinos pancreáticos deve-se considerar a remoção cirúrgica (enucleação preferencial quando tecnicamente viável) conforme tamanho, localização e cinética de crescimento.¹

Belzutifano é o único tratamento sistêmico aprovado para neoplasias

associadas à Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), com eficácia consistente e durável no carcinoma de células renais (CCR), hemangioblastomas do sistema nervoso central (SNC) e retina, e tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp), com perfil de segurança administrável. Possui registro ativo na ANVISA sob o nome comercial Welireg®. É um fator indutor de hipóxia 2-alfa (HIF-2 α). A HIF-2 α é um fator de transcrição que exerce papel na detecção do oxigênio pela regulação de genes que promovem a adaptação à hipóxia. Belzutifano liga-se ao HIF-2 α , e em condições de hipóxia ou comprometimento da função da proteína VHL, belzutifano bloqueia a interação com HIF-2 α -HIF-1 β , levando a redução da transcrição e expressão do gene-alvo de HIF-2 α . É indicado em bula para o tratamento de pacientes adultos que necessitam de terapia para carcinoma de células renais (CCR), hemangioblastoma do sistema nervoso central (SNC) ou tumores neuroendócrinos de pâncreas (TNEp) associados à síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), e que não necessitem de cirurgia imediata.²

A principal evidência científica vem do estudo pivotal LITESPARK-004, de Fase 2, unibraço, envolvendo 61 pacientes de 11 centros ou hospitais oncológicos nos EUA, Dinamarca, França e Reino Unido, com alterações germinativas no gene VHL, pelo menos um tumor de carcinoma de células renais mensurável, nenhum tumor de carcinoma de células renais maior que 3 cm que exigisse intervenção cirúrgica imediata, estado funcional 0 ou 1 segundo a escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) e sem terapia sistêmica prévia. Ele avaliou o uso do belzutifano 120 mg/dia via oral em pacientes com VHL e CCR não metastático que não necessitavam de cirurgia imediata. Na análise inicial (seguimento mediano de 21,8 meses), a taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 49% para CCR, 77% para lesões pancreáticas (91% especificamente para TNEp) e 30% para hemangioblastomas de SNC; 100% dos olhos avaliáveis com hemangioblastoma retiniano mostraram melhora.³

Com seguimento estendido a aproximadamente 50–62 meses, a atividade antitumoral se mostrou durável e a ORR aumentou ao longo do tempo:

até 67–70% para CCR, 90–91% para TNEp e 48–50% para hemangioblastomas de SNC, com 93% dos pacientes com hemangioblastoma retiniano mostrando melhora. A maioria das respostas foi mantida por longos períodos, e o tempo mediano até resposta variou entre 5,5 e 11,1 meses conforme o tipo tumoral. ⁴

Um achado clinicamente relevante é a redução expressiva na necessidade de cirurgias: antes do belzutifan, pacientes realizavam múltiplos procedimentos cirúrgicos ao longo da vida devido à natureza multifocal e recorrente das lesões associadas à VHL; após o início do tratamento, o número de intervenções cirúrgicas caiu drasticamente. ⁵

Evidências emergentes apresentadas no *ASCO Annual Meeting 2025*, com seguimento de 5 anos do LITESPARK-004, mostram que o belzutifano manteve atividade antitumoral durável, com ORR de 70% para CCR, 50% para hemangioblastomas de SNC e 90% para TNEp, e que 57% dos pacientes permaneciam em tratamento; apenas 31% necessitaram de cirurgia relacionada à VHL após início da terapia, e eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ocorreram em 18% dos pacientes, sem eventos de grau 4 ou 5. Dados preliminares do LITESPARK-015 (coorte B1), apresentados no ASCO GU 2026 em pacientes da China e Japão, sugerem ORR ainda mais elevada (88,2% para CCR e 90,5% para TNEp) em seguimento mais curto (mediana de 25,1 meses), reforçando a consistência do benefício em populações asiáticas, embora esses achados permaneçam hipótese-geradores até publicação revisada por pares. ⁶

Com base nesses resultados, o belzutifano foi aprovado pela FDA (desde agosto de 2021), pela agência regulatória do Reino Unido (MHRA), pela *Health Canada*, pela TGA australiana, pela agência dos Emirados Árabes Unidos e pela ANVISA brasileira para o tratamento de adultos com VHL que necessitam de terapia para CCR associado à VHL, hemangioblastomas de SNC ou TNEp que não requerem cirurgia imediata. Ainda não está estabelecido se o belzutifan previne o surgimento de novos tumores em pacientes com VHL.

