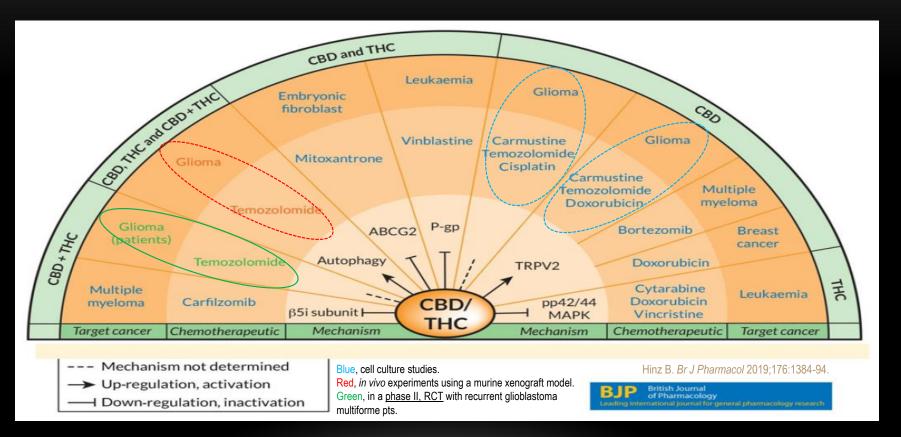
# Can We Use <u>Marijuana</u> Concurrent with Cancer Treatment?

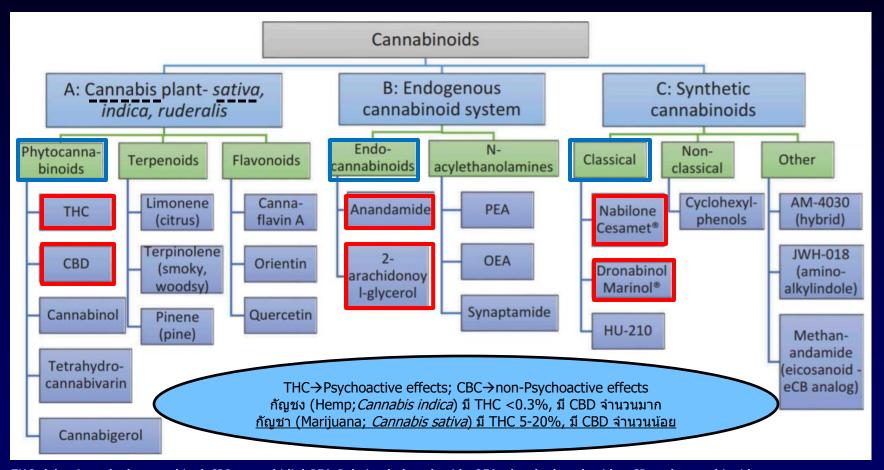
(Proposition)



Thaksin Jansing Pharm.D., BCOP

**Faculty of Pharmacy, Siam University** 

### Classification of Cannabinoids

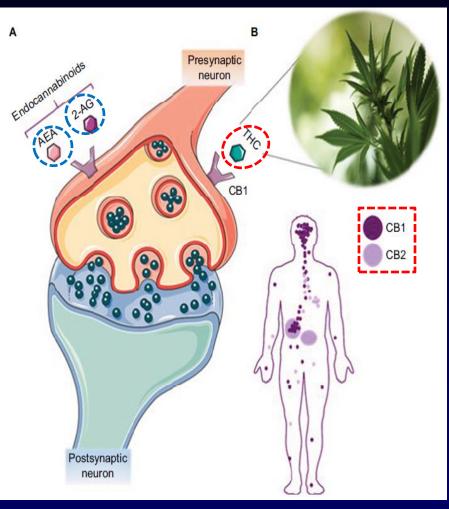


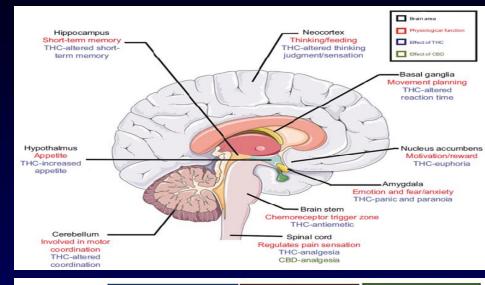
THC: delta- 9tetrahydrocannabinol; CBD: cannabidiol; PEA: Palmitoylethanolamide; OEA: oleoyl-ethanolamide; eCB: endocannabinoid.

