
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel

[MARINOL – dronabinol]

Rapport n° 2 - Période du 04 mars 2023 au 03 mars 2024

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), Opioides (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 deuxième rapport de l'AAC avec PUT-SP et couvre la période du 04 mars 2023 au 03 mars 2024 ainsi que les données cumulées depuis le 03 mars 2022.

Abréviations					
EI	ET	Q1 et Q3	Min et Max:	PT	SOC
Effet indésirable	Ecart-type	Quartile inférieur et supérieur	Minimum et Maximum	Preferred term	System Organ Classes

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des populations (Période)

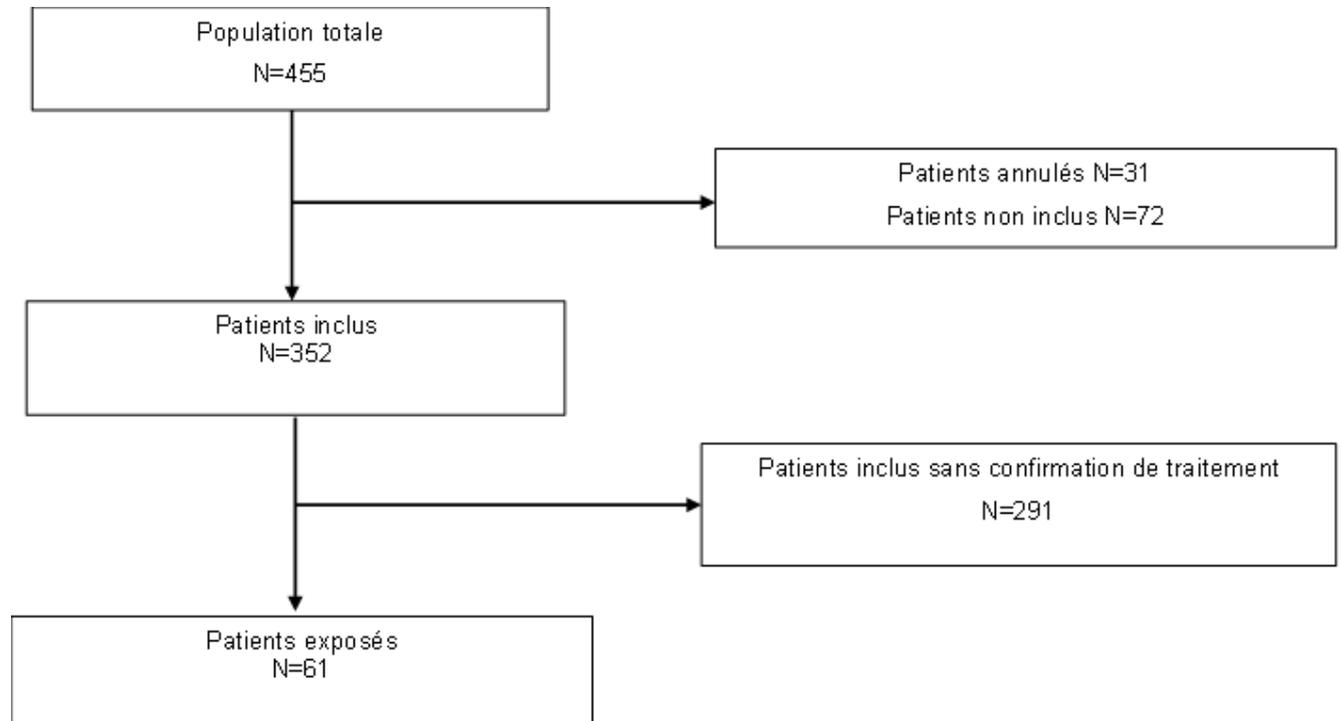
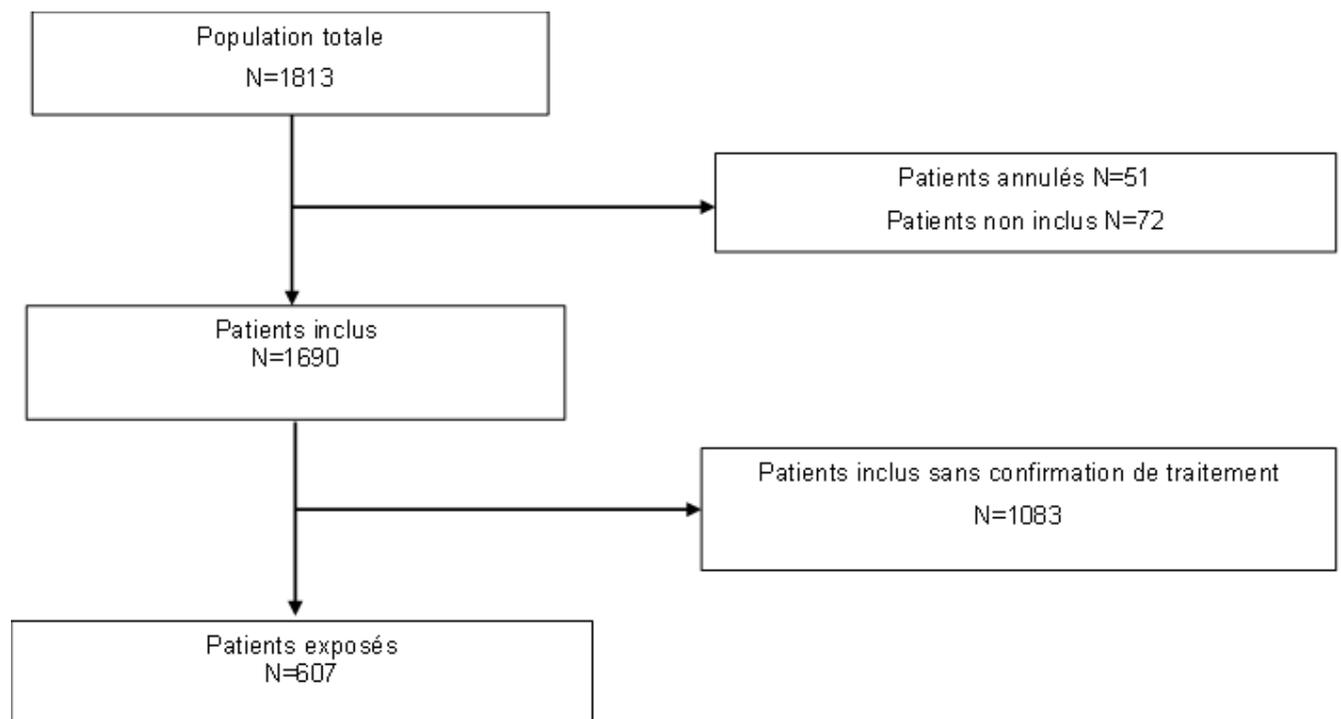


