

VOTO Nº 105/2025/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.902934/2025-95

Expediente nº 0571694/25-0

Analisa o pedido de excepcionalidade, realizado pela empresa Eurofarma Laboratórios S.A., por meio do qual busca a priorização de análise, nos termos da RDC nº 204/2017, do registro do medicamento novo (novo IFA) – cenobamato 12,5mg comprimido; 50 mg, 100 mg, 200 mg comprimido revestido.

Considerando: i) a doença séria e debilitante que se busca tratar; ii) a inviabilidade de conduzir estudos com outros desenhos, tendo em vista as melhores recomendações científicas para epilepsia e os resultados clínicos que se busca observar; iii) a indicação do produto em adjuvância e não em monoterapia; iv) a lacuna regulatória e o certo subjetivismo envolvido na avaliação da superioridade em eficácia e em segurança relacionada aos pedidos de priorização submetidos nos termos da RDC nº 204/2017; v) que a RDC nº 204/17 não prevê a necessidade de estudos head-to-head para a priorização de análise de um medicamento novo; vi) as especificidades relacionadas à epilepsia e aos medicamentos indicados para o tratamento dessa condição; vii) os guias internacionais referenciados e viii) o entendimento de que os dados apresentados (estudos pivotais conduzidos, revisões

sistemáticas com metanálises em rede e estudos de vida real e pareceres de agências reguladoras) permitem concluir objetivamente sobre a superioridade de cenobamato comparado às demais terapias disponíveis, manifesto-me de maneira **favorável** ao pedido em comento para priorização de análise dos processos nº 25351.420755/2024-53 e nº 25351.420755/2024-53.

Posição do Relator: FAVORÁVEL

Área responsável: GGMED

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. **Relatório**

Trata-se de análise de pedido de excepcionalidade, realizado pela empresa Eurofarma Laboratórios S.A., por meio do qual busca a priorização de análise, nos termos da RDC nº 204/2017, do registro do medicamento novo (novo IFA) - cenobamato 12,5mg comprimido; 50 mg, 100 mg, 200 mg comprimido revestido.

Em 08/07/2024, foram submetidos dois pedidos de registro do medicamento novo XCOPRI (cenobamato) por meio dos processos nº 25351.369611/2024-04 (comprimido, 12,5 mg) e 25351.369609/2024-27 (comprimido revestido, 50 mg, 100 mg, 200 mg), tendo sido selecionado pela empresa Eurofarma o inciso I do Art. 3º da RDC nº 204/2017 como critério de priorização.

Em 08/08/2024, a empresa Eurofarma solicitou a desistência de ambos os processos. Nessa ocasião, a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) já havia realizado a análise quanto à priorização (Parecer nº 148/2024/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA) com sugestão de indeferimento do registro por entender pelo não atendimento do critério de priorização. Entretanto, antes de concluídos os trâmites de publicação, a desistência foi solicitada pela empresa.

Em 10/09/2024, foi realizada uma reunião a pedido da empresa (Audiência Parlatório nº 59817) com a GESEF e a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) para discussão do enquadramento do registro do produto como prioritário. Conforme consta da ata da reunião (3180794), a empresa foi informada, pela área técnica, acerca da necessidade da apresentação de dados comparativos diretos para sustentar o critério de priorização

pretendido, em face da existência de outras alternativas terapêuticas para a indicação clínica pleiteada para o produto.

Em 30/09/2024, foi submetido por via ordinária, isso é, sem solicitação de priorização, o pedido de registro do medicamento novo Cenobamato (comprimido revestido, 50 mg, 100 mg, 200 mg) pela empresa Momenta Farmacêutica Ltda - CNPJ 14.806.008/0001-54 por meio do processo 25351.416781/2024-87.

Ressalte-se que, de acordo com a PORTARIA CMED Nº 4, DE 29 DE NOVEMBRO DE 2024, a Momenta integra o Grupo Econômico Eurofarma.

Em 07/10/2024, a empresa Eurofarma submeteu novos pedidos de registro para o medicamento novo cenobamato pelo mesmo critério de priorização (Art. 3º, I), por meio dos processos 25351.420753/2024-64 (comprimido, 12,5 mg) e 25351.420755/2024-53 (comprimido revestido, 50 mg, 100 mg, 200 mg).

Em análise do novo racional apresentado pela empresa, os pedidos foram indeferidos em 18/11/2024.

A Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED), por meio de ofício, comunicou as suas razões de indeferimento, sustentando, em síntese, que:

(i) (...) o conjunto de dados apresentados não foi suficiente para demonstrar a melhora significativa de eficácia ou de adesão para a condição clínica nos termos da RDC 204/2017, considerando que a prova principal que suporta o pedido de registro do medicamento – um registro de novo IFA pela via do desenvolvimento completo – não foi desenhada para fornecer dados de comparação direta;

(ii) (...) não foram apresentados dados de comparação direta (head-to-head) do cenobamato às alternativas terapêuticas existentes, uma vez que os estudos C017 e C013 não adicionaram em seu braço comparador um fármaco que seja recomendado para tratamento de epilepsia focal refratária/farmacorresistente; e (iii) Em virtude da reprovação do pedido de priorização de análise de processo de registro, baseando-se no princípio da eficiência, disposto no art. 37 da Constituição Federal, de 1988, a documentação apresentada nos aditamentos do processo não foi avaliada pelas respectivas áreas.

Em consulta ao sistema Datavisa, verifica-se que ambos os processos aguardam decisão pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC), considerando os recursos administrativos protocolados por meio dos expedientes nº 1729175/24-4 e nº 1729745/24-5.

Assim, os registros objetos dessa solicitação de excepcionalidade são os registros submetidos pela empresa Eurofarma, sob os números de processo nº

25351.420753/2024-64 e nº 25351.420755/2024-53.