### **Overview of Cannabinoids**

- The plant *Cannabis sativa* L. (Marijuana) has been used as an herbal remedy for centuries and is the most important source of phytocannabinoids.
  - The endocannabinoid system (ECS) consists of receptors (CB1/CB2), endogenous ligands and metabolizing enzymes, and plays an important role in different physiological and pathological processes.
  - Phytocannabinoids and synthetic cannabinoids can interact with the components of ECS or other cellular pathways and thus affect the development/progression of diseases, including cancer (CA).

# **Distribution of CB1 and CB2**

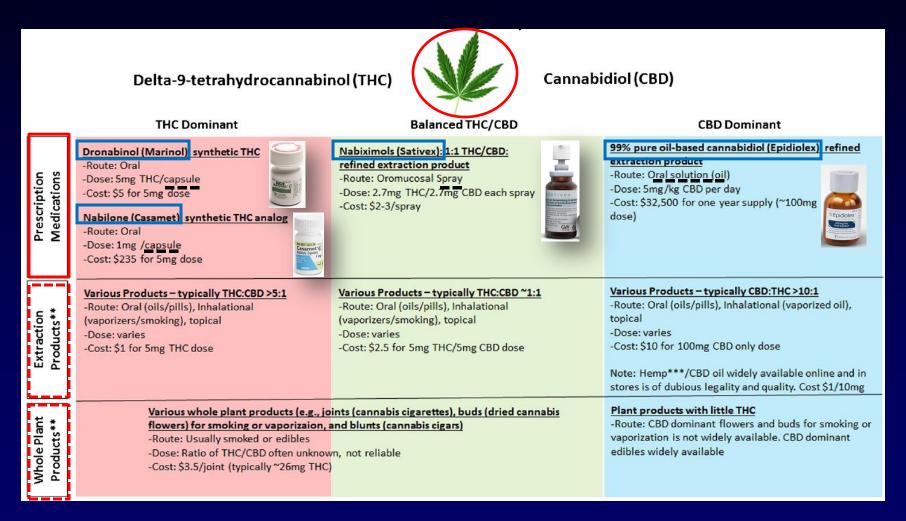




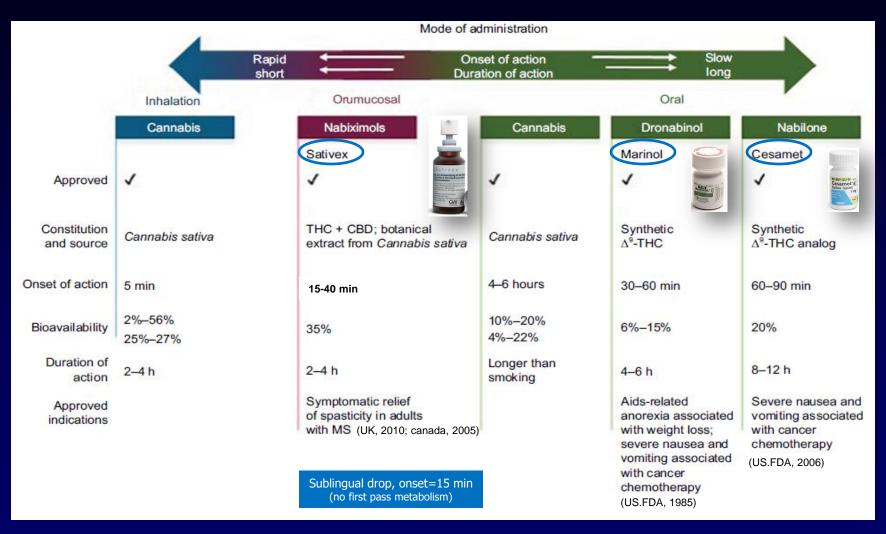
		THC indication	THC effects	Adverse effects
Eyes	<b>(</b>	Glaucoma	↓IOP, ↑lubricaition of conjunctiva, vasodilation	Dryness of eyes, redness of eyes
Mouth	0		↓Saliva production	Dryness of mouth
Lung			Ventilation, bronchodilation	Low dose: stimulates cough High dose: depresses cough
Heart	15		Acute dosage: tachycardia Chronic use: bradycardia	Palpitations, †cardiac demand
GIT	2	Nausea, vomiting, anorexia	Antiemetic, ↑appetite	
Reproductive system	0		↓Sperm count and motility, suppression of ovulation	Infertility, menstrual changes
Cancer	<b>(3)</b>	Role in cancer and chemotherapy	Antitumor activity	