Figure 2 : Flow-chart des populations (Cumul)



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 (pour la plupart des patients, il s'agit de doublons de patients ou d'absence de renouvellement de l'accord de l'ANSM après le 04/03/2022).
- **Patients non inclus** : aucun accord de l'ANSM datant d'après le 04 mars 2022 ni de fiche du PUT-SP, il s'agit de patients avec uniquement un bon de commande disponible.
- **Patients inclus** sans confirmation de traitement
- **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).

Pour information, les populations de la période cumulée ne sont pas une somme du nombre de patients de chaque période car les patients « non inclus » basculent d'une période à l'autre et que le statut de certains patients a changé d'une période à l'autre.

Depuis le début de l'AC, la durée de suivi médiane des 607 patients exposés : 12,8 mois (0-22,9, 41 données manquantes).

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-SP n'a été mis en place que 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 été suffisamment informés de l'intérêt de compléter la fiche de demande d'accès à postériori.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période* N=352	Cumul N= 1690
Age (années)	Moyenne ± ET	55.8 ± 13.1	56.4 ± 13.4
	Médiane	56.0	56.0
	Min. ; Max.	24 ; 83	19 ; 90
	Manquant	240 (68.2%)	785 (46.4%)
Sexe			
Sexe	Femme	39 (11.1%)	397 (23.5%)
	Homme	53 (15.1%)	334 (19.8%)
	Manquant	260 (73.9%)	959 (56.7%)
Femme en âge de procréer			
Femme en âge de procréer	Oui	12 (30.8%)	136 (34.3%)
	Non	27 (69.2%)	261 (65.7%)

* Période du 04 mars 2023 au 03 mars 2024

Au cours de la période 2, un peu plus d'hommes que de femmes ont été inclus (15,1 % de femmes versus 11,1 % d'hommes, 73,9 % de données manquantes). La majorité des femmes n'était pas en âge de procréer (69,2 %). Tous les patients dont l'âge était précisé (n=112), étaient majeurs (68,2 % de données manquantes). Ils avaient entre 24 et 83 ans avec une âge médian de 56 ans.