Ressalte-se que, embora os pedidos de registro objeto do presente pleito se encontrem atualmente em fase de análise recursal pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC), a requerente fundamenta o pedido de excepcionalidade, com base na **RDC nº 204/2017**, em uma **questão de ordem regulatória**, decorrente da **inobservância da norma vigente pela área técnica**, da **ocorrência de inovação regulatória indevida por parte da GGRED**, e da **adoção de critérios subjetivos não previstos expressamente no marco normativo aplicável ao caso concreto**.

Conforme sustenta a requerente, a controvérsia ora apresentada **extrapola os limites do inconformismo recursal**, configurando matéria de ordem procedimental e normativa, **que pode ser arguida a qualquer tempo**, independentemente da fase processual, diante do dever da Administração Pública de zelar pela legalidade, pela regularidade dos seus atos e pela observância das normas cogentes.

A **questão de ordem**, nesse contexto, refere-se à arguição que visa sanar **vício, omissão ou distorção no cumprimento da norma vigente**, especialmente quando tais falhas comprometem a **validade e legitimidade do processo decisório**. Conforme previsto nos **arts. 2º e 53 da Lei nº 9.784/1999**, e de acordo com os princípios constitucionais da Administração Pública (art. 37, caput, da CF/88), a Administração tem o dever de **anular atos ilegais ou desconformes com o ordenamento jurídico**, ainda que já praticados, sempre que deles decorram efeitos lesivos à legalidade ou à segurança jurídica.

Dessa forma, a requerente defende que a matéria exige a atuação da **instância máxima deliberativa da ANVISA**, com o objetivo de assegurar o **fiel cumprimento da norma de caráter cogente que rege os critérios de priorização**, preservar a **coerência técnico-regulatória no âmbito da Agência**, e **evitar a consolidação de precedentes administrativos dissonantes dos princípios da legalidade, da isonomia, da motivação e da segurança jurídica**. Acrescenta, ainda, que **já houve precedente de priorização por via excepcional**, quando verificada a existência de lacuna normativa, sendo, portanto, necessário que a presente análise observe os mesmos parâmetros decisórios, a fim de garantir **previsibilidade, consistência e uniformidade institucional** na condução de pleitos semelhantes.

É o breve relatório, passo à análise.

2. Análise

2.1. Priorização de Análise e Epilepsia no Brasil e no Mundo

Começo a presente avaliação reforçando os objetivos a serem alcançados no contexto de uma priorização de análise de medicamento.

A partir da sua missão de proteger a saúde da população brasileira, expressa no artigo 6º da Lei 9.782/1999, a Anvisa editou a Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 204/2017 com o objetivo de assegurar que as terapias de **grande relevância para doenças negligenciadas**, emergentes, **sérias e debilitantes**, destinadas à população pediátrica ou medicamentos novos com IFA fabricado no país fossem disponibilizados de maneira mais célere, atendendo às maiores necessidades de saúde pública.

Assim, reforço que deve ser esse o princípio norteador da atuação regulatória dessa Agência quando da avaliação dos pedidos de priorização de análise de novos medicamentos.

É necessário, a todo tempo, considerar os requisitos estabelecidos em Resolução frente aos avanços científicos, às particularidades de cada doença e às características da terapia inovadora, ou seja, realizar uma interpretação teleológica da norma, buscando compreender o seu objetivo e a finalidade que se almeja alcançar.

Recentemente, em 14 de fevereiro, comemorou-se o Dia Internacional da Epilepsia.

A epilepsia é uma doença caracterizada por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessas crises, estando associada a uma maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (sobretudo depressão e ansiedade) e a inúmeros problemas psicossociais (perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social). (1)

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5% a 1,0% da população. Verifica-se que a prevalência da doença está associada às diferenças de idade, gênero, grupo étnico e a fatores socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia aumenta proporcionalmente com o aumento da idade do portador, ao passo que nos países em desenvolvimento geralmente os picos surgem na adolescência e no início da idade adulta (2).

O tratamento da epilepsia é feito com o uso de medicamentos que evitam as descargas elétricas cerebrais anormais, que dão origem, por sua vez, às crises epiléticas.

Acredita-se que pelo menos 25% dos pacientes com epilepsia no Brasil são portadores dos estágios mais graves da doença, ou seja, com necessidade de uso de mais de um medicamento e por toda a vida, sendo as crises frequentemente incontroláveis. (3)

Destaca-se que a escolha do medicamento aplicável depende do tipo de epilepsia e das características intrínsecas ao paciente, sendo o ajuste de doses feito com acompanhamento médico regular, buscando minimizar efeitos colaterais e garantir a eficácia do tratamento.

Entre as pessoas diagnosticadas com epilepsia focal, aproximadamente 30% são definidas como farmacorresistentes, ou seja, não alcançam supressão completa de crises mesmo após o uso de dois fármacos anticrises (FACs) apropriados e tolerados, em monoterapia ou adjuvância. São assim denominados pela baixa probabilidade epidemiológica de conseguirem controle completo de crises com outros esquemas terapêuticos após a falha da segunda medicação. Para esses indivíduos, a ausência de controle clínico adequado significa a convivência com uma doença que limita sua autonomia, a exposição à estigmatização social, o impedimento a sua plena integração à sociedade e, muitas vezes, a redução drástica de sua expectativa de vida. Trata-se de um grupo que, em muitos casos, vive à margem dos benefícios terapêuticos proporcionados pelos avanços da ciência e, por isso, demanda atenção especial das políticas públicas de saúde (4).

2.2. Estudos Clínicos para Avaliação de Epilepsia segundo os Guias Internacionais

Em consulta aos guias internacionais do FDA e do EMA sobre os estudos clínicos destinados à investigação de novos medicamentos para tratamento da epilepsia, bem como em consulta ao guia do ICH E8 (General Considerations for Clinical Trials), verificam-se alguns parâmetros básicos preconizados para a condução desses estudos, conforme tabela abaixo:

Tabela 1. Parâmetros para a Condução de Estudos Clínicos de Novas Terapias Destinadas ao Tratamento da Epilepsia

Parâmetro	Descrição
Objetivo do Estudo	Definir claramente o objetivo primário (ex.: redução de crises, melhora da qualidade de vida) e secundário (ex.: efeitos colaterais, farmacocinética) da terapia.
Desenho do Estudo	Tipicamente, ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo . Ensaios multicêntricos podem ser necessários.
População de Estudo	Definir as características dos participantes: faixa etária, tipo de epilepsia, histórico de tratamentos prévios, comorbidades.
Crítérios de Inclusão	Idade, diagnóstico confirmado de epilepsia, refratariedade ao tratamento (se aplicável), boa saúde geral.

