
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel

[MARINOL – dronabinol]

Rapport n° 1 - Période du 04 mars 2022 au 03 mars 2023

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament [MARINOL – dronabinol 2,5 mg, capsules] dans les situations suivantes : Douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de première ou deuxième ligne : antidépresseurs tricycliques (Laroxyl/Elavil (amitriptyline), Ludiomil (maprotiline), Anafranil (clomipramine), Tofranil (imipramine)), antiépileptiques (Neurontin (gabapentine), Lyrica (prégabaline)), IRSNA (Cymbalta (duloxétine)), Versatis (lidocaïne), Qutenza (capsaïcine), Opioïdes (par exemple tramadol).

La mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel relative au Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients (PUT-SP) a démarré le 04/03/2022.

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

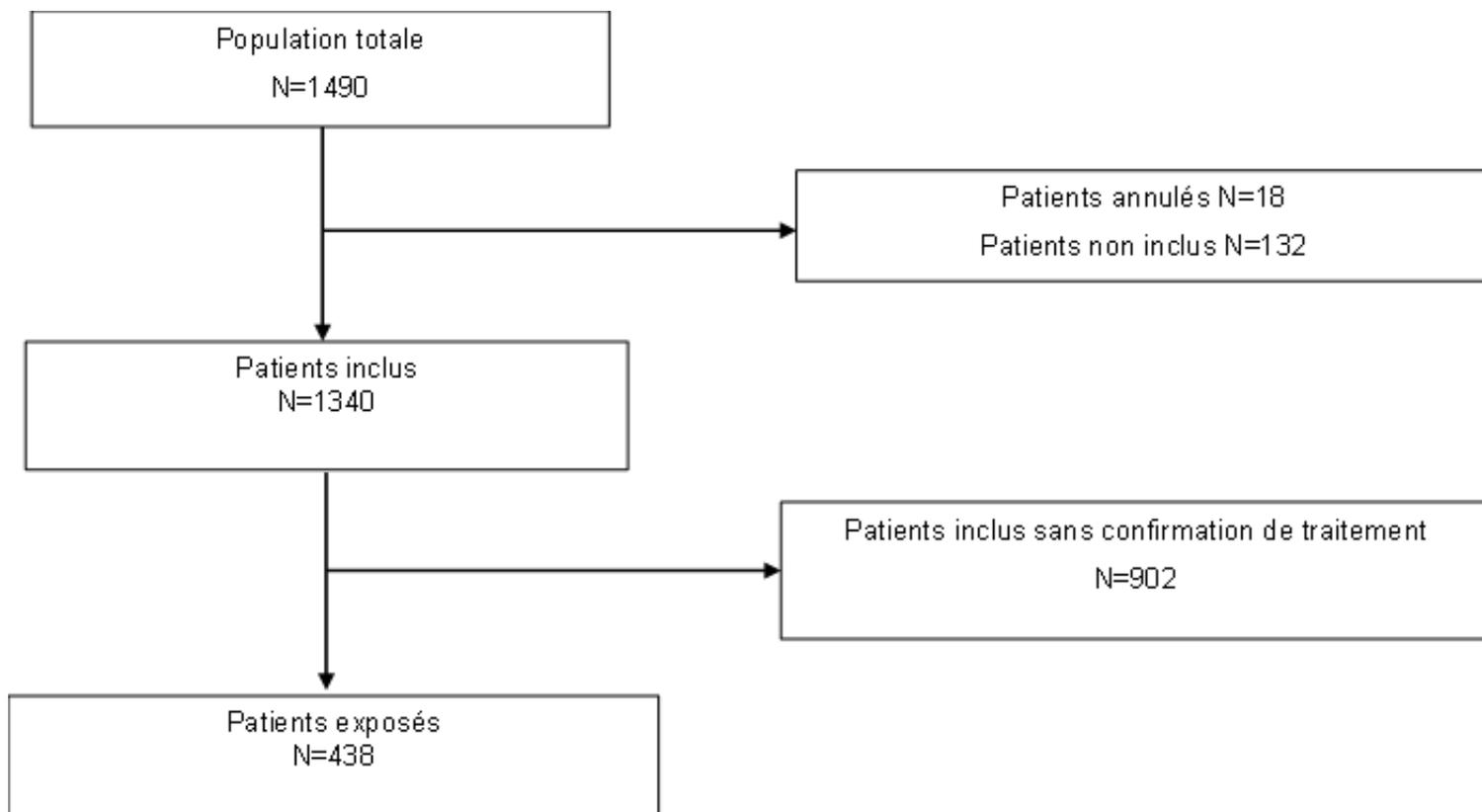
Ce rapport est le premier rapport de l'AAC avec PUT-SP et couvre la période du 04 mars 2022 au 03 mars 2023.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des populations