Depuis le début de l'AC, un peu plus de femmes que d'hommes ont été incluses (23,5 % de femmes versus 19,8 % d'hommes, 56,7 % de données manquantes). La majorité des femmes n'était pas en âge de procréer (65,7 %). Tous les patients dont l'âge était précisé (n=905) étaient majeurs (46,4 % de données manquantes). Ils avaient entre 19 et 90 ans avec une âge médian de 56 ans.

Caractéristiques de la maladie

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Variables		Période* N=352	Cumul N=1690
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques			
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de 1er ou 2e ligne	Oui	94 (26.7%)	725 (42.9%)
	Manquant	258 (73.3%)	965 (57.1%)
Ancienneté du diagnostic (année)	Moyenne ± ET	8.7 ± 8.4	8.5 ± 8.4
	Médiane	6.3	5.6
	Min. ; Max.	0.0 ; 43.7	0.0 ; 58.7
	Manquant	270 (76.7%)	1081 (64.0%)
Etiologies principales (hors douleurs neuropathiques)	Chirurgie	18 (5.1%)	192 (11.4%)
	Sclérose en plaque	12 (3.4%)	105 (6.2%)
	Accident	7 (2.0%)	76 (4.5%)
	Cancer	10 (2.8%)	55 (3.3%)
	Manquant	258 (73.3%)	953 (56.4%)
Traitement antérieur des douleurs neuropathiques			
Au moins un traitement antérieur	Oui	74 (21.0%)	673 (39.8%)
	Non	20 (5.7%)	73 (4.3%)
	Manquant	258 (73.3%)	944 (55.9%)
Antécédant médicaux (données recueillies depuis la version 2 du PUT-SP de décembre 2022)			
Pathologies cardiovasculaires	Oui	10 (2.8%)	16 (0.9%)
	Manquant	342 (97.2%)	1674 (99.1%)
Pathologies psychiatriques	Oui	7 (2.0%)	7 (0.4%)
	Manquant	345 (98.0%)	1683 (99.6%)
Addiction ou dépendance	Oui	3 (0.9%) - Tabac (1) - Oxycodone (1) - Alcool (1)	3 (0.2%) - Tabac (1) - Oxycodone (1) - Alcool (1)
	Manquant	349 (99.1%)	1687 (99.8%)
Autres antécédant médicaux	Oui	17 (4.8%)	25 (1.5%)
	Manquant	335 (95.2%)	1665 (98.5%)

* Période du 04 mars 2023 au 03 mars 2024

Au cours de la période 2 :

- L'indication « Douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de 1ère ou 2e ligne » a été respectée pour tous les cas renseignés sauf pour 5,7 % des patients sans traitement antérieur pour la neuropathie (73,3 % de données manquantes pour la complétion du respect de l'indication et pour la complétion des traitements antérieures).
- Le traitement par MARINOL a été mis en place en moyenne $8,7 \pm 8,4$ ans après le diagnostic des douleurs neuropathiques (médiane de 6,3 ans, 76,7 % de données manquantes). Le délai maximal entre le diagnostic et la mise en place du traitement était de 43,7 ans.

Depuis le début de l'AC :

- L'indication « Douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de 1ère ou 2e ligne » a été respectée pour tous les cas renseignés sauf pour 4,3 % des patients sans traitement antérieur pour la neuropathie (57,1 % de données manquantes pour la complétion du respect de l'indication et 55,9% pour la complétion des traitements antérieures).
- L'étiologie principale était la chirurgie (11,4 % des patients inclus) et la sclérose en plaque (6,2 % des patients). Plus nombreux sont les cas avec des données manquantes (56,4 %).
- Le traitement par MARINOL a été mis en place en moyenne $8,5 \pm 8,4$ ans après le diagnostic des douleurs neuropathiques (médiane de 5,6 ans, 64,0 % 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. Sur la période, 124 médecins répartis dans 86 centres ont inclus au moins 1 patient et depuis le début de l'AC, 228 médecins répartis dans 123 centres ont inclus au moins 1 patient.