CrITÉrios de Exclusão	Grupos com comorbidades graves (ex.: insuficiência renal grave), gravidez, outros tratamentos simultâneos que interferem no estudo.
Amostra de Pacientes	Determinar o número de participantes necessários com base em cálculos estatísticos para garantir poder estatístico adequado para detectar efeitos significativos.
Desfechos Primários	Redução da frequência de crises (medido por frequência mensal de crises, por exemplo), ou outros parâmetros relacionados à eficácia.
Desfechos Secundários	Qualidade de vida, controle de efeitos colaterais, outros marcadores clínicos e biomarcadores (ex.: EEG, impacto funcional).
Avaliação de Segurança	Monitoramento rigoroso dos efeitos adversos, incluindo eventos adversos graves, e avaliação do perfil de segurança a longo prazo.
Monitoramento Farmacocinético	Estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). Determinação de dose máxima tolerada e relação entre concentração e eficácia.
Interações Medicamentosas	Identificação de interações com outros anticonvulsivantes ou medicamentos, considerando o impacto na eficácia e segurança.
Métodos Estatísticos	Uso de análises estatísticas apropriadas (ex.: análise de sobrevivência, análise de variância) para garantir a validade dos resultados.
Estudos Longitudinais	Avaliação da eficácia e segurança a longo prazo, considerando a possibilidade de desenvolver tolerância ou novos efeitos colaterais.
Avaliação da Qualidade de Vida	Uso de questionários específicos (ex.: QOLIE-31) para avaliar o impacto da terapia na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia.
Comitê de Monitoramento de Dados	Implementação de um comitê independente para monitorar a segurança dos participantes durante o estudo, com capacidade de interromper o estudo se necessário.
Registro do Estudo	Registro prévio do estudo em um banco de dados público (ex.: ClinicalTrials.gov)

(grifo nosso)

Fonte: Guias Internacionais (5)

Assim, observa-se que, em relação ao desenho do estudo, é recomendada a condução com a aplicação de controle por medicamento placebo.

Em termos de desfecho primário, recomenda-se a

avaliação da redução da frequência de crises, dentre outros parâmetros relacionados.

Desta feita, em linhas gerais, verifica-se que o protocolo dos estudos apresentados pela requerente para suportar o pedido de priorização e de registro em comento atendem às principais recomendações internacionais quanto ao desenho do estudo, conforme será mais bem detalhado na próxima seção.

2.3. Do Medicamento que se Pretende Priorizar, dos Estudos Clínicos Conduzidos e dos Outros Dados Apresentados

Para suportar o racional apresentado em seu pedido de registro prioritário, a empresa apresentou o estudo pivotal C017, o estudo C021 e o estudo auxiliar C013.

O Estudo C017 comparou doses de XCOPRI (cenobamato) de 100 mg/dia, 200 mg/dia e 400 mg/dia (grupos intervenção) com placebo (grupo controle), tendo os pacientes sido randomizados em quatro grupos. Tem-se, portanto, que no grupo comparador adicionou-se placebo aos FACs (fármacos anticrise) que os pacientes já utilizavam, conforme a necessidade individual de cada um.

De forma similar, essa conduta também foi adotada no estudo auxiliar C013, que comparou XCOPRI (cenobamato) 200 mg/dia (grupo intervenção) com placebo (grupo controle).

Os pacientes tratados com a dose de 400 mg/dia tiveram redução mediana de 65% na frequência de suas crises convulsivas, com uma redução em torno de 56% nos dois estudos que avaliaram a dose de 200 mg/dia.

Além disso, do total de pacientes nos estudos de eficácia, entre 21% e 28,3% não registraram sequer uma crise epiléptica após a inserção do medicamento em sua rotina. Esse segundo índice é considerado superior aos resultados atingidos pelos produtos convencionais, uma vez que, após a terceira tentativa, somente 4% de pacientes terão redução total de crises convulsivas (9).

Em 07/04/2025, a empresa fez novo aditamento ao processo SEI que solicita essa excepcionalidade, trazendo novo artigo científico intitulado "*Seizure freedom and reducing the risk of sudden unexpected death in patients with focal epilepsy treated with cenobamate or other antiseizure medications*" publicado no "*Epilepsia Official Journal of The International League Against Epilepsy*".

O artigo destaca que o "Cenobamato é um medicamento anticonvulsivante de terceira geração com eficácia comprovada no controle de crises focais, incluindo a síndrome da fadiga crônica (FBTCS), em pessoas com epilepsia resistente a medicamentos. O tratamento com cenobamato em ensaios clínicos foi

associado a uma redução na mortalidade por todas as causas para uma taxa estatisticamente indistinguível daquela observada na população em geral, e as taxas de SUDEP (Morte Súbita Inesperada na Epilepsia) foram menores do que o esperado". (6)

Dentre múltiplos dados de literatura apresentados, foi anexado um estudo de agosto de 2024, quando Winter e colaboradores compararam, no tratamento da epilepsia focal farmacorresistente em adultos, a adesão ao cenobamato ou a valproato, lacosamida, levetiracetam e topiramato, quando prescritos como terceira ou quarta medicação, utilizando como comparadores FACs (fármacos anticrise) atualmente de primeira escolha para esta população. Tratou-se do primeiro estudo desenhado especificamente para comparar a adesão ao FAC prescrito para pacientes farmacorresistentes (7).

Assim, convém detalhar o estudo:

Pacientes: 231 adultos portadores de epilepsia focal farmacorresistente, que apresentaram 2 ou 3 falhas prévias com FACs apropriados para epilepsia focal.

