

AUDIÊNCIA INTERATIVA PL 399/2015

Eder Fernando Maffisoni | Diretor Presidente



Prati-Donaduzzi

Indústria Farmacêutica Nacional

- **4.400 Colaboradores**
- Fornecedora de medicamentos ao governo há 26 anos
- **Especializada na produção de medicamentos de baixo custo**
- Exportação para o mercado Norte Americano
- **Produtos comercializados: 365**
- Doses produzidas/ano: 11 bilhões
- **Presente em mais de 55.000 farmácias**
- Presente em mais de 36.000 UBS
- **23,4 milhões de pacientes tratados diariamente**
 - 4,2 milhões de diabéticos (25% dos pacientes)
 - 7,8 milhões de hipertensos (15% dos pacientes)

Legislações



Requisitos – Registro de medicamentos na Anvisa

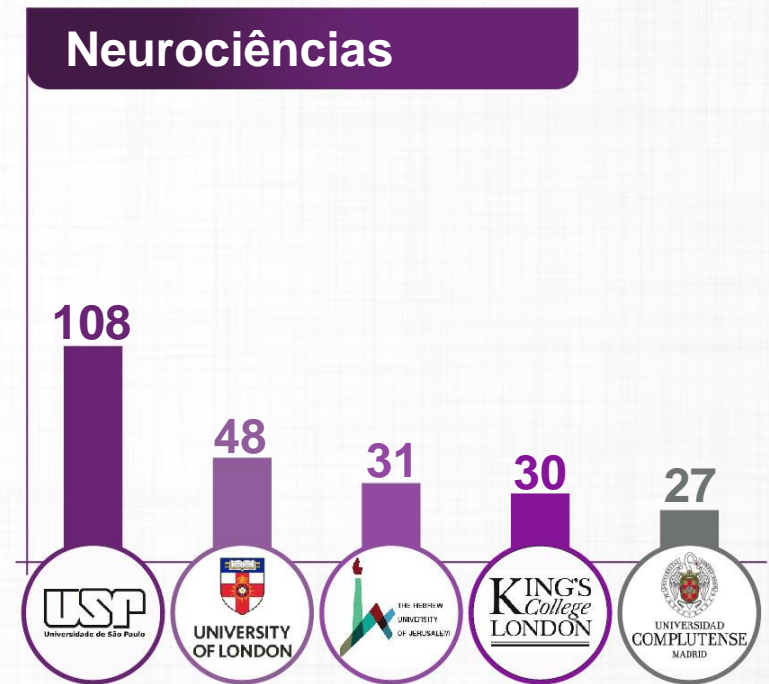
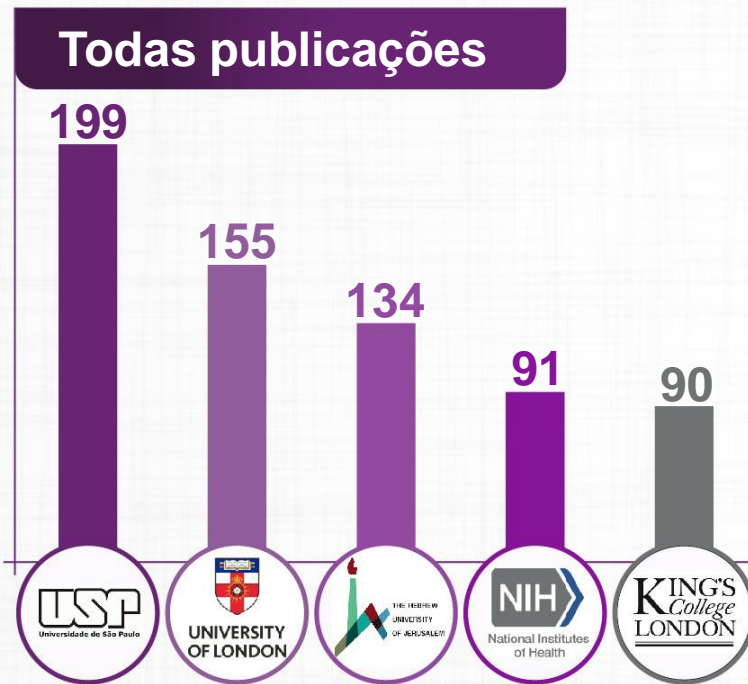
Insumo Farmacêutico Ativo

- Boas práticas de fabricação
- Validação analítica
- Controle de qualidade
- Estudos de estabilidade
- Validação de processos

Medicamento

- Boas práticas de fabricação
- Validação analítica
- Controle de qualidade
- Estudos de estabilidade
- Validação de processos
- Estudos não clínicos e clínicos de segurança e eficácia

Publicações



Linha do tempo de desenvolvimento do Myalo

2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020

DISCUSSÃO TÉCNICA COM A ANVISA:

DADOS NÃO CLÍNICOS, DELINEAMENTO DO ESTUDO CLÍNICO, METODOLOGIA E ESPECIFICAÇÕES ANALÍTICAS DO IFA E PRODUTO ACABADO.

