

# S.I.R.CA

SOCIETA ITALIANA RICERCA  
CANNABIS



F.I.M.O. Srl  
Via Kyoto, 51  
50126 Firenze (Italy)  
Tel. +39 055 6800389  
Fax. + 39 055 683355  
e-mail: [m.ceredi@fimo.biz](mailto:m.ceredi@fimo.biz)

# FLOW-CHART CANNABIS PRESCRIPTION

Patient with serious cronic pain and associated disability pain

No responded pain to standard pain therapy or existence of side effects

Absence contradiction to cannabis prescription:  
Age >18 years, absence abuse upsets and absence dependence behavior, absence of symptoms depressive anxious, absence of passed events of family psychosis, not pregnant, not cardiovascular or respiratory diseases

Informed patient and signatored of the informatied consent

Prescription

# Follow up cannabis effects

Analgesic effect  
Side effects  
monitoring possible  
abuse behavior

1.



therapy suspencion  
insufficient Pain relief  
• Side effects insurgency  
• Abuse behaviore xistence

2.

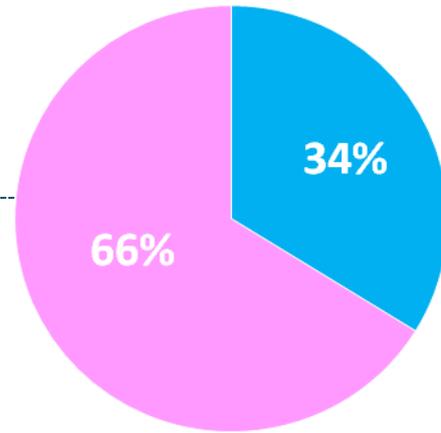
# PATIENT'S SCREENING

- **Psychiatric Diagnosis**
  - ✓ M.I.N.I.: MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW
- **Depressive Anxious Symptoms**
  - ✓ HADS: HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE
- **Pain Intensity and Sleep Quality**
  - ✓ 10 cm VAS (0=absent pain; good sleep quality/10=excruciating pain; awful sleep)
- **Associated disabilities in pain**
  - ✓ PDI: PAIN DISABILITY INDEX (0=no disability/10=total disability)

# PATIENT'S FOLLOW-UP (after 1, 3, 6 e 12 monthes of the)

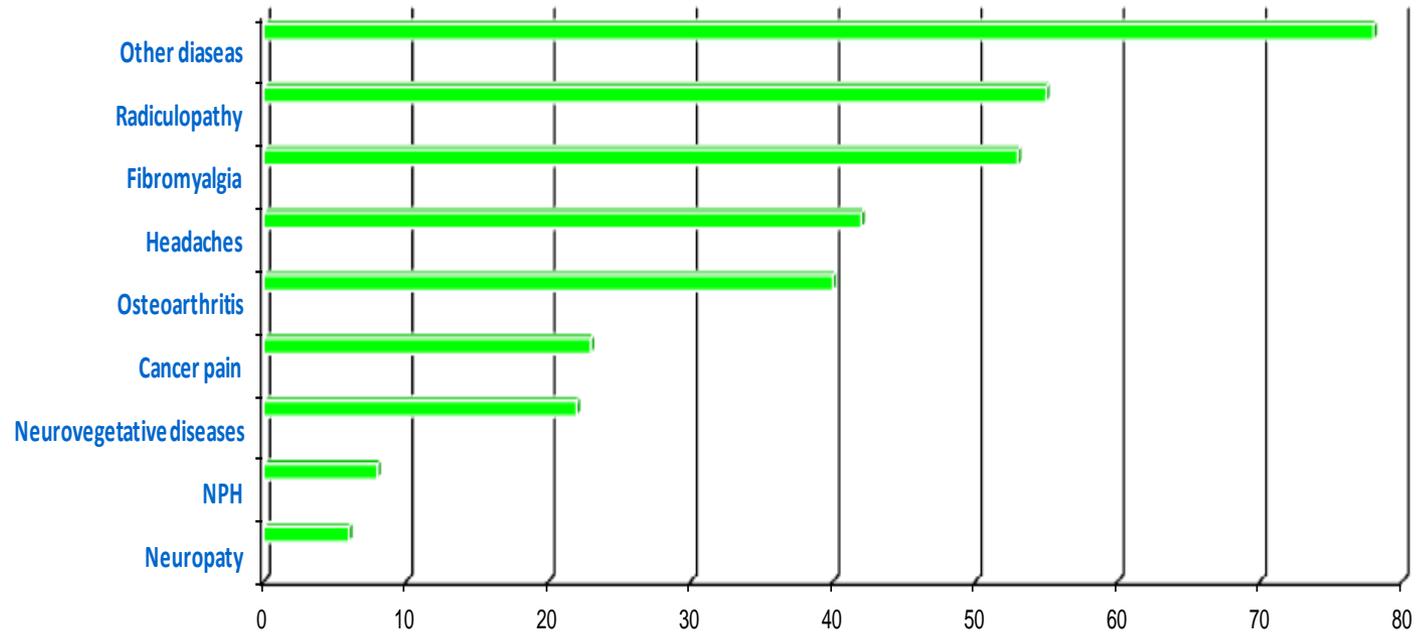
- **Depressive Anxious Symptoms**
  - ✓ HADS: HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE
- **Pain Intensity and Sleep Quality**
  - ✓ 10 cm VAS
- **Pain with disability**
  - ✓ PDI: PAIN DISABILITY INDEX

# 729 PATIENTS

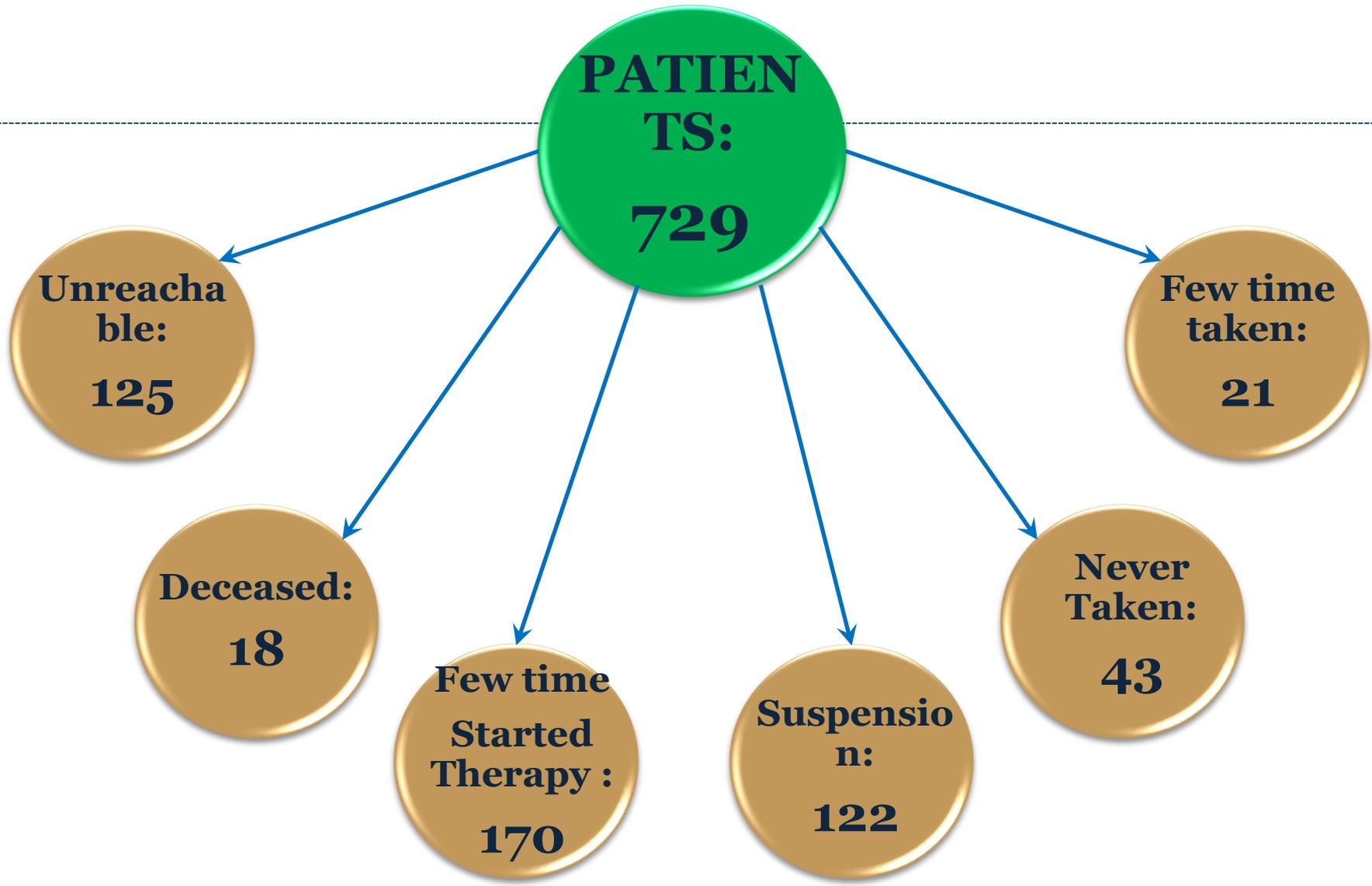


Average age  $60.9 \pm 14$   
(21-94 ages)