Intervenção: Cenobamato como 3º ou 4º FAC prescrito.

Controles: valproato, lacosamida, levetiracetam e topiramato (4 grupos), pareados ao grupo cenobamato de acordo com sexo, idade, tipo e frequência de crises.

Desfechos: primário: adesão ao tratamento; secundários: controle completo de crises, reduções de ao menos 50% e 75% na frequência de crises.

Tempo: 12 meses de tratamento.

Nesse caso, houve a comparação direta (head-to-head) entre os FACs para pacientes farmacorresistentes de maneira ética (as prescrições ocorreram de modo natural, de modo que nenhum FAC de primeira escolha era proibido).

A maior taxa de retenção de 12 meses foi observada no grupo cenobamato (92,0%, $p < 0,05$ em comparação com todos os outros FACs), seguida por lacosamida (80,0%), levetiracetam (73,3%), valproato (68,2%) e topiramato (62,5%).

Verifica-se, portanto, a apresentação de dado de literatura que trouxe a comparação direta (head-to-head) entre o cenobamato e outros fármacos registrados.

2.4. Disposições da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 204/2017 para a Priorização de

Análise

É importante trazer à luz o critério de priorização estabelecido pela RDC nº 204/2017:

Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

I - medicamento utilizado para doença negligenciada, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou **condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;**

(grifo nosso)

A seguir, vejamos a definição de melhora significativa de eficácia ou segurança, conforme estabelecido na RDC:

XI - melhora significativa de eficácia ou segurança: quando o medicamento apresentar um melhor perfil de eficácia ou segurança demonstrado por desfecho clínico, comparado à alternativa terapêutica já existente;

Assim, resta patente o necessário preenchimento de dois critérios para a priorização da análise por essa Anvisa: **(i)** o medicamento deve ser destinado ao tratamento de doença negligenciada, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou para condições sérias debilitantes e **(ii)** deve haver melhora significativa de eficácia ou segurança demonstrado por desfecho clínico, comparado à alternativa terapêutica já existente.

O primeiro critério encontra-se atendido, conforme é, inclusive, expressamente reconhecido pela própria área técnica na Nota Técnica 5 (3451632):

O racional apresentado pela empresa no pedido de priorização demonstra que a condição clínica de “crises epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um histórico de tratamento com pelo menos 2 fármacos anticrises (FACs)” pode ser considerada como condição séria debilitante, uma vez que atende à definição trazida pela RDC 204/2017, qual seja, doença ou condição associada à morbidade irreversível ou a alta probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido (Art. 2º, inciso II). Corrobora com essa interpretação as informações dispostas no Protocolo Clínico e Diretrizes

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Epilepsia – consubstanciado na Portaria Conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018¹⁹ (revisado em 25 de julho de 2022) afirma, ainda, que *“A epilepsia está associada a uma maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (sobretudo depressão e ansiedade) e também a inúmeros problemas psicossociais (perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social)”*.

O segundo critério da RDC nº 204/2017 exige que haja um melhor perfil de eficácia ou de segurança demonstrado por desfecho clínico, **comparado à alternativa terapêutica existente**.

A área técnica entende que esse critério não foi preenchido pelos motivos abaixo destacados:

Nesse sentido, na análise de priorização, seguindo o critério presente no inciso I do art. 3º, verifica-se se as provas apresentadas têm desfecho clínico que demonstre melhor perfil do medicamento objeto do pleito em comparação com a alternativa terapêutica já existente, a fim de constatar se a empresa apresentou embasamento para a alegação de “melhora significativa”, de acordo com os critérios normativos.

Segundo o já citado PCDT da Epilepsia, o objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises, sendo os fármacos antiepilépticos a base do tratamento da epilepsia.

O PCDT recomenda iniciar a terapia medicamentosa com um fármaco antiepiléptico, selecionado com base em outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos – especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual e facilidade de administração. Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilépticos conforme evidências de benefício em estudos de nível I e como indicado no referido Protocolo. É ressaltado pelo MS que “poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos” e, por isso, essa conduta não é preconizada no PCDT.

Informa-se que há registro aprovado no Brasil para vários

medicamentos com a indicação para epilepsia ou convulsões epiléticas, à base dos seguintes insumos farmacêuticos ativos (IFA): topiramato, levetiracetam, pregabalina, baclofeno, carbamazepina, fenobarbital, valproato de sódio + ácido valproico, divalproato de sódio, pregabalina, gabapentina, fenitoina, lacosamida, lamotrigina, clobazam, primidona. Especificamente para o tratamento de crises refratárias, o PCDT da Epilepsia elenca os medicamentos à base dos seguintes IFA: clobazam, levetiracetam, topiramato, lamotrigina e primidona, todos com registro ativo na Anvisa.

Sendo assim, resta clara a disponibilidade de alternativa terapêutica para o tratamento da Epilepsia refratária (ou farmacoresistente, como designado pela empresa Eurofarma).

(...)

Nota-se, portanto, que não foram apresentados dados de comparação direta (head-to-head) do cenobamato às alternativas terapêuticas existentes, uma vez que os estudos C017 e C013 não adicionaram em seu braço comparador um fármaco que seja recomendado para tratamento de epilepsia refratária, ou como a empresa designou em seus pedidos, epilepsia farmacoresistente.

É importante destacar que os estudos do tipo add-on, em que o estudo é placebo controlado e o medicamento em avaliação é administrado em pacientes recebendo também o tratamento padrão, como é o caso apresentado pela empresa, podem ser adequados para demonstrar eficácia e segurança para fins regulatórios.

Entretanto, para a condição clínica que se pretende tratar e no intuito de demonstrar a melhora significativa de eficácia nos termos da RDC 204/2017 para fins de priorização de análise, os estudos precisariam incluir comparação direta com uma terapia recomendada/disponível para epilepsia refratária como adjuvante ao tratamento padrão no grupo comparador.