CB1/CB2=cannabinoid receptor 1/2; AEA=anandamide;2-AG=2-arachidonooylglycerol; THC=(-)-\\Delta-trans-(6aR,10aR)-tetrahydrocannabinol.

### Cannabis sativa Products/Medications



#### **Mode of Administration of THC**



### Indication of Cannabinoids in Cancer

Chemotherapy induced nausea and vomiting

Cancer associated pain

Anorexia and Cachexia syndrome

Insomnia

Depression and anxiety

Cancer Treatment?

Green=strong evidence for treatment of CINV and cancer-related pain; Yellow=weak evidence for weight gain, sleep and mood disorders; Red=no significant clinical evidence for cancer treatment.

### Cannabinoids for Medical Use

JAMA. 2015;313(24):2456-2473.

## A Systematic Review and Meta-analysis

#### Legalized medicinal-grade cannabis/ Prescribed cannabinoids

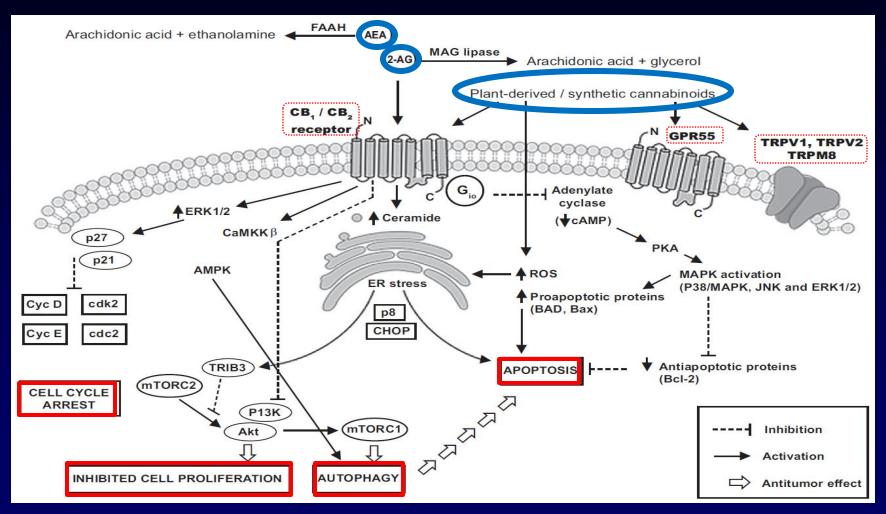
**RESULTS** A total of 79 trials (6462 participants) were included; 4 were judged at low risk of bias. Most trials showed improvement in symptoms associated with cannabinoids but these associations did not reach statistical significance in all trials. Compared with placebo, cannabinoids were associated with a greater average number of patients showing a complete nausea and vomiting response (47% vs 20%; odds ratio [OR], 3.82 [95% CI, 1.55-9.42]; 3 trials), reduction in pain (37% vs 31%; OR, 1.41 [95% CI, 0.99-2.00]; 8 trials), a greater average reduction in numerical rating scale pain assessment (on a O-10-point scale; weighted mean difference [WMD], -0.46 [95% CI, -0.80 to -0.11]; 6 trials), and average reduction in the Ashworth spasticity scale (WMD, -0.12 [95% CI, -0.24 to 0.01]; 5 trials). There was an increased risk of short-term AEs with cannabinoids, including serious AEs. Common AEs included dizziness, dry mouth, nausea, fatigue, somnolence, euphoria, vomiting, disorientation, drowsiness, confusion, loss of balance, and hallucination.

