

NOTA TÉCNICA Nº 5905/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5018808-69.2025.4.03.0000
- 1.3. Data da Solicitação: 29/07/2025
- 1.4. Data da Resposta: 24/09/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 08/04/2010 – 15 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Presidente Prudente/SP
- 2.4. Histórico da doença: CID G40 – Epilepsia de difícil controle

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
CENOBAMATO 50MG – 02CP/DIA	CENOBAMATO	NÃO POSSUI REGISTRO	NÃO	xxxxxxxx	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
CENOBAMATO	Xcopri	xxxxxxxx	xxxxxxxx	xxxxxxxx	xxxxxxxx	xxxxxxxx
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO						
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE SUPLEMENTAR		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 09/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: () RECOMENDADO () NÃO RECOMENDADO (x) NÃO AVALIADO

O medicamento demandado não foi avaliado pela CONITEC

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

Sobre a epilepsia

A epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por crises convulsivas recorrentes secundárias à atividade cerebral anormal excessiva, acompanhadas ou não por perda de consciência, de controle motor ou da função intestinal ou da bexiga. Os episódios convulsivos podem variar desde breves lapsos de atenção ou espasmos musculares até convulsões graves e prolongadas, e levar a consequências neurológicas, cognitivas, psicológicas e sociais expressivas. O risco de morte prematura em pessoas com epilepsia é de até três vezes o da população em geral, e a vida dessas pessoas é frequentemente afetada pelo estigma da doença e pela discriminação.

As causas da patologia podem estar relacionadas com acidente vascular encefálico, traumas na região da cabeça, abuso de álcool, doenças neurodegenerativas, distúrbios neurocutâneos, encefalopatias, tumores cerebrais, infecções, anormalidades cromossômicas, distúrbios metabólicos hereditários e resposta autoimune. Pacientes com epilepsia podem apresentar comorbidades associadas, incluindo: problemas cardiovasculares e gastrointestinais, doenças pulmonares crônicas, fraturas e diabetes.

O diagnóstico clínico depende de uma história detalhada e exame físico, focando aspectos neurológicos e psiquiátricos, com o EEG (eletroencefalograma) sendo o principal exame complementar para identificar a atividade epileptiforme.

A epilepsia é considerada resolvida quando há resolução de uma síndrome dependente da idade ou ausência de convulsões nos últimos 10 anos e nenhum medicamento anticonvulsivante nos 15 últimos cinco anos. Em contrapartida, a epilepsia é considerada refratária ou resistente ao tratamento medicamentoso quando as crises convulsivas persistem mesmo com o uso de pelo menos dois medicamentos antiepiléticos em doses terapêuticas adequadas, em monoterapia ou combinados.

Os diferentes tipos de epilepsia refratária variam de acordo com a idade de início, a origem da doença, o aspecto das convulsões, e a resposta ao tratamento. As mais comuns são a epilepsia focal, a epilepsia generalizada, a Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox Gastaut, sendo as duas últimas consideradas formas graves da doença e que se manifestam na infância.

Dependendo da gravidade e frequência das convulsões nas epilepsias refratárias, os indivíduos podem sofrer com disfunções cognitivas e emocionais, movimentos involuntários e desordenados, períodos de ausência, limitações às atividades diárias e piora da qualidade de vida. Pessoas com epilepsia refratária apresentam maior risco de mortalidade, de desenvolver alterações psicossociais e de ter a qualidade de vida afetada. Mortes relacionadas a acidentes, como afogamentos e quedas, bem como a ocorrência de morte súbita não esperada são complicações reportadas nos casos de epilepsia refratária.

Cenobamato

Registro na Anvisa

Categoria: medicamento

O medicamento cenobamato não possui registro sanitário ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, não é produzido e comercializado em território nacional.

Nomes comerciais

Xcopri[®]

Indicações

O medicamento cenobamato é indicado para o tratamento de crises parciais em pacientes adultos (com 18 anos ou mais).

Alternativas terapêuticas disponíveis no SUS

Os seguintes medicamentos estão disponíveis no âmbito do SUS pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) e pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para epilepsia:

Canabidiol (CEAF), Carbamazepina (CBAF), Clobazam (CEAF), Clonazepam (CBAF)
Etossuximida (CEAF), Fenitoína (CBAF), Fenobarbital (CBAF), Gabapentina (CEAF)
Lamotrigina (CEAF), Levetiracetam (CEAF), Primidona (CEAF), Topiramato (CEAF)
Valproato de sódio (CBAF), Vigabatrina (CEAF)

Importante: As alternativas terapêuticas mencionadas consideram as indicações clínicas previstas na bula do medicamento.

O cenobamato é um medicamento antiepilético aprovado pelo FDA nos Estados Unidos para o tratamento de crises de início focal em adultos. As melhores evidências sobre seu uso vêm de ensaios clínicos randomizados, meta-análises e estudos de mundo real, que demonstram eficácia significativa em pacientes com epilepsia focal resistente a múltiplos fármacos.

Em dois grandes ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, o cenobamato como terapia adjuvante mostrou taxas superiores de resposta ($\geq 50\%$ de redução na frequência de crises) e de liberdade de crises em comparação ao placebo. No estudo de dose-resposta, as taxas de resposta variaram de 40% a 64% conforme a dose (100–400 mg/dia), com redução mediana da frequência de crises de até 55% nos grupos de 200 mg e 400 mg, e taxas de liberdade de crises de até 28% durante a fase de manutenção. Os eventos adversos mais comuns foram sonolência, tontura e

cefaleia, geralmente de intensidade leve a moderada, com maior incidência em doses mais altas.