Avant l'instauration du PUT-SP, le MARINOL était disponible en France depuis plusieurs années dans le cadre d'un accès compassionnel non protocolisé. Un PUT-SP a été mis en place le 04 mars 2022. Dans ce contexte, plusieurs populations ont été définies :

- **Population totale** : patients avec notion de traitement par MARINOL (réception d'un accord de l'ANSM, d'un bon de commande, d'une fiche du PUT-SP).
- **Patients inclus** : patients avec accord de l'ANSM datant d'après le 04 mars 2022 et/ou au moins une fiche du PUT-SP.
- **Patients annulés** : patients pour lesquels le médecin a décidé de ne pas donner suite à l'inclusion (doublet de patients pour la plupart).
- **Patients non inclus** : aucun accord de l'ANSM datant d'après le 04 mars 2022 ni fiche du PUT-SP, il s'agit de patients avec uniquement un bon de commande disponible.
- **Patients exposés** : patients pour lesquels le traitement par MARINOL a été administré (au moins une fiche de suivi et/ou une fiche d'arrêt reçue avec administration de traitement confirmée).

Durée de suivi médiane des patients exposés : 5 mois (0-21, 40 données manquantes (DM)).

Le nombre important de données manquantes concernant les caractéristiques générales et les caractéristiques de la maladie des patients inclus s'explique par le fait que le PUT-SD n'a été mis en place que récemment, soit plusieurs années après la mise à disposition dans le cadre d'un accès compassionnel du MARINOL. Pour certains patients traités depuis plusieurs années, les médecins n'ont pas compris l'intérêt de compléter la fiche de demande d'accès à postériori.

Dans les tableaux, l'écart-type a été abrégé « ET ».

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période N=1340
Age (années)	Moyenne ± ET	56.3 ± 13.4
	Médiane	55.0
	Min. ; Max.	19 ; 90
	Manquant	593 (44.3%)
Sexe	Femme	347 (25.9 %)
	Homme	267 (19.9%)
	Manquant	726 (54.2%)
Femme en âge de procréer	Oui	119 (34.3%)
	Non	228 (65.7%)

La majorité des patients pour lesquels le sexe était rapporté était des femmes (25,9 % versus 19,9 % d'hommes, 54,2 % de données manquantes) dont la majorité n'était pas en âge de procréer (65,7 %). Tous les patients, ayant renseigné leur âge, étaient majeurs (44,3 % de données manquantes). Ils avaient entre 19 et 90 ans avec une âge médian de 55 ans.

Caractéristiques de la maladie

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Variables		Période N=1340
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques		
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de 1er ou 2e ligne	Oui	606 (45.2%)
	Manquant	733 (54.7%)
Ancienneté du diagnostic (année)	Moyenne ± ET	8.3 ± 8.3
	Médiane	5.6
	Min. ; Max.	0 ; 58.7
	Manquant	847 (63.2%)
Etiologies principales	Chirurgie	11.7%
	Sclérose en plaque	6.7%
	Accident	4.9%
	Myélite	2.6%
	Manquant	722 (53.9%)
Traitement antérieur des douleurs neuropathiques		
Au moins un traitement antérieur	Oui	579 (43.2%)
	Manquant	714 (53.3%)
Traitement requis pour pouvoir être traité par MARINOL(% sur les patients traités)		
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline	299 (51.6%)
	Clomipramine	46 (7.9%)
	Imipramine	1 (0.2%)
Antiépileptiques	Gabapentine	259 (44.7%)
	Prégabaline	369 (63.7%)
Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine-Noradrénaline	Duloxétine	258 (44.6%)
Anesthésiques	Lidocaïne	130 (22.5%)
	Capsaïcine	134 (23.1%)
Opioides	Tramadol	244 (42.1%)
	Morphine	91 (15.7%)
	Oxycodone	76 (13.1%)
	Codéine	22 (3.8%)
	Fentanyl	40 (6.9%)
	Dihydrocodéine bitartrate	2 (0.3%)
	Hydromorphone hydrochloride	1 (0.2%)