## Diagnosis

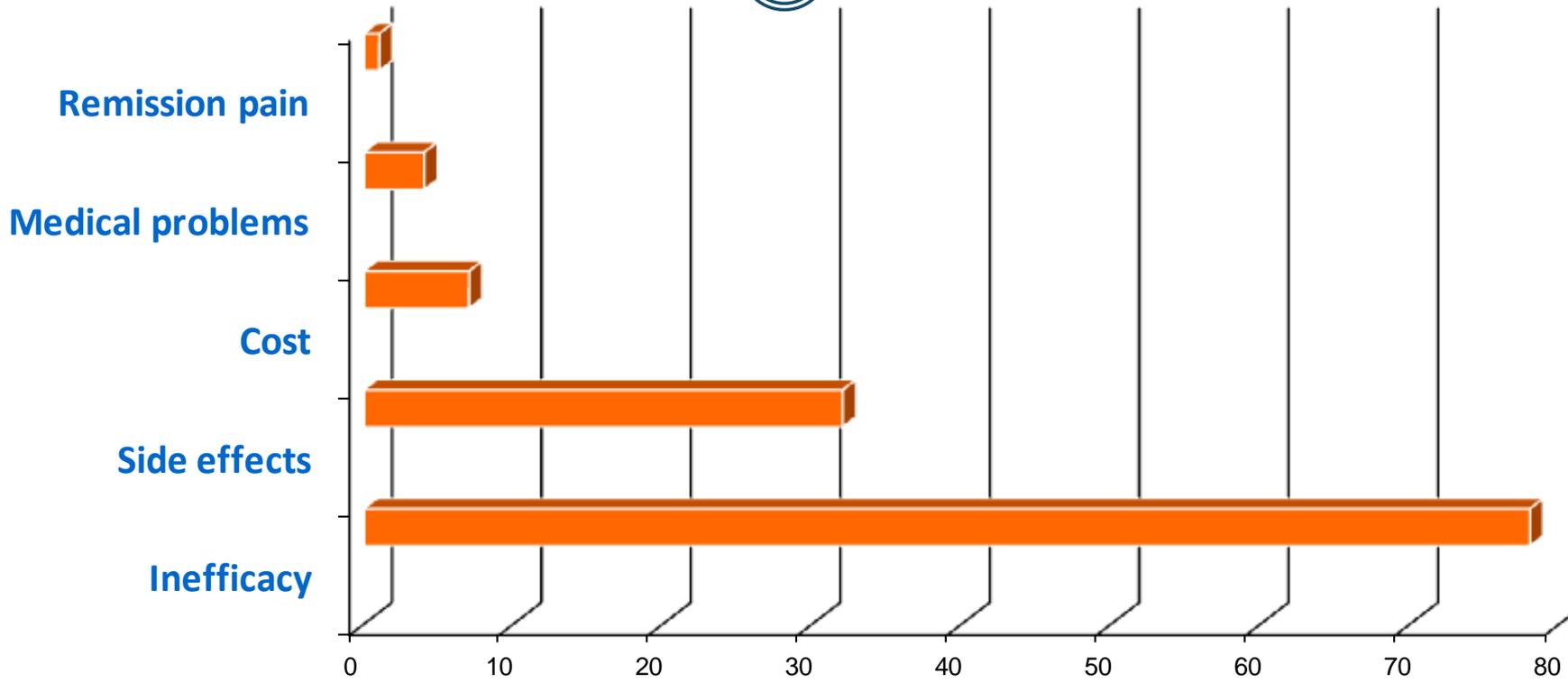


# CANNABIS SAMPLE



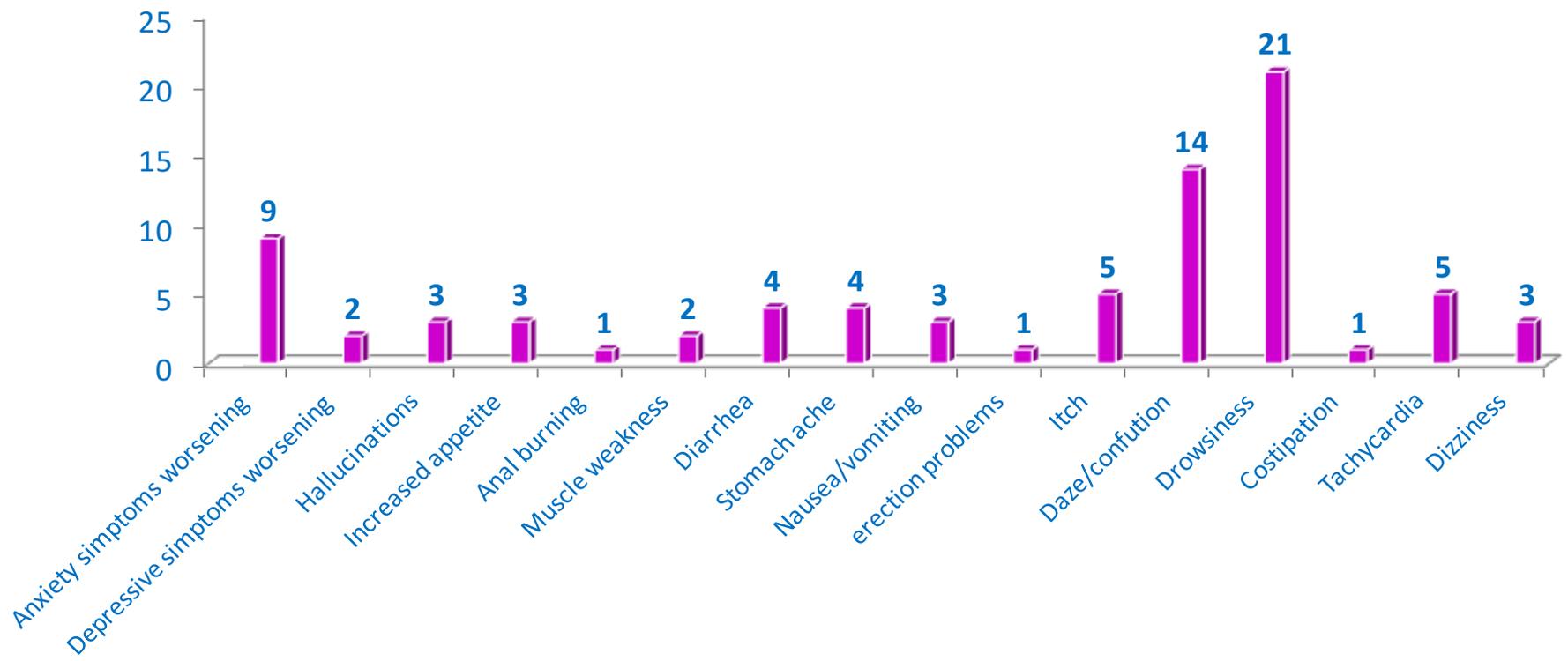
Total sample with follow-up 327 patients

# Suspension



122 patients have suspended the therapy

# SIDE EFFECTS



81 patients had side effects  
Only 32 patients have suspended to the side effects

# Psychiatric diagnosis DSM-IV TR



4 PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

8 PATIENTS WITH ANXIETY DISORDER

8 PATIENTS WITH DEPRESSIVE ANXIETY DISORDER

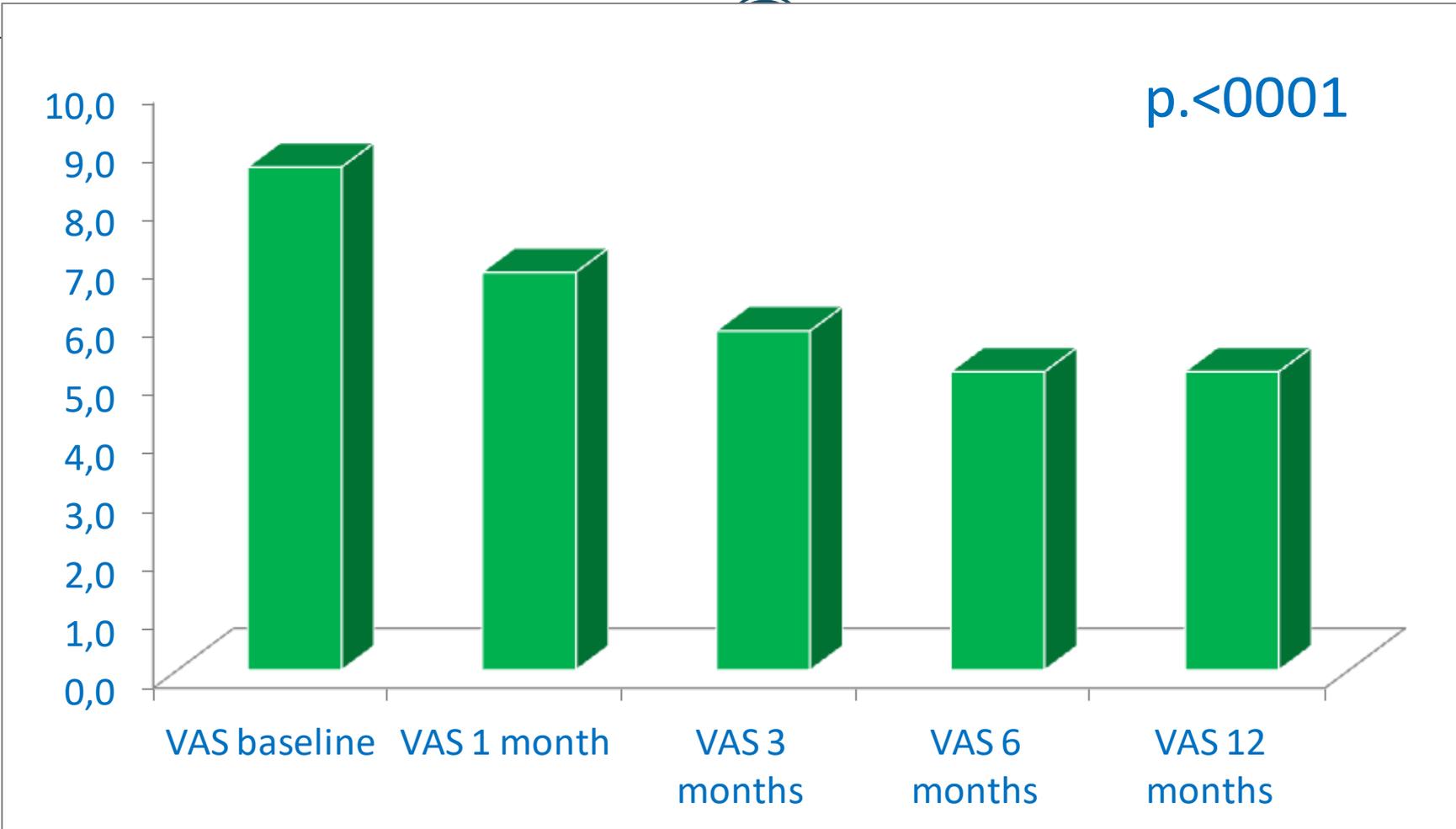
17 PATIENTS WITH UNIPOLAR DISORDER

## SIDE EFFECTS:

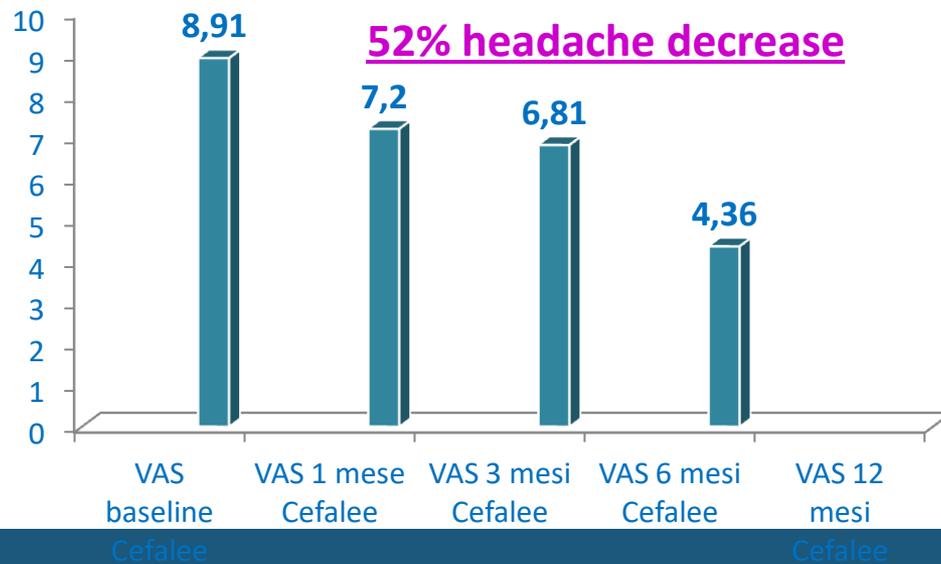
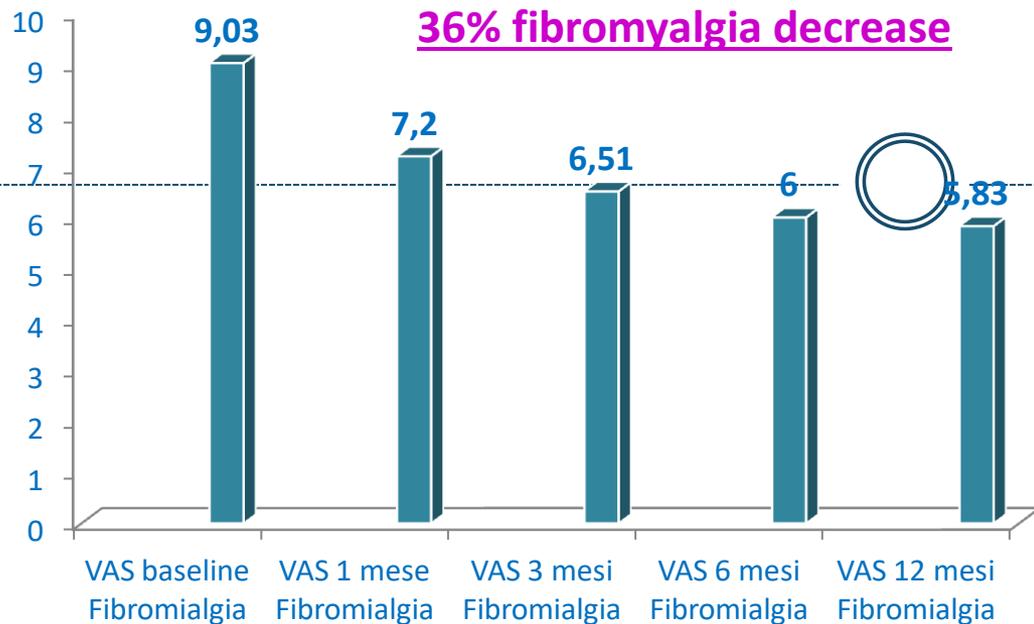
9 DETERIORATION IN ANXIOUS SYMPTOMS:  
TACHYCARDIA, AGITATION

