

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ONTOZRY (CENOBAMATO)

*Tratamento adjuvante de convulsões epilépticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos*

Avaliação da comparticipação de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

06/02/2024

Ontozry (Cenobamato)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 31/01/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Cenobamato

**Nome do medicamento:** Ontozry

**Apresentações:**

*28 unidades, comprimido e comprimido revestido, (25 mg) + (12.5 mg), registo n.º 5816871;*

*14 comprimidos revestidos por película, 50 mg, registo n.º 5816905;*

*28 comprimidos revestidos por película, 50 mg, registo n.º 5816913;*

*14 comprimidos revestidos por película, 100 mg, registo n.º 5816921;*

*28 comprimidos revestidos por película, 100 mg, registo n.º 5816939;*

*14 comprimidos revestidos por película, 150 mg, registo n.º 5816947;*

*28 comprimidos revestidos por película, 150 mg, registo n.º 5816954;*

*14 comprimidos revestidos por película, 200 mg, registo n.º 5816962;*

*28 comprimidos revestidos por película, 200 mg, registo n.º 5816970.*

**Titular da AIM:** Angelini Pharma S.P.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** *Tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos.*

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Ontozry (Cenobamato) foi sujeito a avaliação de comparticipação para *Tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos.*

Face a lamotrigina, eslicarbazepina, lacosamida e zonisamida como terapêuticas adjuvantes o medicamento demonstrou vantagem terapêutica acrescentada não quantificável na indicação em avaliação.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Ontozry (cenobamato) na indicação de tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS).

Apesar da recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A epilepsia é uma doença neurológica definida pela existência de predisposição permanente do cérebro para gerar crises epiléticas espontâneas. Do ponto de vista operacional, define-se pela ocorrência de pelo menos dois episódios espontâneos de crises epiléticas. Em duas situações específicas, síndromes epiléticas concretas e após crise epilética isolada em situações de risco elevado de recorrência, o diagnóstico de epilepsia pode imediatamente ser estabelecido (Fisher 2014). A incidência anual da epilepsia na Europa varia entre 28.9 a 47 por 100 000 habitantes (WHO, *Fostering Epilepsy Care in Europe*, 2009). Não existem estudos epidemiológicos sobre a epilepsia em Portugal, mas estima-se que existam aproximadamente 40 a 70 mil portugueses com epilepsia. Em pelo menos um terço dos doentes com epilepsia não se consegue obter um controlo satisfatório das crises (French, 2008). As crises epiléticas estão associadas a um aumento do risco de lesões traumáticas, depressão e suicídio (Hermann 2009). Pacientes com epilepsia não controlada também têm um aumento da taxa de mortalidade a longo prazo (1,59% ao ano), com morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP) sendo a causa mais comum (Mbizvo *et al* 2019), (Beghi, 2020). Por ser uma doença crónica, a ausência do controlo das crises provoca além das consequências médicas graves conhecidas, um impacto socioeconómico negativo, aonde se inclui a redução do rendimento académico/profissional (Allers *et al.* 2015). Pela sua imprevisibilidade e estigma social associado, a epilepsia contribui frequentemente para o isolamento e dependência socioeconómica (Allers *et al.* 2015). São raros os estudos epidemiológicos de base comunitária que caracterizem a ocorrência da epilepsia em geral e da epilepsia com crises focais, em particular. Não existe nenhum estudo epidemiológico em Portugal e o número de adultos com epilepsia caracterizada por crises de início focal é desconhecido. Em uma revisão sistemática (Fiest *et al* 2017), a prevalência de epilepsia focal ativa, ou seja, não controlada, foi estimada em 2.99 (1.39–6.42) por 1 000 habitantes. Assim sendo, pode-se inferir, ainda que grosseiramente, que para a população de Portugal (n=10 119 794), o número de pessoas com epilepsia focal ativa estará entre os 14066 e 64969.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O cenobamato é um medicamento antiepilético cujo mecanismo exato de ação não está completamente esclarecido. Tem uma ação de modulação dos recetores de ácido gama-aminobutírico (GABA) e de potenciação da inativação dos canais de sódio no sistema nervoso central.

## Ontozry (Cenobamato)

As alternativas atualmente disponíveis para o tratamento da epilepsia que não responde a pelo menos dois medicamentos, no adulto, incluem:

- Fármacos com indicação para terapêutica adjuvante: Lacosamida, eslicarbazepina, lamotrigina, zonisamida;
- Cirurgia da epilepsia em doentes selecionados com base na gravidade e em estudos neurofisiológicos diferenciados;
- Estimulação do nervo vago em doentes selecionados com base na gravidade e em estudos neurofisiológicos diferenciados.

### **Adequação das apresentações à posologia<sup>1</sup>**

As apresentações submetidas no pedido de financiamento cumprem com a posologia estipulada no RCM e estão em conformidade com as regras de dimensionamento previstas (Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro)

### **Horizonte temporal<sup>1</sup>**

Apesar dos estudos terem na sua maioria fases de manutenção de 12 semanas, atingindo-se o objetivo de redução significativa da frequência de crises ou de cessação de crises, a continuidade do tratamento em doentes com epilepsia farmacorresistente é a regra. Assim sendo, a terapêutica será para realizar a longo prazo, sendo previsivelmente mantida ao longo da vida.

### **Identificação da população e critérios de utilização do medicamento<sup>1</sup>**

População alvo: adultos com crises epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária. A prevalência de epilepsia focal ativa ou não controlada foi estimada em 2.99 (1.39–6.42) por 1 000 habitantes (Fiest *et al* 2017). Tendo em conta a população de Portugal com mais de  $\geq 18$  anos ( $n= 8\ 500\ 000$ ), infere-se que número de pessoas com epilepsia focal ativa será de 16915. Assumindo-se que a prevalência de epilepsia farmacorresistente é de 14.6% (95% CI: 8.8–21.6) em adultos com epilepsia focal (Sultana *et al.* 2021), o número de doentes a considerar será de 2470 por ano.

Critérios de utilização: ausência de controlo de crises em doentes não controlados com pelo menos dois antiepiléticos adequadamente selecionados.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de cenobamato “para o tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação do cenobamato.

**Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados**

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cenobamato</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>▪ 2 antiepiléticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lamotrigina</li> <li>▪ Eslicarbazepina</li> <li>▪ Zonisamida</li> <li>▪ Lacosamida</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>2 antiepiléticos</li> </ul>

## Termos de comparação<sup>1</sup>

**Tabela 2: Termos de comparação**

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose inicial recomendada de cenobamato é 12,5 mg por dia, titulada gradualmente para a dose alvo recomendada de 200 mg por dia. Com base na resposta clínica, a dose pode ser aumentada para um máximo de 400 mg por dia. Em geral, o tratamento é contínuo.
	Medicamento comparador	<p>Lamotrigina: A dose inicial de 50 mg/dia (uma vez por dia), com aumentos progressivos máximos de 100 mg cada uma ou duas semanas até atingir a resposta ótima, 200 – 400 mg/dia (duas doses divididas). Em geral, o tratamento é contínuo.</p> <p>Eslicarbazepina: A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Em função da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Em geral, o tratamento é contínuo.</p> <p>Zonisamida: A dose inicial recomendada é de 400 mg uma vez por dia que deve ser aumentada para 800 mg uma vez por dia, após uma ou duas semanas. Dependendo da resposta individual de cada doente, esta dose pode ser aumentada para 1200 mg uma vez por dia. Em geral, o tratamento é contínuo.</p> <p>Lacosamida: A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia, a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia, após uma semana. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose de manutenção pode ainda ser aumentada em intervalos semanais em 50 mg duas vezes por dia (100 mg/dia), até uma dose diária máxima recomendada de 400 mg (200 mg duas vezes por dia).</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Mortalidade	Crítico	9
Qualidade de vida	Crítico	9
Frequência de crises	Crítico	8
Mortalidade por eventos adversos	Crítico	9
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Crítico	8
Eventos adversos graves	Crítico	7
Eventos adversos	Importante	6



## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Meta-análise<sup>2</sup> em rede comparando cenobamato com os regimes comparadores de interesse

#### Métodos

##### *Identificação de informação*

A empresa submeteu uma revisão sistemática<sup>2</sup> que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de tratamentos na epilepsia que permitissem comparações diretas e/ou indiretas entre cenobamato e eslicarbazepina, lacosamida, lamotrigina e zonisamida.

A pesquisa foi realizada em 20 de setembro de 2021.

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: CENTRAL, Medline, Medline-in-process e Embase (via Ovid). Procedeu-se ainda à pesquisa de estudos nos registos [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), e EUDRACT.

A pesquisa incluiu 5 regimes de tratamento (cenobamato, eslicarbazepina, lacosamida, lamotrigina e zonisamida).

##### *Meta-análise e comparações múltiplas*

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre cenobamato e os comparadores de interesse. Assim, o TAIM procedeu a comparações indiretas utilizando meta-análise em rede<sup>2</sup>.

Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foram usadas distribuições *à priori* não informativas, para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos-aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado, e foram utilizadas técnicas Bayesianas.

Na análise de síntese foram considerados 2 cenários: cenário caso-base em que cenobamato foi comparado com qualquer dose dos comparadores de interesse; e cenário alternativo em que cenobamato foi comparado com as doses recomendadas no RCM dos comparadores de interesse. Foram apenas considerados os resultados deste segundo cenário.

Em relação à medida de resultado 'taxa de respondedores 50%', definida como uma redução de pelo menos 50% na frequência das crises em relação ao basal, foram realizadas 3 análises de sensibilidade: excluindo os estudos

com menos de 12 semanas de duração, excluindo os estudos em que menos de dois terços dos doentes estavam basalmente medicados com pelo menos 2 antiepiléticos, e excluindo estudos classificados como apresentando um risco de viés elevado.

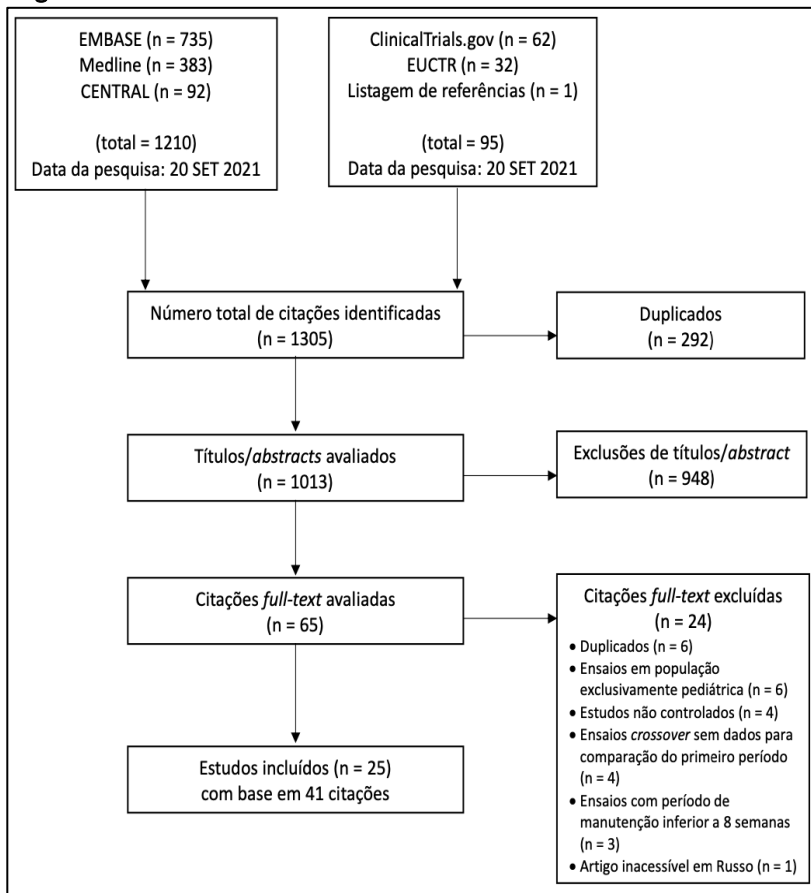
## Resultados

### Identificação de informação

A revisão sistemática<sup>2</sup> identificou 1305 citações, tendo a revisão de duplicados e de títulos e *Abstracts* excluído 1240 citações. Foram revistos os textos completos das 65 citações restantes, tendo sido excluídas 24 citações, pelo que a revisão identificou 41 citações referentes a 25 estudos: 1 estudo que comparava cenobamato vs. placebo, 4 estudos que comparavam eslicarbazepina vs. placebo, 4 estudos que comparavam lacosamida vs. placebo, 8 estudos que comparavam lamotrigina vs. placebo, 7 estudos que comparavam zonisamida vs. placebo, e 1 estudo que comparava zonisamida vs. lamotrigina.

Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 1.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



Fonte: extraído de Ref<sup>a</sup> 2

### *Características dos estudos incluídos*

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 25 estudos com as intervenções de interesse incluídos na rede de evidência.

#### **Estudo de Baulac *et al*, 2010<sup>3</sup>**

O estudo de Baulac *et al*, 2010<sup>3</sup> foi um estudo multicêntrico (97 centros da Europa, Canadá, e Austrália), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 17 semanas, que incluiu 434 doentes adultos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem pregabalina (n= 152), lamotrigina (n= 141), ou placebo (n= 141), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises, usando a razão de respostas (que é um parâmetro não dimensional que varia entre -100 e +100).

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas focais, sendo que as crises epiléticas focais tinham de ser refratárias ao tratamento com pelo menos 3 antiepiléticos de pelo menos 2 classes antiepiléticas diferentes. Os doentes tinham de apresentar um mínimo de 4 crises de epilepsia parcial durante as 6 semanas do período basal e nenhum período de 28 dias livre de crises de epilepsia parcial. Os doentes podiam tomar 1 a 3 antiepiléticos em simultâneo, um dos quais tinha de ser um indutor enzimático. Foram excluídos os doentes previamente tratados com pregabalina, tratados com lamotrigina nos últimos 6 meses, tratados com ácido valproico nos últimos 2 meses, ou tratados com gabapentina, felbamato ou vigabatrina nas últimas 6 semanas.

O estudo pretendia avaliar a pregabalina administrada duas vezes por dia, como terapêutica adjuvante em doentes com epilepsia parcial refratária. O estudo teve duas fases: Na primeira fase, com duração de 11 semanas, após um período basal de 6 semanas, os doentes eram alocados a pregabalina (titulação ao longo de 1 semana), a lamotrigina (titulação ao longo de 5 semanas), ou placebo, terminando após os períodos de titulação, 300 mg uma vez por dia para os dois fármacos. Na fase 2, que teve uma duração de 6 semanas, os doentes que ainda mantinham convulsões na fase 1, aumentaram a dose de pregabalina ao longo de uma semana para 600 mg por dia, e a dose de lamotrigina para 400 mg por dia, sem titulação.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem pregabalina, na dose de 300 mg ou 600 mg por dia (n= 152), lamotrigina, na dose de 300 mg ou 400 mg por dia (n= 141), ou placebo (n= 141), como terapêutica adjuvante. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises, usando a razão de respostas.

Estavam medicados no basal com menos de 2 antiepiléticos, 24,3% dos doentes no grupo placebo, 23,0% no grupo pregabalina, e 22,0% no grupo lamotrigina. O número de antiepiléticos, usados previamente, com resposta inadequada, foi de 4,1 no grupo placebo, 3,5 no grupo pregabalina, e 4,1 no grupo lamotrigina.

#### **Estudo de Ben-Menachem *et al*, 2007<sup>4</sup>**

O estudo de Ben-Menachem *et al*, 2007<sup>4</sup> foi um estudo multicêntrico (68 centros da Alemanha, Hungria, Lituânia, Polónia, Suécia, Suíça, Reino Unido, e EUA), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 421 doentes adultos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem lacosamida 200 mg (n= 107), lacosamida 400 mg (n= 108), lacosamida 600 mg (n= 106), ou placebo (n= 97), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre os 18 e os 65 anos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar crises epiléticas focais nos dois últimos anos apesar de tratamento com pelo menos 2 antiepiléticos, apresentar, durante o período basal (8 semanas), 4 convulsões de início parcial por cada 28 dias (em média), sem que existisse ausência de crises epiléticas focais por mais de 21 dias. Nas 4 semanas anteriores e durante o período basal, os doentes tinham de permanecer num regime estável de 1 ou 2 antiepiléticos.

O estudo incluiu 4 períodos: basal (8 semanas), titulação da dose (6 semanas), manutenção (12 semanas), e transição ou redução da dose.

Após o período basal, todos os doentes iniciavam na fase titulação, placebo ou lacosamida na dose de 100 mg duas vezes por dia. Com ajustes semanais, a dose de lacosamida era aumentada durante o período de titulação da dose até atingir a dose-alvo desse grupo (220 mg, 400 mg, ou 600 mg por dia, dividida em duas tomas).

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem lacosamida 200 mg (n= 107), lacosamida 400 mg (n= 108), lacosamida 600 mg (n= 106), ou placebo (n= 97), como terapêutica adjuvante. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises.

## Ontozry (Cenobamato)

Estavam medicados no basal com 2 antiepiléticos 84% dos doentes, e com 1 antiepilético estavam medicados 16% dos doentes, antes de serem adicionados os fármacos de estudo.

### Estudo de Ben-Menachem *et al*, 2010<sup>5</sup>

O estudo de Ben-Menachem *et al*, 2010<sup>5</sup> foi um estudo multicêntrico (45 centros de 13 países, África do Sul, Alemanha, Argentina, Austrália, Bélgica, Brasil, Dinamarca, Espanha, Holanda, Portugal, Roménia, Suécia, e Reino Unido), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 14 semanas, que teve lugar entre 1 de Setembro de 2004 e 19 de Dezembro de 2006, que incluiu 395 doentes adultos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem eslicarbazepina 400 mg (n= 96), eslicarbazepina 800 mg (n= 101), eslicarbazepina 1200 mg (n= 98), ou placebo (n= 100), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência padronizada de crises em 4 semanas. A dose aprovada varia entre 400 mg e 1600 mg por dia.

O estudo incluiu 2 períodos: basal (8 semanas), e manutenção (14 semanas).

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, diagnosticada há pelo menos 12 meses. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar crises epiléticas focais nos dois últimos anos apesar de tratamento com pelo menos 2 antiepiléticos, apresentar, 4 convulsões de início parcial nas 8 semanas que precederam o estudo, assim como em cada 4 semanas das 8 semanas do período basal, e estarem tratados com 1 a 3 antiepiléticos concomitantemente numa dose estável há pelo menos 2 meses.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem eslicarbazepina (ESL) 400 mg (n= 96), eslicarbazepina 800 mg (n= 101), eslicarbazepina 1200 mg (n= 98), ou placebo (n= 100), como terapêutica adjuvante. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises.

Estavam medicados no basal com 2 ou mais antiepiléticos, 85% dos doentes no grupo placebo, 77,1% dos doentes no grupo ESL 400, 83,2% dos doentes no grupo ESL 800, e 79,6% dos doentes no grupo ESL 1200., e com 1 antiepilético estavam medicados 16% dos doentes, antes de serem adicionados os fármacos de estudo. De acordo com as características basais, embora não coincidindo com a população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), a população do estudo é razoavelmente representativa da população de interesse.

### Estudo de Boas *et al*, 1996<sup>6</sup>

O estudo de Boas *et al*, 1996<sup>6</sup> foi um estudo multicêntrico (4 centros na Dinamarca), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 56 doentes com idades entre 16 e 65 anos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem lamotrigina (n= 30), ou placebo (n= 26), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises.

O estudo incluiu 5 fases: basal (12 semanas), período de tratamento 1 (12 semanas), período de lavagem 1 (*washout*) [4 semanas], período de tratamento 2 (12 semanas), e período de lavagem 2 (4 semanas). Os doentes receberam sequencialmente lamotrigina (período de tratamento 1) e placebo (período de tratamento 2), ou, sequencialmente placebo (período de tratamento 1) e lamotrigina (período de tratamento 2). No grupo da sequência lamotrigina/placebo a redução progressiva de lamotrigina ocorreu no período de lavagem 1, e no grupo da sequência placebo/lamotrigina a redução progressiva de lamotrigina ocorreu no período de lavagem 2. A dose de lamotrigina variou entre 75 mg e 400 mg por dia.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar 4 crises epiléticas focais por mês nos últimos 3 meses, e as crises tinham de ser resistentes ao fármaco de primeira escolha. A medicação concomitante tinha de estar estável nos 3 meses anteriores. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse que é era composta por doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Os doentes que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem lamotrigina (n= 30), ou placebo (n= 26), como terapêutica adjuvante. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises.

O estudo reporta que 40/46 doentes (87,0%) estavam medicados no basal pelo menos com 2 antiepiléticos. Contudo, a população ITT incluía 56 doentes, não sendo justificada a ausência de 10 doentes nas análises de eficácia. De acordo com as características basais, embora não coincidindo com a população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), a população do estudo é razoavelmente representativa da população de interesse. Contudo, este estudo, pelo elevado risco de viés deveria ter sido excluído da rede de evidência.

### **Estudo de Brodie *et al*, 2005<sup>7</sup>**

O estudo de Brodie *et al*, 2005<sup>7</sup> foi um estudo multicêntrico (54 centros, 19 países, Europa e África do Sul), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 18 semanas, que incluiu 351 doentes, com idades igual ou superior a 12 anos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de um regime estável com 1 a 3 antiepiléticos, que foram aleatorizados, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1:1:2, para receberem placebo (n= 120), zonisamida 100 mg por dia (n= 57), zonisamida 300 mg por dia (n= 56), ou zonisamida 500 mg por dia (n= 118), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises padronizada (28 dias) e a proporção de respondedores.

O estudo incluiu 3 fases: basal (12 semanas), período de titulação (6 semanas), e período de avaliação (18 semanas). Os doentes de todos os grupos de zonisamida recebiam inicialmente 50 mg por dia (25 mg + 25 mg) de zonisamida, que foi progressivamente aumentada ao longo do período de titulação de forma que no final deste período estivessem a receber a dose final correspondente (100 mg, 300 mg, ou 500 mg por dia).

O estudo incluiu doentes com 12 ou mais anos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, inadequadamente controlados com 1 a 3 antiepiléticos. Os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse que é era composta por doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

As medidas de resultado primárias selecionadas foram a variação padronizada na frequência de crises (28 dias), e a taxa de respondedores definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais.

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepilético, 18,3% dos doentes no grupo placebo, 30,4% no grupo zonisamida 100 mg/dia, 27,3% no grupo zonisamida 300 mg/dia, e 27,1% no grupo zonisamida 500 mg/dia. Foi considerado que a população do estudo de Brodie *et al* 2005, é razoavelmente representativa da população de interesse.

### **Estudo de Chung *et al*, 2010<sup>8</sup>**

O estudo de Chung *et al*, 2010<sup>8</sup> foi um estudo um estudo de fase 3, multicêntrico (72 centros nos EUA), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 405 doentes, com idades entre os 16 e os 70 anos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratados previamente com pelo menos dois antiepiléticos (simultânea ou

## Ontozry (Cenobamato)

sequencialmente), que foram aleatorizados, numa relação de 1:2:1, para receberem placebo (n= 104), lacosamida 400 mg por dia (n= 204), ou lacosamida 600 mg por dia (n= 97), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises padronizada (28 dias) e a proporção de respondedores.

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 semanas), período de titulação (6 semanas), e período de avaliação (12 semanas). A lacosamida era iniciada na dose de 100 mg por dia, e titulada por aumentos de 100 mg por semana até atingir a dose final.

O estudo incluiu doentes com idades entre 16 e 70 anos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, há pelo menos 2 anos, não controlada apesar de tratados previamente com pelo menos dois antiepiléticos (simultânea ou sequencialmente). Para serem incluídos, durante as 8 semanas prévias ao basal, e durante as 8 semanas do período basal, os doentes tinham de apresentar pelo menos 4 crises epiléticas focais por 28 dias, com nenhum período livre de crises focais por mais de 21 dias.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

As medidas de resultado primárias selecionadas foram a variação padronizada na frequência de crises (28 dias), e a taxa de respondedores definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais.