conclusions and relevance. There was moderate-quality evidence to support the use of cannabinoids for the treatment of chronic pain and spasticity. There was low-quality evidence suggesting that cannabinoids were associated with improvements in nausea and vomiting due to chemotherapy, weight gain in HIV infection, sleep disorders, and Tourette syndrome, Cannabinoids were associated with an increased risk of short-term AEs.

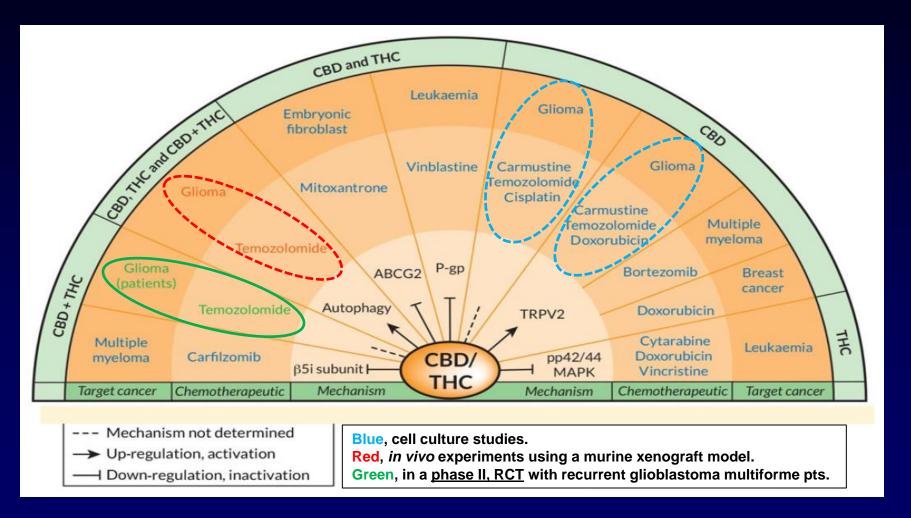
### **Cannabinoids in Cancer Cells**

- In CA patients, cannabinoids have primarily been used as a part of <u>palliative care</u> to alleviate <u>pain</u>, <u>nausea</u> and <u>stimulate appetite</u>.
- In addition, numerous cell culture and animal studies showed <u>antitumor effects</u> of cannabinoids in various CA types.
  - In vitro and in vivo cancer models show that cannabinoids can effectively modulate tumor growth, however, the antitumor effects appear to be largely dependent on cancer type and drug dose/concentration.

### **Anticancer Effects of Cannabinoids**



### **Anticancer Effects of Cannabinoids**



# A Two-part Safety and Exploratory Efficacy RCT, DB of a 1:1 ratio of the Cannabinoids CBD:THC plus Dose-Intense Temozolomide in pts with Recurrent Glioblastoma multiforme Phase I/II NCT01812603



# Journal of Clinical Oncology

An American Society of Clinical Oncology Journal

#### Intervention/treatment 0

Drug: Sativex

Administered orally as a spray to the cheek according to a standard dose titration regimen, until patients reach a maximum tolerated dose (maximum 12 sprays per day). Each spray delivers 100 µl (Δ9tetrahydrocannabinol (THC), 27 mg/ml: Cannabidiol (CBD), 25 mg/ml).