Variables		Période N=1340
	Spécialités pharmaceutiques associant opioïdes et antalgique de pallier I	80 (13.8%)
Antécédant médicaux		
Pathologies cardiovasculaires	Oui	3 (0.2%)
	Manquant	1337 (99.8%)
Pathologies psychiatriques	Manquant	1340 (100.0%)
Addiction ou dépendance	Manquant	1340 (100.0%)
Autres antécédant médicaux	Oui	2 (0.1%)
	Manquant	1338 (99.9%)

L'indication « Douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de 1er ou 2e ligne » a été respectée pour tous les patients pour lesquels la donnée était disponible (54,7 % de données manquantes pour l'indication). L'étiologie principale (53,9 % de données manquantes pour l'indication) était la chirurgie (11,7 % des patients inclus) et la sclérose en plaque (6,7 % des patients). Le traitement par MARINOL a été mis en place en moyenne $8,3 \pm 8,3$ ans après le diagnostic des douleurs neuropathiques (médiane de 5,6 ans, 63,2 % de données manquantes). Le délai maximal entre le diagnostic et la mise en place du traitement était de 58,7 ans.

Caractéristiques des prescripteurs

La prescription est réservée aux médecins exerçant dans un centre anti-douleur. 188 médecins répartis en 105 centres ont inclus au moins 1 patient.

Tableau 3 : Répartition géographique des médecins et des patients inclus (période)

Région	Médecins (N=188)	Patients inclus (N=1340)
Grand-Est	26 (13.8%)	246 (18.4%)
Bourgogne-Franche-Comté	14 (7.4%)	196 (14.6%)
Auvergne-Rhône-Alpes	32 (17.0%)	186 (13.9%)
Occitanie	26 (13.8%)	166 (12.4%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	16 (8.5%)	145 (10.8%)
Bretagne	9 (4.8%)	107 (8.0%)
Pays de la Loire	14 (7.4%)	85 (6.3%)
Île-de-France	22 (11.7%)	83 (6.2%)
Normandie	9 (4.8%)	35 (2.6%)
Nouvelle-Aquitaine	7 (3.7%)	35 (2.6%)
Centre-Val de Loire	7 (3.7%)	28 (2.1%)
Hauts-de-France	5 (2.7%)	26 (1.9%)
Corse	1 (0.5%)	2 (0.1%)

Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient l'Auvergne-Rhône-Alpes (17,0 % des médecins), le Grand -Est (13,8 % des médecins) et l'Occitanie (13,8 % des médecins).

Les régions les plus représentées en termes de patients inclus étaient le Grand -Est (18,4 % des patients), la Bourgogne-Franche-Comté (14,6 % des patients) et l'Auvergne-Rhône-Alpes (13,9 % des patients).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 4 : Traitements concomitants des patients inclus

Variables		Période N=1340
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques		
Au moins un traitement concomitant	Oui	498 (37.2%)
	Manquant	714 (53.3%)
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline	75 (15.1%)
	Clomipramine	9 (1.8%)
Antiépileptiques	Gabapentine	64 (12.9%)
	Prégabaline	87 (17.5%)
Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine-Noradrénaline	Duloxétine	61 (12.2%)
Anesthésiques	Lidocaïne	29 (5.8%)
	Capsaïcine	19 (3.8%)
Opioïdes	Tramadol	70 (14.1%)
	Morphine	38 (7.6%)
	Hydromorphone hydrochloride	3 (0.6%)
	Oxycodone	61 (12.2%)
	Oxycodone hydrochloride; Naloxone hydrochloride	1 (0.2%)
	Codéine	14 (2.8%)
	Dihydrocodéinone bitartrate	1 (0.2%)
	Hydromorphone hydrochloride	3 (0.6%)
	Fentanyl	9 (1.8%)
	Spécialités pharmaceutiques associant opioïdes et antalgique de pallier I	13 (2.6%)
Antalgique grade I	Néfopam	27 (5.4%)
	Paracétamol sans opioïdes	87 (17.5 %)

La totalité des patients pour lesquels la donnée était disponible a reçu au moins un traitement concomitant (53,3 % de données manquantes). Les traitements les plus prescrits chez les patients traités étaient la prégabaline (17,5 % des patients traités), le paracétamol (17,5% des patients traités), l'amitriptyline (15,1 % des patients traités), le tramadol (14,1 % des patients traités) et l'oxycodone (12,2 % des patients traités).