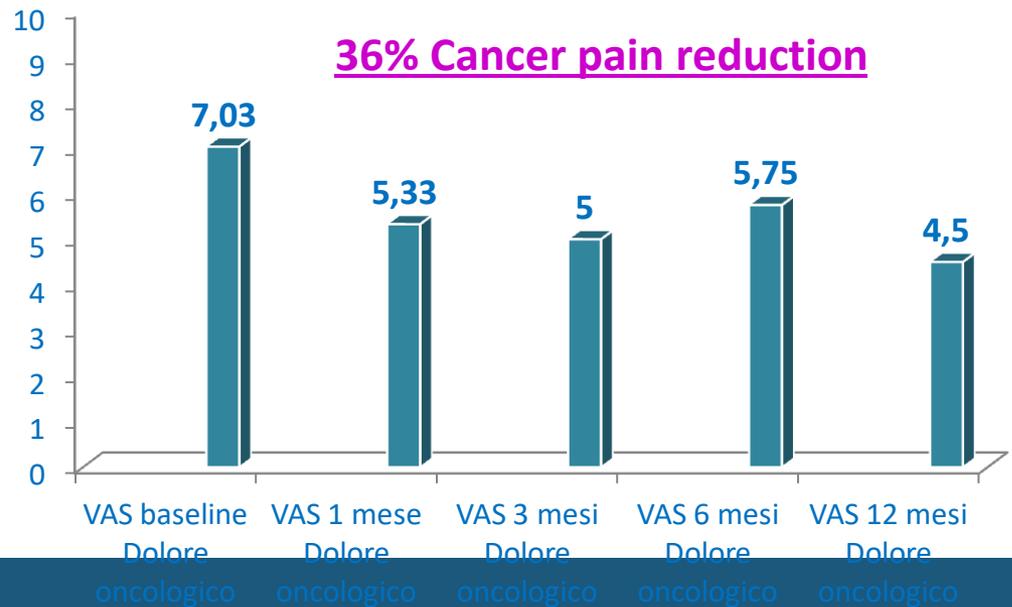
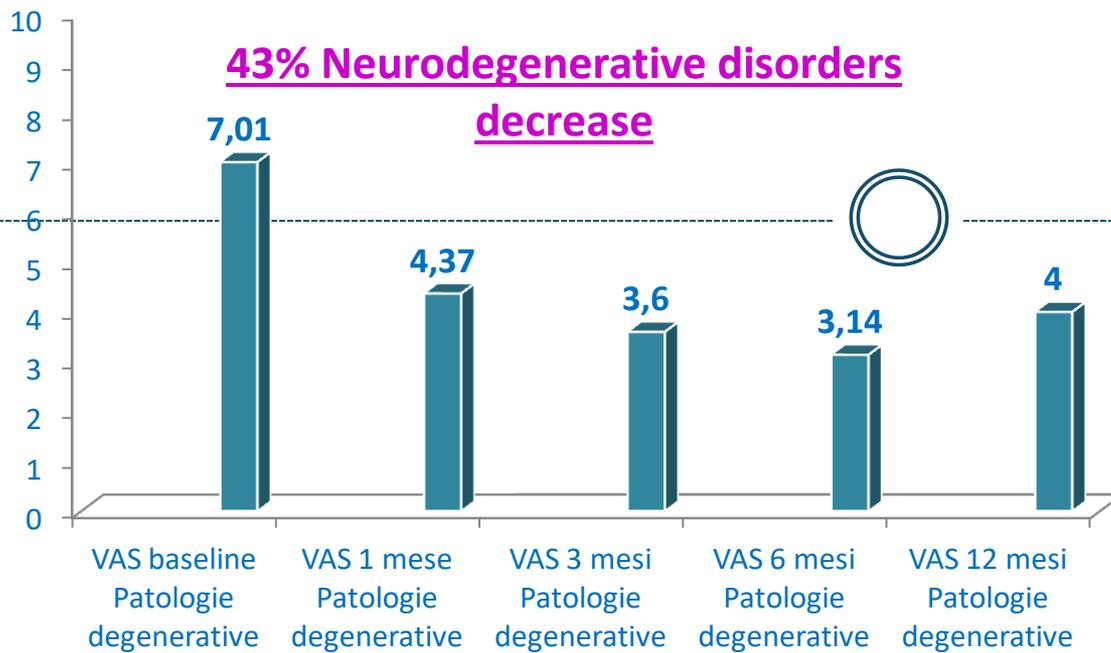
2 DETERIORATION DEPRESSIVE SYMPTOMS:  
SLOWDOWN, DROWSINESS, SADNESS