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepilético, 17,3% dos doentes no grupo placebo, 17,9% no grupo lacosamida 400 mg/dia, e 18,6% no grupo lacosamida 600 mg/dia. Considerou-se que a população do estudo de Chung *et al* 2010, é razoavelmente representativa da população de interesse. De acordo com as características basais, embora não coincidindo com a população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), a população do estudo é razoavelmente representativa da população de interesse.

### **Estudo de Elger *et al*, 2009<sup>9</sup>**

O estudo de Elger *et al*, 2009<sup>9</sup> foi um estudo de fase 3, multicêntrico (40 centros de 11 países, Áustria, Croácia, República Checa, Alemanha, Hungria, Lituânia, Polónia, Roménia, Rússia, Suíça, e Ucrânia), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 402 doentes, com idades igual ou superior a 18 anos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, diagnosticada há pelo menos 12 meses, não controlada apesar de tratados previamente com um a dois antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem placebo (n= 102), eslicarbazepina 400 mg/dia (n= 100), eslicarbazepina 800 mg/dia (n= 98), ou eslicarbazepina 1200 mg por dia por dia (n= 102), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises padronizada (28 dias).



## Ontozry (Cenobamato)

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 semanas), período de titulação (2 semanas), e período de avaliação (12 semanas). A eslicarbazepina era iniciada na dose de 400 mg por dia, e titulada por aumentos de 400 mg por semana até atingir a dose final (uma semana para o grupo eslicarbazepina 800 mg, e duas semanas para o grupo eslicarbazepina 1200 mg).

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, há pelo menos 1 ano, que estavam a receber 1 a 2 antiepiléticos numa dose estável há pelo menos 2 meses. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar, no basal, pelo menos 4 crises epiléticas focais nos dois períodos de 28 dias, com nenhum período livre de crises focais por mais de 21 dias. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse que é composta por doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação padronizada na frequência de crises (28 dias).

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepilético, 33,3% dos doentes no grupo placebo, 39,0% no grupo eslicarbazepina 400 mg/dia, e 31,6% no grupo eslicarbazepina 800 mg/dia, e 38,2% no grupo eslicarbazepina 1200 mg/dia. De acordo com as características basais, embora não coincidindo com a população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), a população do estudo é razoavelmente representativa da população de interesse.

### **Estudo de Gil-Nagel *et al*, 2009<sup>10</sup>**

O estudo de Gil-Nagel *et al*, 2009<sup>10</sup> foi um estudo de fase 3, multicêntrico (39 centros de 3 países, México, Portugal, Espanha), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 252 doentes, com idades igual ou superior a 18 anos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, diagnosticada há pelo menos 12 meses, não controlada apesar de tratados previamente com um a dois antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem placebo (n= 84), eslicarbazepina 800 mg/dia (n= 84), ou eslicarbazepina 1200 mg por dia por dia (n= 77), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises padronizada (28 dias).

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 semanas), período de titulação (2 semanas), e período de avaliação (12 semanas). A eslicarbazepina era iniciada na dose de 400 mg por dia, e titulada por aumentos de 400 mg por

## Ontozry (Cenobamato)

semana até atingir a dose final (uma semana para o grupo eslicarbazepina 800 mg, e duas semanas para o grupo eslicarbazepina 1200 mg).

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, há pelo menos 1 ano, que estavam a receber 1 a 2 antiepiléticos numa dose estável há pelo menos 2 meses. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar, no basal, pelo menos 4 crises epiléticas focais nos dois períodos de 28 dias antes do período basal, e em cada período de 4 semanas do período basal. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse que é composta por doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação padronizada na frequência de crises (28 dias).

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepilético, 18,4% dos doentes no grupo placebo, 25,9% no grupo eslicarbazepina 800 mg/dia, e 15% no grupo eslicarbazepina 1200 mg/dia. De acordo com as características basais, embora não coincidindo com a população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), a população do estudo é razoavelmente representativa da população de interesse.

### **Estudo de Halász *et al*, 2009<sup>11</sup>**

O estudo Halász *et al*, 2009<sup>11</sup> foi um estudo multicêntrico (75 centros de 13 países, Austrália, Croácia, República Checa, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Lituânia, Polónia, Rússia, Espanha, Suécia, e EUA), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 485 doentes, com idades entre os 16 e 70 anos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, diagnosticada há pelo menos 2 anos, não controlada apesar de tratados previamente com pelo menos dois antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem placebo (n= 163), lacosamida 200 mg/dia (n= 163), ou lacosamida 400 mg por dia por dia (n= 159), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises padronizada (28 dias) e a taxa de respondedores.

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 semanas), período de titulação (4 semanas), e período de avaliação (12 semanas).

## Ontozry (Cenobamato)

A lacosamida era iniciada na dose de 100 mg por dia, e titulada por aumentos de 100 mg por semana até atingir a dose final.

O estudo incluiu doentes com idade entre 16 e 70 anos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, há pelo menos 2 anos, que estavam a receber pelo menos 2 antiepiléticos. Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar, durante as 8 semanas que antecederam a entrada no estudo e as 8 semanas do período basal, pelo menos 4 crises epiléticas focais por cada 28 dias em média, sem nenhum período livre de crises focais por mais de 21 dias. Adicionalmente, e no mesmo período, os doentes tinham de estar a tomar uma dose estável de 1 a 3 antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

As medidas de resultado primárias selecionadas foram a variação padronizada na frequência de crises (28 dias), e a taxa de respondedores definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais.

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepilético, 13,2% dos doentes no grupo placebo, 10,6% no grupo lacosamida 200 mg/dia, e 15,8% no grupo lacosamida 400 mg/dia. Embora não coincidindo com a população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), a população do estudo é razoavelmente representativa da população de interesse.

### **Estudo de Hong *et al*, 2016<sup>12</sup>**

O estudo Hong *et al*, 2016<sup>12</sup> foi um estudo multicêntrico (72 centros de 2 países, China e Japão), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 547 doentes, com idades entre os 16 e os 70 anos, com epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de doses diárias estáveis de 1 a 3 antiepiléticos há pelo menos 4 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem placebo (n= 184), lacosamida 200 mg/dia (n= 183), ou lacosamida 400 mg por dia por dia (n= 180), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises padronizada (28 dias).

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 semanas), período de titulação (4 semanas), e período de avaliação (12 semanas).

A lacosamida era iniciada na dose de 100 mg por dia, e titulada por aumentos de 100 mg por semana até atingir a dose final.

## Ontozry (Cenobamato)

O estudo incluiu doentes com idade entre 16 e 70 anos, com o diagnóstico de epilepsia com crises epiléticas de início focal, simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, há pelo menos 2 anos, que estavam a receber pelo menos 2 antiepiléticos, simultânea ou sequencialmente. Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar, durante as 8 semanas do período basal, pelo menos 4 crises epiléticas focais por cada 28 dias, sem nenhum período livre de crises focais por mais de 21 dias. Os doentes tinham de apresentar epilepsia focal não controlada apesar de doses diárias estáveis de 1 a 3 antiepiléticos há pelo menos 4 semanas.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação padronizada na frequência de crises (28 dias).

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepilético, 22,4% dos doentes no grupo placebo, 24,7% no grupo lacosamida 200 mg/dia, e 19,6% no grupo lacosamida 400 mg/dia. Em relação às características basais da população do estudo, embora não coincidam com as da população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), são razoavelmente representativas da população de interesse.

### **Estudo de Krauss *et al*, 2020<sup>13</sup>**

O estudo Krauss *et al*, 2020<sup>13</sup> foi um estudo multicêntrico (107 centros de 16 países, Austrália, Bulgária, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Israel, Polónia, Roménia, Sérvia, Coreia do Sul, Espanha, Tailândia, Ucrânia, Reino Unido, e EUA), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 437 doentes, com idades entre os 18 e os 70 anos, com epilepsia focal, não controlada apesar de tratamento com pelo menos 1 antiepilético nos últimos dois anos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem placebo (n= 108), cenobamato 100 mg/dia (n= 108), cenobamato 200 mg (n= 110), ou cenobamato 400 mg (n= 111), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises padronizada (28 dias).

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 semanas), período de titulação (6 semanas), e período de manutenção (12 semanas).

O cenobamato foi iniciado na dose de 50 mg por dia, e titulado por aumentos de 50 mg por semana até atingir a dose final.

O estudo incluiu doentes com idade entre 18 e 70 anos, com o diagnóstico de epilepsia focal, não controlada apesar de tratamento com pelo menos um antiepilético nos últimos 2 anos. Para serem incluídos os doentes tinham de estar a tomar 1 a 3 antiepiléticos em doses estáveis nas últimas 4 semanas e, durante as 8 semanas

## Ontozry (Cenobamato)

do período basal, os doentes tinham de apresentar 8 ou mais episódios focais, simples ou complexos, ou com generalização secundária, com nenhum intervalo livre de crises superior a 25 dias. Adicionalmente, os doentes tinham de apresentar, durante as 8 semanas do período basal, pelo menos 3 crises epilépticas focais.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

As medidas de resultado primárias selecionadas foram a variação padronizada na frequência de crises (28 dias) [FDA], e a taxa de respondedores definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais (EMA).

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepiléptico, 25% dos doentes no grupo placebo, 23% no grupo cenobamato 100 mg, 36% no grupo cenobamato 200 mg, e 22% no grupo cenobamato 400 mg/dia. Em relação às características basais da população do estudo, embora não coincidam com as da população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepilépticos), são razoavelmente representativas da população de interesse.

### **Estudo de Lu *et al*, 2011<sup>14</sup>**

O estudo Lu *et al*, 2011<sup>14</sup> foi um estudo num único centro Chinês, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 104 doentes, com idades entre os 18 e os 70 anos, com epilepsia focal, não controlada apesar de tratamento com pelo menos 1 antiepiléptico, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem placebo (n= 51), ou zonisamida (n= 53), como terapêutica adjuvante, e avaliou a proporção de respondedores.

O estudo incluiu 3 fases: basal (12 semanas), período de titulação (4 semanas), e período de manutenção (16 semanas). Não é claro se o período de manutenção foi de 12 ou 16 semanas.

O TAIM usou zonisamida/placebo de dois fabricantes (Eisai Co e Shenzhen Zifu Co), e usou diferentes estratégias de titulação dos fármacos para cada uma delas: a zonisamida da Eisai Co foi iniciada na dose de 100 mg/dia nas primeiras duas semanas, aumentando para 200 mg na terceira semana, e posteriormente para 300 mg na quarta semana; a zonisamida da Shenzhen Zifu Co foi iniciada na dose de 100 mg/dia, e a dose foi aumentada semanalmente de 100 mg, até atingir na quarta semana a dose de 400 mg/dia. Não é dada qualquer justificação para as diferentes estratégias de titulação, nem para o uso de doses diferentes do medicamento de estudo. Esta estratégia pode enviesar os resultados.

## Ontozry (Cenobamato)

O estudo incluiu doentes com idade entre 18 e 70 anos, com o diagnóstico de epilepsia focal, não controlada apesar de tratamento com pelo menos 1 antiepiléptico. Para serem incluídos os doentes tinham de ter uma crise cada 4 semanas, durante as 12 semanas do período basal, e o doente tinha de ter recebido 1 ou 2 tratamentos antiepiléticos, sem que tivessem existido alterações a esse tratamento nos últimos 3 meses. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse que é composta por doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de respondedores definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais.

Não é claro se os doentes foram aleatorizados, se a alocação foi oculta, ou se o estudo foi conduzido em ocultação. Adicionalmente, o estudo não reporta qual o número de antiepiléticos à entrada no estudo, pelo que não é claro se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse que é composta por doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Nesta perspetiva, este estudo não deveria ser incluído na rede de evidência. Esta foi também a opinião do TAIM que excluiu este estudo da análise.