Ressalta-se que a intenção não seria suprimir o tratamento padrão dos grupos comparador e intervenção, mas sim, demonstrar diretamente a comparação entre os grupos "tratamento padrão + cenobamato" (grupo intervenção) e "tratamento padrão + alternativa terapêutica já existente" (grupo comparador). Sem uma comparação direta, não é possível assumir superioridade da adição de cenobamato ao tratamento padrão frente à adição de uma alternativa terapêutica já existente, somente frente ao placebo.

(grifo
nosso)

Conclui-se, portanto, que o principal motivo de não priorização da petição pela área técnica reside na não apresentação de dados de comparação direta do cenobamato frente a outros medicamentos existentes.

Apresso-me registrando que esse relator diverge da posição acima exarada pela área técnica pelos motivos que serão a seguir esmiuçados.

Preliminarmente, destaca-se que a superioridade da terapia em comento foi reconhecida por agências internacionais equivalentes – FDA e EMA – e documentadas por meio da apresentação dos pareceres de aprovação emitidos por essas entidades.

Esse ponto se torna mais coeso ao se observar que a RDC nº 204/2017, ao definir a superioridade como uma melhora no “*perfil de eficácia ou segurança demonstrado por desfecho clínico, comparado à alternativa terapêutica já existente*”, **não estabeleceu critérios objetivos para essa demonstração de superioridade** frente às outras terapias, tampouco restringiu essa comprovação a um único desenho de estudo clínico.

Tal disposição da RDC nos permite afirmar que o entendimento do regulador, na edição da RDC nº 204/2017, foi que, diante do constante desenvolvimento de terapias inovadoras e disruptivas e diante das particularidades de cada doença, seria impossível restringir ou definir um único desenho de estudo como necessário e adequado.

É por esse motivo que o regulador, na edição da aludida Resolução, não trouxe critérios específicos para a determinação de superioridade terapêutica, uma vez que existem particularidades atinentes a cada terapia e a cada condição tratada que merecem ser avaliadas conforme o caso.

Indo além, nem mesmo a Resolução define as provas necessárias para a demonstração dessa superioridade, **mas estabelece tão somente que haja um desfecho clínico e que haja uma comparação frente às terapias existentes.**

Ora, essa relatoria entende que, ao apresentar um estudo pivotal no modelo *add-on*, em que um grupo recebeu o **tratamento padrão + placebo em comparação a outro grupo recebendo o tratamento padrão + o fármaco que se pretende registrar**, houve a avaliação dos efeitos da nova terapia proposta frente a terapêutica já existente, ou seja, houve a demonstração de superioridade em relação justamente à terapia padrão utilizada, o que inclui, a depender do paciente em estudo, os fármacos elencados pela área técnica como registrados e disponíveis no país.

Isso porque, em se tratando de epilepsia, cada paciente exige uma composição única de tratamento padrão. Os medicamentos são, portanto, selecionados pelo médico de acordo com o contexto de saúde individual, não sendo, portanto, ético e adequado à saúde do voluntário em estudo eleger um único medicamento a ser administrado para TODOS os participantes

como alternativa terapêutica existente.

Além disso, é importante registrar que o medicamento que se pretende registrar não terá indicação como monoterapia registrada em bula, mas irá ser destinado à terapia em combinação com outros medicamentos que sejam utilizados pelo paciente, o que justifica, uma vez mais, a incoerência técnica em exigir a realização de um estudo *head-to-head* à revelia do que dispõe a Resolução e em divergência com as recomendações internacionais para a condução de estudos clínicos em epilepsia.

Conforme destacado pela própria requerente, a conclusão dos estudos pivotais apresentados, bem como os dados de literatura e pareceres aportados ao pleito, demonstraram uma redução significativa nas crises epiléticas, uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, uma superioridade econômica e clínica e uma melhor relação custo-benefício e menor número necessário para tratar (NNT)[11].

Em relação a esse ponto, a área técnica destaca que não é possível analisar todos os dados do estudo para verificar a superioridade do medicamento experimental antes de decidir pela priorização e que a decisão deve, portanto, ser objetiva.

Tal posicionamento não se sustenta, à medida que as conclusões dos estudos conduzidos pela empresa, dos estudos oriundos da literatura e dos pareceres das citadas agências reguladoras **objetivamente** trazem essa informação de eficácia superior.

Aceitar a argumentação de impossibilidade de análise dos dados significa dizer que a área técnica seleciona aleatoriamente aqueles dados que podem ser analisados previamente quando da avaliação de pedido de priorização, observando o desenho escolhido para o estudo, mas não sendo possível considerar as conclusões oriundas desses mesmos estudos.

Ademais, tendo em vista aquilo que é preconizado nos guias internacionais e no arcabouço científico relacionado à condução dos estudos clínicos na epilepsia, não nos parece razoável ou proporcional exigir a realização de um estudo que não teria, após sua conclusão, valor científico, uma vez que, no mundo real, os pacientes não são tratados da forma que a área técnica exige como necessário para a demonstração objetiva de superioridade. Em outras palavras, estaríamos exigindo a exposição de pacientes à condução de um estudo que geraria dados irrelevantes do ponto de vista clínico e científico.

Vale registrar, ainda, que há certa subjetividade na avaliação dos aludidos pedidos de priorização de análise – tanto que essa Agência está revisando a RDC nº 204/2017, agora submetida à Consulta Pública. Nesse contexto, a análise de impacto regulatório publicada, realizada pela área técnica,

destacou como **problema regulatório a ser corrigido justamente a subjetividade em alguns critérios de priorização (exemplo: alternativa terapêutica com “*melhora significativa de segurança ou eficácia*”)** ou casos omissos (exemplo: nova concentração inédita de um genérico).

Ainda que as informações acima - que demonstram uma superior eficácia - não fossem consideradas, entende-se que o produto em questão também atende ao requisito alternativo da RDC nº 204/2017, que determina a priorização nos casos de ausência de alternativa terapêutica.