# GOOD RESULT ON PAIN ( visual analogue scale)

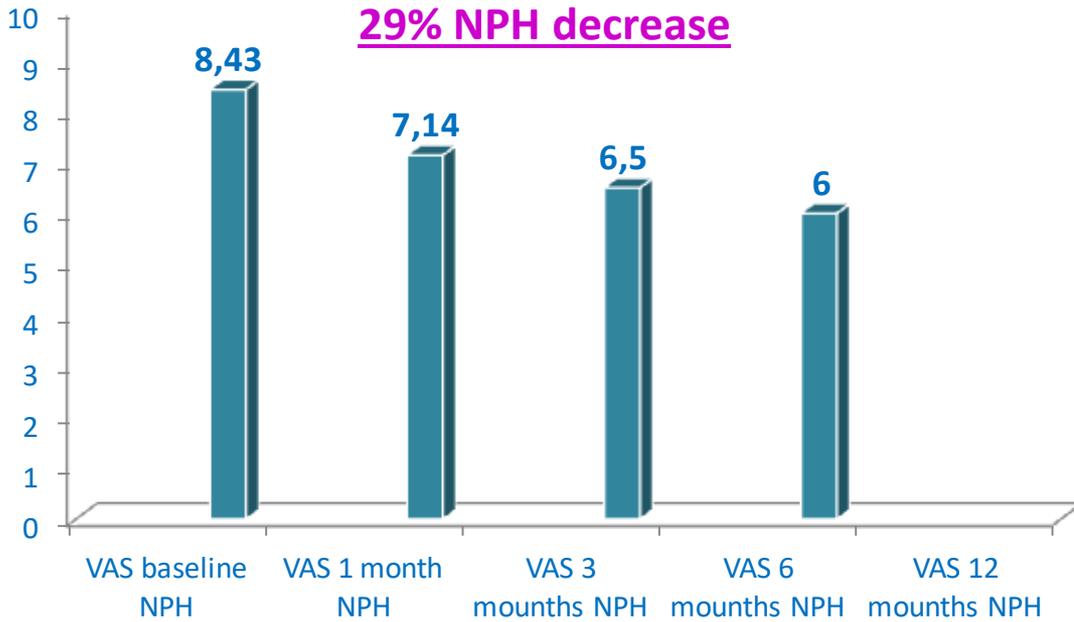


64.6% of the patients have a significant decrease in pain

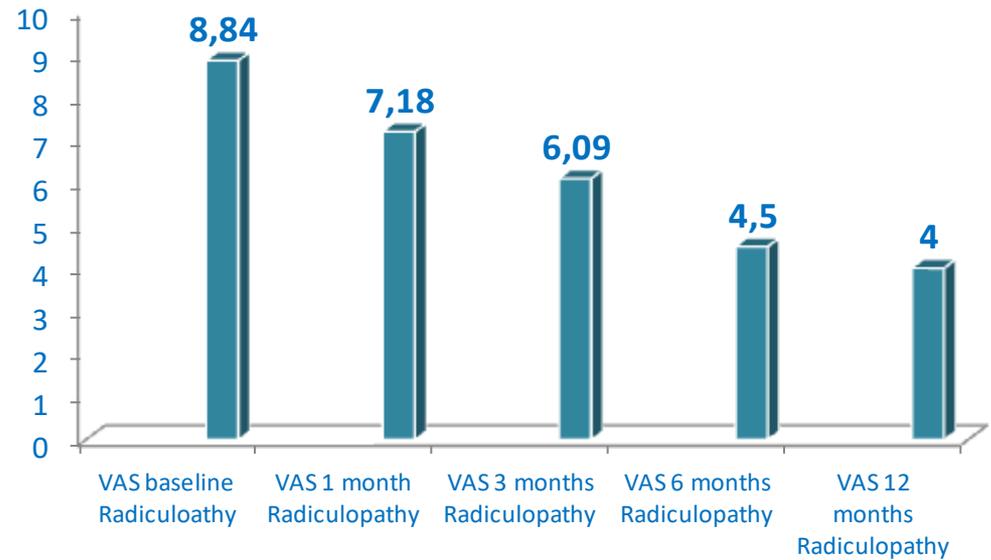




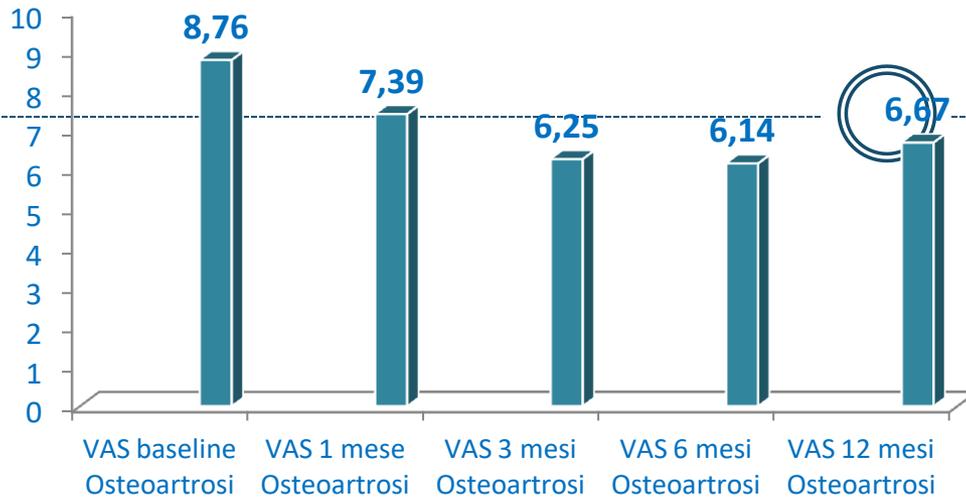
29% NPH decrease



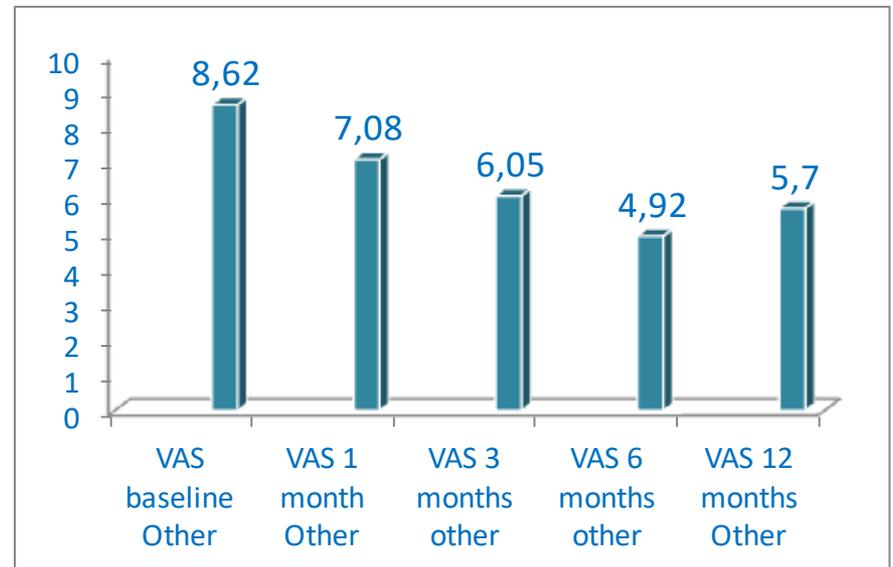
55% radiculopathy decrease



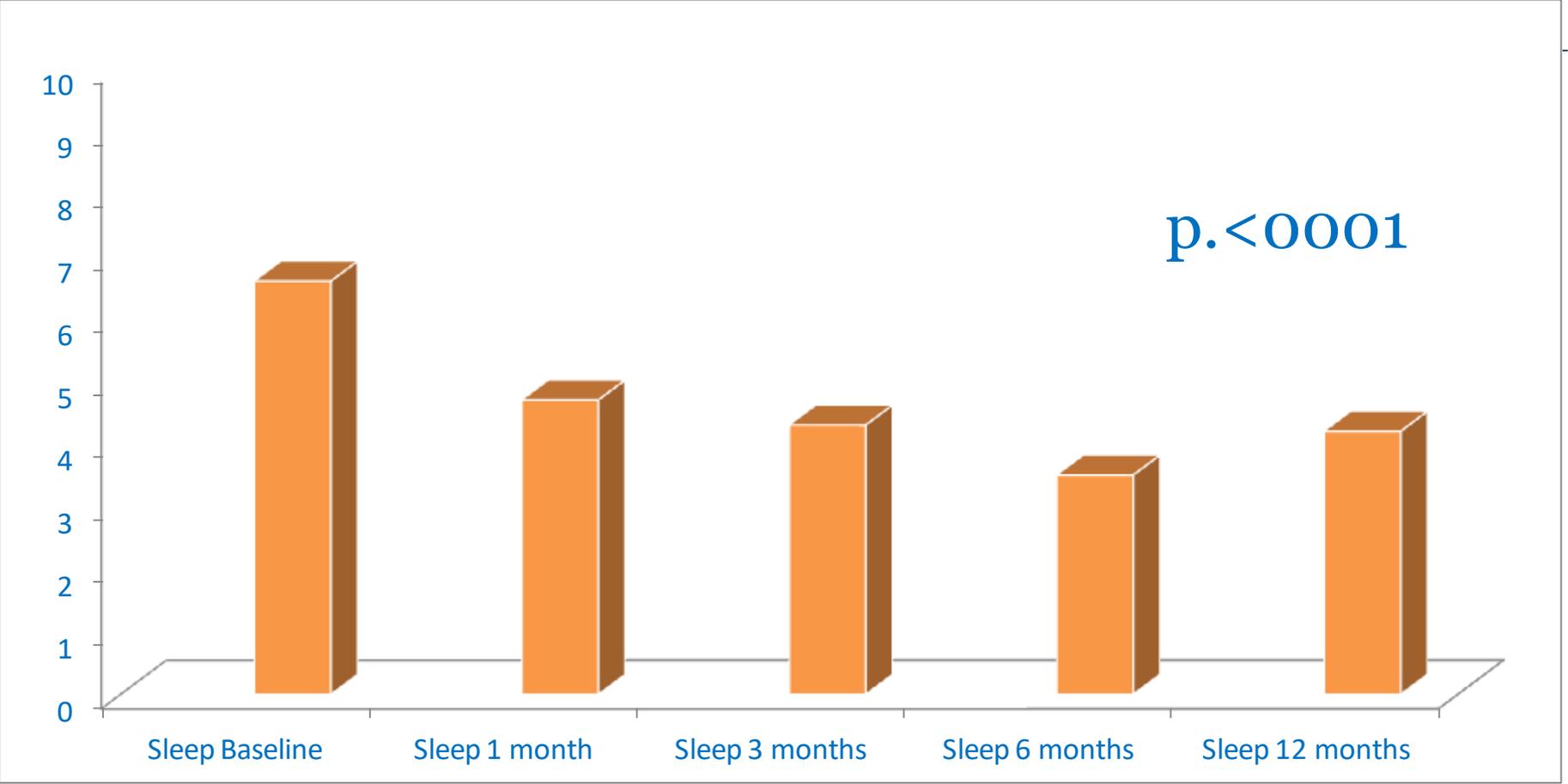
## 24% osteoarthritis decrease



## 34% Other decrease

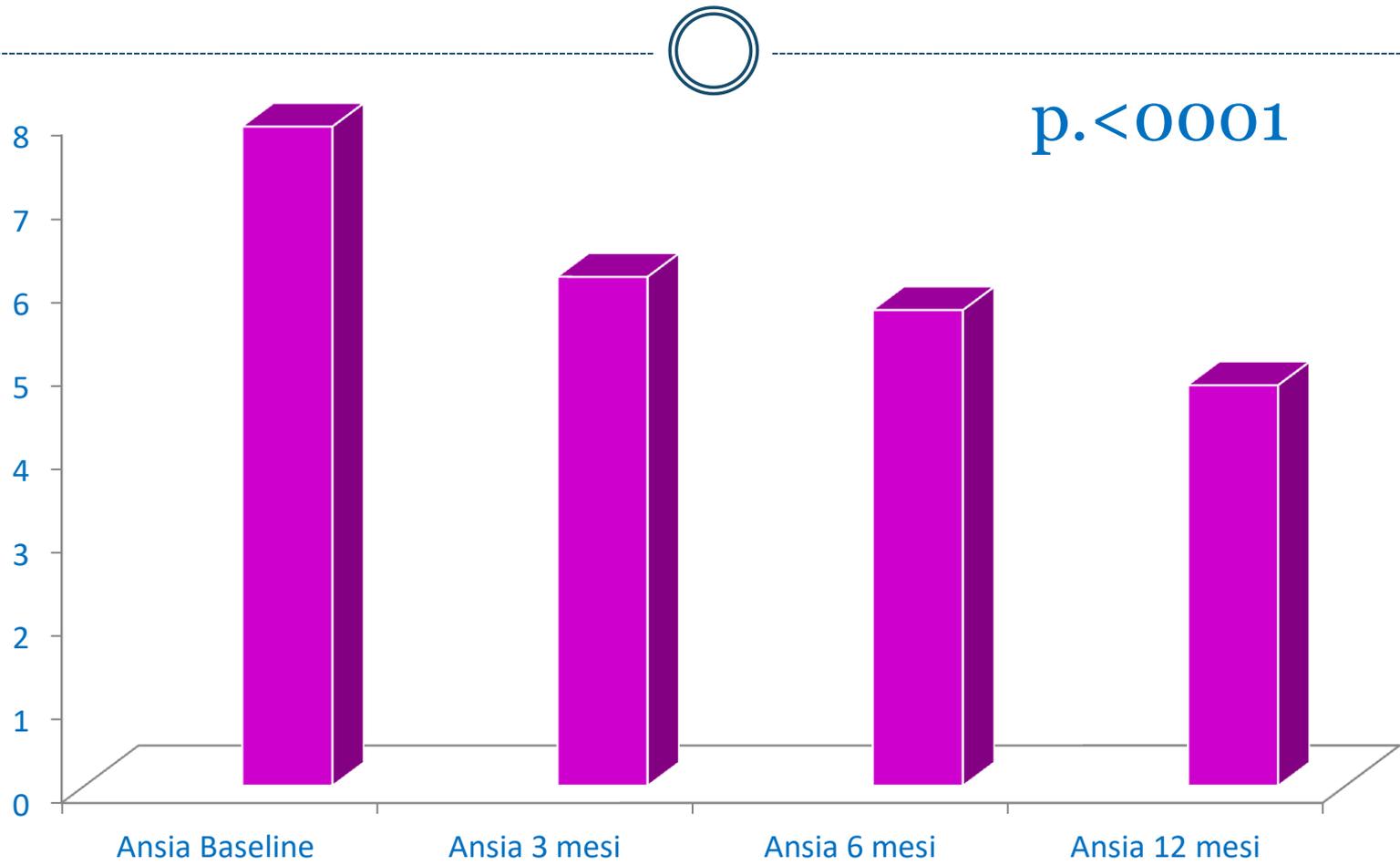


# IMPROVEMENT OF SLEEP



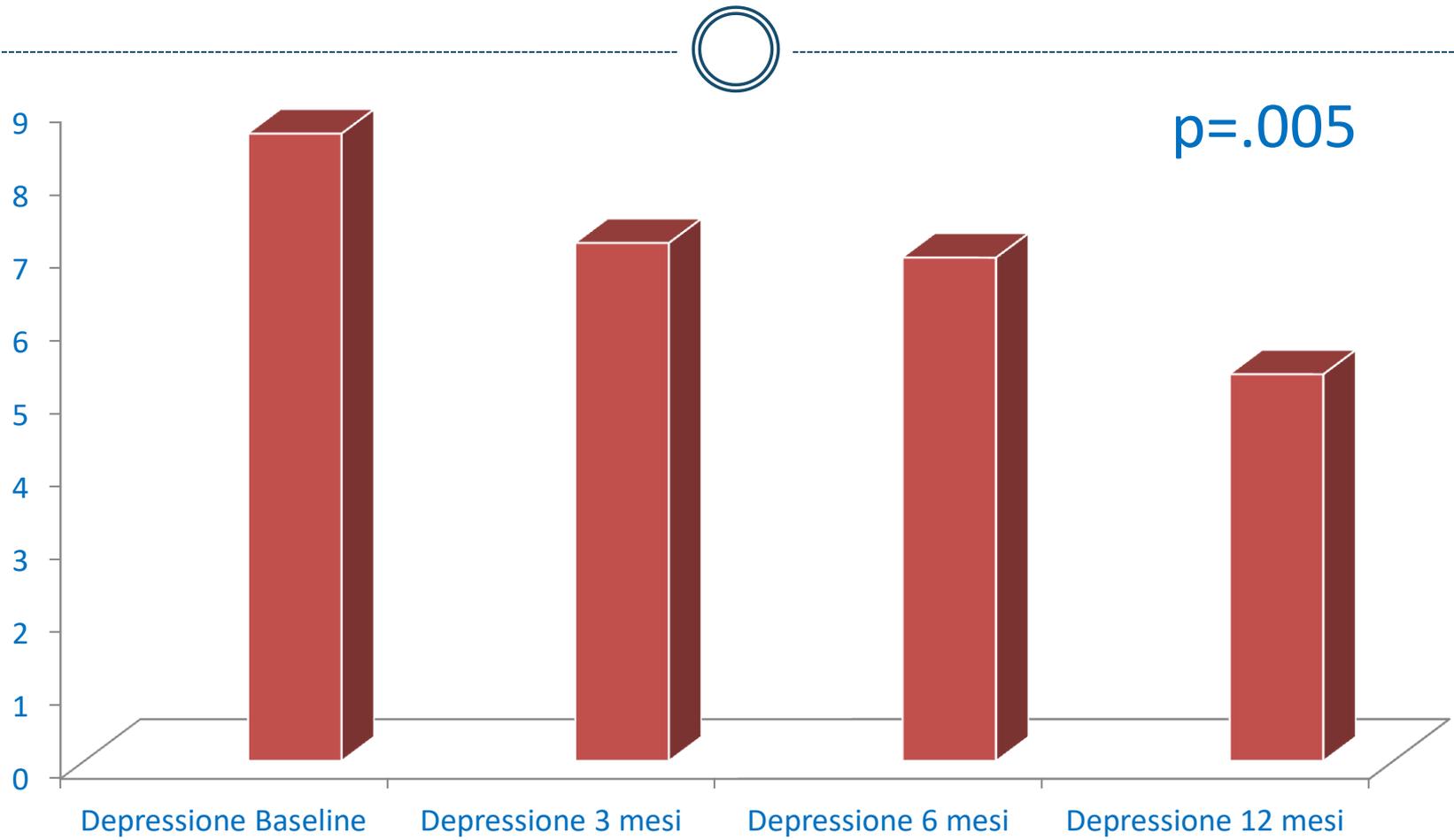
Significantly improved sleep

# DECREASING SYMPTOMS OF ANXIETY



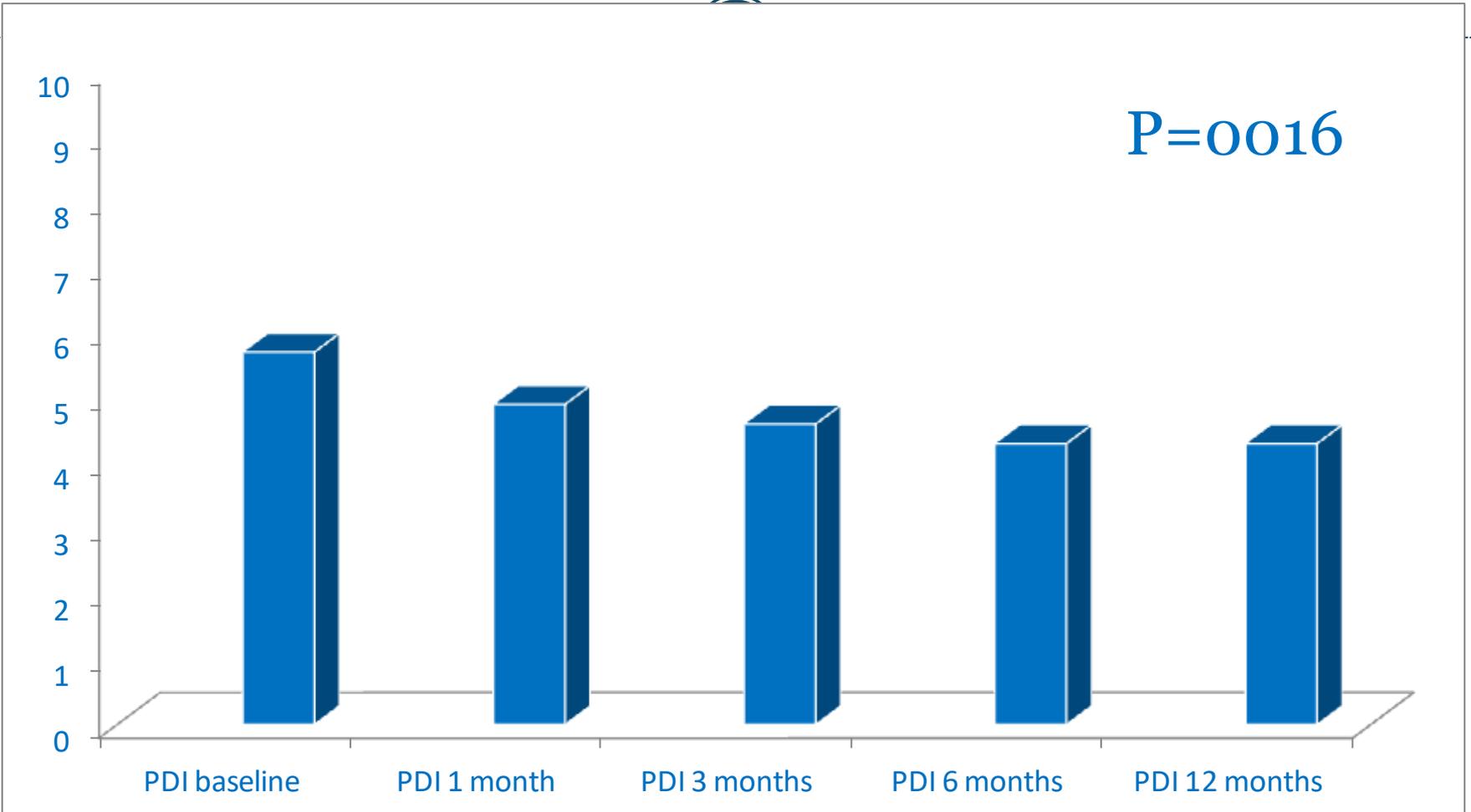
Significant decrease in anxiety symptoms

# DECREASING SYMPTOMS OF DEPRESSION



Significant decrease in depressive symptoms

# PAIN



Significant decrease in disability

# Studio sugli effetti della cannabis



- Dallo studio osservazionale emerge l'efficacia dei cannabinoidi rispetto alla riduzione del dolore, dei sintomi ansiosi e depressivi (aspetti strettamente connessi al dolore cronico) ed un significativo miglioramento della qualità di vita e del sonno dei pazienti valutati.