### **Estudo de Matsuo *et al*, 1993<sup>15</sup>**

O estudo Matsuo *et al*, 1993<sup>15</sup> foi um estudo multicêntrico (realizado num único país, EUA), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 24 semanas (período de titulação mais período de manutenção), que incluiu 216 doentes, com idades entre os 18 e os 65 anos, com epilepsia focal, simples ou complexa, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com até 3 antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem placebo (n= 73), lamotrigina 300 mg/dia (n= 71), ou lamotrigina 500 mg (n= 72), como terapêutica adjuvante, e avaliou a proporção de respondedores.

O estudo incluiu 2 fases: basal (12 semanas), e período de titulação e de manutenção (24 semanas).

A lamotrigina foi iniciada na dose de 50 mg duas vezes por dia, e titulado por aumentos de 100 mg por semana até atingir a dose final (300 mg ou 500 mg). A dose-alvo podia ser reduzida em 100 mg/dia se o doente não tolerasse a dose total, pelo que as doses aceites durante o estudo eram 200 mg ou 300 mg/dia no grupo lamotrigina 300, e 400 ou 500 mg/dia no grupo lamotrigina 500. O TAIM não clarifica se, e como, manteve a ocultação com este procedimento.

## Ontozry (Cenobamato)

O estudo incluiu doentes com idade entre 18 e 65 anos, com o diagnóstico de epilepsia focal, simples ou complexa, com ou sem generalização secundária, não controlada. Para serem incluídos os doentes tinham de estar a tomar 1 a 3 antiepiléticos em doses estáveis, e apresentar pelo menos 4 crises focais nas últimas 4 semanas. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse que é composta por doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de respondedores definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais.

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepilético, 49% dos doentes no grupo placebo, 30% no grupo lamotrigina 300 mg/dia, e 40% no grupo lamotrigina 500 mg/dia. Assim, não é claro se esta população coincide com as da população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), pelo que este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

### **Estudo de Naritoku *et al*, 2007<sup>16</sup>**

O estudo Naritoku *et al*, 2007<sup>16</sup> foi um estudo multicêntrico (América do Sul, América do Norte, Europa, e Ásia), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 243 doentes, com mais de 12 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária há mais de 24 semanas, não controlada apesar de tratamento com 1 ou 2 antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem placebo (n= 120), ou lamotrigina libertação lenta (n= 116), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises padronizada (semanal).

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 semanas), período de titulação (7 semanas), e período de manutenção (12 semanas).

A dose inicial de lamotrigina, assim como a dose alvo variou em função da terapêutica concomitante, variando a dose-alvo entre 200 mg/dia (terapêutica concomitante: valproato com ou sem outro antiepilético), e 500 mg/dia (terapêutica concomitante um antiepilético indutor enzimático com ou sem outro antiepilético que não valproato).

O estudo incluiu doentes com mais de 12 anos, com o diagnóstico de epilepsia focal, simples ou complexa, com ou sem generalização secundária, há mais de 24 semanas. Para serem incluídos os doentes tinham de estar a

## Ontozry (Cenobamato)

tomar 1 a 2 antiepiléticos em doses estáveis há pelo menos 4 semanas, e apresentar, durante o período basal, pelo menos 8 crises focais nas 8 semanas, com pelo menos 1 crise parcial durante cada período de 4 semanas. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse definida como doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises padronizada (semanal), entre o período basal e o período em dupla ocultação (período de titulação da dose mais período de manutenção).

O estudo não reporta qual o número de antiepiléticos à entrada no estudo, pelo que não é claro se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse que é composta por doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Adicionalmente, o uso de lamotrigina de libertação lenta não pode ser considerada equivalente às formulações normais. Assim, este estudo, pelas suas graves limitações, não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

## Estudo NCT00292461<sup>17</sup>

O estudo NCT00292461<sup>17</sup> foi um estudo de fase 3, multicêntrico (8 centros num único país, Taiwan), aleatorizado, aberto, com duração de 16 semanas, que incluiu 64 doentes, com idades entre 16 e 70 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, refratária, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem zonisamida (n= 34), ou lamotrigina (n= 30), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises focais.

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 semanas), período de titulação (7 semanas), e período de manutenção (12 semanas).

A dose inicial de lamotrigina, assim como a dose alvo variou em função da terapêutica concomitante, variando a dose-alvo entre 200 mg/dia (terapêutica concomitante: valproato com ou sem outro antiepilético), e 500 mg/dia (terapêutica concomitante um antiepilético indutor enzimático com ou sem outro antiepilético que não valproato).

O estudo incluiu doentes com idades entre os 16 e 70 anos, com o diagnóstico de epilepsia focal, simples ou complexa, com ou sem generalização secundária, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, refratária. Não é reportado mais nenhum critério de inclusão, nem as características basais das populações incluídas no estudo e, nomeadamente, não reporta qual o número de antiepiléticos à entrada no estudo.



Assim, não é claro se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse que é composta por doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Este estudo, pela pouca informação disponível, não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

### **Estudo NCT01546688<sup>18</sup>**

O estudo NCT01546688<sup>18</sup> foi um estudo de fase 4, multicêntrico, que teve lugar em 36 centros de 7 países (Alemanha, Hungria, Itália, Holanda, Polónia, Suíça, Reino Unido), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 24 semanas, que pretendia incluir 150 doentes (até à data incluiu 41 doentes), com mais de 65 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com 1 ou 2 antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem placebo, ou zonisamida, como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na capacidade cognitiva.

Trata-se de um estudo ainda não terminado, que inclui uma população muito mais velha do que a dos outros estudos. O TAIM decidiu não incluir este estudo na rede de evidência. Concordou-se com o TAIM.

### **Estudo de Sackellares *et al*, 2004<sup>19</sup>**

O estudo de Sackellares *et al*, 2004<sup>19</sup> foi um estudo multicêntrico (4 centros de um único país, EUA), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 152 doentes, com idades entre 17 e 65 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com 1 ou 2 antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem placebo (n= 74), ou zonisamida (n= 78), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises.

O estudo incluiu 2 fases: basal (8 a 12 semanas), e período de manutenção (12 semanas).

A dose inicial de zonisamida foi de 7 mg/Kg/dia dividido em duas doses. O protocolo de estudo foi depois alterado para uma dose inicial de 100 mg/dia (ou 1,5 mg/Kg/dia), aumentando para 200 mg/dia na semana 2, 400 mg na semana 3, até que fosse atingida a dose-alvo que variou entre 400 e 600 mg/dia.

O estudo incluiu doentes com idades entre 17 e 65 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com 1 ou 2 antiepiléticos. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar pelo menos 4 crises focais complexas por mês, e ter não mais de 8 crises generalizadas tónicas, clónicas, ou tónico-clónicas por mês. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse, definida como doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

## Ontozry (Cenobamato)

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises.

O estudo não reporta qual o número de antiepiléticos à entrada no estudo, pelo que não é claro se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse que inclui doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Assim, este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

### **Estudo de Schachter *et al*, 1995<sup>20</sup>**

O estudo de Schachter *et al*, 1995<sup>20</sup> foi um estudo multicêntrico (34 centros de um único país, EUA), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 24 semanas, que incluiu 446 doentes, com idades entre 18 e 65 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com 1 a 3 antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 3:1, para receberem placebo (n= 112), ou lamotrigina (n= 334), como terapêutica adjuvante, e avaliou a segurança.

O estudo incluiu 2 fases: basal (4 semanas), período de titulação (3 semanas), e período de manutenção (24 semanas).

À data de entrada no estudo os doentes faziam 1 a 3 antiepiléticos (excluindo valproato). Foi permitido durante o estudo ajustar as doses destes medicamentos para otimizar o controlo dos doentes. A dose inicial de lamotrigina foi de 50 mg duas vezes por dia por via oral. Foi feita titulação da dose com aumentos de 100 mg/dia a intervalos semanais, até atingirem a dose de 500 mg por dia, se tolerado. Esta dose foi depois mantida durante as 24 semanas do período de manutenção.

O estudo incluiu doentes com idades entre 18 e 65 anos, com epilepsia focal, simples ou complexa, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com 1 a 3 antiepiléticos. Para serem incluídos os doentes tinham de ser refratários ao regime com 1 a 3 antiepiléticos, definido como pelo menos 1 crise parcial nas 12 semanas anteriores à aleatorização. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse, definida como doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

## Ontozry (Cenobamato)

A medida de resultado primária selecionada foi a segurança.

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepilético, 46% dos doentes no grupo placebo, e 43% no grupo lamotrigina 500 mg/dia. Assim, esta população não coincide com as da população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), pelo que este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

### **Estudo de Schapel *et al*, 1993<sup>21</sup>**

O estudo de Schapel *et al*, 1993<sup>21</sup> foi um estudo multicêntrico (4 centros de um único país, Austrália), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 41 doentes, com idades entre 17 e 63 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com 1 ou 2 antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem placebo (n= 21), ou lamotrigina (n= 20), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises.

O estudo incluiu 5 fases: basal (12 semanas), período de tratamento 1 (12 semanas), período de lavagem 1 [*washout*] (4 semanas), período de tratamento 2 (12 semanas), e período de lavagem 2 (4 semanas). Os dados incluídos na rede de evidência referem ao período de tratamento 1.

Os doentes no grupo lamotrigina receberam duas doses diferentes de lamotrigina (150 mg/dia e 300 mg/dia) dependendo do antiepilético concomitante. Este desenho dificulta a interpretação dos resultados.

O estudo incluiu doentes com idades entre 17 e 63 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com 1 ou 2 antiepiléticos. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar pelo menos 4 crises focais complexas por mês. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse, definida como doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises.

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepilético, 19,1% dos doentes no grupo placebo, e 10% no grupo lamotrigina. Em relação às características basais da população do estudo, embora não coincidam com as da população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos), são razoavelmente representativas desta população.

### Estudo de Schmidt *et al*, 1993<sup>22</sup>

O estudo de Schmidt *et al*, 1993<sup>22</sup> foi um estudo multicêntrico (9 centros, Europa), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 139 doentes, com idades entre 18 e 59 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem placebo (n= 68), ou zonisamida (n= 71), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises e a proporção de respondedores.

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 a 12 semanas), período de titulação (4 semanas), e período de tratamento (12 semanas). O período basal, inicialmente definido como de 8 semanas, foi aumentado para 12 semanas por se ter constatado que alguns doentes apresentavam menos de 15 crises focais nas primeiras 4 semanas, ou menos de 30 crises focais nas primeiras 8 semanas. Após 12 semanas de observação (período basal), todos os doentes entraram na fase de tratamento independentemente da frequência das crises.

A dose inicial de zonisamida foi de 1,5 mg/Kg/dia, que foi aumentada no dia 8 para 3,0 mg/Kg/dia, e no dia 15 para 6,0 mg/Kg/dia.

O estudo incluiu doentes com idades entre 18 e 59 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com antiepiléticos. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar, em média, nos quatro meses anteriores, pelo menos 4 crises focais complexas por mês. De acordo com os critérios de inclusão, não é claro se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse, definida como doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises, e a taxa de respondedores definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais.

O estudo não reporta qual o número de antiepiléticos à entrada no estudo, pelo que não é claro se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse que inclui doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Assim, este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

### Estudo de Schmidt *et al*, 1993<sup>23</sup>

O estudo de Schmidt *et al*, 1993<sup>23</sup> foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 21 doentes adultos com epilepsia focal, resistente, que foram aleatorizados, para receberem placebo, ou lamotrigina, como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises.

Trata-se de um estudo publicado sob a forma de *Abstract*, com pouca informação, não sendo possível avaliar se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse que inclui doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Assim, este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

### Estudo de Smith *et al*, 1993<sup>24</sup>

O estudo de Smith *et al*, 1993<sup>24</sup> foi um estudo realizado num único centro em Inglaterra, aleatorizado, em dupla ocultação, cruzado, com duração de 18 semanas, que incluiu 81 doentes (foram analisados 73 doentes), com idades entre 12 e 70 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem placebo (n= 38), ou lamotrigina (n= 35), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises. A medida de resultado secundária principal foi a qualidade de vida.