Tableau 5 : Posologies et changement de traitement

Variables		Période
Posologie envisagée (patients inclus- N=1340)		
	2,5 mg, 2 fois par jour	355 (26.5%)
	Autre	263 (19.6%) soit 42.6% des patients avec posologies renseignées
	Manquant	722 (53.9%)
Suivi n°1 (n=403)		
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	94 (23.3%)
	Autre	300 (74.4%)
	Manquant	9 (2.2%)
Changement de posologie	Oui	51 (12.7%)
	Non	338 (83.9%)
	Manquant	14 (3.5%)
Interruption	Oui	13 (3.2%)
	Non	357 (88.6%)
	Manquant	33 (8.2%)
Raison de l'interruption	Effet indésirable	1 (7.7%)
	Effet indésirable + Manque d'efficacité	1 (7.7%)
	Manque d'efficacité	2 (15.4%)
	Volonté du patient	5 (38.5%)
	Volonté du prescripteur	1 (7.7%)
Suivi n°2 (n=125)		
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	31 (24.8%)
	Autre	94 (75.2%)
	Manquant	0 (0.0%)
Changement de posologie	Oui	9 (7.2%)
	Non	113 (90.4%)
	Manquant	3 (2.4%)
Interruption	Oui	4 (3.2%)
	Non	109 (87.2%)
	Manquant	12 (9.6%)
Raison de l'interruption	Effet indésirable	1 (25.0%)
	Volonté du patient	3 (75.0%)

Variables		Période
Suivi n°3 (n=21)		
Dosage	2,5 mg, 2 fois par jour	8 (38.1%)
	Autre	13 (61.9%)
	Manquant	0 (0.0%)
Changement de posologie	Oui	2 (9.5%)
	Non	19 (90.5%)
	Manquant	0 (0.0%)
Interruption	Oui	0 (0.0%)
	Non	20 (95.2%)
	Manquant	1 (4.8%)
Suivi n°4 (n=3)		
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	2 (66.7%)
	Autre	1 (33.3%)
	Manquant	0 (0.0%)
Changement de posologie	Oui	1 (33.3%)
	Non	2 (66.7%)
	Manquant	0 (0.0%)
Interruption	Oui	0 (0.0%)
	Non	3 (100%)
Suivi n°5 (n=2)		
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	1 (50.0%)
	Autre	1 (50.0%)
	Manquant	0 (0.0%)
Changement de posologie	Oui	1 (50.0%)
	Non	1 (50.0%)
	Manquant	0 (0.0%)
Interruption	Oui	0 (0.0%)
	Non	2 (100%)
	Manquant	0 (0.0%)
Suivi n°6 (n=1)		
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	1 (100.0%)
Changement de posologie	Non	1 (100.0%)
Interruption	Non	1 (100%)
Suivi n°7 (n=1)		
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	1 (100.0%)
Changement de posologie	Non	1 (100.0%)
Interruption	Non	1 (100%)

Variables		Période
Suivi n°8 (n=1)		
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	1 (100.0%)
Changement de posologie	Non	1 (100.0%)
Interruption	Non	1 (100%)
Suivi n°9 (n=1)		
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	1 (100.0%)
Changement de posologie	Non	1 (100.0%)
Interruption	Non	1 (100%)

Dans le cadre de l'accès compassionnel, la dose recommandée initiale était de 2,5 mg deux fois par jour. Cette posologie est basée sur l'indication de l'AMM du Marinol aux Etats-Unis: anorexie associée à une perte de poids chez des patients adultes avec syndrome d'immunodéficience acquise.

Dans le cadre de l'accès compassionnel en France, la posologie envisagée à l'initiation est différente de la dose recommandée pour 263 patients (19,6 % des 1340 patients inclus et 42,6% des 618 patients avec une posologies initiale renseignée).