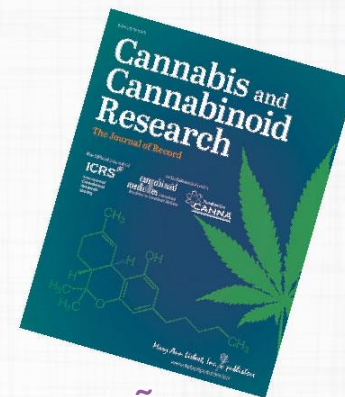
MEDICAMENTO ESPECÍFICO	INÍCIO DO PROJETO PATOLOGIA DEFINIDA: EPILEPSIAREFRATÁRIA BUSCA DE FABRICANTES DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO	PARCERIA USP-RP REALIZADA IMPORTAÇÃO DE PADRÕES E INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO ENQUADRAMENTO COMO MEDICAMENTO ESPECÍFICO	SUBMISSÕES REGULATÓRIAS (ANVISA) DO DDCM	ESTUDO PRÉ-CLÍNICO ESTUDO FASE I EXIGÊNCIAS REGULATÓRIAS 1 E 2.	ESTUDO FASE II E III EXIGÊNCIAS REGULATÓRIAS 3, 4 E 5.	REGISTRO ANVISA RDC 204/2017 PRIORIZAÇÃO DE ANÁLISE LANÇAMENTO ESTUDO FASE IV FARMACOVIGILÂNCIA PROVER MEDICAÇÃO A TODOS OS PACIENTES DA FASE III POR TODA A VIDA

Projeto Canabidiol



Resultados de estudo

Fase I



Cannabis and Cannabinoid Research
Volume X, Number X, 2019
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/can.2019.0024

Oral Cannabidiol Does Not Convert to Δ^8 -THC or Δ^9 -THC in Humans: A Pharmacokinetic Study in Healthy Subjects

José Alexandre S. Crippa,^{1,2*} Antonio Waldo Zuardi,^{1,2} Jaime Eduardo Cecílio Hallak,^{1,2} Bruna Miyazawa,³ Sandra Aparecido Bernardo,^{1,2} Carmem Maria Donaduzzi,⁴ Silvana Guzzi,⁵ Wagner Alex Jann Favreto,⁵ Alline Campos,^{1,6} Maria Eugênia C. Queiroz,^{1,7} Francisco S. Guimarães,^{1,6} Patrícia Moura da Rosa Zimmermann,⁴ Leticia Mello Rechia,⁴ Volnei Jose Tondo Filho,⁴ and Liberato Brum Junior⁴

Abstract

Introduction: Recent studies have suggested that cannabidiol (CBD) could interconvert into Delta-8- and Delta-9- tetrahydrocannabinol.

Materials and Methods: Thus, we tested the plasma samples of 120 healthy human subjects (60 male and 60 female), 60 in fasting and the other 60 under normal feeding conditions after acute administration of an oral solution containing CBD 300 mg. To do this, we developed a bioanalytical method to determine CBD and the presence of THC in plasma samples by Ultra-High Performance Liquid Chromatography Coupled to Tandem Mass Spectrometry.

Results: The results showed that THC was not detected in plasma after the administration of CBD, and those study participants did not present psychotomimetic effects.

Conclusions: The findings presented here are consistent with previous evidence suggesting that the oral administration of CBD in a corn oil formulation is a safe route for the administration of the active substance without bioconversion to THC in humans.