O estudo incluiu 5 fases: basal (4 semanas), período de tratamento 1 (18 semanas), período de lavagem 1 [*washout*] (6 semanas), período de tratamento 2 (18 semanas), e período de lavagem 2 (4 semanas).

Os doentes no grupo lamotrigina receberam duas doses diferentes de lamotrigina (200 mg/dia e 400 mg/dia) dependendo do antiepilético concomitante. Este desenho dificulta a interpretação dos resultados.

O estudo incluiu doentes com idades entre 12 e 70 anos, com epilepsia focal, com ou sem generalização secundária, não controlada apesar de tratamento com antiepiléticos. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma história de 1 crise parcial por semana, e nos últimos 2 meses a dose dos antiepiléticos tinha de se manter constante. De acordo com os critérios de inclusão, não é claro se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse, definida como doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

## Ontozry (Cenobamato)

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises, e a medida de resultado secundária principal foi a qualidade de vida.

Dos 81 doentes incluídos no estudo, apenas 57 doentes (70,3%) responderam aos questionários de qualidade de vida.

O estudo não reporta qual o número de antiepiléticos à entrada no estudo, pelo que não é claro se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse que inclui doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Assim, este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

### **Estudo de Sperling *et al*, 2014<sup>25</sup>**

O estudo Sperling *et al*, 2014<sup>25</sup> foi um estudo de fase 3, multicêntrico (173 centros de 19 países, Argentina, Austrália, Brasil, Bélgica, Canadá, Chipre, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Índia, Itália, Polónia, Turquia, Coreia do Sul, Roménia, África do Sul, Ucrânia, e EUA), aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas, que incluiu 653 doentes, com pelo menos 16 anos, com epilepsia focal, simples ou complexa, com ou sem generalização secundária há mais de 12 meses, não controlada apesar de tratamento com 1 ou 2 antiepiléticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem placebo (n= 224), eslicarbazepina 800 mg/dia (n= 216), ou eslicarbazepina 1200 mg/dia (n= 210), como terapêutica adjuvante, e avaliou a variação na frequência de crises padronizada.

O estudo incluiu 3 fases: basal (8 semanas), período de titulação (2 semanas), e período de manutenção (12 semanas).

A dose inicial de eslicarbazepina (ESL) foi de 400 mg/dia no grupo ESL 800, e de 800 mg/dia no grupo ESL 800. A dose foi aumentada de 400 mg/dia no final da primeira semana.

O estudo incluiu doentes 16 ou mais anos, com o diagnóstico de epilepsia focal, simples ou complexa, com ou sem generalização secundária há mais de 12 meses. Para serem incluídos os doentes tinham de estar a tomar 1 a 2 antiepiléticos em doses estáveis há pelo menos 4 semanas, e apresentar, nas 4 semanas que antecederam o período basal, pelo menos 4 crises focais, e com pelo menos 8 crises focais durante o período basal, e nenhum período livre de crises focais tendo mais de 28 dias. De acordo com os critérios de inclusão, os doentes incluídos neste estudo não coincidem com a população de interesse definida como doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a variação na frequência de crises padronizada.

O estudo reporta que estavam medicados no basal com 1 antiepiléptico, 28,6% dos doentes no grupo placebo, 27,8% no grupo ESL 800, e 28,1% no grupo ESL 1200. Em relação às características basais da população do estudo, embora não coincidam com as da população de interesse (doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepilépticos), são razoavelmente representativas desta população.

#### **Estudo de Wu *et al*, 2010<sup>26</sup>**

Trata-se de um estudo a que só se teve acesso sob a forma de *Abstract*, com pouca informação, não sendo possível avaliar se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse que inclui doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepilépticos. Assim, este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

#### **Estudo de Zhang *et al*, 2011<sup>27</sup>**

Trata-se de um estudo escrito em chinês, tendo apenas o *Abstract* escrito em inglês, não sendo possível avaliar se os doentes incluídos neste estudo coincidem com a população de interesse que inclui doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepilépticos. Assim, este estudo não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

### ***Avaliação da exequibilidade da meta-análise em rede***

A revisão sistemática da literatura identificou 25 estudos, tendo sido incluídos na análise quantitativa 23 estudos e excluídos os estudos de Lu *et al* 2011 e NCT01546688. Concordou-se com a exclusão destes 2 estudos.

Como referido, o TAIM incluiu na rede de evidência 23 estudos. Contudo, o número de antiepilépticos no basal não é reportado em 9 estudos (Naritoku *et al*, NCT00292461, NCT 01546688, Sackellares *et al*, Schmidt *et al* 1993 [139 doentes], Schmidt *et al* 1993 [21 doentes], Smith *et al*, Wu *et al*, e Zhang *et al*). Assim, a meta-análise em rede não deveria ter incluídos estes estudos, já que em apenas 14 estudos é conhecido o número de antiepilépticos, e que a indicação em avaliação é para doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepilépticos.

Adicionalmente, os 14 estudos em que era reportado o número de antiepiléticos no basal, apresentavam uma proporção de doentes com menos de 2 antiepiléticos no basal que variava entre 5,0% (Boas *et al* 1996) e 76,5% (Lu *et al* 2011) fazendo com que alguns destes estudos não sejam representativos de doentes “não adequadamente controlados com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos”.

Quase todos os estudos tinham um desenho em dupla ocultação (apenas o estudo NCT00292461 tinha um desenho aberto), tendo a maioria das análises sido realizadas na população intenção de tratar ou intenção de tratar modificada. Apenas os estudos de Boas *et al* 1996 e de Smith *et al* 1993 usaram a população per protocolo.

A larga maioria dos estudos foram estudos internacionais incluindo um razoável número de doentes. Contudo, 8 estudos foram realizados num único país: EUA (Chung 2010, Matsuo 1993, Sackellares 2004, Schachter *et al* 1995), Dinamarca (Boas 1996), China (Lu 2011), Austrália (Schapel 1993), e Inglaterra (Smith 1993).

Observou-se alguma variação em relação à duração dos diferentes estudos, mas a maioria dos estudos teve a duração de 12 semanas de tratamento.

Os estudos incluídos na rede de evidência foram realizados ao longo de um longo período temporal que se estendeu desde 1993 a 2020, implicando heterogeneidade significativa em relação aos antiepiléticos prévios, com implicações na definição de resistência/resposta inadequada. Embora os critérios de resposta inadequada a antiepiléticos variasse significativamente entre os diferentes estudos, a definição mais frequente foi a existência de 4 crises focais por cada período de 28 dias, avaliadas no período pré basal e/ou período basal.

As idades médias das populações incluídas nos estudos eram razoavelmente semelhantes. Contudo, 3 estudos (Brodie 2005, Naritoku 2007, e Smith 1993) incluíam doentes a partir dos 12 anos. Nesta perspetiva deveriam ter sido feitas análises de sensibilidade excluindo estes estudos (na verdade, excluindo o estudo de Brodie 2005, uma vez que os estudos de Naritoku 2007 e Smith 1993 já deveriam ter sido eliminados por falta de informação sobre o número de antiepiléticos no basal).

Nos estudos em que existe informação sobre o número de antiepiléticos no basal, a proporção de doentes que estavam a receber, no basal, apenas 1 antiepilético variou entre os diferentes estudos. O TAIM na sua análise caso-base analisou dados na população dos 23 estudos que incluiu na rede de evidência, e que incluía estudos em que a proporção de doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos era inferior a dois terços, tendo sido considerados os resultados desta análise não informativa para a tomada de decisão. Contudo, em relação à medida de resultado ‘taxa de respondedores 50%’, o TAIM levou a cabo análises de sensibilidade incluindo apenas os estudos em que dois terços dos doentes estavam não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Estas análises foram consideradas relevantes para a tomada de



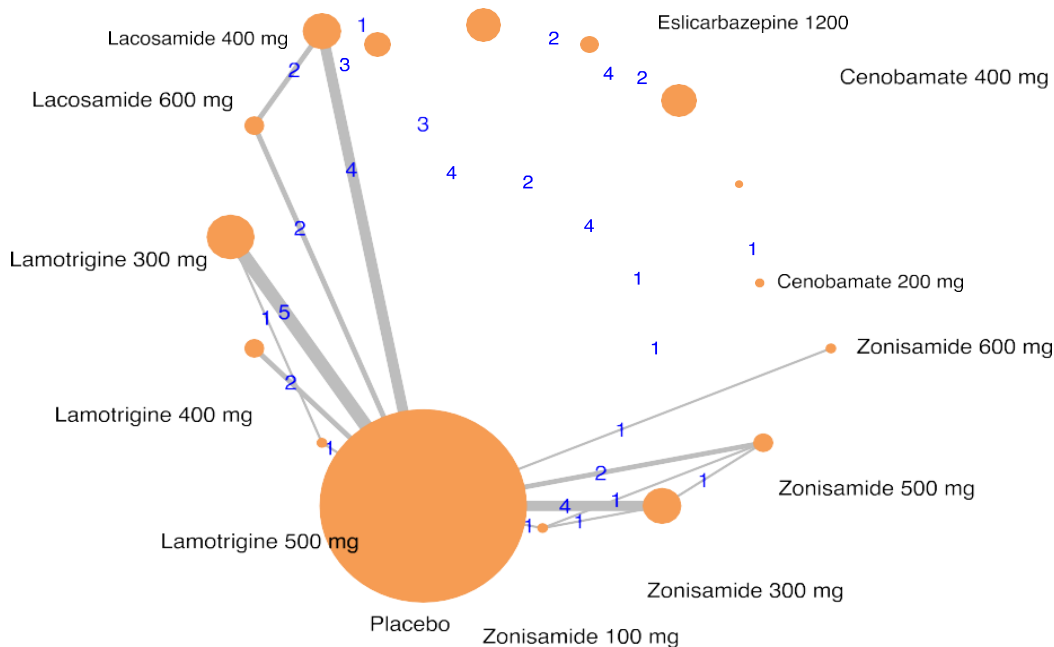
## Ontozry (Cenobamato)

decisão. Contudo, o TAIM não levou a cabo as mesmas análises de sensibilidade para a medida de resultados 'taxa de respondedores 100%'.

O TAIM reporta o resultado do efeito do tratamento sobre as seguintes medidas de resultado: taxa de respondedores 50% definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, taxa de respondedores 100% definida como uma redução de pelo menos 100% no número de crises focais, proporção de eventos adversos graves, e descontinuação de tratamento por eventos adversos.

A rede de evidência global é apresentada na Figura 2.

**Figura 2: Rede de evidência global**



Fonte: extraído de Ref<sup>o</sup> 2

## Comparação cenobamato vs. eslicarbazepina

### Taxa de respondedores 50%

Em relação taxa de respondedores 50% definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, 22 estudos incluíam esta informação. Contudo, como referido no ponto 6.159, 8 destes 22 estudos não deveriam ter sido incluídos na rede de evidência. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e eslicarbazepina.

## Ontozry (Cenobamato)

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, os dois modelos mostraram serem igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A maior fonte de heterogeneidade foram os critérios de resposta inadequada, e o facto de os estudos terem sido realizados ao longo de um longo período de tempo (desde 1990 a 2020) implicando grandes diferenças no que diz respeito ao uso prévio de antiepiléticos.

A comparação entre cenobamato e eslicarbazepina, em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 2,46; IC95% 1,22 a 4,95).

O TAIM realizou depois uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50%, excluindo os estudos com menos de 12 semanas de duração. Assim, excluiu o estudo de Schmidt 1993 (n= 139). Contudo, o período de manutenção deste estudo foi de 12 semanas, não havendo justificação para excluir este estudo por este motivo. Utilizando o critério de informação de desviância, o modelo de efeito fixo indicava ser o modelo mais ajustado. Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade foram semelhantes à análise caso-base (razão de chances 2,32; IC95% 1,29 a 4,24).

O TAIM realizou ainda uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos. Doze estudos cumpriam este critério. Quatro estudos permitiam a comparação entre cenobamato e eslicarbazepina. Utilizando o critério de informação de desviância, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios indicavam ser igualmente ajustados. Assim, apresentam-se os resultados do modelo de efeitos aleatórios. Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade foram semelhantes à análise caso base (razão de chances 2,56; IC95% 1,16 a 5,56).