A two-part safety and exploratory efficacy randomized double-blind, placebo-controlled study of a 1:1 ratio of the cannabinoids cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol (CBD:THC) plus dose-intense temozolomide in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM).

Twelves C, et al. *J clin oncol* 2017;35(15\_suppl):2046.

- While the results are significant, the sample size limits its conclusiveness.
- The publication is also an abstract, limiting information on the study.

Background: Several plant-derived cannabinoids have shown efficacy in animal models of GBM, particularly when co-administered with temozolomide, a commonly-used treatment in both primary and recurrent disease. Methods: We conducted a two-part study in patients with recurrent GBM following standard chemo-radiotherapy treatment as described by Stupp et al. In Part 1 of the study, 6 patients were treated to an MTD of 1:1 CBD:THC oro-mucosal spray, as an adjunct to dose-intense temozolomide (DIT), to assess the safety of the combination. Part 2 was a double blind, randomized, placebo-controlled study in a planned 20 patients receiving either their individualized dose of 1:1 CBD:THC or placebo plus DIT. The primary endpoint was tolerability of 1:1 CBD:THC plus temozolomide.

**Results:** There were no Grade 3 or 4 toxicities in Part 1 of the study. In Part 2, 12 patients were randomized to CBD:THC and 9 to placebo. Mean age was 58 years in both treatment groups, but there were more males in the placebo group (5 of 12 and 8 of 9, respectively). Baseline median Karnofsky score was 90 in both groups and median time from diagnosis of recurrence to start of treatment (day 1) was similar (3.6 and 3.0 weeks in the CBD:THC and placebo group, respectively). The median number of days of dosing with CBD:THC or placebo was similar (155 days [range: 50-356] and 134 days [range: 13-359]). Median survival in the placebo group was 369 days, and > 550 days in the CBD:THC treatment group (NS) and  $\underline{1}$  year survival was 83% and 56% in the CBD:THC and placebo groups, respectively (p = 0.042). PFS6 was 42% in the CBD:THC group and 33% in the placebo group (NS). Overall, the commonest treatment related toxicities were dizziness (in 11/18 patients) and nausea (in 7/18 patients). Results of biomarker analyses are awaited.

### Clinical Practice Guidelines for GBM

- Currently, the standard of care treatment for GBM consists of maximum safe surgical resection followed by radiotherapy plus concomitant and adjuvant chemotherapy with temozolomide.
  - Despite this aggressive therapeutic regimen, GBM patients have a poor prognosis, with only 0.05%-4.7% of patients surviving 5 years past initial diagnosis.

2019



2018

NICE National Institute for Health and Care Excellend



- If asked, advise people with an <u>initial diagnosis of grade III glioma</u> (and their relatives and carers, as appropriate) that the available evidence does <u>not support</u> the use of cannabis oil (1.2.17)
- If asked, advise people with an <u>initial diagnosis of grade IV glioma</u> (and their relatives and carers, as appropriate) that the available evidence does <u>not support</u> the use of cannabis oil (1.2.27)
- If asked, advise people who have <u>recurrent high-grade glioma</u> (and their relatives and carers, as appropriate) that the available evidence does <u>not support</u> the use of cannabis oil (1.2.35)