Tableau 3 : Répartition géographique des médecins et des patients inclus

Région	Période*		Cumul	
	Patients inclus (N=352)	Médecins (N=124)	Patients inclus (N=1690)	Médecins (N=228)
Auvergne-Rhône-Alpes	60 (17.0%)	22 (17.7%)	246 (14.6%)	41 (18.0%)
Bourgogne-Franche-Comté	46 (13.1%)	10 (8.1%)	241 (14.3%)	16 (7.0%)
Bretagne	28 (8.0%)	6 (4.8%)	135 (8.0%)	11 (4.8%)
Centre-Val de Loire	1 (0.3%)	1 (0.8%)	29 (1.7%)	7 (3.1%)
Corse	1 (0.3%)	1 (0.8%)	3 (0.2%)	1 (0.4%)
Grand-Est	37 (10.5%)	13 (10.5%)	284 (16.8%)	27 (11.8%)
Guadeloupe	0	0	1 (0.1%)	1 (0.4%)
Hauts-de-France	12 (3.4%)	4 (3.2%)	38 (2.2%)	6 (2.6%)
Île-de-France	28 (8.0%)	12 (9.7%)	110 (6.5%)	28 (12.3%)
Normandie	20 (5.7%)	7 (5.6%)	55 (3.3%)	10 (4.4%)
Nouvelle-Aquitaine	8 (2.3%)	6 (4.8%)	43 (2.5%)	10 (4.4%)
Occitanie	39 (11.1%)	18 (14.5%)	205 (12.1%)	32 (14.0%)
Pays de la Loire	32 (9.1%)	10 (8.1%)	116 (6.9%)	17 (7.5%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	39 (11.1%)	13 (10.5%)	184 (10.9%)	21 (9.2%)

* Période du 04 mars 2023 au 03 mars 2024

Au cours de la période 2 :

- Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient l'Auvergne-Rhône-Alpes (17,7 % des médecins) et l'Occitanie (14,5 % des médecins).
- Les régions les plus représentées en termes de patients inclus étaient l'Auvergne-Rhône-Alpes (17,0 % des patients) et la Bourgogne-Franche-Comté (13,1 % des patients).

Depuis le début de l'AC :

- Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient l'Auvergne-Rhône-Alpes (18,0 % des médecins) et l'Occitanie (14,0 % des médecins).
- Les régions les plus représentées en termes de patients inclus étaient le Grand -Est (16,8 % des patients), l'Auvergne-Rhône-Alpes (14,6 % des patients) et la Bourgogne-Franche-Comté (14,3 % des patients).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 4 : Traitements concomitants des patients inclus

Variables		Période* N=352	Cumul N=1690
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques			
Au moins un traitement concomitant	Oui	68 (19.3%)	587 (34.7%)
	Non	26 (7.4%)	159 (9.4%)
	Manquant	258 (73.3%)	944 (55.9%)

* Période du 04 mars 2023 au 03 mars 2024

Au cours de la période 2, un traitement concomitant a été rapporté pour 19,3% des patients inclus (73,3 % de données manquantes).

Depuis le début de l'AC, un traitement concomitant a été rapporté pour environ un tiers des patients inclus (55,9 % de données manquantes).

Tableau 5 : Posologies et changement de traitement

Variables		Période*	Cumul
Posologie envisagée (information sur les patients inclus)			
Nombre de patients inclus		N=352	N=1690
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	55 (15.6%)	416 (24.6%)
	Autre	36 (10.2%) <i>soit 39,6% des patients avec posologie renseignée (exclusion des données manquantes)</i>	317 (18.8%) <i>soit 43,2% des patients avec posologie renseignée (exclusion des données manquantes)</i>
	Manquant	261 (74.1%)	957 (56.6%)
Dose journalière envisagée la plus fréquente sur le cumul (mg/j)	5	59 (16.8%)	432 (25.6%)
	Manquant	261 (74.1%)	967 (57.2%)
Suivi n°1 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°1)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°1		N = 47	N = 541
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	12 (25.5%)	128 (23.7%)
	Autre	33 (70.2%)	396 (73.2%)
	Manquant	2 (4.3%)	17 (3.1%)
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	5	13 (27.7%)	133 (24.6%)
	10	14 (29.8%)	124 (22.9%)
	7.5	7 (14.9%)	110 (20.3%)
	Manquant	2 (4.3%)	19 (3.5%)
Changement de posologie	Oui	5 (10.6%)	65 (12.0%)
	Non	39 (83.0%)	457 (84.5%)
	Manquant	3 (6.4%)	19 (3.5%)
Interruption	Oui	4 (8.5%)	21 (3.9%)
	Non	41 (87.2%)	481 (88.9%)
	Manquant	2 (4.3%)	39 (7.2%)
Raison de l'interruption	Volonté du patient	2 (50.0%)	10 (47.6%)
	Manque d'efficacité	0	2 (9.5%)
	Effet indésirable + Manque d'efficacité	0	1 (4.8%)
	Effet indésirable	0	1 (4.8%)
	Volonté du patient + Manque d'efficacité	0	1 (4.8%)
	Volonté du prescripteur	0	1 (4.8%)
	Manquant	2 (50.0%)	5 (23.8%)