### ***Taxa de respondedores 100%***

Em relação taxa de respondedores 100% definida como o desaparecimento de crises focais, 15 estudos incluíam esta informação. Contudo, como referido no ponto 6.159, 4 destes 15 estudos não deveriam ter sido incluídos na rede de evidência. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e eslicarbazepina.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, o modelo de efeitos aleatórios mostrou ser o modelo mais ajustado, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

## Ontozry (Cenobamato)

A comparação entre cenobamato e eslicarbazepina, em relação à medida de resultado taxa respondedores 100%, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 6,27; IC95% 0,58 a 138,3). Neste caso, o TAIM não realizou uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 100% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos, pelo que a análise não é informativa para a tomada de decisão.

### ***Eventos adversos graves***

Em relação taxa de eventos adversos graves, 16 estudos incluíam esta informação. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e eslicarbazepina.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios mostraram ser igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e eslicarbazepina, em relação à medida de resultado taxa de eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,54; IC95% 0,14 a 2,11).

### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, 20 estudos incluíam esta informação. Seis estudos permitiam a comparação entre cenobamato e eslicarbazepina.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, o modelo de efeitos aleatórios mostrou ser o modelo mais ajustado, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e eslicarbazepina, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,39; IC95% 0,27 a 7,94).

### ***Comparação cenobamato vs. lacosamida***

#### ***Taxa de respondedores 50%***

Em relação taxa de respondedores 50% definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, 22 estudos incluíam esta informação. Contudo, como referido no ponto 6.159, 8 destes 22 estudos não deveriam ter sido incluídos na rede de evidência. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, os dois modelos mostraram serem igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A maior fonte de heterogeneidade foram os critérios de resposta inadequada, e o facto de os estudos terem sido realizados ao longo de um longo período de tempo (desde 1990 a 2020) implicando grandes diferenças no que diz respeito ao uso prévio de antiepiléticos.

A comparação entre cenobamato e lacosamida, em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 2,23; IC95% 1,07 a 4,71).

O TAIM realizou depois uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50%, excluindo os estudos com menos de 12 semanas de duração. Assim, excluiu o estudo de Schmidt 1993 (n= 139). Contudo, o período de manutenção deste estudo foi de 12 semanas, não havendo justificação para excluir este estudo por este motivo. Utilizando o critério de informação de desviância, o modelo de efeito fixo indicava ser o modelo mais ajustado. Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade foram semelhantes à análise caso-base (razão de chances 2,23; IC95% 1,26 a 4,05).

O TAIM realizou ainda uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos. Doze estudos cumpriam este critério. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida. Utilizando o critério de informação de desviância, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios indicavam ser igualmente ajustados. Assim, apresentam-se os resultados do modelo de efeitos aleatórios. Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade foram semelhantes à análise caso base (razão de chances 2,20; IC95% 1,05 a 4,69).

### ***Taxa de respondedores 100%***

Em relação taxa de respondedores 100% definida como o desaparecimento de crises focais, 15 estudos incluíam esta informação. Contudo, como referido no ponto 6.159, 4 destes 15 estudos não deveriam ter sido incluídos na rede de evidência. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, o modelo de efeitos aleatórios mostrou ser o modelo mais ajustado, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e lacosamida, em relação à medida de resultado taxa respondedores 100%, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 2,81; IC95% 0,19 a 65,68. Neste caso, o TAIM não realizou uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 100% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos, pelo que a análise não é informativa para a tomada de decisão.

### ***Eventos adversos graves***

Em relação taxa de eventos adversos graves, 16 estudos incluíam esta informação. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios mostraram ser igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e lacosamida, em relação à medida de resultado taxa de eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,98; IC95% 0,39 a 2,58).

## ***Comparação cenobamato vs. lamotrigina***

### ***Taxa de respondedores 50%***

Em relação taxa de respondedores 50% definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, 22 estudos incluíam esta informação. Contudo, como referido no ponto 6.159, 8 destes 22 estudos não

deveriam ter sido incluídos na rede de evidência. Oito estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, os dois modelos mostraram serem igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A maior fonte de heterogeneidade foram os critérios de resposta inadequada, e o facto de os estudos terem sido realizados ao longo de um longo período de tempo (desde 1990 a 2020) implicando grandes diferenças no que diz respeito ao uso prévio de antiepiléticos.

A comparação entre cenobamato e lamotrigina, em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 2,81; IC95% 1,35 a 5,75).

O TAIM realizou ainda uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos. Doze estudos cumpriam este critério. Quatro estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lamotrigina (1 estudo de cenobamato e 3 estudos de lamotrigina). Utilizando o critério de informação de desviância, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios indicavam ser igualmente ajustados. Assim, apresentam-se os resultados do modelo de efeitos aleatórios. Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade foram semelhantes à análise caso base (razão de chances 3,75; IC95% 1,49 a 9,06).

### ***Taxa de respondedores 100%***

Em relação taxa de respondedores 100% definida como o desaparecimento de crises focais, 15 estudos incluíam esta informação. Contudo, como referido no ponto 6.159, 4 destes 15 estudos não deveriam ter sido incluídos na rede de evidência. Três estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lamotrigina (1 estudo de cenobamato e 2 estudos de lamotrigina).

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, os modelos de efeito-fixo e de efeitos-aleatórios mostraram ser igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e lamotrigina, em relação à medida de resultado taxa respondedores 100%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 11,63; IC95% 1,12 a 245,39). Este resultado está associado a elevado grau de incerteza, não só por que apresenta intervalos

credíveis muito largos, como por incluir 4 estudos cuja população não coincide com a população de interesse. Neste caso, o TAIM não realizou uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 100% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos, pelo que a análise não é informativa para a tomada de decisão.

### ***Eventos adversos graves***

Em relação taxa de eventos adversos graves, 16 estudos incluíam esta informação. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lamotrigina.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios mostraram ser igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e lamotrigina, em relação à medida de resultado taxa de eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,67; IC<sub>95%</sub> 0,18 a 2,68).

### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, 20 estudos incluíam esta informação. Seis estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida (1 estudo de cenobamato e 5 estudos de lamotrigina).

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, o modelo de efeitos aleatórios mostrou ser o modelo mais ajustado, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e lamotrigina, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,83; IC<sub>95%</sub> 0,31 a 10,00).

### ***Comparação cenobamato vs. zonisamida***

#### ***Taxa de respondedores 50%***

Em relação taxa de respondedores 50% definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, 22 estudos incluíam esta informação. Contudo, como referido no ponto 6.159, 8 destes 22 estudos não deveriam ter sido incluídos na rede de evidência. Seis estudos permitiam a comparação entre cenobamato e zonisamida (1 estudo de cenobamato e 5 estudos de zonisamida).

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, os dois modelos mostraram serem igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A maior fonte de heterogeneidade foram os critérios de resposta inadequada, e o facto de os estudos terem sido realizados ao longo de um longo período de tempo (desde 1990 a 2020) implicando grandes diferenças no que diz respeito ao uso prévio de antiepiléticos.

A comparação entre cenobamato e zonisamida, em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 2,34; IC95% 1,17 a 4,78).

O TAIM realizou ainda uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos. Doze estudos cumpriam este critério. Dois estudos permitiam a comparação entre cenobamato e zonisamida (1 estudo de cenobamato e 1 estudo de zonisamida). Utilizando o critério de informação de desviância, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios indicavam ser igualmente ajustados. Assim, apresentam-se os resultados do modelo de efeitos aleatórios. Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade não mostraram uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,73; IC95% 0,65 a 4,60).

#### ***Taxa de respondedores 100%***

Em relação taxa de respondedores 100% definida como o desaparecimento de crises focais, 15 estudos incluíam esta informação. Contudo, como referido no ponto 6.159, 4 destes 15 estudos não deveriam ter sido incluídos na rede de evidência. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lamotrigina (1 estudo de cenobamato e 4 estudos de zonisamida).



Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, os modelos de efeito-fixo e de efeitos-aleatórios mostraram ser igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e zonisamida, em relação à medida de resultado taxa respondedores 100%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 15,39; IC95% 1,76 a 333,94). Este resultado está associado a elevado grau de incerteza, não só por que apresenta intervalos credíveis muito largos, como por incluir 4 estudos cuja população não coincide com a população de interesse. Neste caso, o TAIM não realizou uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 100% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos, pelo que a análise não é informativa para a tomada de decisão.

### ***Eventos adversos graves***

Em relação taxa de eventos adversos graves, 16 estudos incluíam esta informação. Três estudos permitiam a comparação indireta entre cenobamato e lamotrigina. No entanto, a ansa zonisamida-lamotrigina-placebo pode também ter tido influência nos resultados.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios mostraram ser igualmente ajustados, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e zonisamida, em relação à medida de resultado taxa de eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,95; IC95% 0,26 a 3,84).

### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, 20 estudos incluíam esta informação. Cinco estudos permitiam a comparação indireta entre cenobamato e zonisamida (1 estudo de cenobamato e 4 estudos de zonisamida). No entanto, a ansa zonisamida-lamotrigina-placebo pode também ter tido influência nos resultados.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado. Neste caso, o modelo de efeitos aleatórios mostrou ser o modelo mais ajustado, pelo que se apresenta os resultados utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A comparação entre cenobamato e zonisamida, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,30; IC95% 0,22 a 7,44).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

Foi avaliado o benefício adicional na população de doentes adultos com epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura que não identificou nenhum estudo de comparação direta entre cenobamato como terapêutica adjuvante e os comparadores de interesse (lamotrigina, eslicarbazepina, zonisamida, e lacosamida, como terapêutica adjuvante). Assim, o TAIM efetuou uma meta-análise em rede que comparou de forma indireta cenobamato com os comparadores de interesse. Os estudos submetidos incluíam uma população mista, que incluía doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos, e doentes não adequadamente controlados com um antiepilético. Este facto dificulta a interpretação dos resultados. Aceitou-se como pressuposto que uma população que inclui pelo menos dois terços dos doentes que não estão adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos, é razoavelmente representativa dessa população.

O TAIM na sua análise caso-base analisou a população de todos os estudos que incluiu na rede de evidência, e que incluía estudos em que a proporção de doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos era inferior a dois terços, tendo-se considerado os resultados desta análise não informativa para a tomada de decisão. Contudo, em relação à medida de resultado ‘taxa de respondedores 50%’, o TAIM levou a cabo análises de sensibilidade incluindo apenas os estudos em que dois terços dos doentes estavam não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Estas análises foram consideradas relevantes para a tomada de decisão. Contudo, o TAIM não levou a cabo as mesmas análises de sensibilidade para a medida de resultados ‘taxa de respondedores 100%’, pelo que estes dados foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

A matriz avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento na frequência das crises. Esta medida de resultado pode ser apresentada de variadas maneiras, sendo a mais frequente a variação da frequência das crises, entre o basal e o período de estudo apresentada de modo padronizado (por exemplo, cada 28 dias). No entanto, o TAIM optou por utilizar a taxa de respondedores 50%, definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, e a taxa de respondedores 100%, definida como o desaparecimento de crises focais. Foi discutido este assunto e concluiu-se que a taxa de respondedores 50% podia ser considerada equivalente à variação da taxa de crises.

Assim, esta análise centrou-se sobre as análises de sensibilidade incluindo apenas os estudos em que dois terços dos doentes estavam não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos, e sobre o efeito do tratamento nas medidas de resultado mais pontuadas: respondedores 50/100%, mortalidade, e qualidade de vida.

Cenobamato, em relação à medida de resultado ‘taxa de respondedores 50%’, mostrou benefício adicional em comparação com eslicarbazepina, lacosamida, e lamotrigina, e zonisamida. Cenobamato não mostrou benefício adicional, em comparação com nenhum dos comparadores de interesse, em relação a ‘taxa de respondedores 100%’, ‘mortalidade’ e ‘qualidade de vida’.