Estudo de grande proporção:

120 voluntários adultos de ambos os sexos

Myalo deve ser administrado na condição alimentado

A concentração plasmática de CBD é quase 5 x maior no estado alimentado e o tempo de meia vida é maior

Com este estudo foi possível obter os parâmetros farmacocinéticos da formulação que respaldam eficácia, segurança e posologia adotada

Estudo	Média C _{máx} (ng/mL)	Tempo meia vida (h)	T _{máx} (h)
Alimentado	237,1	15,9	4,0
Jejum	47,2	13,4	3,2

Delineamento do estudo clínico

- População pediátrica (2-18 anos)
- Pacientes portadores de epilepsia refratária
- Multicêntrico
- Controlado
- Randomizado
- Duplo-cego
- Paralelo



Medicamentos contendo Canabidiol

Únicos produtos registrados como medicamentos a nível mundial
(os demais são suplementos alimentares).



Sativex (exterior) / Mevatyl (Ipsen)

Registro na ANVISA em 2017

- Tetraidrocannabinol e Canabidiol
- Esclerose Múltipla

“Este medicamento é contraindicado para o tratamento de epilepsia”. Bula do paciente.



Epidiolex (GW Pharmaceutical)

Registro no FDA em 2018

- Síndrome de Dravet
- Lennox-Gastaut

Resultados parciais estudo clínico - Myalo

Fase III



Myalo (Prati-Donaduzzi)

Indicações:

Todos os tipos de Epilepsia refratária, incluindo:

- Síndrome de Dravet
- Lennox-Gastaut

Crises epilépticas

Média de redução: 66%

Resultados estudo clínico

Paciente: Criança (S. D. A.)

Sexo: Feminino

Idade: 9 anos

Quadro clínico

Antes

Tratamento: Topiramato e Ácido Valpróico

Tempo do tratamento: -

Número de crises: 852/ mês

Sintomas:

- Crises epilépticas
- Perda de consciência
- Movimentos repetitivos inconscientes
- Incontinência urinária

Depois

Tratamento: Topiramato, Ácido Valpróico e **Myalo**

Tempo do tratamento: 6 meses

Número de crises: zero

Resultado:

- Melhora comportamental
- Maior concentração na escola
- Melhora clínica global acentuada
- Ausência de incontinência urinária

100%

**Redução de crises após
tratamento com Myalo**

CPhI worldwide

Frankfurt | Alemanha



39 países diferentes
5 continentes

USA
Alemanha
Reino Unido
Itália
Espanha
Portugal
Bélgica
Holanda
França
China
Índia
Suíça
Argentina
Tailândia
Jordânia
Chile
Uruguai
Ucrânia
Turquia
Hungria

Filipinas
México
Colômbia
Austrália
Coréia
Israel
Peru
Sérvia
Áustria
Islândia
Grécia
Polônia
Paquistão
Malásia
Marrocos
Mongólia
Noruega
Armênia
Dinamarca

Canabidiol

Insumo farmacêutico ativo sintético

CBD extrato vegetal purificado x CBD sintético

**Extrato vegetal
purificado**



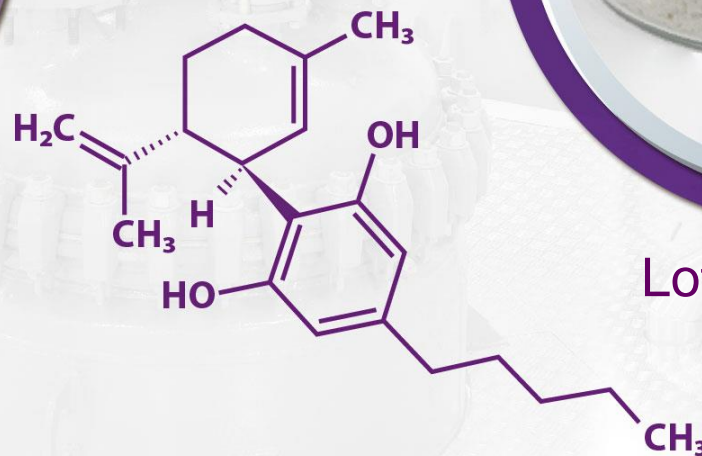
Lote: 1007901

Sintético



Lote: 1117149

Canabidiol



Por que canabidiol sintético?