Variables		Période*	Cumul
Suivi n°2 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°2)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°2		N = 12	N = 240
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	1 (8.3%)	47 (19.6%)
	Autre	11 (91.7%)	192 (80.0%)
	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	10	3 (25.0%)	67 (27.9%)
	5	1 (8.3%)	53 (22.1%)
	7.5	2 (16.7%)	48 (20.0%)
	Manquant	0	2 (0.8%)
Changement de posologie	Oui	0	7 (2.9%)
	Non	11 (91.7%)	213 (88.8%)
	Manquant	1 (8.3%)	20 (8.3%)
Interruption	Oui	0	13 (5.4%)
	Non	11 (91.7%)	208 (86.7%)
	Manquant	1 (8.3%)	19 (7.9%)
Raison de l'interruption	Volonté du patient	Pas d'interruption	7 (53.8%)
	Volonté du prescripteur		3 (23.1%)
	Effet indésirable		2 (15.4%)
	Manquant		1 (7.7%)
Suivi n°3 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°3)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°3		N = 3	N = 95
Dosage	2,5 mg, 2 fois par jour	0	19 (20.0%)
	Autre	3 (100.0%)	76 (80.0%)
	Manquant	0	0
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	10	2 (66.7%)	26 (27.4%)
	7.5	1 (33.3%)	21 (22.1%)
	5	0	20 (21.1%)
	Manquant	0	0
Changement de posologie	Oui	0	6 (6.3%)
	Non	2 (66.7%)	86 (90.5%)
	Manquant	1 (33.3%)	3 (3.2%)
Interruption	Oui	0	3 (3.2%)
	Non	2 (66.7%)	86 (90.5%)
	Manquant	1 (33.3%)	6 (6.3%)
Raison de l'interruption	Volonté du prescripteur	Pas d'interruption	2 (66.7%)
	Volonté du patient		1 (33.3%)
	Manquant		0

Variables		Période*	Cumul
Suivi n°4 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°4)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°4		N = 0	N = 41
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	12 (29.3%)
	Autre		29 (70.7%)
	Manquant		0
Doses journalières les plus fréquentes (mg/j)	10	Non applicable	13 (31.7%)
	5		12 (29.3%)
	Manquant		0
Changement de posologie	Oui	Non applicable	2 (4.9%)
	Non		37 (90.2%)
	Manquant		2 (4.9%)
Interruption	Oui	Non applicable	2 (4.9%)
	Non		35 (85.4%)
	Manquant		4 (9.8%)
Raison de l'interruption	Volonté du patient	Non applicable	2 (100.0%)
	Manquant		0
Suivi n°5 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°5)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°5		N = 0	N = 21
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	7 (33.3%)
	Autre		14 (66.7%)
	Manquant		0
Doses journalières les plus fréquentes (mg/j)	5	Non applicable	7 (33.3%)
	10		5 (23.8%)
	2.5		5 (23.8%)
	Manquant		0
Changement de posologie	Oui	Non applicable	1 (4.8%)
	Non		20 (95.2%)
	Manquant		0
Interruption	Oui	Non applicable	1 (4.8%)
	Non		18 (85.7%)
	Manquant		2 (9.5%)
Raison de l'interruption	Volonté du prescripteur	Non applicable	1 (100.0%)
	Manquant		0