# Studio sugli effetti della cannabis



- Questo rappresenta una conferma scientifica importante di quanto già emerso dalla pratica clinica a seguito della somministrazione della cannabis terapeutica e permette di trarre delle conclusioni significative a livello statistico su un ampio spettro di patologie correlate al dolore cronico.

# Studio sugli effetti della cannabis



Ciò è emerso a partire dall'analisi di un ampio campione di soggetti (338 totali) con diagnosi differenziate: fibromialgia, cefalea, osteoartrosi, patologie neurodegenerative, dolore oncologico e radicolopatia valutati per un periodo di un anno; i dati più significativi si osservano durante i primi tre mesi di terapia con cannabis.

# Studio sugli effetti della cannabis



- Tali dati sono in linea con quanto emerso dalle osservazioni cliniche, per cui il miglioramento maggiore dei pazienti si avrebbe nei primi tre mesi di terapia, mentre successivamente tenderebbe a rimanere stabile.

# Studio osservazionale sugli effetti di Cannabis Flos e Cannabis FM2 nel dolore cronico neuropatico

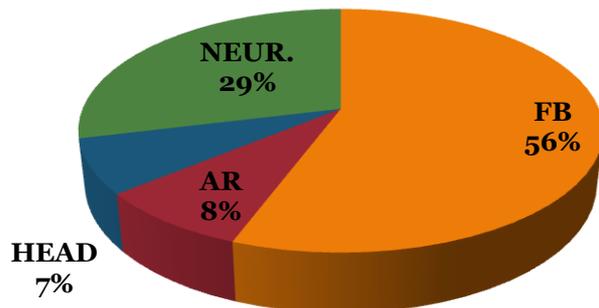
Pathos 2018; 25; 1. Online 2018, Feb 28

Paolo Poli, Chiara Sannino

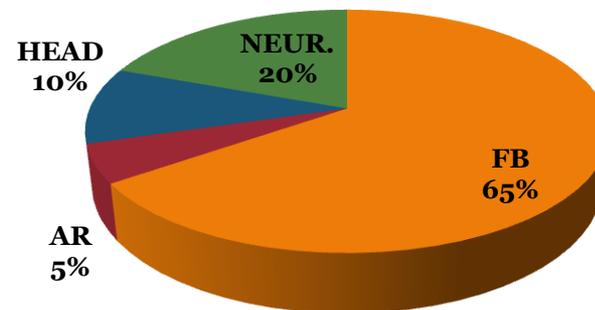
La prescrizione di cannabis terapeutica mediante l'olandese Cannabis Flos (THC 6% e CBD 8%) e l'italiana Cannabis FM2 (THC 5-8% and CBD 7-12%) per contrastare il dolore è oggi molto diffusa, in quanto il rapporto tra Cannabidiolo (CBD) e Delta-9-tetrahydrocannabinolo (THC) assicura un effetto equilibrato tanto a livello nervoso che muscolare: lo scopo di questo studio osservazionale è valutare se vi siano delle differenze negli effetti di Cannabis Flos (THC 6% and CBD 8%) e di Cannabis FM2 sul dolore cronico neuropatico.

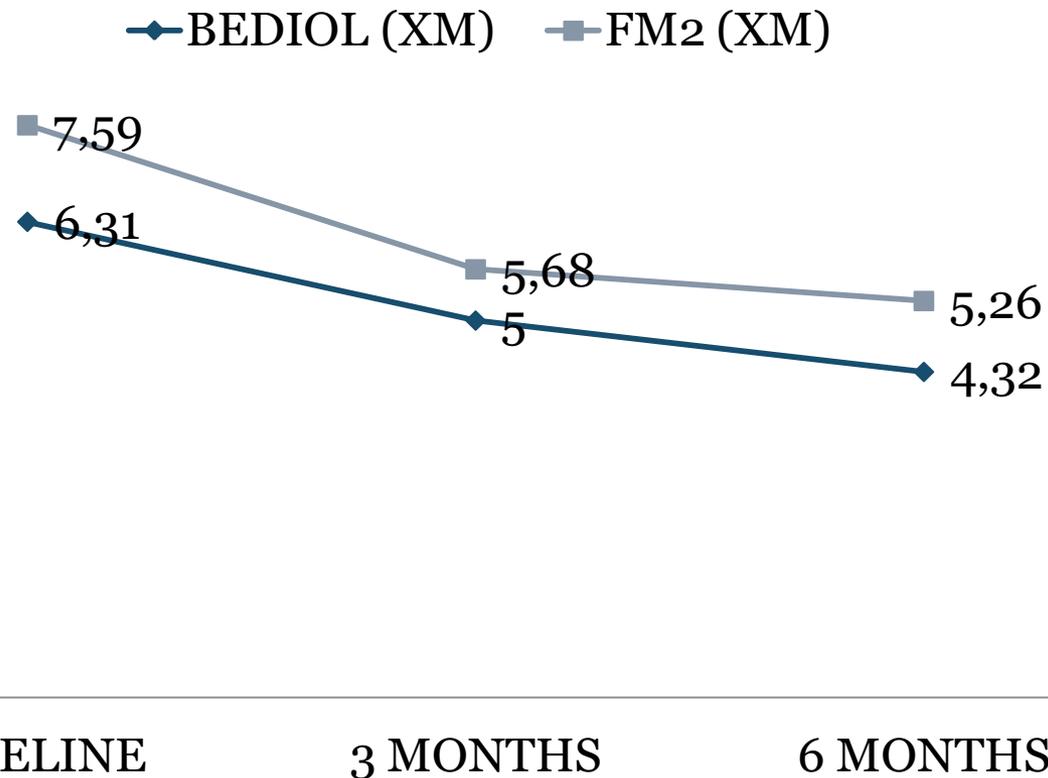
VARIABILI	GRUPPO CANNABIS FLOS (n.57)		GRUPPO CANNABIS FM2 (n.59)	
	XM	DS	XM	DS
	75,4% (F) 24,6% (M)		86,4% (F) 15,6% (M)	
ETA'	49,31	13,80	53,54	15,11
VASBL	6,31	2,25	7,59	1,83
VAS3	5,00	2,41	5,68	2,74
VAS6	4,32	3,11	5,26	2,61