Isso porque, conforme apresentado pela requerente em seu pedido de priorização, não existem fármacos atualmente registrados e indicados para epilepsia focal **farmacorresistente**. Note-se que a primidona tem esta indicação em epilepsia primariamente generalizada, que é outro tipo de epilepsia, ou seja, não é administrada em epilepsia focal.

Vejamos na Tabela:

Geração	Molécula	Indicação em Bula	Indicação para epilepsia focal farmacorresistentes (após 2 ou mais falhas terapêuticas)	Status Anvisa Registro	PCDT
3ª	cenobamato	O cenobamato é um medicamento indicado para o tratamento adjuvante de crises focais (parciais) com ou sem generalização secundária em <i>pacientes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de histórico de tratamento com pelo menos 2 fármacos anticrise.</i>	SIM (peticionado)	NÃO EXISTE	NÃO

		(proposta)			
3ª	brivaracetam	É indicado como adjuvante no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com 16 anos ou mais e diagnóstico de epilepsia.	NÃO	INATIVO	NÃO
3ª	perampanel	É indicado para o tratamento adjuvante de crises (ataques repetidos) de início parcial (ataques que afetam uma parte do seu cérebro) com ou sem crises secundariamente generalizadas (ataque que afeta todo o seu cérebro) em pacientes com epilepsia de 12 anos de idade ou mais. É indicado para o tratamento adjuvante de crises tônico-clônicas generalizadas primárias (perda da consciência seguida de contrações sustentadas (tônica) dos músculos seguida de períodos de contrações	NÃO (adjuvante não significa uso em farmacorresistência)	ATIVO	NÃO

		musculares alternadas com relaxamento (clônica), em pacientes com epilepsia de 12 anos de idade ou mais.			
3ª	lacosamida	Lacosamida é indicado como: - Monoterapia no tratamento de crises de início focal/parcial com ou sem generalização secundária em pacientes com epilepsia a partir de 16 anos de idade. - Terapia adjuvante (em conjunto com outro medicamento antiepiléptico) no tratamento de: - crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia. - crises tônico-clônicas de início generalizado em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada.	NÃO (adjuvante não significa uso em farmacorresistência)	ATIVO	SIM

3ª	pregabalina	É indicada para o tratamento da dor neuropática em adultos, como terapia adjunta das crises parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes adultos, para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) em adultos e para o controle de fibromialgia.	NÃO (adjuvante não significa uso em farmacorresistência)	ATIVO	NÃO
3ª	levetiracetam	É indicado como monoterapia para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia. É indicado como terapia adjuvante no tratamento de: - Crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos, com epilepsia;	NÃO (adjuvante não significa uso em farmacorresistência)	ATIVO	SIM

		- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil; - Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade, com epilepsia idiopática generalizada.			
3ª	topiramato	É indicado em monoterapia tanto em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada como em pacientes que recebiam terapia adjuvante e serão convertidos à monoterapia. É indicado, para adultos e crianças, como adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária e crises tônico-clônicas generalizadas primárias.	NÃO (adjuvante não significa uso em farmacorresistência)	ATIVO	SIM

		É indicado, também, para adultos e crianças como tratamento adjuvante das crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut. É indicado, em adultos, como tratamento profilático da enxaqueca.			
3ª	gabapentina	É indicado para o tratamento da dor neuropática em adultos; como monoterapia e terapia adjunta das crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária (crise com maior comprometimento do sistema nervoso central acompanhado de perda de consciência), em pacientes a partir de 12 anos de idade.	NÃO (adjuvante não significa uso em farmacorresistência)	ATIVO	SIM
		É indicado em adultos e crianças com mais de 1 mês de idade para o tratamento de: • Crises parciais (as quais envolvem os			

3ª	oxcarbazepina	subtipos simples, complexos e crises parciais evoluindo para crises com generalização secundária) e • Crises tônico-clônicas generalizadas. A oxcarbazepina é indicada como um medicamento antiepilético de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante. A oxcarbazepina pode substituir outros medicamentos antiepiléticos quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise.	NÃO (adjuvante ou substituto não significa uso em farmacorresistência)	ATIVO	SIM
3ª	lamotrigina	Indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas. Após o controle epilético ter sido alcançado durante terapia combinada, drogas antiepiléticas (DAEs) concomitantes	NÃO (adjuvante não significa uso em farmacorresistência)	ATIVO	SIM

		geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com lamotrigina.			
3ª	vigabatrina	É indicado como coadjuvante no tratamento de pacientes com epilepsias parciais resistentes, com ou sem generalização secundária, as quais não estão satisfatoriamente controladas por outros fármacos antiepilépticos ou quando outras combinações de fármacos não foram toleradas. É indicado também em monoterapia no tratamento de espasmos infantis (Síndrome de West).	NÃO (não está claro o que é "resistente")	ATIVO	SIM
		Estados de ansiedade aguda e crônica que podem produzir os seguintes sintomas em particular: ansiedade, tensão, inquietação, excitação, irritabilidade, distúrbios do sono			

2ª	clobazam	por causas emocionais, distúrbios psicovegetativos e psicossomáticos (por exemplo, na área cardiovascular ou gastrintestinal) e instabilidade emocional. Em pacientes com depressão ou ansiedade associada à depressão, deve ser utilizado apenas associado a um tratamento concomitante adequado. O uso de benzodiazepínicos isoladamente, pode precipitar o suicídio nesses pacientes. Em pacientes com esquizofrenia ou outras doenças psicóticas, o uso de benzodiazepínicos é recomendado apenas como adjuvante, isto é, não para tratamento primário. Antes de iniciar o tratamento dos estados de ansiedade associados com instabilidade emocional, deve ser determinado se o paciente sofre de	NÃO	ATIVO	SIM
----	----------	--	-----	-------	-----

		distúrbios depressivos que requeiram tratamento especial ou adicional. Nos casos de distúrbios psicovegetativos e psicossomáticos, restringe-se aos casos em que não haja causas orgânicas diagnosticada (ausência de problemas cardíacos, gastrointestinal, respiratório ou urinário). A possibilidade de uma causa orgânica deve ser investigada. Esse medicamento também é indicado para terapia adjuvante nos casos de pacientes com epilepsia, não adequadamente controlados, com o uso de anticonvulsivantes em monoterapia.			
		Epilepsia: valproato de sódio é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos, no tratamento de			