2014



GOOD SCIENCE European Society for BETTER MEDICINE Medical Oncology

2014

2019



EUROPEAN ASSOCIAT

NA

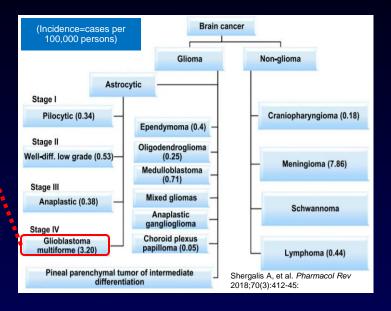
NA

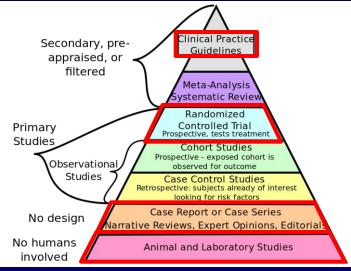
TIESTILISTIMANE

กรมการแพทย กระทรวงสาธารณสุข

ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2/2562

NA







#### ข้อตกลงเบื้องตันเกี่ยวกับการใช้กัญชาทางการแพทย์

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2/2562

- แนวทางนี้ไม่แนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาในการรักษา และ/ หรือควบคุมอาการของผู้ป่วยเป็นการ รักษาลำดับแรก (first-line therapy) ในทุกกรณี โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์ที่ยังไม่ ผ่านการรับรองตำรับ (unapproved products) ยกเว้นในกรณีที่ได้รับข้อมูลทางการแพทย์ และ เป็นความประสงค์ของผู้ป่วยและครอบครัวตามสิทธิขั้นพื้นฐาน
   ได้ประโยชน์ใน →CINV, seizure, MS, Nep (แต่เป็นข้อมูลจาก medical cannabis product)
- unapproved products ต้องปลอดภัยจากสารปนเปื้อนต่างๆ อาทิ สารโลหะหนัก ยาฆ่าแมลง ยา ฆ่าเชื้อรา และสารอันตรายอื่นๆ ในกรณีที่ไม่ทราบอัตราส่วนของ THC และ CBD ในแต่ละผลิตภัณฑ์ การใช้อาจทำได้โดยใช้ปริมาณที่น้อยที่สุด และเพิ่มขนาดทีละน้อยโดยสังเกตุการตอบสนองและ ผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น
- การใช้ unapproved products ต้องคำนึงถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลก่อนนำมาใช้ รวมถึง ให้การดูแล ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด
- การใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์ควรจำกัดเฉพาะกรณีที่การรักษาด้วยวิธีมาตรฐานต่างๆ ไม่ ได้ผล/ หรืออาจเกิดผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้<sup>(1)</sup>
- การใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาควรใช้เพื่อเป็นส่วนเสริมหรือควบรวมกับการรักษาตามมาตรฐาน
- ผู้สั่งใช้ผลิตภัณ์กัญชาทางการแพทย์ควรเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรกรรม และ/หรือเฉพาะโรค, ทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ให้การรักษานั้นๆ หากไม่ใช่ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง ผู้สั่งใช้ควรอยู่ภายใต้การ กำกับ ดูแล หรือได้รับคำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยจากบุคคลดังกล่าวข้างต้น
- ผู้สั่งใช้/ ผู้จ่ายผลิตภัณฑ์กัญชาต้องผ่านการอบรมหลักสูตรการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่กระทรวง สาธารณสุขรับรอง และได้รับอนุญาตการเป็นผู้สั่งใช้/ ผู้จ่ายผลิตภัณฑ์กัญชา



#### ีโรคและภาวะที่ใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย**์**

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสข. 2/2562

#### ❖ ผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์<u>ใด้ประโยชน์</u>

- ❖ ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากเคมีบำบัด (chemotherapy induced nausea and vomiting)
- ❖ ภาวะปวดประสาท (neuropathic pain)
- ❖ โรคลมชักที่รักษายาก และโรคลมชักที่ดื้อต่อยารักษา (intractable epilepsy)
- ❖ ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง ในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis)

#### ❖ ผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์<u>น่าจะได้ประโยชน</u>์ (ในการควบคุมอาการ)

- ❖ ผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคอง (palliative care)
- ❖ ผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย (end-state cancer)
- ❖ โรคพาร์กินสัน โรคอัลไซเมอร์ โรควิตกกังวลไปทั่ว (generalized anxiety disorders) โรคปลอกประสาทอักเสบ (demyelinating diseases) อื่นๆ อาทิ neuromyelitis optica และ autoimmune encephalitis