Variables		Période*	Cumul
Suivi n°6 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°6)			
Number of follow-up forms n°6		N = 0	N = 15
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	5 (33.3%)
	Autre		10 (66.7%)
	Manquant		0
Doses journalières les plus fréquentes (mg/j)	10	Non applicable	6 (40.0%)
	5		5 (33.3%)
	Manquant		0
Changement de posologie	Oui	Non applicable	0
	Non		13 (86.7%)
	Manquant		2 (13.3%)
Interruption	Oui	Non applicable	1 (6.7%)
	Non		12 (80.0%)
	Manquant		2 (13.3%)
Raison de l'interruption	Volonté du prescripteur	Non applicable	1 (100.0%)
	Manquant		0
Suivi n°7 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°7)			
Number of follow-up forms n°7		N = 0	N = 4
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	1 (25.0%)
	Autre		3 (75.0%)
	Manquant		0
Doses journalières (mg/j)	10	Non applicable	1 (25.0%)
	7.5		1 (25.0%)
	5		1 (25.0%)
	2.5		1 (25.0%)
	Manquant		0
Changement de posologie	Non	Non applicable	4 (100.0%)
Interruption	Non	Non applicable	4 (100.0%)
Suivi n°8 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°8)			
Number of follow-up forms n°8		N = 0	N = 1
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour soit 5 mg par jour	Non applicable	1 (100.0%)
Changement de posologie	Non	Non applicable	1 (100.0%)
Interruption	Non	Non applicable	1 (100.0%)

Variables		Période*	Cumul
Suivi n°9 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°9)			
Posologie	2,5 mg, 2 fois par jour soit 5 mg par jour	Non applicable	1 (100.0%)
Changement de posologie	Non	1 (100.0%)	1 (100.0%)
Interruption	Non	1 (100%)	1 (100.0%)
Changement de posologie / Interruption sur l'ensemble des patients exposés			
Nombre de patients exposés		N= 61	N = 607
Au moins un changement de posologie au cours du suivi	Oui	5 (8.2%)	83 (13.7%)
	Non	41 (67.2%)	446 (73.5%)
	Manquant	15 (24.6%)	78 (12.9%)
Au moins une interruption de traitement au cours du suivi	Oui	4 (6.6%)	40 (6.6%)
	Non	41 (67.2%)	474 (78.1%)
	Manquant	16 (26.2%)	93 (15.3%)

* Période du 04 mars 2023 au 03 mars 2024

Dans le cadre de l'accès compassionnel, la dose recommandée initiale est 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.

Au cours de la période 2, la posologie envisagée à l'initiation est différente de la dose recommandée pour 36 patients (10,2 % des 352 patients inclus et 39,6 % des 91 patients avec une posologies initiale renseignée (exclusion des données manquantes)).

Depuis le début de l'AC, la posologie envisagée à l'initiation est différente de la dose recommandée pour 416 patients (18,8 % des 1690 patients inclus et 43,2% des 733 patients avec une posologie initiale renseignée (exclusion des données manquantes)).

La posologie de MARINOL peut être, par la suite, augmentée en fonction de la réponse clinique. Peu de patients exposés (8,2% au cours de la période 2 et 13,7 % depuis le début de l'AC) ont présenté une modification de posologie au moins une fois au cours du suivi. De même, peu de patients exposés (6,6 % au cours de la période 2 et depuis le début de l'AC) ont présenté au moins une interruption au cours du suivi. 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=61	Cumul N=607
Arrêt définitif	Oui	18 (29.5%)	109 (18.0%)
	Non	43 (70.5%)	498 (82.0%)
	Manquant	0	0
Raison d'arrêt définitif	Effet thérapeutique non satisfaisant	7 (38.9%)	44 (40.4%)
	Souhait du patient ou de la famille	2 (11.1%)	12 (11.0%)
	Effet indésirable	1 (5.6%)	10 (9.2%)
	Décès	3 (16.7%)	10 (9.2%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + Autre raison	0	8 (7.3%) <u>Autres raisons :</u> - Mauvaise observance/compliance (3 patients) - Souhait d'une fenêtre thérapeutique + sensation d'une diminution de l'effet + trouble érectile (1 patient) -Expérimentation du cannabis thérapeutique (1 patient) - Poussée de sclérose en plaque et autre traitement mis en place (1 patient) - Souhait de conduite (1 patient) - Perte de l'efficacité (1 patient)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + Effet indésirable	1 (5.6%)	5 (4.6%)
	Patients perdus de vue	1 (5.6%)	5 (4.6%)
	Effet indésirable + inefficacité	0	1 (0.9%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + Souhait du patient ou de la famille	0	1 (0.9%)
	Grossesse	0	1 (0.9%)
	Grossesse + Souhait du patient ou de la famille + Souhait du médecin	0	1 (0.9%)
	Rémission	0	1 (0.9%)
	Rémission + Souhait du patient ou de la famille + Conduite automobile	1 (5.6%)	1 (0.9%)
Souhait du patient ou de la famille + somnolence	0	1 (0.9%)	