La posologie de MARINOL peut être, par la suite, augmentée en fonction de la réponse clinique, sans dépasser 10 mg deux fois par jour. Pour les patients avec adaptation de posologie, la raison principale était la gestion de l'efficacité du traitement. Les interruptions de traitements rapportées étaient principalement dues à une décision du patient.

Tableau 6: Arrêt définitif de traitement

Variables		Période N=438
Arrêt définitif	Oui	51 (11.6%)
	Non	387 (88.4%)
	Manquant	0 (0.0%)
Raison d'arrêt définitif	Effet thérapeutique non satisfaisant	22 (43.1%)
	Effet indésirable	7 (13.7%)
	Souhait du patient ou de la famille	4 (7.8%) <i>En raison de :</i> - bouffées de chaleurs nocturnes (1 patient) - hospitalisation pour état de mal épileptique (1 patient)
	Décès	3 (5.9%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + Effet indésirable	3 (5.9%)
	Effet indésirable + inefficacité	1 (2.0%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + souhait d'une fenêtre thérapeutique + sensation d'une diminution de l'effet+ trouble érectile	1 (2.0%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + le patient n'a pas souhaité continuer en augmentant la posologie car veut conduire.	1 (2.0%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + perte d'efficacité	1 (2.0%)
	Grossesse	1 (2.0%)
Grossesse + Souhait du patient ou de la famille + Souhait du médecin	1 (2.0%)	
Patient perdu de vue	1 (2.0%)	
Souhait du patient ou de la famille + discrète sensation de fatigue	1 (2.0%)	
Qualité de sommeil amélioré, plus de lombalgie	1 (2.0%)	
Prise de poids	1 (2.0%)	
Amélioration des céphalées	1 (2.0%)	
Changement de traitement	1 (2.0%)	
Durée de traitement (mois)	Moyenne ± ET	8.66 ± 10.69
	Médiane	4.90
	Q1 ; Q3	2.20 ; 10.10
	Min. ; Max.	0 ; 57.3
	Manquant	0 (0.0%)

Un arrêt définitif de traitement a été rapporté chez 51 patients (11,6 % des 438 patients exposés). La raison la plus fréquemment rapportée était le manque d'efficacité ou l'inefficacité de traitement (29 patients concernés soit 56,9 % des patients ayant arrêté le traitement). La durée médiane de traitement chez les patients ayant arrêté leur traitement était de 4,9 mois avec un maximum de 57,3 mois.

c. Données d'efficacité

Tableau 7 : Données d'efficacité

Variables		Période* N=438
Au moins une amélioration de la douleur rapportée au cours du traitement	Oui	366 (83.6%)
	Non	29 (6.6%)
	Manquant	43 (9.8%)

* Période du 04 mars 2022 au 03 mars 2023

La majorité des 438 patients traités (83,6 %) ont rapporté au moins une fois une amélioration de la douleur au cours du traitement.

Tableau 8: Description des cas de décès

Age (années)	Sexe	Cause du décès	Causalité avec le MARINOL	Chronologie avec le traitement (jours)
61	H	Pneumopathie sur insuffisance respiratoire chronique	Décès non relié	148
68	F	Surinfection bronchique sur BPCO	Décès non relié	217
75	H	Œdème aigu du poumon-Flutter-pneumopathie-Covid-insuffisance respiratoire	Décès non relié	130

H : Homme, F : Femme

Trois cas de décès ont été rapportés sur les fiches du PUT-SP (fiche d'arrêt). Aucun de ces décès n'a été considéré relié au MARINOL par le médecin. Il s'agissait pour les 3 cas, d'atteintes pulmonaires survenues entre 130 et 217 jours après l'initiation du traitement.