Cenobamato também não mostrou benefício adicional em comparação com eslicarbazepina, lacosamida, lamotrigina, e zonisamida, em relação às medidas de resultado ‘eventos adversos graves’, e ‘descontinuação de tratamento por eventos adversos’, e não foi possível comparar em relação às medidas de resultado ‘eventos adversos’, e ‘mortalidade por eventos adversos’.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta.

Os métodos CiNeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) e de análise de limiares (*threshold analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

O método CiNeMA é implementado usando o software R (*package netmeta*) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker (2012).

A análise de limiares (*threshold analysis*) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

## Ontozry (Cenobamato)

- A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise.
- A análise de limiares é implementada no *software* R (*nmathresh*) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas.
- O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de cenobamato “*para o tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de cenobamato numa única população: doentes adultos com epilepsia com convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos, em que a intervenção era cenobamato e os comparadores eslicarbazepina, lacosamida, lamotrigina e zonisamida.

Em relação às 7 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de comparação com os comparadores de interesse sobre o efeito do tratamento em 3 medidas de resultado: frequência de crises, eventos adversos graves, e descontinuação de tratamento por eventos adversos.

A empresa submeteu uma revisão sistemática<sup>2</sup> que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de tratamentos na epilepsia que permitissem comparações diretas e/ou indiretas entre cenobamato e eslicarbazepina, lacosamida, lamotrigina e zonisamida.

Nenhum estudo comparava diretamente cenobamato com os comparadores de interesse. Assim, o TAIM procedeu a comparações indiretas utilizando meta-análise em rede<sup>2</sup>. Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foram

usadas distribuições *à priori* não informativas, para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede. Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado, e foram utilizadas técnicas Bayesianas. Houve concordância com este procedimento.

Na análise de síntese foram considerados 2 cenários: cenário caso-base em que cenobamato foi comparado com qualquer dose dos comparadores de interesse; e cenário alternativo em que cenobamato foi comparado com as doses recomendadas no RCM dos comparadores de interesse. Foram apenas considerados os resultados deste segundo cenário.

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento na frequência das crises. Esta medida de resultado pode ser apresentada de variadas maneiras, sendo a mais frequente a variação da frequência das crises, entre o basal e o período de estudo, apresentada de modo padronizado (por exemplo, cada 28 dias). O TAIM optou por utilizar a taxa de respondedores 50%, definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, e a taxa de respondedores 100%, definida como o desaparecimento de crises focais.

Foi avaliado o benefício adicional na população de doentes adultos com epilepsia com crises epiléticas de início focal, com ou sem generalização secundária, não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Contudo, os estudos submetidos incluíam uma população mista, que incluía doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos, e doentes não adequadamente controlados com um antiepilético. Este facto dificulta a interpretação dos resultados. Foi aceite como pressuposto que uma população que inclui pelo menos dois terços dos doentes que não estão adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos, é razoavelmente representativa dessa população. O TAIM na sua análise caso-base analisou a população de todos os estudos que incluiu na rede de evidência, e que incluía estudos em que a proporção de doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos era inferior a dois terços, tendo sido considerados os resultados desta análise não informativa para a tomada de decisão. Contudo, em relação à medida de resultado 'taxa de respondedores 50%', o TAIM levou a cabo análises de sensibilidade incluindo apenas os estudos em que dois terços dos doentes estavam não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos.

Assim, a análise centrou-se sobre as análises de sensibilidade incluindo apenas os estudos em que dois terços dos doentes estavam não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos, e sobre o efeito do tratamento nas medidas de resultado mais pontuadas: respondedores 50%/100%, mortalidade, e qualidade de vida. Contudo, em relação às medidas de resultados 'taxa de respondedores 100%', 'mortalidade', e 'qualidade de vida' o TAIM não levou a cabo análises de sensibilidade incluindo apenas os estudos em que dois terços dos

## Ontozry (Cenobamato)

doentes estavam não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos, dificultando assim a interpretação dos resultados.

Na população de interesse, cenobamato não mostrou benefício adicional, em comparação com nenhum dos comparadores selecionados, em relação a taxa de respondedores 100%, e não foi possível comparar, em comparação com nenhum dos comparadores de interesse, em relação às medidas de resultado 'mortalidade' e 'qualidade de vida'.

Cenobamato, em relação à medida de resultado 'taxa de respondedores 50%', mostrou benefício adicional em comparação com eslicarbazepina, lacosamida, e lamotrigina, e zonisamida.

Cenobamato não mostrou benefício adicional em comparação com eslicarbazepina, lacosamida, lamotrigina, ou zonisamida, em relação às medidas de resultado 'eventos adversos graves, e descontinuação de tratamento por eventos adversos', e não foi possível comparar em relação às medidas de resultado 'eventos adversos', e 'mortalidade por eventos adversos'.

Para a comparação cenobamato vs. eslicarbazepina, e em relação taxa de respondedores 50% definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, 22 estudos incluíam esta informação. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e eslicarbazepina. A maior fonte de heterogeneidade foram os critérios de resposta inadequada, e o facto de os estudos terem sido realizados ao longo de um longo período de tempo (desde 1993 a 2020) implicando grandes diferenças no que diz respeito ao uso prévio de antiepiléticos. A comparação entre cenobamato e eslicarbazepina, em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 2,46; IC<sub>95%</sub> 1,22 a 4,95). O TAIM realizou ainda uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos. Doze estudos cumpriam este critério. Quatro estudos permitiam a comparação entre cenobamato e eslicarbazepina. Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade foram semelhantes à análise caso base (razão de chances 2,56; IC<sub>95%</sub> 1,16 a 5,56). Em relação taxa de respondedores 100%, definida como o desaparecimento de crises focais, 15 estudos incluíam esta informação. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e eslicarbazepina. A comparação entre cenobamato e eslicarbazepina, em relação à medida de resultado taxa respondedores 100%, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 6,27; IC<sub>95%</sub> 0,58 a 138,3). Contudo, neste caso, o TAIM não realizou uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 100% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos, pelo que a análise não é informativa para a tomada de decisão.

## Ontozry (Cenobamato)

Na comparação cenobamato vs. lacosamida, e em relação taxa de respondedores 50%, definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, 22 estudos incluíam esta informação. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida. A maior fonte de heterogeneidade foram os critérios de resposta inadequada, e o facto de os estudos terem sido realizados ao longo de um longo período de tempo (desde 1993 a 2020) implicando grandes diferenças no que diz respeito ao uso prévio de antiepiléticos. A comparação entre cenobamato e lacosamida, em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 2,23; IC95% 1,07 a 4,71). O TAIM realizou ainda uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos. Doze estudos cumpriam este critério. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida. Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade foram semelhantes à análise caso base (razão de chances 2,20; IC95% 1,05 a 4,69). Em relação taxa de respondedores 100%, definida como o desaparecimento de crises focais, 15 estudos incluíam esta informação. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida. A comparação entre cenobamato e lacosamida, em relação à medida de resultado taxa respondedores 100%, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 2,81; IC95% 0,19 a 65,68). Neste caso, o TAIM não realizou uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 100% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos, pelo que a análise não é informativa para a tomada de decisão.

Na comparação cenobamato vs. lamotrigina, e em relação taxa de respondedores 50% definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, 22 estudos incluíam esta informação. Oito estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lacosamida. A comparação entre cenobamato e lamotrigina, em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 2,81; IC95% 1,35 a 5,75). O TAIM realizou ainda uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos. Doze estudos cumpriam este critério. Quatro estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lamotrigina (1 estudo de cenobamato e 3 estudos de lamotrigina). Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade foram semelhantes à análise caso base (razão de chances 3,75; IC95% 1,49 a 9,06). Em relação taxa de respondedores 100%, definida como o desaparecimento de crises focais, 15 estudos incluíam esta informação. Três estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lamotrigina (1 estudo de cenobamato e 2 estudos de lamotrigina). A comparação entre cenobamato e lamotrigina, em relação à medida de resultado taxa respondedores 100%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 11,63; IC95% 1,12 a 245,39). Este resultado está associado a elevado grau de incerteza, não só por que apresenta intervalos credíveis muito largos, como por incluir 4 estudos cuja população não coincide com a população de interesse. Neste caso, o TAIM não

realizou uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 100%, incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos, pelo que a análise não é informativa para a tomada de decisão.

Na comparação cenobamato vs. zonisamida, e em relação taxa de respondedores 50% definida como uma redução de pelo menos 50% no número de crises focais, 22 estudos incluíam esta informação. Seis estudos permitiam a comparação entre cenobamato e zonisamida (1 estudo de cenobamato e 5 estudos de zonisamida). A comparação entre cenobamato e zonisamida, em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 2,34; IC<sub>95%</sub> 1,17 a 4,78). O TAIM realizou ainda uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 50% incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos. Doze estudos cumpriam este critério. Dois estudos permitiam a comparação entre cenobamato e zonisamida (1 estudo de cenobamato e 1 estudo de zonisamida). Os resultados obtidos com esta análise de sensibilidade não mostraram uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,73; IC<sub>95%</sub> 0,65 a 4,60). Em relação à medida de resultado 'taxa de respondedores 100%', definida como o desaparecimento de crises focais, 15 estudos incluíam esta informação. Cinco estudos permitiam a comparação entre cenobamato e lamotrigina (1 estudo de cenobamato e 4 estudos de zonisamida). A comparação entre cenobamato e zonisamida, em relação à medida de resultado taxa respondedores 100%, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo cenobamato (razão de chances 15,39; IC<sub>95%</sub> 1,76 a 333,94). Este resultado está associado a elevado grau de incerteza, não só por que apresenta intervalos credíveis muito largos, como por incluir 4 estudos cuja população não coincide com a população de interesse. Neste caso, o TAIM não realizou uma análise de sensibilidade do efeito do tratamento na taxa de respondedores 100%, incluindo apenas os estudos em que pelo menos dois terços dos doentes foram medicados com dois ou mais antiepiléticos, pelo que a análise não é informativa para a tomada de decisão.

## Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de cenobamato *“para o tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos”*.

Concluiu-se que foi demonstrado benefício adicional não quantificável de cenobamato na indicação em avaliação, em relação a lamotrigina, eslicarbazepina e zonisamida como terapêuticas adjuvantes.



Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que comparou de forma indireta cenobamato com os comparadores de interesse (lamotrigina, eslicarbazepina, zonisamida, lacosamida), mostrou diferenças estatisticamente significativas, favorecendo cenobamato, em comparação com eslicarbazepina, lacosamida e lamotrigina, em relação ao efeito do tratamento na taxa de respondedores 50%, e não foi possível comparar o efeito do tratamento em relação a taxa de respondedores 100%, mortalidade e qualidade de vida, na população de interesse. Em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, observou-se uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo cenobamato, em comparação com eslicarbazepina (razão de chances 2,56; IC<sub>95%</sub> 1,16 a 5,56), lacosamida (razão de chances 2,20; IC<sub>95%</sub> 1,05 a 4,69), e lamotrigina (razão de chances 3,75; IC<sub>95%</sub> 1,49 a 9,06).
- Os estudos submetidos incluíam uma população mista, que incluía doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos, e doentes não adequadamente controlados com um antiepilético. Foi aceite como pressuposto que uma população que inclui pelo menos dois terços dos doentes que não estão adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos é razoavelmente representativa dessa população. Em relação à medida de resultado ‘taxa de respondedores 50%’, o TAIM levou a cabo análises de sensibilidade incluindo apenas os estudos em que dois terços dos doentes estavam não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Contudo, o TAIM não levou a cabo as mesmas análises de sensibilidade para as restantes medidas de resultados. Assim, a análise do efeito do tratamento nessas medidas de resultado foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de cenobamato *“para o tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos”*.