Variables		Période* N=61	Cumul N=607
	Autres raisons	2 (11.1%) <u>Détails :</u> -Expérimentation du cannabis thérapeutique (1 patient) - Changement de thérapeutique (1 patient)	8 (7.3%) <u>Détails :</u> -Expérimentation du cannabis thérapeutique (3 patients) - Qualité du sommeil amélioré, plus de lombalgie (1 patient) - Nette amélioration sur 1 ans, plus de bénéfice à continuer (1 patient) - Perte de poids (1 patient) - Nette amélioration des céphalées (1 patient) - Changement de thérapeutique (1 patient)
	Manquant	0	0
Durée de traitement (mois)	Moyenne ± ET	3.00 ± 2.76	11.10 ± 18.83
	Médiane	1.95	4.50
	Q1 ; Q3	1.10 ; 4.05	2.10 ; 13.90
	Min. ; Max.	0.5 ; 11	0 ; 132
	Manquant	2 (11.1%)	4 (3.7%)

* Période du 04 mars 2023 au 03 mars 2024

Au cours de la période 2, un arrêt définitif de traitement a été rapporté chez 18 patients (29,5 % des 61 patients exposés). La raison la plus fréquemment rapportée était le manque d'efficacité (8 patients concernés soit 44,4 % des patients ayant arrêté le traitement). La durée médiane de traitement chez les patients ayant arrêté leur traitement était de 2,0 mois avec un maximum de 11 mois.

Depuis le début de l'AC, un arrêt définitif de traitement a été rapporté chez 109 patients (18,0 % des 607 patients exposés). La raison la plus fréquemment rapportée était le manque d'efficacité ou l'inefficacité de traitement (59 patients concernés soit 54,1 % des patients ayant arrêté le traitement). La durée médiane de traitement chez les patients ayant arrêté leur traitement était de 4,5 mois avec un maximum de 132 mois.

c. Données d'efficacité

Tableau 7 : Données d'efficacité

Variables		Période* N=61	Cumul N=607
Au moins une amélioration de la douleur rapportée au cours du traitement	Oui	46 (75.4%)	511 (84.2%)
	Non	1 (1.6%)	19 (3.1%)
	Manquant	14 (23.0%)	77 (12.7%)

* Période du 04 mars 2023 au 03 mars 2024

Au cours de la période 2, la majorité des 61 patients exposés (75,4 %) ont rapporté au moins une fois une amélioration de la douleur au cours du traitement.

Depuis le début de l'AC, la majorité des 607 patients exposés (84,2 %) ont rapporté au moins une fois une amélioration de la douleur au cours du traitement.

Tableau 8: Description des cas de décès

Age ^a (années)	Sexe ^b	Cause du décès	Causalité vis-à-vis du dronabinol ^c	Chronologie avec le traitement ^d	Période d'inclusion ^e
61	H	Pneumopathie sur insuffisance respiratoire chronique	Décès non relié au dronabinol ^c	4,9 mois	P1
68	F	Surinfection bronchique sur bronchopneumopathie chronique obstructive	Décès non relié au dronabinol ^c	7,1 mois	P1
75	H	Œdème aigu pulmonaire- flutter-pneumopathie-COVID- insuffisance respiratoire	Décès non relié au dronabinol ^c	4,3 mois	P1
67	M	Suite de la pathologie	Décès non relié au dronabinol ^c	Entre 55,4 et 56,4 mois (chronologie <i>exacte non connue car le médecin n'a rapporté que le mois et l'année de traitement</i>)	P1
73	F	Covid	Décès non relié au dronabinol ^c	110,2 mois	P1
62	H	Sclérose latérale amyotrophique	Décès non relié au dronabinol ^c	42,9 mois	P1
81	F	Choc septique à probable point de départ digestif	Décès non relié au dronabinol ^c	28,4 mois	P1
68	F	Progression de la maladie	Décès non relié au dronabinol ^c	35 jours	P2
54	H	Progression de la maladie	Décès non relié au dronabinol ^c	14 jours	P2
58	F	Progression de la maladie	Décès non relié au dronabinol ^c	38 jours	P2

a : La date de décès n'étant pas collectée, l'âge a été déterminé en fonction de la date d'arrêt de traitement et non de décès.

b : H : Homme, F : Femme

c : Le médecin a rapporté que le décès n'était pas relié au traitement.

d : La date de décès n'étant pas collectée, la chronologie avec le traitement a été déterminée en fonction de la date d'arrêt de traitement et non de décès.

e : P1: 04/03/2022 - 03/03/2023 - P2 : 04/03/2023 - 04/03/2024

Trois cas de décès ont été rapportés sur les fiches du PUT-SP (fiche d'arrêt) au cours de la période 2. Aucun de ces décès n'a été considéré relié au MARINOL par le médecin. Les décès sont survenus entre 14 jours et 38 jours après l'initiation du traitement.