d. Données nationales de pharmacovigilance

- 431 cas de pharmacovigilance :
 - 74 avec au moins un effet indésirable (EI) = 128 EI (53 attendus (47 non graves et 6 graves) / 75 inattendus (65 non graves et 10 graves))
 - SOC les plus représentés :
 - “Affections du système nerveux” : 42 EI (32,8 % de tous les EI).
 - “Affections gastro-intestinales” : 22 EI (17,2 % de tous les EI).
 - “Affections psychiatriques” : 17 EI (13,3 % de tous les EI).
 - “Troubles généraux et anomalies au site d'administration” : 16 EI (12,5 % de tous les EI).
 - Seulement 2 cas avec une causalité probable (EI : nausée, vomissement, somnolence et rash).
 - 357 avec uniquement une situation spéciale
- 9 cas graves (tous avec au moins un EI)
- Aucun cas fatal et un cas avec mise en jeu du pronostic vital (intoxication volontaire dans un contexte de tentative de suicide associées à des vomissements et des troubles psychomoteurs)
- Cas avec EI ayant conduit à une modification de traitement : 33 cas
 - Augmentation de dose : 1 cas
 - Diminution de dose : 7 cas
 - Arrêt de traitement : 25 cas
- Situations spéciales : 405 cas dont 48 avec au moins 1 EI – 813 situations spéciales
NB : dose recommandée = 2,5 mg 2 fois par jour à l'initiation pouvant être augmentée en fonction de la réponse clinique sans dépasser 10 mg 2 fois par jour.
 - 293 problèmes de prescriptions, 21 prescriptions d'un surdosage (> 20 mg par jour) et 33 prescriptions d'un sous-dosage (<5 mg par jour)
 - Utilisation non conforme au document de référence concernant la fréquence d'administration (287) et la dose administrée (18)
 - Diminution / perte de la réponse thérapeutique, manque d'efficacité ou efficacité incomplète (94)
 - Schéma d'administration du produit inapproprié (38)
 - Erreur de stockage de produit (6)
 - Traitement interrompu (6)
 - Sous-dosage intentionnel (3) / Sous-dosage accidentel (1)
 - Exposition pendant la grossesse (3)

- Mésusage intentionnel du produit (2)
- Problème d'utilisation du produit : 2,5 mg par jour au lieu de 2 prises par jour comme recommandé (2)
- Intoxication médicamenteuse volontaire (1)
- Administration d'une dose incorrecte (1)
- Problème d'approvisionnement en produit (1)
- Erreur médicamenteuse (1)
- Problème de communication concernant le produit : le patient n'a pas compris les instructions du médecin et a pris le traitement 1 fois au lieu de 2 fois par jours et a arrêté le traité après 30 jours (1)
- Problème de distribution du produit (1)

Les situations les plus fréquentes concernent un non-respect de la dose de recommandée qui ne semble pas majorer la survenue d'effet indésirable.

Aucun nouveau signal de sécurité concernant le dronabinol n'a été identifié à travers cette revue des données de sécurité recueillies depuis le début de cet accès compassionnel.

Tableau 9 : Détails des EI rapportés sur la période*

SOC	PT	Number of non-serious adverse reactions		Number of serious adverse reactions		Total number of adverse reactions	
		Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Affections cardiaques		3			2	3	2
	Angine de poitrine				1		1
	Tachycardie	2				2	
	Tachysystolie auriculaire	1				1	
	Tachycardie supraventriculaire				1		1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			2				2
	Hyperhidrose		1				1
	Rash		1				1
Affections de l'oreille et du labyrinthe		1	8			1	8
	Vertige	1	8			1	8
Affections des organes de reproduction et du sein					1		1
	Dysérection				1		1
Affections du rein et des voies urinaires			1				1
	Incontinence		1				1
Affections du système nerveux		27	10	1	4	28	14
	Accident ischémique cérébral				1		1
	Amnésie	1		1		2	
	Céphalée	1	1			1	1
	Néuralgie		1				1
	Perturbation de l'attention	4	1		1	4	2
	Sédation		3				3
	Sensation vertigineuse	1	2			1	2

SOC	PT	Number of non-serious adverse reactions		Number of serious adverse reactions		Total number of adverse reactions	
		Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
	Somnolence	19				19	
	Trouble de l'équilibre		1		1		2
	Trouble cognitif	1	1			1	1
	Troubles psychomoteurs				1		1
	Affections gastro-intestinales	9	9	4		13	9
	Diarrhée		5				5
	Distension abdominale		1				1
	Douleur abdominale	1				1	
	Douleur abdominale haute			1		1	
	Nausée	7		1		8	
	Reflux gastro-oesophagien		1				1
	Trouble gastro-intestinal		2				2
	Vomissement	1		2		3	
	Affections oculaires	1	3			1	3
	Blépharospasme		1				1
	Défauts visuels	1	2			1	2
	Affections psychiatriques	6	8	1	2	7	10
	Cauchemar		2				2
	Désorientation						
	État confusionnel	2				2	
	Hallucination visuelle		2		1		3
	Insomnie		3				3
	Somnolence	1				1	
	Tentative de suicide				1		1
	Trouble du sommeil	2				2	
	Troubles mentaux	1				1	
	Trouble psychotique			1		1	
	Affections vasculaires		2				2
	Bouffée de chaleur		2				2