Redução de custos



Escassez mundial de canabidiol grau farma



Base tecnológica: química de canabinóides



Plano estratégico: segmento de fabricação de IFAs



Verticalização: segurança no abastecimento



Internacionalização da empresa

Canabidiol sintético: Insumo farmacêutico ativo

2015

2016

2017

2018

2019

10/15
INÍCIO DA
FASE DE
P&D

08/16
INÍCIO DA
CONSTRUÇÃO
DE UNIDADE
DE PRODUÇÃO

12/17
UNIDADE DE
PRODUÇÃO
CONCLUÍDA

01/18
LOTES DE AUMENTO
DE ESCALA, CBD
SERÁ UTILIZADO EM
ESTUDOS
PRÉ-CLÍNICOS

11/18
CTO DA UNIDADE
DE PRODUÇÃO
INSPEÇÃO ANVISA PARA
INÍCIO DAS OPERAÇÕES

12/18
RELATÓRIO DE CTO
COM PARECER
FAVORÁVEL DA
ANVISA PARA INÍCIO
DA OPERAÇÕES

05/19
PUBLICAÇÃO D.O.U.
AUTORIZAÇÃO
ESPECIAL PARA
PRODUÇÃO IFAs
(AUTORIZ/MS:
1.22108.1)

07/19
DOCUMENTAÇÃO
TÉCNICA (DMF)
CONCLUÍDA

11/19
DIVULGAÇÃO DO IFA
NA CPhI WORLDWIDE
2019 (FRANKFURT)

Farmoquímicos



Pipeline de projetos

- Estudos não clínicos concluídos
- Estudos para outras patologias
- Estudos de outros canabinóides



OBRIGADO!



Bula do paciente

- Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos
- Este medicamento é contraindicado para o tratamento de epilepsia

Antes

- Durante o tratamento com Mevatyl foram relatados sintomas psiquiátricos como ansiedade, delírios, alterações de humor e paranóia que geralmente tem intensidade leve a moderada
- O tratamento com Mevatyl deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser monitorado, caso apresente sintomas como desorientação (confusão), alucinações e delírios.

Nota técnica nº 01/2017/GMESP/GGMED/ANVISA

- Em relação às advertências e precauções relacionadas ao uso de Mevatyl, cabe ressaltar que o medicamento não é indicado para o tratamento de epilepsia, pois o THC possui potencial de causar agravamento de crises epiléticas.
- Mevatyl também não é recomendado para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Acessibilidade

	Mevatyl	Óleo com extrato	Óleo com extrato (CBD+THC+CBN)	Myalo
Frasco	30 mL	100 mL	100 mL	30 mL
Concentração	52 mg/mL (27mg THC + 25mg CBD)	5 mg/mL (extrato da planta)	1,28 mg/mL (0,68 mg CBD + 0,47 mg THC + 0,13 mg CBN)	200 mg/mL (CBD)
Princípio ativo	1.560 mg	500 mg	128 mg	6.000 mg
Preço	R\$ 2.719,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	-
Preço por mg de princípio ativo	R\$ 1,74	R\$ 0,40	R\$ 1,56	-

Unpicking the entourage effect

The idea that compounds in cannabis act in synergy to magnify the drug's effects is intriguing but lacks solid evidence.

BY S12 | NATURE | VOL 572 | 29 AUGUST 2019

© 2019 Springer Nature Limited. All rights reserved.

Waiting for the Entourage

Daniele Piomelli*

Cannabis and Cannabinoid Research
Volume 4, Number 3, 2019
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/can.2019.29014.dpi

Medical News & Perspectives

Cannabidiol Products Are Everywhere, but Should People Be Using Them?

Rita Rubin, MA

JAMA Published online November 20, 2019

Antes

How Cannabis Causes Paranoia: Using the Intravenous Administration of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) to Identify Key Cognitive Mechanisms Leading to Paranoia

Daniel Freeman^{*,1}, Graham Dunn², Robin M. Murray³, Nicole Evans¹, Rachel Lister¹, Angus Antley¹, Mel Slater^{4,5}, Beata Godlewska¹, Robert Cornish⁶, Jonathan Williams⁷, Martina Di Simplicio⁸, Artemis Igoumenou⁹, Rudolf Brenneisen¹⁰, Elizabeth M. Tunbridge¹, Paul J. Harrison¹, Catherine J. Harmer¹, Philip Cowen¹, and Paul D. Morrison³

Schizophrenia Bulletin vol. 41 no. 2 pp. 391–399, 2015


doi:10.1093/schbul/sbu098

Advance Access publication July 16, 2014



RESEARCH NOTE

Are side effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination? [version 1; peer review: awaiting peer review]

Dirk W. Lachenmeier , Stephanie Habel, Berit Fischer, Frauke Herbi, Yvonne Zerbe, Verena Bock, Tabata Rajcic de Rezende, Stephan G. Walch, Constanze Sproll

Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt (CVUA) Karlsruhe, Karlsruhe, 76189, Germany