#### ❖ ผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์อาจได้ประโยชน์ (ในอนาคต)

❖ การใช้กัญชารักษาโรคมะเร็ง

การใช้กัญชารักษาโรคมะเร็ง มีความจำเป็นต้องศึกษาวิจัยถึงประสิทธิผลของกัญชาในหลอดทดลอง ความปลอดภัยและประสิทธิผลในสัตว์ทดลอง ก่อนการศึกษาวิจัยในคนเป็นลำดับต่อไป เนื่องจากในปัจจุบันข้อมูล หลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนว่ากัญชามีประโยชน์ในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ยังมีไม่เพียงพอ แต่สมควร ได้รับการศึกษาวิเคราะห์อย่างละเอียด ดังนั้น ผู้ป่วยโรคมะเร็งจึงควรได้รับการรักษาตามวิธีมาตรฐานทาง การแพทย์ในปัจจุบัน หากเลือกใช้เฉพาะผลิตภัณฑ์กัญชาในการรักษาโรคมะเร็งแล้ว อาจทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาสใน การรักษามะเร็งที่มีประสิทธิผลด้วยวิธีมาตรฐานได้

## Conclusion

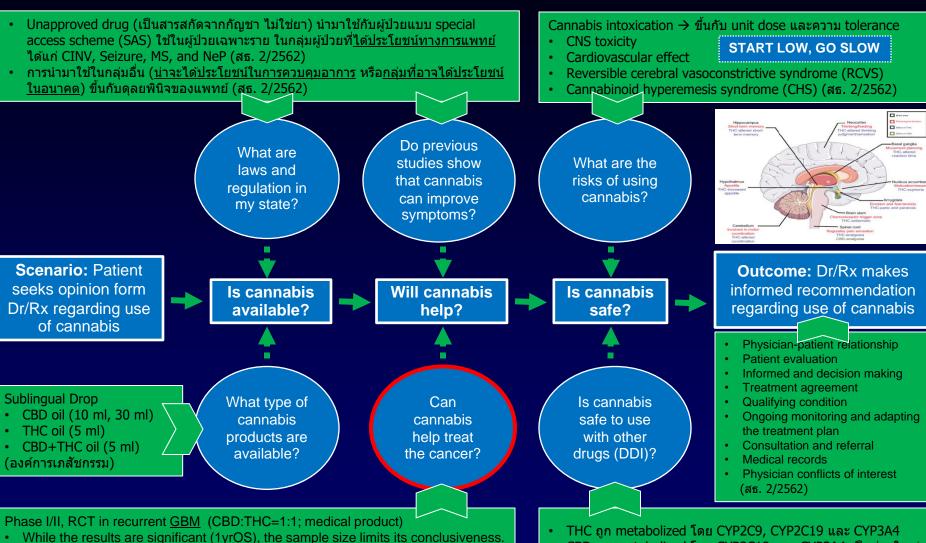
The publication is also an abstract, limiting information on the study.

การใช้กัญชารักษาโรคมะเร็ง มีความจำเป็นต้องศึกษาวิจัยถึงประสิทธิผลของกัญชาในหล<mark>ื</mark>อด

ทดลอง ความปลอดภัยและประสิทธิผลในสัตว์ทดลอง ก่อนการศึกษาวิจัยในคน (สธ. 2/2562)

Clinical Practice Guidelines for <u>GBM</u> → Not support (NICE, 2018)

Key answers to address when discussing availability, effectiveness, and safety of cannabis with CA patients.