Uma revisão sistemática da Cochrane, incluindo esses ensaios, confirmou que o cenobamato como adjuvante provavelmente é superior ao placebo para redução $\geq 50\%$ na frequência de crises (RR 2,17; 52% vs 24%) e para liberdade de crises (RR 4,45; 16% vs 5%), com aumento moderado no risco de eventos adversos (RR 1,14; 77% vs 67%).[4] Uma meta-análise recente reforçou esses achados, mostrando que o cenobamato aumenta significativamente tanto a taxa de resposta quanto a de liberdade de crises em pacientes com epilepsia focal refratária (RR para resposta de 1,77 e para liberdade de crises de 3,09).

Os anticonvulsivantes clássicos e de primeira linha, como lamotrigina, carbamazepina, levetiracetam e valproato, possuem alto nível de evidência (Classe I, nível A) para uso como monoterapia em epilepsia de início focal e generalizada, sustentado por grandes ensaios randomizados, meta-análises e diretrizes internacionais. Esses fármacos são recomendados como primeira escolha devido à eficácia comprovada, tolerabilidade e perfil de segurança, com dados extensos em populações diversas, incluindo mulheres em idade fértil e idosos.

O cenobamato, por outro lado, foi aprovado pelo FDA para uso em adultos com crises focais e apresenta evidência de alta qualidade para uso como terapia adjuvante em pacientes refratários, mas ainda não há estudos de monoterapia comparativos com os anticonvulsivantes clássicos. Em estudos observacionais e emulados de mundo real, o cenobamato mostrou taxas de retenção e liberdade de crises semelhantes a outros anticonvulsivantes de terceira linha, como brivaracetam e clobazam, mas inferior em taxa de liberdade de crises quando comparado diretamente a esses agentes em pacientes altamente refratários. Portanto, o nível de evidência do cenobamato é considerado alto para adjuvância em epilepsia focal resistente, mas ainda limitado para monoterapia ou para epilepsias generalizadas, devido à ausência de grandes ensaios comparativos e de dados em populações especiais.

Em resumo, enquanto anticonvulsivantes clássicos como lamotrigina, carbamazepina, levetiracetam e valproato possuem o mais alto nível de evidência para monoterapia em epilepsia, o cenobamato apresenta evidência robusta para adjuvância em epilepsia focal refratária, mas ainda carece de dados comparativos diretos e de longo prazo para uso como primeira linha ou em outras síndromes epiléticas.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Controle/redução da frequência de ocorrência das crises convulsivas.

6. Conclusão

6.1. Parecer

- () Favorável
(x) Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

O medicamento requerido não é indicado como primeira linha de tratamento para epilepsia em crianças em nenhum dos guidelines e diretrizes consultados para elaboração desta nota técnica, sendo mencionado apenas como alternativa terapêutica.

O cenobamato apresenta evidência robusta para adjuvância em epilepsia focal refratária, mas ainda carece de dados comparativos diretos e de longo prazo para uso como primeira linha ou em outras síndromes epiléticas.

O adolescente apresenta epilepsia de difícil controle, porém não há menções sobre o uso de todas as associações com anticonvulsivantes disponíveis no SUS, informando período, dose utilizada.

Com a falha do tratamento farmacológico, pode ser considerado o encaminhamento para um centro de epilepsia especializado, a fim de explorar opções terapêuticas adicionais, incluindo cirurgia de epilepsia, estimulação do nervo vago e dieta cetogênica, alternativas não mencionadas no relatório médico encaminhado.

O medicamento requerido não possui registro na ANVISA

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- () SIM, com potencial risco de vida
(x) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
() NÃO

7. Referências bibliográficas

- 1.FDA Orange Book. FDA Orange Book
2. Randomized Phase 2 Study of Adjunctive Cenobamate in Patients With Uncontrolled Focal Seizures.Chung SS, French JA, Kowalski J, et al. Neurology. 2020;94(22):e2311-e2322. doi:10.1212/WNL.0000000000009530.
- 3.Safety and Efficacy of Adjunctive Cenobamate (YKP3089) in Patients With Uncontrolled Focal Seizures: A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial.Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al.The Lancet. Neurology. 2020;19(1):38-48. doi:10.1016/S1474-4422(19)30399-0. Leading Journal
- 4.Cenobamate Add-on Therapy for Drug-Resistant Focal Epilepsy.Brigo F, Lattanzi S. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024;8:CD014941. doi:10.1002/14651858.CD014941.pub2.

5. Cenobamate Add-on Therapy for Drug-Resistant Focal Seizures: A Systematic Review and Meta-Analysis. de Paiva FA, Menegaz de Almeida A, Lima AAFR, et al.

Expert Review of Neurotherapeutics. 2025;25(5):591-597.
doi:10.1080/14737175.2025.2484439. New Research

6. Real-World Use of Cenobamate in Adults: Efficacy and Predictors of Treatment Response. Loushy I, Goldstein L, Devlin K, et al. Epilepsia. 2025;66(5):1492-1504.
doi:10.1111/epi.18297. New Research

7. Add-on Treatment With Cenobamate Is Already Effective at Low Doses in Refractory Focal Epilepsy: A Prospective Observational Study. Novitskaya Y, Schütz E, Metternich B, Schulze-Bonhage A, Hirsch M. Epilepsia. 2024;65(3):630-640. doi:10.1111/epi.17874.

8.

Real-World Use of Cenobamate in Pediatric Focal Epilepsies and Developmental Epileptic Encephalopathies: A Multicenter Retrospective Series. Soto-Insuga V, Valls Carbó A, Pinzón-Acevedo AG, et al. Epilepsia. 2025;. doi:10.1111/epi.18586.

8. Outras Informações – conceitos

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de

atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.