### GRUPPO BEDIOL



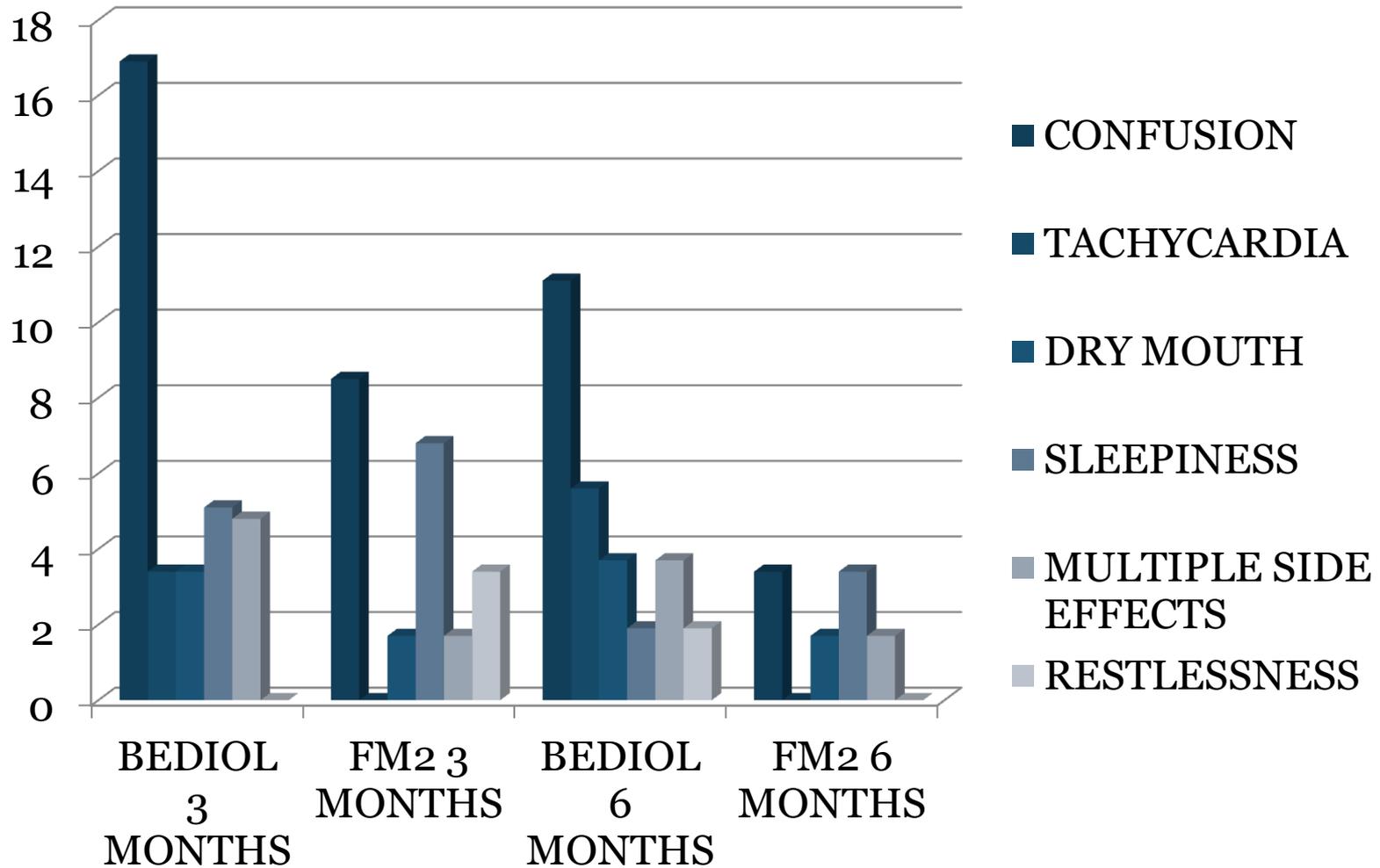
### GRUPPO FM2



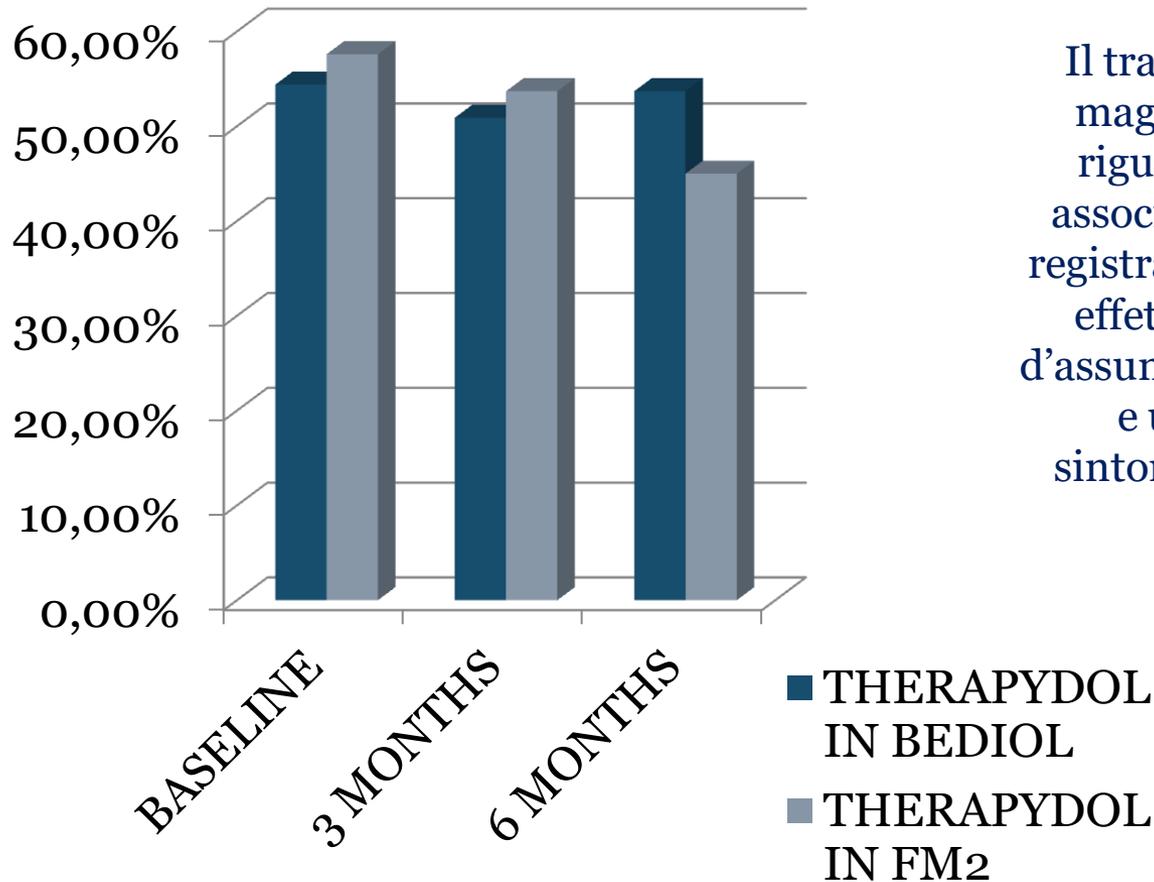


La riduzione nei punteggi VAS è significativa in entrambi i gruppi solo rispetto al baseline, suggerendo quindi che dai 3 ai 6 mesi il dolore non cambia in maniera incisiva (possibile effetto stabilizzazione)

# Effetti Collaterali



Bediol e FM2 non differiscono per quanto riguarda la variazione nell'intensità del dolore nel corso del tempo



Il trattamento con FM2 si dimostra maggiormente efficace per quanto riguarda le dimensioni qualitative associate all'esperienza del dolore: si registra, infatti, una minor presenza di effetti collaterali, minor frequenza d'assunzione del tradizionale analgesico e una maggior riduzione della sintomatologia ansiosa e depressiva.

# Cannabis Medica e Genetica: Dati preliminari

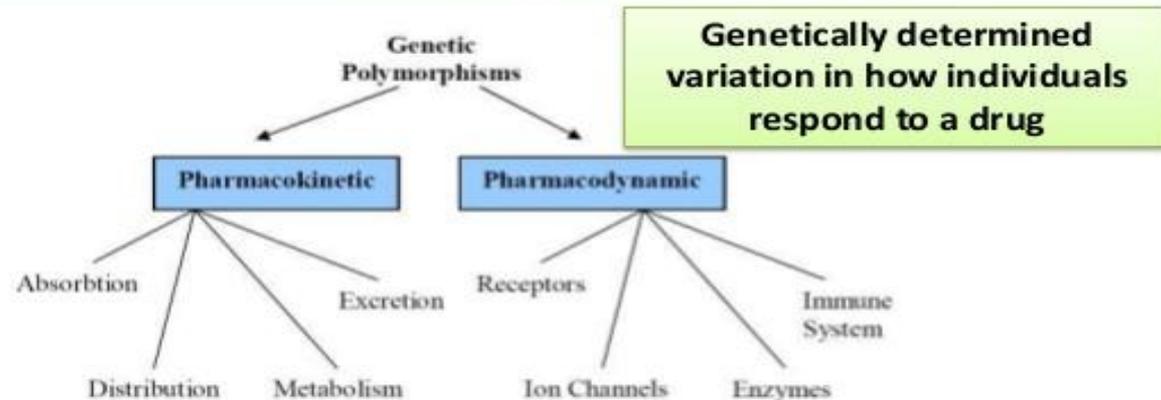


P. Poli, P. Maurizi , R. Barale, A. Scocca, C. Sannino

ADRs, metabolism and genetic polymorphism...in one word:

**Pharmacogenetic**

Pharmacogenetics is the use of genetic analysis to predict drug response, efficacy and toxicity.



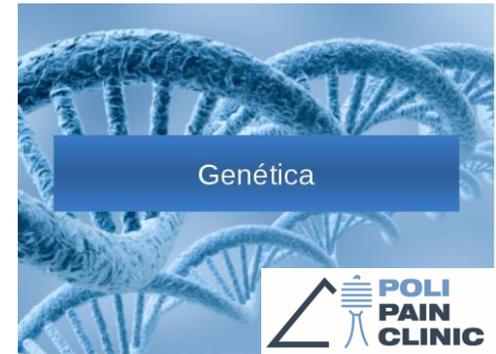
## ***Predictive Genetic Panel Project*** **for cannabis therapy right response**

The response at Cannabis Therapy is varying. Why?  
Because a genetic variability exists in response at Cannabis Therapy

What is the cause of that?  
Inter-individual variability due to some genes involved in cannabis metabolism

We studied, through a follow-up lasting seven months, the change in pain intensity in 200 patients treated with Cannabis therapy, crossing their genetic and clinical data

From data obtained, we discovered that the response to the interaction between two genes enables us to predict if the patient will be a responder or not at cannabis therapy



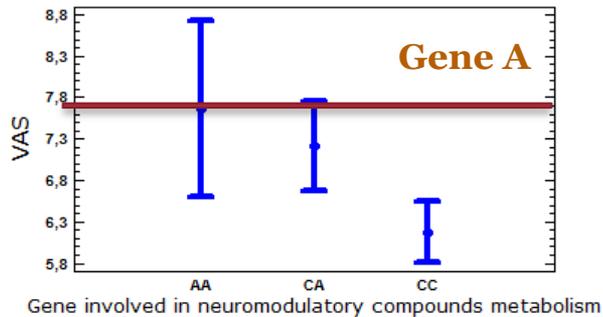


## Predictive Genetic Panel for cannabis prescription



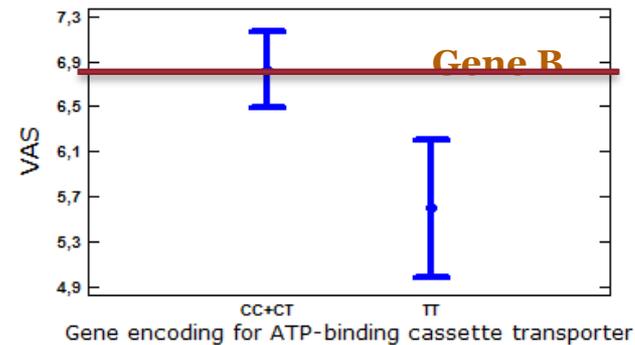
At **Time 0** the level of patient's pain is statistically associated to  
**2 Genes** and their genetic polymorphisms : **Gene A** and **Gene B**

Pain level (VAS) at Time 0 and patient's genotype



polymorphism of a gene involved in metabolism of endogenous neuromodulatory compounds

Pain level (VAS) at Time 0 and patient's genotype



polymorphism for a gene encoding for an ATP-binding cassette transporter

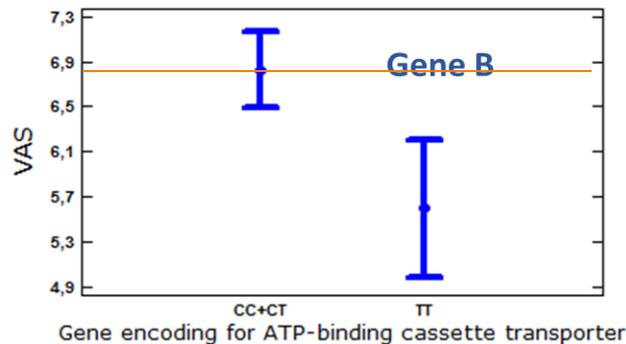
## Predictive Genetic Panel for cannabis therapy right response

At **Time 1**, following the treatment of patients with cannabis

**Gene A** did not show any effect, while **Gene B** shows an evident effect on pain level

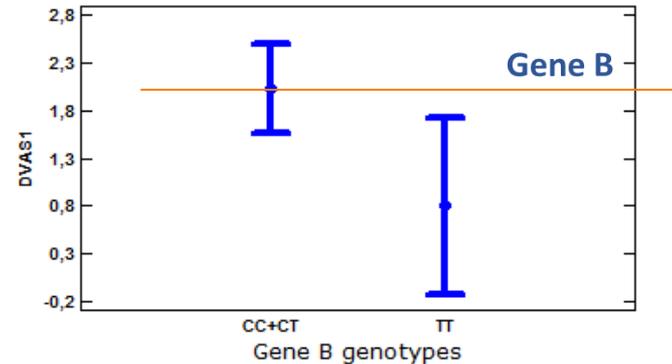


Pain level (VAS) at Time 0 and patient's genotype



pain level at the beginning ( Time 0 )

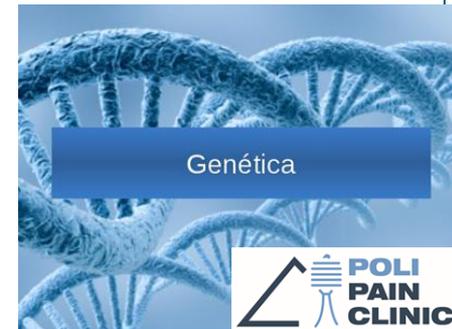
Effects of Gene B polymorphism at Time 1



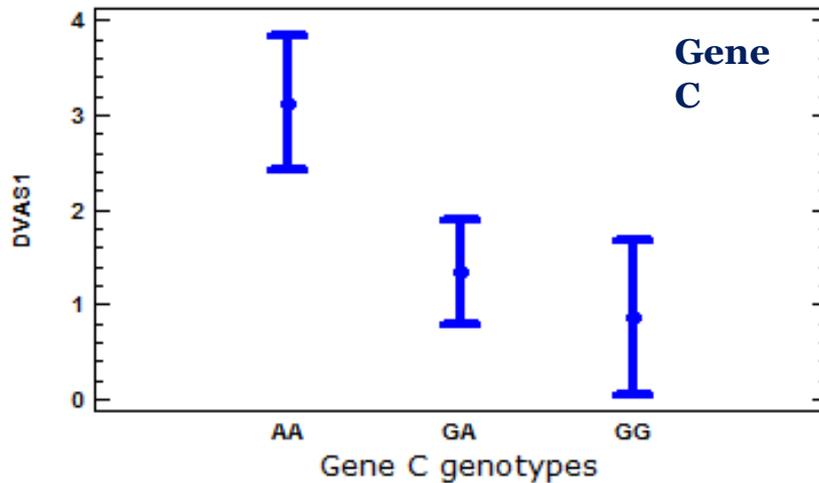
Pain level after two months ( Time 1 )

## *Predictive Genetic Panel* for cannabis therapy right response

Furthermore, at **Time 1** a third gene, called **Gene C**, involved in cannabinoid's metabolites conjugation, appears to be highly significantly involved in pain treatment.