- - CBD ถก metabolized โดย CYP2C19 และ CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่
  - THC มีผลเหนี่ยวนำ CYP1A2
- THC มีผลยับยั้ง CYP2C9, CYP2D6 และ CYP3A4
- CBD มีผลยับยั้ง CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4 และ CYP2C9 อย่างแรง (สธ. 2/2562)



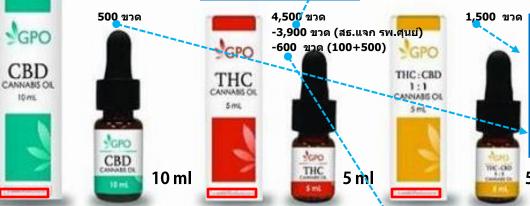
#### Cannabis oil →ยาเสพติดให้โทษในประเภท 5

CBD CANNABIS OIL 30 ml

ในระยะแรก อภ.ผลิตน้ำมันกัญชา (Sublingual Drop) รวมจำนวน 6,500 ขวด เพื่อส่งมอบให้ สธ.

Unapproved drug (เป็นสารสกัดจากกัญชา ไม่ใช่ยา) นำมาใช้กับผู้ป่วยแบบ special access scheme (SAS) ใช้ ในผู้ป่วยเฉพาะราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่<u>ได้ประโยชน์ทาง</u> การแพทย์ ได้แก่ CINV, Seizure, MS, and NeP

#### THC = 0.5 mg/drop



นำมาวิจัยใน
ผู้ป่วยมะเร็ง
ระยะท้าย
(สถาบันมะเร็ง
แห่งชาติ) และ
ในผู้ป่วยโรค
ลมชัก (สถาบัน
ประสาท)

5 ml

เมื่อวันที่ 8 สิงหาคม ผู้สื่อข่าวรายงานความคืบหน้าภายหลังกระทรวงสาธารณสุข (สธ.) ได้รับมอบสารส่กัด น้ำมันกัญชา จีพีโอ เมดิคัลเกรด (GPO Medical Grade) มาตรฐานทางการแพทย์ล็อตแรกจากองค์การ เภสัชกรรม (อภ.) แบบหยดใต้ลิ้น ชนิดทีเอชซีสูง (THC) ขนาด 5 มิลลิลิตร (มล.) จำนวน 4,500 ขวด จาก ทั้งหมด 6,500 ขวด ว่า น้ำมันกัญชาล็อตแรกจำนวน 3,900 ขวด สำนักปลัด สธ.จะทยอยูส่งให้กับโรง พยาบาลศูนย์ทุกเขตสุขภาพ เขตละ 1 แห่ง รวม 12 แห่ง ภายในสัปดาห์หน้า ส่วนอีก 600 ขวด กรมการ แพทย์จะนำไปใช้ในการศึกษาวิจัยเซลล์มะเร็งในหลอดทดลอง 100 ขวด และนำไปวิจัยในสัตว์ทดลองเพื่อ ศึกษาประสิทธิผล ความปลอดภัยของสารสกัดกัญชาในหนูทดลอง และทดสอบความเป็นพิษในสัตว์ทดลอง 500 ขวด ทั้งนี้ อภ.จะส่งสารสกัดน้ำมันกัญชาส่วนที่เหลืออีก 2,000 ขวด แบ่งเป็น ชนิดซีบีดีสูง (CBD) ขนาด 10 มล. 500 ขวด และชนิดทีเอชซีต่อซีบีดี 1 ต่อ 1 (THC:CBD 1:1) ขนาด 5 มล. 1,500 ขวด รวม ทั้งหมด 6,500 ขวดให้ สธ.ภายในเดือนสิงหาคมนี้ https://www.matichon.co.th/local/quality-life/news\_1617235

#### THC สูง 100 ขวด ทดสอบ <u>ฤทธิ์ในหลอดทดลอง</u> ศึกษา ในมะเร็ง 10 ชนิด ได้แก่

- มะเร็งปอด
- มะเร็งตับ
- มะเร็งท่อทางเดินน้ำดี
- มะเร็งเต้านม
- มะเร็งลำไส้ใหญ่ลำไส้ตรง
- มะเร็งปากมูดลูก
- มะเร็งต่อมน้ำเหลือง
- มะเร็งรังไข่
- มะเร็งกระเพาะอาหาร
- มะเร็งตับอ่อน

THC สูง 500 ขวด ทดสอบ ถูทธิ์ในสัตว์ทดลอง