Até o momento, a condição de saúde descrita para a paciente (Síndrome

de Von Hippel-Lindau com hemangioblastomas de SNC e tumor neuroendócrino pancreático) não caracteriza situação de urgência médica, conforme definição em resolução do Conselho Federal de Medicina ⁷. Porém, o retardo da terapia pode expor a paciente ao risco de complicações como perda de funções dos órgãos acometidos pelas lesões, necessidade de múltiplas cirurgias de elevada morbidade e expansão de metástases.

A Conitec ainda não avaliou esta tecnologia e não a incluiu em nenhum Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, tampouco o belzutifano (Welireg®) foi incluído no rol da ANS. Porém, não existem alternativas medicamentosas com o mesmo mecanismo de ação ou com o mesmo nível de eficácia específica que o belzutifano para o tratamento da Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL). Ele é considerado o primeiro e único tratamento sistêmico aprovado direcionado especificamente para as causas biológicas da doença.

É um antineoplásico, de uso domiciliar e administração oral.

IV – CONCLUSÃO:

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se paciente de 43 anos, portadora de Síndrome de Von Hippel-Lindau com hemangioblastomas de SNC, centenas de cistos pancreáticos e um tumor neuroendócrino na cabeça do pâncreas;

Considerando que o medicamento prescrito possui registro na ANVISA e está indicado em bula para o tratamento de casos como o do presente auto, em que a intervenção cirúrgica apresenta contraindicação relativa;

Considerando haver evidências científicas que suportem seu uso com eficácia e segurança aceitáveis;

Este NATJUS considera a presente demanda como **justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

1) Van Leeuwaarde RS, Ahmad S, van Nesselrooij B, et al. **Von Hippel-Lindau Syndrome**. 2000 May 17 [Updated 2025 May 1]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa

GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>

2) ANVISA.

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2275283?nomeProduto=Welireg>

3) Othon Iliopoulos, Ane B Iversen, Vivek Narayan, Benjamin L Maughan, Kathryn E Beckermann, Stephane Oudard, Tobias Else, Jodi K Maranchie, Cynthia Muller Goldberg, Wei Fu, Rodolfo F Perini, Yanfang Liu, W Marston Linehan, Ramaprasad Srinivasan, Eric Jonasch. **Belzutifan for patients with von Hippel-Lindau disease-associated CNS haemangioblastomas (LITESPARK-004): a multicentre, single-arm, phase 2 study.** The Lancet Oncology, Volume 25, Issue 10, 2024. Pages 1325-1336.

ISSN 1470-2045, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00389-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00389-9).

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204524003899>

4) Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, Narayan V, Maughan BL, Oudard S, Else T, Maranchie JK, Iversen AB, Cornell J, Perini RF, Liu Y, Linehan WM, Jonasch E. **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):571-582. 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.. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40228516/>

5) Eric Jonasch, M.D., Frede Donskov, M.D., Ph.D., Othon Iliopoulos, M.D., W. Kimryn Rathmell, M.D., Ph.D., Vivek K. Narayan, M.D., Benjamin L. Maughan, M.D., Stephane Oudard, M.D., +8 , for the MK-6482-004 Investigators*. **Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel–Lindau Disease.** Published November 24, 2021. N Engl J Med. 2021;385:2036-2046
DOI: 10.1056/NEJMoa2103425. VOL. 385 Nº. 22

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103425?utm_source=openevide

6) Gong K, Hasumi H, Qiu J, et al. **Phase 2 trial of belzutifan in participants from China and Japan with von Hippel-Lindau disease-associated tumors: Results from LITESPARK-015 cohort B1.** Journal of Clinical Oncology. 2026.

<https://www.asco.org/abstracts-presentations/257606>

7) Resolução CFM Nº 1.451/1995.

https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/1995/1451_1995.pdf

VI – DATA:

02/09/2026

NATJUS – TJMG