Concluiu-se que foi demonstrado benefício adicional não quantificável de cenobamato na indicação em avaliação, em relação a lamotrigina, eslicarbazepina e zonisamida como terapêuticas adjuvantes.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que comparou de forma indireta cenobamato com os comparadores de interesse (lamotrigina, eslicarbazepina, zonisamida, lacosamida), mostrou diferenças estatisticamente significativas, favorecendo cenobamato, em comparação com eslicarbazepina, lacosamida e lamotrigina, em relação ao efeito do tratamento na taxa de respondedores 50%, e não foi possível comparar o efeito do tratamento em relação a taxa de respondedores 100%, mortalidade e qualidade de vida, na população de interesse. Em relação à medida de resultado taxa respondedores 50%, observou-se uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo cenobamato, em comparação com eslicarbazepina (razão de chances 2,56; IC<sub>95%</sub> 1,16 a 5,56), lacosamida (razão de chances 2,20; IC<sub>95%</sub> 1,05 a 4,69), e lamotrigina (razão de chances 3,75; IC<sub>95%</sub> 1,49 a 9,06).
- Os estudos submetidos incluíam uma população mista, que incluía doentes não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos, e doentes não adequadamente controlados com um antiepilético. Foi aceite como pressuposto que uma população que inclui pelo menos dois terços dos doentes que não estão adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos é razoavelmente representativa dessa população. Em relação à medida de resultado 'taxa de respondedores 50%', o TAIM levou a cabo análises de sensibilidade incluindo apenas os estudos em que dois terços dos doentes estavam não adequadamente controlados com pelo menos dois antiepiléticos. Contudo, o TAIM não levou a cabo as mesmas análises de sensibilidade para as restantes medidas de resultados. Assim, a análise do efeito do tratamento nessas medidas de resultado foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento cenobamato na indicação de tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos.

Os comparadores considerados foram lamotrigina, eslicarbazepina, zonisamida e lacosamida, estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2022).

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo C017 (Krauss *et al*, 2020, estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo) e que aleatorizou doentes numa relação de 1:1:1:1, para receberem placebo (n= 108), cenobamato 100 mg/dia (n= 108), cenobamato 200 mg (n= 110), ou cenobamato 400 mg (n= 111), como terapêutica adjuvante.

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do SNS. Em análise de sensibilidade avaliou-se a perspetiva da sociedade. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico em caso base foi o tempo de vida dos doentes. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências, com análise de sensibilidade a taxas de atualização de 0% e 3%. A abordagem está de acordo com as Orientações Metodológicas de 2019 (Perelman *et al.*, 2019).

Foi desenvolvido um modelo de decisão que assume uma estrutura de Markov de estádios de saúde mutuamente exclusivos, definidos em função da resposta clínica dos doentes (i.e., de acordo com a redução relativa da frequência de crises). O modelo prevê transições entre todos os estádios definidos em função da resposta, incorporando deste modo a possibilidade de a frequência de crises melhorar ou piorar. Adicionalmente, prevê-se descontinuação do tratamento inicial e respetiva transição para terapêutica farmacológica subsequente. Posteriormente, os doentes poderão ser sujeitos a procedimentos invasivos (cirurgia e/ou estimulação nervo vago [VNS]). Doentes submetidos a cirurgia ou VNS permanecem nesse estágio por um ciclo, transitando de seguida para o estágio “pós-cirurgia” e “pós-VNS”, respetivamente, onde permanecem até a morte. O modelo considera ciclos com a duração de 28 dias, para os primeiros 5 ciclos, e de 84 dias para os restantes ciclos. Foi aplicada correção de meio-ciclo.

Em relação ao tempo até descontinuação do tratamento e sua extrapolação, foi realizada recorrendo ao uso de curvas paramétricas estimadas com base nos dados dos estudos C017 com o período de Open Label Extension (OLE) e C021. Tal permitiu estimar a proporção de doentes que transita para terapêutica farmacológica subsequente.

Após descontinuação do tratamento inicial, os doentes iniciam terapêutica farmacológica subsequente. A resposta ao tratamento de cenobamato, que condiciona o custo e a utilidade do estágio, foi estimada assumindo um OR de 1,73 de não resposta (redução de frequência de crises inferior a 50%) ‘a terapêutica farmacológica subsequente versus a terapêutica farmacológica prévia.

Com base num painel de peritos foi estimada a proporção de doentes em terapêutica farmacológica subsequente que, em cada ciclo, realiza cirurgia (1,28%) e VNS (0,78%). O painel permitiu ainda estimar a probabilidade de sucesso com cada intervenção. As probabilidades de morte após cada intervenção foram estimadas com base na literatura, totalizando 0,86% e 0,97% para cirurgia e VNS, respetivamente. Com base

nestes dados foram estimadas as distribuições de doentes, mediante a resposta dos mesmos ao tratamento após cirurgia, após VNS e resultante de terapêutica farmacológica subsequente. As probabilidades de morte por todas as causas da população, por sexo e por idade, foram obtidas a partir das tábuas de mortalidade 2019-2021 para Portugal.

No modelo foram incluídos efeitos adversos (EA) reportados em pelo menos 5% dos doentes sob tratamento com cenobamato. Assumindo uma perspetiva conservadora, não foram contabilizados EA associados ao tratamento com os comparadores. A incidência dos EA é proveniente do estudo C021 para o período de titulação e do estudo C017 para o período de manutenção. Relativamente à terapêutica farmacológica subsequente, assumiu-se que a incidência anual de ocorrência de cada EA seria igual à incidência proveniente do período de titulação sob tratamento com cenobamato. A seleção e incidência de EA reportados em doentes submetidos a VNS ou cirurgia é proveniente da literatura. Todas as incidências de EA são ajustadas para probabilidades por ciclo de 28 dias.

Em relação aos efeitos do tratamento, a resposta ao tratamento com cenobamato foi parametrizada de acordo com a redução (ou aumento) relativa(o) da frequência do número de crises de cada doente, em cada ciclo, face à frequência de crises basal, de acordo com os dados provenientes do ensaio clínico C017 e com os dados da extensão em regime aberto provenientes do mesmo ensaio. Assim, as matrizes de probabilidades de transição nos primeiros 5 ciclos do modelo são provenientes do ensaio clínico C017; sendo as matrizes subsequentes estimadas com base nos dados de extensão do estudo C017 – C017 em OLE. Dado o período de seguimento no estudo de extensão, a matriz de probabilidades de transição considerada a partir do 27º ciclo do modelo (sensivelmente a partir do 5º ano) corresponde à média das matrizes de transição estimadas usando o estudo OLE.

Relativamente aos comparadores, foram aplicados *risk ratios* (RR) às probabilidades de transição estimadas para o braço de tratamento com cenobamato, provenientes de uma revisão sistemática e meta-análise em rede da eficácia e segurança de cenobamato versus eslicarbazepina, lacosamida, lamotrigina e zonisamida no tratamento de adultos com epilepsia focal refratária.

Os valores usados para a qualidade de vida são provenientes do ensaio C017, conduzido em 107 centros em 16 países (não incluindo Portugal). A qualidade de vida no ensaio C017 foi medida com um instrumento de qualidade de vida específico para Epilepsia (disease specific Quality of Life in Epilepsy instrument, QOLIE-31-P). Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura (SLR) com o objetivo de encontrar evidência que incluísse a estimação de dados de utilidade. Uma vez que a SLR trouxe resultados escassos, foi desenhado um modelo de *mapping* para estimar dados de utilidade com base em variáveis provenientes do ensaio clínico, utilizando a métrica Short Form-Six Dimension (SF-6D). Inicialmente as tarifas usadas para obter as utilidades para o SF-6D

## Ontozry (Cenobamato)

foram as inglesas e mais tarde atualizadas para a tarifa portuguesa após pedido de elementos. As estimativas de utilidade para não respondentes (<50%) foi de 0.63, resposta moderada (≥50% e <75%) foi de 0.73, resposta alta (≥75% e <90%) foi de 0.75, resposta muito alta (≥90% e <100%) foi de 0.76 e livre de episódios (100%) foi de 0.80.

Foram consideradas as seguintes categorias de custos: custos da terapêutica, incluindo aquisição e administração de medicamentos, custos associados ao seguimento de doentes, custos relacionados com efeitos adversos e custos relativos a cuidados de fim de vida.

O consumo de recursos de saúde, em particular consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação foi estimado para o seguimento dos doentes, de acordo com a sua resposta ao tratamento, para o tratamento das crises e para a avaliação pré-cirúrgica dos doentes. Para estimar o consumo dos recursos gastos em internamento foi utilizada a Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BDMH) dos hospitais do SNS no ano de 2018 através da identificação dos doentes com episódios de internamento.

A Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde considera o estudo válido para a tomada de decisão, concluindo que o tratamento é custo-efetivo no contexto português.

## 11. Conclusões

Após a avaliação, concluiu-se que foi demonstrado benefício adicional não quantificável de Ontozry (cenobamato) na indicação *“para o tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos”*, em relação a lamotrigina, eslicarbazepina e zonisamida como terapêuticas adjuvantes.

Considerou-se que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, prosseguindo-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 12. Referências bibliográficas

- 12.1 INFARMED, I.P. Relatório Farmacoterapêutico. Ontozry (Cenobamato). Versão 3.0. 28/06/2022
- 12.2 CEMBE. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Ontozry® (cenobamato) no tratamento adjuvante de crises de início focal com ou sem generalização secundária em adultos com epilepsia não adequadamente controlados apesar de tratamento prévio com pelo menos dois antiepiléticos. 15 de novembro de 2021
- 12.3 Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res.* 2010;91(1):10-9
- 12.4 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2007;48(7):1308-17
- 12.5 Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010;89(2-3):278-85
- 12.6 Boas J, Dam M, Friis ML, Kristensen O, Pedersen B, Gallagher J. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. *Acta Neurol Scand.* 1996;94(4):247-52
- 12.7 Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia.* 2005;46(1):31-41
- 12.8 Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, *et al.* Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia.* 2010;51(6):958-67
- 12.9 Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia.* 2009;50(3):454-63.
- 12.10 Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(5):281-7.
- 12.11 Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, *et al.* Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia.* 2009;50(3):443-53.
- 12.12 Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res.* 2016;127:267-75.

## Ontozry (Cenobamato)

- 12.13 Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, *et al.* Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(1):38-48.
- 12.14 Lu Y, Xiao Z, Yu W, Xiao F, Xiao Z, Hu Y, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig*. 2011;31(4):221-9.
- 12.15 Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, *et al.* Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology*. 1993;43(11):2284-91.
- 12.16 Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, Borgohain R, Evers S, Guekht AB, *et al.* Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology*. 2007;69(16):1610-8.
- 12.17 NCT00292461. A Study for Evaluating the Efficacy and Safety of Zonisamide and Lamotrigine (Lamictal) for Subjects With Refractory Simple Partial, Complex Partial or Partial With Secondary Generalized Seizures [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00292461>]
- 12.18 NCT01546688. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability and Explore the Efficacy of Zonisamide as add-on Therapy in Elderly Patients with Refractory Partial Seizures [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01546688>]
- 12.19 Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, 3rd, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2004;45(6):610-7.
- 12.20 Schachter SC, Leppik IE, Matsuo F, Messenheimer JA, Faught E, Moore EL, *et al.* Lamotrigine: a six-month, placebo-controlled, safety and tolerance study. *Journal of Epilepsy*. 1995;8(3):201-9.
- 12.21 Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ, Berkovic SF, Mashford ML, Dunagan FM, *et al.* Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(5):448-53.
- 12.22 Schmidt D. Add-on treatment with lamotrigine for intractable partial epilepsy: a placebo-controlled crossover trial. *Epilepsia*. 1993;34(2):66.
- 12.23 Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, *et al.* Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res*. 1993;15(1):67-73.
- 12.24 Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(2):312-22.

## Ontozry (Cenobamate)

- 12.25 Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, *et al.* Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2015;56(2):244-53.
- 12.26 Wu X, Liwen WU, Wang Y, Hong Z, Zhao Z, Huang Y, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of zonisamide as adjunctive treatment in patients with refractory partial seizures. *Chinese Journal of Neurology*. 2010;43(7):459-63.
- 12.27 Zhang L, Yajing LIU, Chengyun D, Shugui SHI, Weihong LIN, Tao C, *et al.* The efficacy and safety of zonisamide as adjunctive therapy in patients with partial seizure: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Chinese Journal of Contemporary Neurology & Neurosurgery*. 2011;11(4):408.