2ª	valproato	pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises. Também é indicado isoladamente ou em combinação a outros medicamentos no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.	NÃO	ATIVO	SIM
2ª	carbamazepina	É usado no tratamento de determinados tipos de crises convulsivas (epilepsias). É também usado no tratamento de algumas doenças neurológicas (como por exemplo, uma condição dolorosa da face chamada neuralgia do trigêmeo), tão bem quanto em	NÃO	ATIVO	SIM

		determinadas condições psiquiátricas (tais como as conhecidas como episódios de mania, de distúrbios do humor bipolar e um certo tipo de depressão). Não deve ser usado em dores comuns.			
1ª	primidona	Este medicamento é destinado ao tratamento: - da epilepsia: a primidona, utilizada isoladamente ou com outros anticonvulsivantes, é indicada no controle das crises convulsivas generalizadas e nas crises epiléticas psicomotoras e focais. Ela pode controlar as crises convulsivas generalizadas refratárias à terapia com outros anticonvulsivantes. - do tremor essencial (particularmente em idosos).	NÃO (indicada em farmacorresistência somente em epilepsia generalizada)	ATIVO	SIM
		É destinado ao tratamento de: - crises			

1ª	fenitoína	convulsivas (contrações súbitas e sem controle dos músculos devido a alterações no cérebro) durante ou após neurocirurgia. - crises convulsivas, crises tônico-clônicas (convulsões motoras que podem se repetir) generalizadas e crise parcial complexa (estado parado seguido de movimentos mastigatórios e fora de controle) (lobo psicomotor e temporal). - estado de mal epilético (ataques epiléticos prolongados e repetidos).	NÃO	ATIVO	SIM
1ª	fenobarbital	Este medicamento é destinado à prevenção do aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia (doença do sistema nervoso central que causa convulsões ou crise de ausência no paciente) ou crises convulsivas de outras origens.	NÃO	ATIVO	SIM

O Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), órgão pertencente ao EMA, destacou que cerca de 30% dos pacientes diagnosticados com epilepsia focal são farmacorresistentes, ou seja, não alcançam controle adequado das crises com nenhum dos fármacos atualmente disponíveis. O parecer desse órgão destaca:

[...] Ontozry (cenobamate) is indicated as adjunctive treatment of focal onset seizures with or without secondary generalisation in adult patients with epilepsy who have not been adequately controlled despite a history of treatment with at least 2 anti-epileptic products. Focal onset seizures are a group of seizures that may or may not evolve to disturbance or loss of consciousness (complex or secondary generalisation).

Although the majority of patients are well controlled with 1 or 2 ASMs, over 30% of patients need new, alternative treatments as they do not gain seizure freedom on existing therapies.

Da mesma maneira, o FDA concluiu que:

“Although there are nearly 20 approved drugs for the treatment of POS [partial-onset seizures], about 30% of patients with POS remain refractory to treatment”.

Além disso, essa Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) destacou que:

(...) There have been multiple antiepilepsy drugs added to the armamentarium for epilepsy treatment in the past 25 years. Despite these additions, approximately 30% of patients remain refractory to treatment.

Although the number of available antiepileptic drug (AED) therapies has expanded, in clinical practice, patients who fail one AED are given a trial of an alternate drug to assess benefit. This is an ongoing process and it is unpredictable, on an individual basis who will benefit from a particular agent. There is a continuing need for more alternative AEDs.

Portanto, entende-se, também, que **há uma parcela significativa de pacientes sem alternativa terapêutica, para os quais o cenobamato se mostrou eficaz no controle de crises, situação que se enquadra no disposto na RDC nº 204/2017.**

Por fim, registra-se que, em 28/07/2023, a Procuradoria Federal junto à ANVISA emitiu o Parecer nº 00141/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI nº 2505168), no qual restou consignado que o pedido de excepcionalidade é juridicamente viável nas hipóteses em que a norma aplicável se revele silente quanto ao tema **específico** objeto da análise ou,

ainda, inexistia regulamentação específica sobre a matéria.

No presente caso, ainda que exista norma **geral** disciplinando o tema da priorização — a RDC nº 204/2017, de caráter **cogente** — **não há, em seus dispositivos, qualquer previsão que imponha ou restrinja o formato do estudo clínico necessário para comprovação da superioridade terapêutica de um medicamento em relação às alternativas disponíveis.**

Ao contrário, considerando o contínuo avanço das tecnologias em saúde, especialmente no campo de terapias inovadoras e disruptivas, e as especificidades clínicas que caracterizam doenças de alta complexidade, como a epilepsia refratária, **seria tecnicamente inadequado — e cientificamente indefensável — estabelecer um único desenho de estudo clínico como condição necessária para a demonstração de superioridade.** A avaliação regulatória, nesse contexto, deve observar as melhores práticas internacionais, considerando guias, diretrizes e abordagens metodológicas validadas, a serem aplicadas de forma proporcional e fundamentada ao caso concreto.

Diante disso, peço vênia para discordar da respeitável área técnica, ao tempo em que registro que **houve inovação indevida** por parte do setor responsável, **ao exigir a apresentação de estudo clínico específico como única forma de comprovação do desfecho de superioridade terapêutica**, valendo-se de **critérios não previstos na regulamentação vigente e descolados da realidade clínica e científica aplicável ao contexto da epilepsia refratária**, conforme amplamente demonstrado nos documentos técnicos e científicos que instruem o presente pleito.

Tal conduta **extrapola os limites da competência técnica**, atribuindo-lhe efeitos normativos que não lhe são conferidos legalmente, o que afronta o princípio da legalidade administrativa, previsto no art. 37, caput, da Constituição Federal, bem como no art. 2º, caput, da Lei nº 9.784/1999.