SOC	PT	Number of non-serious adverse reactions		Number of serious adverse reactions		Total number of adverse reactions	
		Expected	Unexpected	Expected	Unexpected	Expected	Unexpected
Investigations			4				4
	Poids augmenté		4				4
Lésions, intoxications et complications d'interventions			1		1		2
	Chute		1		1		2
Troubles du métabolisme et de la nutrition			1				1
	Désir immodéré de nourriture		1				1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			16				16
	Affection aggravée		1				1
	Appétit diminué		1				1
	Asthénie		4				4
	Douleur		1				1
	Évènement indésirable		1				1
	Fatigue		3				3
	Intolérance médicamenteuse		3				3
	Sensation d'ébriété		1				1
	Tolérance au médicament		1				1
Total		47	65	6	10	53	75

* le document de référence pour déterminer le caractère attendu est la notice d'information destinée au patient proposée par l'ANSM dans le PUT-SD.

Effets indésirables et situations spéciales d'intérêt spécifique

Affections cardiaques

- 5 EI dont 3 non graves et 2 graves.
- Cas avec posologie non conforme au document de référence : 1 cas avec 2 situations spéciales (Fréquence d'administration non conforme au document de référence et Prescription inappropriée) du fait de 3 prises par jour au lieu de 2.
- 5 EI soit 3,9 % de l'ensemble des EI rapportés.
 - Gravité :
 - 3 non graves attendus : Tachysystolie auriculaire (1) et Tachycardie (2).
 - 2 graves inattendus : Angine de poitrine (1) et Tachycardie supraventriculaire (1).
 - Evolution :
 - Els résolus (3) : Angine de poitrine, Tachysystolie auriculaire et Tachycardie supraventriculaire.
 - D'évolution inconnue (2) : Tachycardie (2).
- Conclusion : Aucune évaluation médicale finale ne peut être prise quant à l'imputabilité du dronabinol. Cette absence de conclusion peut s'expliquer par des données non disponibles (traitements concomitants, antécédents médicaux, évolution des Eis) et /ou la présence de facteurs confondants. Ces cas rendent l'imputabilité du dronabinol douteuse (pour tous les Els sauf l'angine de poitrine grave) ou possible (angine de poitrine grave).

Tentatives de suicide /idées suicidaires

- Aucun cas d'idée suicidaire et 1 cas de tentative de suicide (EI grave et inattendu avec mise en jeu du pronostic vital et hospitalisation) : 0,8 % de la totalité des Els.
- Evolution : non connue.
- Conclusion : La causalité du MARINOL vis-à-vis de la tentative de suicide est douteuse selon la méthode française et possible selon la méthode WHO-UMC. Les données rapportées sont conformes aux données connues concernant le risque de tentatives de suicide : le dronabinol peut induire ce type d'EI mais de manière peu fréquente.

Syndromes de sevrage : aucun cas rapporté.

Troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements)

- 9 cas dont 3 graves et 6 non graves :
 - 1 cas grave de vomissements sans nausée.
 - 6 cas de nausées sans vomissement (1 grave et 5 non graves).
 - 2 cas de nausées avec vomissements (1 grave et 1 non-grave).
 - Aucun cas d'hyperémèse cannabinoïde n'a été rapporté.
- 11 EI soit 8,6 % de l'ensemble des EI rapportés.
 - Nausées : 7 non graves attendus, 1 grave attendu.
 - Vomissements : 1 non grave attendu, 2 graves attendus.
- Cas avec posologie non conforme au document de référence :
 - dans 3 cas de nausées : prescription de MARINOL, 3 fois par jour au lieu de 2.
 - dans 1 cas de vomissement : intoxication médicamenteuse volontaire dans un contexte de tentative de suicide.
- Evolution :
 - Nausées :
 - Résolues : 3
 - Non résolues : 1
 - Non connues : 4
 - Vomissements : tous résolus
- Conclusion : Selon la méthode française d'imputabilité, la causalité du dronabinol a été considérée comme douteuse pour 9 EIs et possible pour 2 EIs (nausée et vomissement d'un même cas). Selon la méthode WHO-UMC, la causalité du dronabinol a été considérée comme :
 - possible pour 9 EIs : une autre étiologie n'est pas à exclure.
 - probable pour 2 EIs (nausée et vomissement d'un même cas). Pour ces EI, le Marinol semble être la cause la plus probable.