Effects of Gene C polymorphism at Time 1

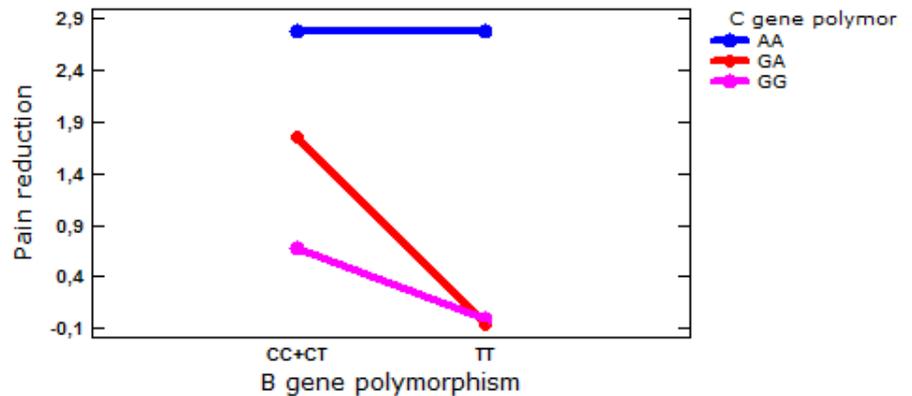


Genética



## Predictive Genetic Panel for cannabis therapy right response

Interaction between the B and C gene at Time 1



Patients with **AA genotype** on **Gene C** reported a strong pain reduction ( about 3 points of VAS regardless the B genotype) = **High Responder patients**

Patients with **CC/CT genotype** on **Gene B** and **GA genotype** on **Gene C** = **Good Responder**

patients with **GG genotype** on **Gene C** , **CC/CT genotype** and **TT genotype** on **Gene B** = **Poor Responder**

combining genomic data with clinical data **we obtain a predictive genetic panel** for right cannabis strain prescription  
avoiding tritiation and also reducing therapy side - effects

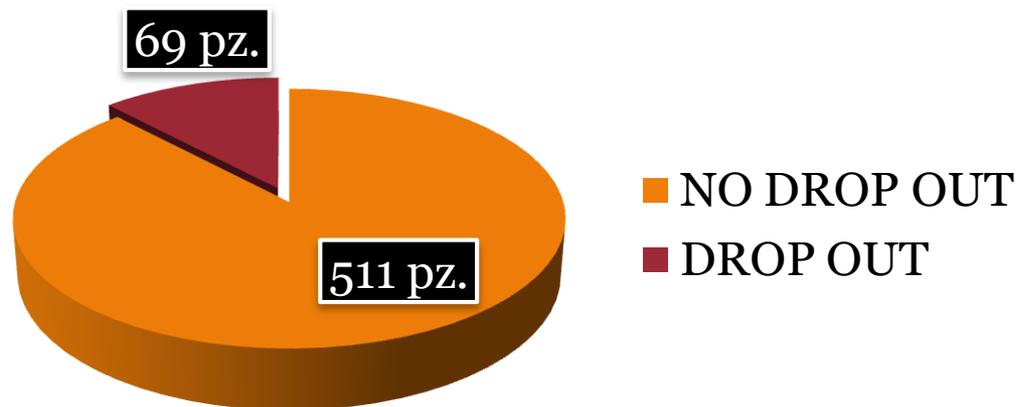
# VALUTAZIONE E STUDIO DEGLI ABBANDONI TERAPEUTICI DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON CANNABIS TERAPEUTICA

P.Poli; S.Carnevale;M.Poggioli;C.Sannino  
POLIPAINCLINIC S.R.L. S.T.P. -Pisa

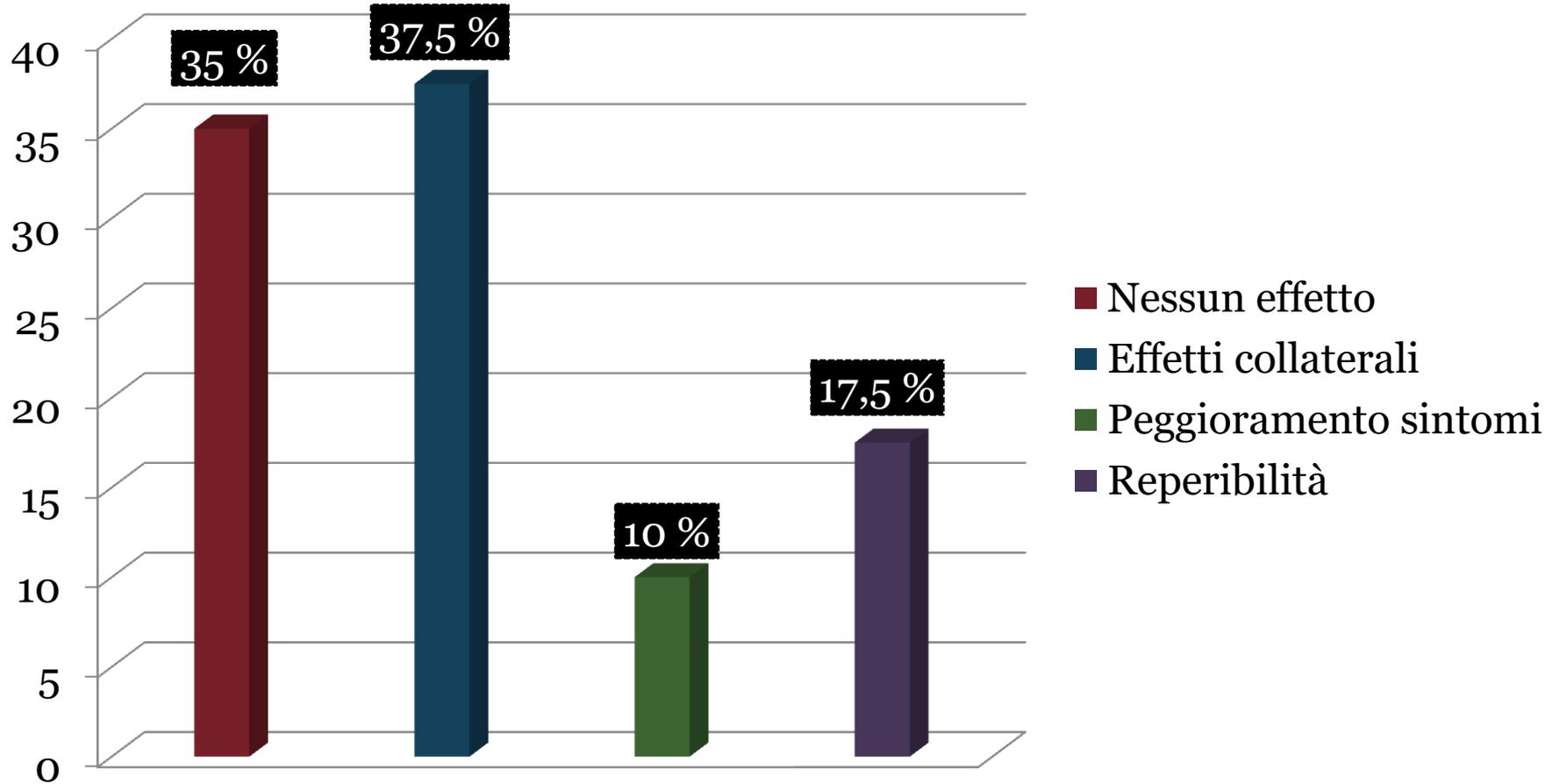
# CAMPIONE TOTALE

Dai dati preliminari emerge che il 12% dei pazienti (69 su 580) in cura con la Cannabis terapeutica ha interrotto la terapia; il restante 88% del campione (511 pazienti su 580) continua il percorso terapeutico.

## Totale DROP OUT sul campione totale



# CAUSE DI DROP-OUT

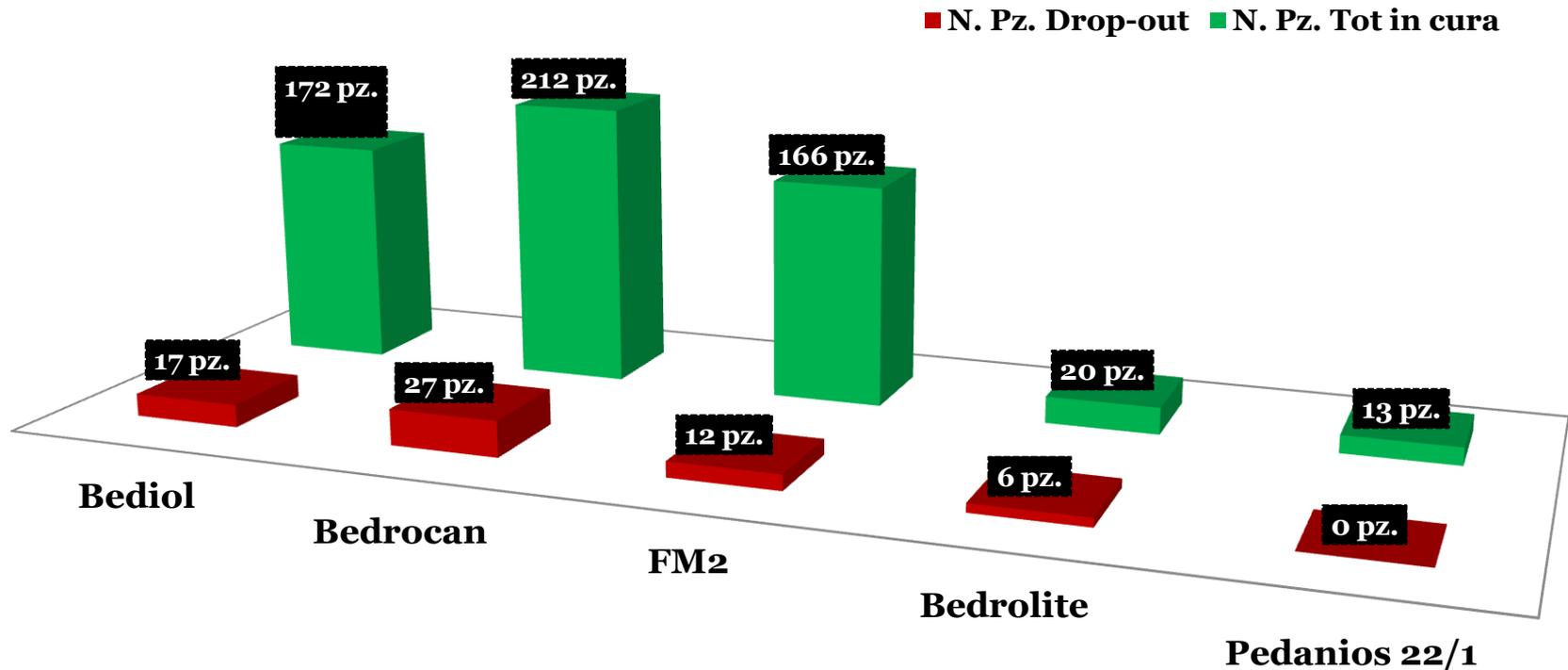


Dai dati preliminari si osserva che:

- Il 35% dei pazienti (24 su 69) sospende la terapia per **MANCANZA DI EFFICACIA TERAPEUTICA** (soggetti no-responders); in questi pazienti abbiamo individuato almeno 27 SNP (varianti genetiche) su 3 geni che ci permettono di individuare la combinazione del polimorfismo NON- RESPONDER.
- Il 37,5% dei pazienti (26 su 69) sospende la terapia per l'insorgenza di **EFFETTI COLLATERALI** (sintomi riferiti : ansia e depressione);
- Il 10% dei pazienti (7 su 69) sospende la terapia per **PEGGIORAMENTO DEI SINTOMI** (pazienti con diagnosi di epilessia) per cui si presume un errore prescrittivo sul tipo di cannabis.
- Il 17,5% dei pazienti (12 su 69) sospende la terapia per motivazioni legate alla **REPERIBILITA'** del farmaco