Portanto, assiste razão à empresa quando argumenta que se trata de uma **questão de ordem** regulatória, que demanda resolução no âmbito da excepcionalidade, como mecanismo legítimo para assegurar a correta **aplicação da norma vigente, restaurar a conformidade do processo administrativo, preservar a integridade técnica da decisão e garantir segurança jurídica aos administrados e à própria Agência.**

Nessas circunstâncias, e considerando o entendimento já firmado pela Procuradoria Federal junto à ANVISA, é plenamente cabível e juridicamente necessária a aplicação da via excepcional, não como concessão discricionária, mas como instrumento de correção procedimental frente à inobservância normativa e à inovação indevida identificadas. Trata-se de garantir que o processo regulatório se desenvolva sob a égide dos

princípios da legalidade, proporcionalidade, razoabilidade, finalidade pública e segurança jurídica, que devem reger todos os atos da Administração Pública.

Por fim, destaco também o recebimento de cartas de diversos especialistas nacionais e internacionais na área de epilepsia, dentre eles o editor-chefe de Epilepsia,¹⁵⁵ - revista científica de maior importância mundial em seu campo e órgão oficial da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE)-; assim como da atual presidente da Liga Brasileira de Epilepsia (representante do Brasil na ILAE) e de outros oito de seus ex-presidentes; além da carta do presidente e vice-presidente da Associação Brasileira de Epilepsia, indicando que, de fato, existe um clamor dos profissionais de saúde e também um clamor social para a disponibilização desse novo tratamento.

2.5. **Conclusão**

Considerando:

- i) a doença séria e debilitante que se busca tratar;
- ii) a inviabilidade de conduzir estudos com outros desenhos, tendo em vista as melhores recomendações científicas para epilepsia e os resultados clínicos que se busca observar;
- iii) a indicação do produto em adjuvância e não em monoterapia;
- iv) a lacuna regulatória e o certo subjetivismo envolvido na avaliação da superioridade em eficácia e em segurança relacionada aos pedidos de priorização submetidos nos termos da RDC nº 204/2017;
- v) que a RDC nº 204/17 não prevê a necessidade de estudos head-to-head para a priorização de análise de um medicamento novo;
- vi) as especificidades relacionadas à epilepsia e aos medicamentos indicados para o tratamento dessa condição;
- vii) os guias internacionais referenciados e
- viii) o entendimento de que os dados apresentados (estudos pivotais conduzidos, revisões sistemáticas com metanálises em rede e estudos de vida real e pareceres de agências reguladoras) permitem concluir objetivamente sobre a superioridade de cenobamato comparado às demais terapias disponíveis.

Manifesto-me de maneira **favorável** ao pedido em comento para priorização de análise dos processos nº 25351.420755/2024-53 e nº 25351.420755/2024-53.

[1] Nota: O NNT — sigla para *Number Needed to Treat* ou Número Necessário

para Tratar — é uma métrica amplamente utilizada em medicina baseada em evidências para expressar a eficácia de uma intervenção terapêutica. O NNT representa o número de pacientes que precisam ser tratados com uma determinada intervenção para que um benefício clínico ocorra em um paciente adicional, em comparação com um grupo controle (geralmente placebo ou tratamento padrão). Por exemplo, se um medicamento antiepiléptico tem um NNT = 4, isso significa que é necessário tratar 4 pacientes para que um deles apresente a redução esperada nas crises epilépticas que não ocorreria se estivesse no grupo controle. Quanto menor o NNT, mais eficaz é a intervenção. O NNT é crucial em avaliações de custo-efetividade, decisões de incorporação de tecnologias em saúde (como no SUS, via CONITEC) e na análise de superioridade clínica,

3. **Voto**

Pelo exposto, **VOTO PELA APROVAÇÃO** do entendimento de que as petições de registro do medicamento cenobamato (processos nº 25351.420755/2024-53 e nº 25351.420755/2024-53) sejam priorizadas com base na interpretação apresentada da RDC nº 204/2017.

Referências

(1) <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/e/epilepsia/view>

(2) Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy – a review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31- 45

(3) **Aspectos teóricos e práticos no manejo de drogas antiepilépticas** • J. epilepsy clin. neurophysiol. 14 (suppl 2) Nov 2008. <https://bvsms.saude.gov.br/epilepsia-6/>

(4) <https://doi.org/10.1590/S1676-26492008000600005>

(5) 5.1 FDA:

- Guidance for Industry: “Epilepsy: Clinical Evaluation of Antiepileptic Drugs” (2018) - Disponível no site da FDA.

- “Developing Antiepileptic Drugs for the Treatment of Epilepsy” - FDA, seção de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos.

5.2 EMA: “Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Epilepsy” (2012) - Documento disponível no site da EMA.

5.3 ICH: “ICH E8 General Considerations for Clinical Trials” - Guia que cobre aspectos gerais dos ensaios clínicos, incluindo os tratamentos para epilepsia.

(6) Seizure freedom and reducing the risk of sudden unexpected death in patients with focal epilepsy treated with cenobamate or other antiseizure medications -Aditamento de

periódico científico (SEI nº 3527449)

(7) Winter, Y., Abou Dargham, R., Patiño Tobón, S. et al. Cenobamate as an Early Adjunctive Treatment in Drug-Resistant Focal-Onset Seizures: An Observational Cohort Study. *CNS Drugs* **38**, 733–742 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01109-9>

(8) European Medicines Agency (EMA): Assessment report for cenobamate, 2021. Pág. 10 e 11. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report_en.pdf.

(9) Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D. & Kwan, P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 75, 279–286 (2018). 16 French, J. A. et al. Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Openlabel extension of a randomized clinical study. *Epilepsia* 62, 2142–2150 (2021).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 30/04/2025, às 09:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3565204** e o código CRC **41B04D54**.

Referência: Processo nº
25351.902934/2025-95

SEI nº 3565204