Même si l'imputabilité du dronabinol est difficilement analysable pour les cas de nausées et/ou vomissements, ces données sont compatibles avec les données de sécurité connues. Le dronabinol peut induire des nausées et/ou des vomissements. Toutefois, le nombre de vomissements et nausées rapportés sur la période reste faible.

Abus et intoxication médicamenteuse volontaire

- 0 cas d'abus.
- 1 cas d'intoxication médicamenteuse volontaire (cas grave : mise en jeu du pronostic vital et hospitalisation).

Mésusage (2 cas)

- le patient prend 5mg de Marinol le soir avant de se coucher.
- La patient prend de façon irrégulière le MARINOL (uniquement lorsque les crises de douleur neuropathique sont très présentes).

Usage détourné : aucun cas rapporté.

3- Conclusion

Durant la première période, du 04 mars 2022 au 03 mars 2023, 1340 patients ont été inclus et 438 ont été considérés exposés au dronabinol.

Concernant les conditions d'utilisation du médicament, la posologie initiale envisagée était non conforme à la posologie recommandée (2,5 mg deux fois par jour) pour 42,6 % des patients dont la dose était rapportée. Pour la majorité des patients concernés par une adaptation de dose au cours du traitement, l'adaptation en fonction de l'efficacité thérapeutique était la principale raison.

Le nombre important de données manquantes concernant les caractéristiques générales et les caractéristiques de la maladie des patients inclus s'explique par le fait que le PUT-SD a été mis en place plusieurs années après la mise à disposition du dronabinol via un AC. Pour certains patients traités depuis plusieurs années, les médecins n'ont pas été suffisamment informés de l'intérêt de compléter la fiche de demande d'accès à postériori.

L'analyse des 431 cas de pharmacovigilance (128 EI et 813 situations spéciales) n'a pas mis en évidence de signal de sécurité.

Les SOC les plus représentés sont :

- "Affections du système nerveux" : 42 EI (32,8 % de tous les EI).
- "Affections gastro-intestinales" : 22 EI (17,2 % de tous les EI).
- "Affections psychiatriques" : 17 EI (13,3 % de tous les EI).
- "Troubles généraux et anomalies au site d'administration" : 16 EI (12,5 % de tous les EI).

Concernant les effets indésirables et situations spéciales d'intérêt spécifique

- **Affections cardiaques** : aucune évaluation médicale finale concernant l'imputabilité du Marinol ne peut être clairement établie (cas peu documentés pour la plupart).
- **Tentatives de suicide** : Le cas de tentative de suicide a permis d'établir une causalité douteuse selon la méthode française et possible selon la méthode WHO-UMC. Les données rapportées sont conformes aux données connues concernant le risque de tentatives de suicide : le dronabinol peut induire ce type d'EI mais de manière peu fréquente.
- **Syndromes de sevrage** : aucun cas rapporté.
 - **Troubles digestifs (nausées et vomissements)** : même si l'imputabilité du Marinol est difficilement analysable pour les cas de nausées et/ou vomissements, ces données sont compatibles avec les données de sécurité connues. Le dronabinol peut induire des nausées et/ou des vomissements. Toutefois, le nombre ces EIs rapportés sur la période reste faible. Aucun cas d'hyperémèse cannabinoïde n'a été rapporté.
- **Abus médicamenteux et intoxication médicamenteuse volontaire** : aucun cas d'abus et un cas d'intoxication médicamenteuse volontaire (cas de tentative de suicide).
- **Mésusage** : 2 cas
- **Usage détourné** : aucun cas rapporté

Ces effets indésirables et situations spéciales d'intérêt spécifique n'ont pas mis en évidence de problème de sécurité et donc aucune action n'est nécessaire. Le rapport bénéfice-risque du MARINOL reste favorable.

Les données collectées et analysées sont cohérentes avec le profil de sécurité connu du Marinol. Le rapport bénéfice/risque de dronabinol reste donc inchangé.