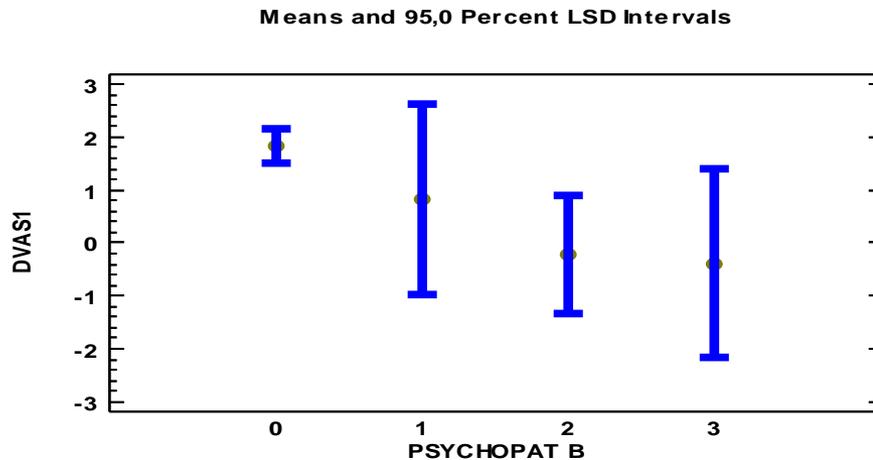
# DROP-OUT PER TIPI DI CANNABIS NEL CAMPIONE GENERALE

**Totale DROP-OUT nel campione generale per i vari tipi di Cannabis Terapeutica**



# Psicopatologia e percezione del dolore nel Drop out

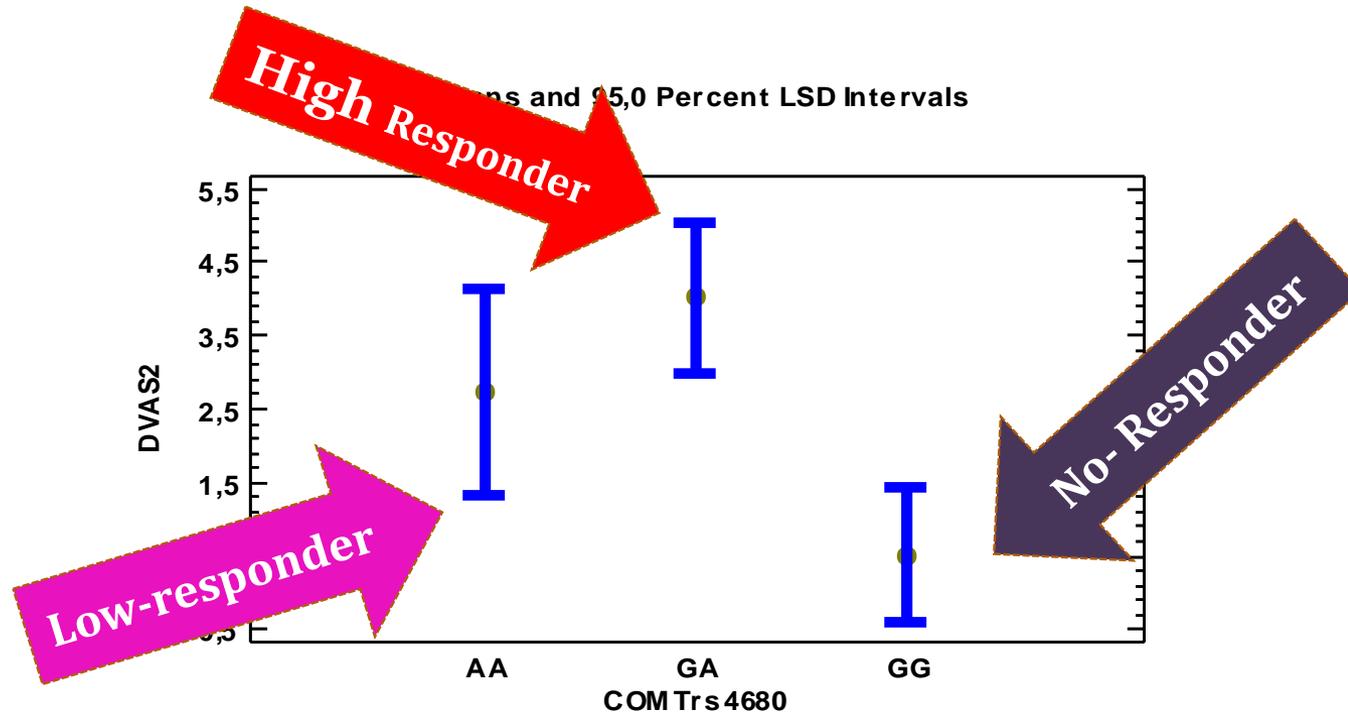
- Pazienti con assenza di psicopatologia : diminuzione del dolore di 2 punti
- Pazienti con sintomatologia ansiosa : diminuzione del dolore di 1 punto
- Pazienti con sintomatologia depressiva : assenza della diminuzione del dolore.
- Pazienti con commorbidità (ansia e depressione) :  
nessuna diminuzione del dolore o ,addirittura, un peggioramento del dolore



0 = nessun disturbo  
1 = disturbo d'ansia  
2 = disturbo depressivo  
3 = commorbidità

# Da cosa potrebbe dipendere la diminuzione del dolore?

Attraverso studi genetici, abbiamo osservato che nel terzo mese di trattamento il gene COMT sembra aver una maggiore influenza sulla diminuzione del dolore.

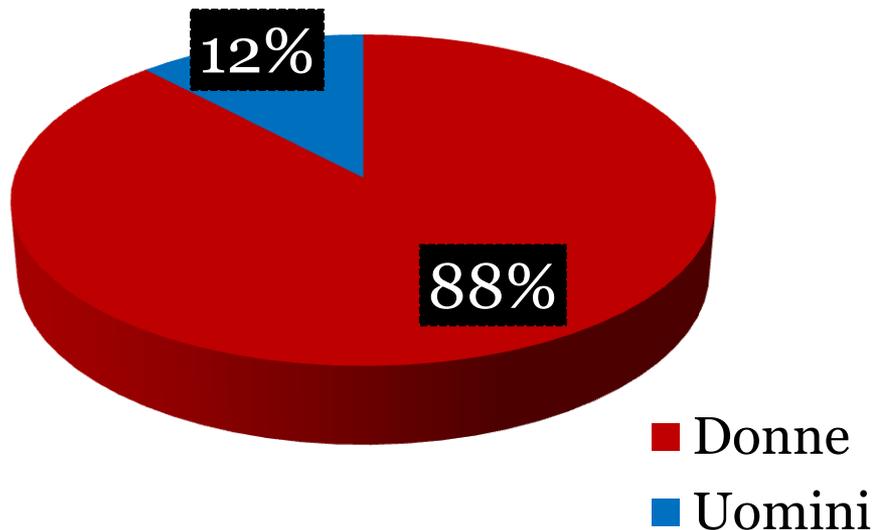


Si osserva che il polimorfismo **GA** del **gene COMT** sembra essere maggiormente coinvolto sulla percezione del dolore rispetto ai polimorfismi **AA** e **GG** (quest'ultimo sembra, addirittura, non essere coinvolto )

# Utilizzo della Cannabis nei pazienti Fibromialgici

Dai dati osservazionali , raccolti dai nostri precedenti studi, emerge una variabilità della risposta al trattamento nei pazienti fibromialgici

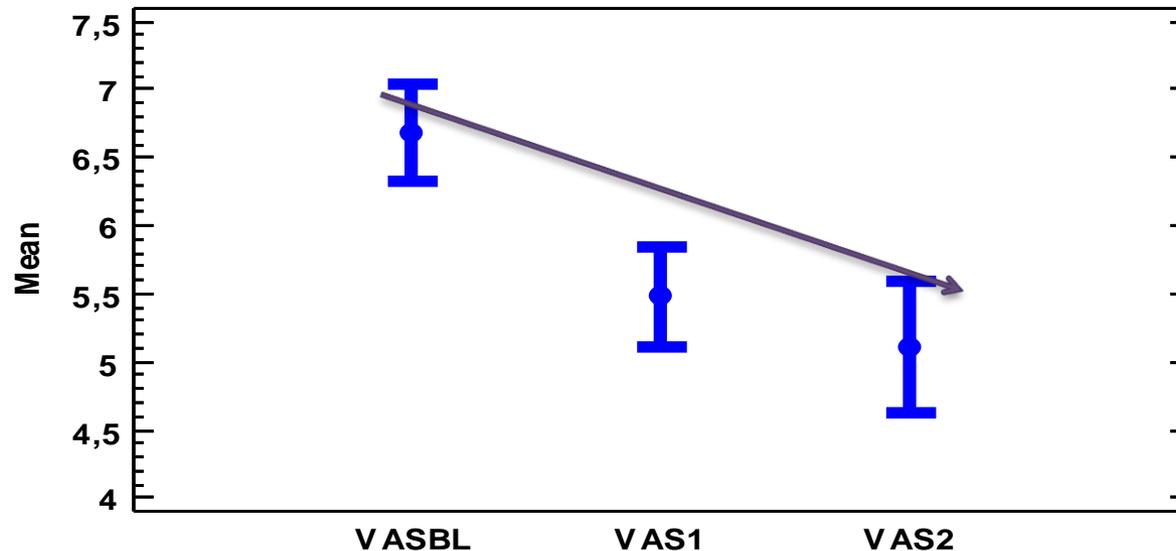
Abbiamo deciso di indagare l'aspetto genetico quale risposta alla variabilità degli esiti terapeutici



Il campione dei pazienti  
Fibromialgici  
si compone di:  
270 donne (88%)  
37 uomini (12%);

# Andamento della terapia:

Andamento del dolore nei 3 mesi di terapia



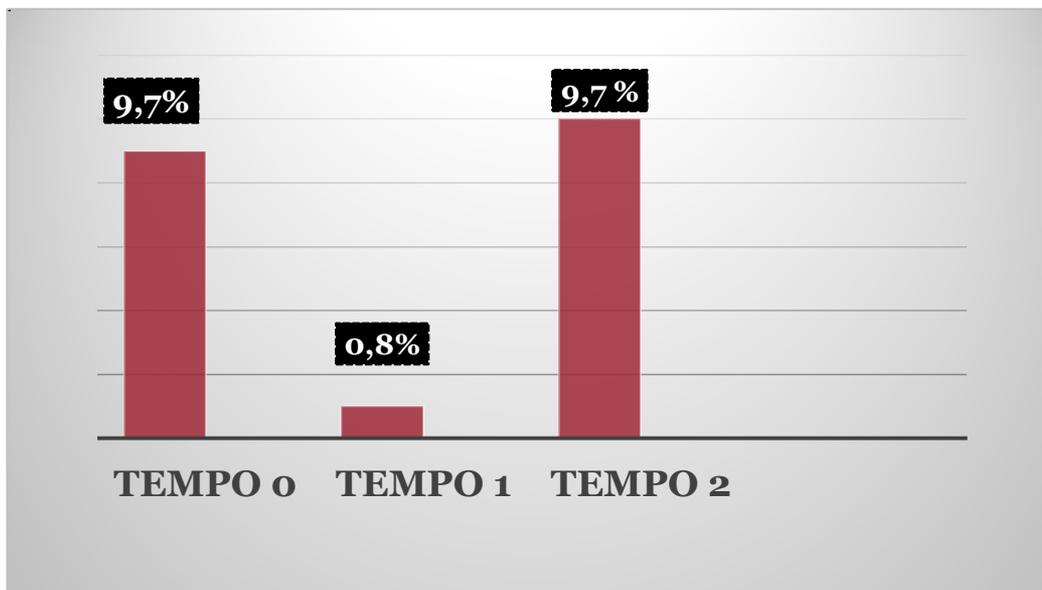
Possiamo osservare una diminuzione statisticamente significativa ( $P\text{-Value}=0,059$ ) dei valori medi del dolore riferita dai pazienti nei tre mesi di trattamento con Cannabis terapeutica. **Possiamo infatti notare come la soglia del dolore cali in modo significativo dal VASBL (primi 15-20 giorni) al VAS2 (dopo 3 mesi).**



# Drop out nei pazienti fibromialgici

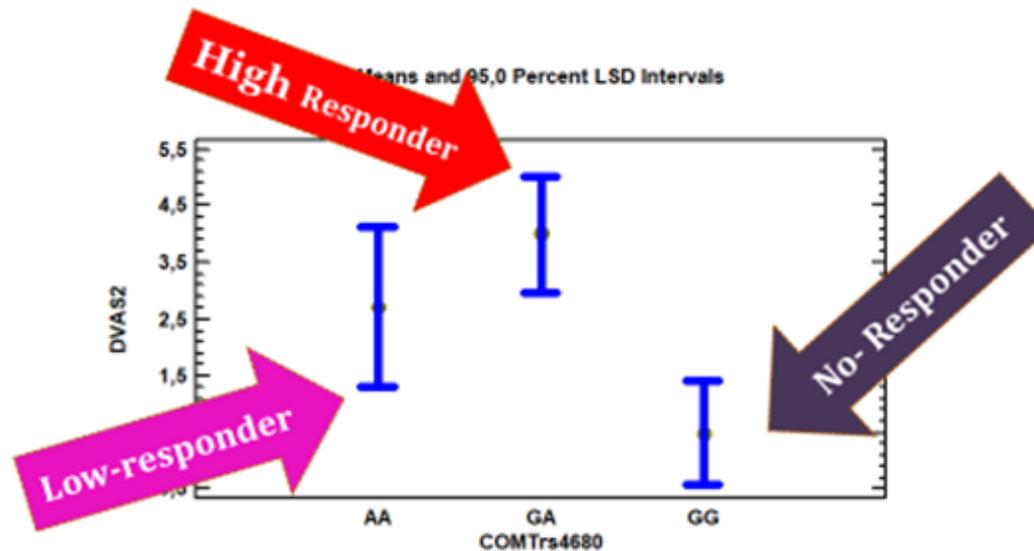
I Fibromialgici rappresentano il 53% del campione totale (307 pazienti su 580):

- 9.7% (30 pazienti) abbandona la terapia al *tempo baseline*;
- 0,8 % (2 pazienti) interrompe la cura con cannabis al *tempo 1*, ovvero durante il corso del primo mese di trattamento; mentre nel corso del secondo mese di trattamento, *tempo 2*,
- il 9.7 % (30 pazienti) decide di interrompere la cura con cannabis.



## Da cosa potrebbe dipendere la diminuzione del dolore?

Attraverso studi genetici, abbiamo osservato che nel terzo mese di trattamento il gene COMT sembra aver una maggiore influenza sulla diminuzione del dolore.



Si osserva che il polimorfismo **GA** del **gene COMT** sembra essere maggiormente coinvolto nella diminuzione del dolore rispetto ai polimorfismi **AA** e **GG** (quest'ultimo sembra, addirittura, non essere coinvolto )

*Ho visto ben poche persone  
morire per il dolore,  
molte persone sono morte nel  
dolore,  
ma tantissime persone sono  
vissute nel dolore*

David Niv  
1950-2007