Dix cas de décès ont été rapportés sur les fiches du PUT-SP (fiche d'arrêt) depuis le début de l'AC. Aucun de ces décès n'a été considéré relié au MARINOL par le médecin. Les décès sont survenus entre 14 jours et 9,2 ans après l'initiation du traitement.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période (04 mars 2023 au 03 mars 2024)

Cette section correspond au cas de pharmacovigilance rapportés du 04/03/2023 au 03/03/2024 quelle que soit la période d'inclusion du patient.

176 cas de pharmacovigilance (initiaux et follow-up) dont :

- 147 cas initiaux :
 - 10 cas avec au moins un EI relatif à 9 patients (1 patient avec 2 cas) :
 - 14 EI, tous non graves
 - 6 attendus : Atteinte de la mémoire (1), Douleur abdominale (1), Nausée (1), Somnolence (3),
 - 8 inattendus : Céphalée (1), Désir immodéré de nourriture (1), Hépatalgie (1), Œdèmes périphériques (1), Palpitations (1), Trouble gastro-intestinal (1), Vertige (1), Vertige d'origine centrale (1).
 - SOC le plus représenté : "Affections du système nerveux" : 6 EI (42,9 % de tous les EI).
 - Aucun cas avec une causalité probable (une autre étiologie ne peut être exclue pour les 14 EI).
 - 137 cas avec uniquement une situation particulière
- 29 follow-ups de cas avec au moins 1 ADR

Concernant les cas initiaux :

- Aucun cas grave donc aucun cas fatal ou avec mise en jeu du pronostic vital.
- Cas avec EI ayant conduit à une modification de traitement : 5 cas
 - Diminution de dose : 1 cas
 - Arrêt de traitement : 4 cas
- Situations particulières : 145 cas (dont 8 avec au moins 1 EI) – 145 situations particulières

NB : dose recommandée = 2,5 mg 2 fois par jour à l'initiation pouvant être augmentée en fonction de la réponse clinique

Jusqu'au 05/12/2023 (date de mise à jour du PUT-SP) : dosage maximal = 10 mg par prise et 20 mg par jour.

Depuis la mise à jour de la notice patient dans la nouvelle version du PUT-SP du 05/12/2023, la notion de dose maximale a été retirée.

- 91 problèmes de prescriptions, 10 prescriptions d'un sous-dosage (<5 mg par jour) et 5 prescriptions d'un surdosage (> 20 mg par jour).
- Utilisation non conforme au document de référence concernant la fréquence d'administration (99), la dose administrée (3), la dose et la fréquence (1).
- Diminution de la réponse thérapeutique ou manque d'efficacité (41).
- Erreur de stockage de produit (9).
- Non-observance du traitement (4).
- Traitement interrompu (2).
- Mésusage intentionnel du produit (1).
- Sous-dosage (1).

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

Effets indésirables et situations particulières d'intérêt spécifique

Affections cardiaques : 1 cas non grave rapportant 1 EI cardiaque non-grave inattendu (7,1 % des tous les EI) associé à des douleurs abdominales et 2 situations particulières (« Fréquence d'administration non conforme au document de référence » et « Prescription inappropriée » du fait de 3 prises par jour au lieu de 2). Les palpitations se sont résolues. La causalité du MARINOL vis-à-vis des palpitations est possible (méthode WHO-UMC) mais une autre étiologie ne peut être exclue.

Tentatives de suicide /idées suicidaires : aucun cas rapporté.

Syndromes de sevrage : aucun cas rapporté.

Troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements)

- Cas de nausée : 1 cas non grave (7,1 % de tous les EI). La nausée était associée à des vertiges et une réponse thérapeutique diminuée. L'évolution de la nausée était inconnue. La causalité du MARINOL vis-à-vis de la nausée est possible (méthode WHO-UMC) mais une autre étiologie ne peut être exclue.
- Aucun cas de vomissement ni d'hyperémèse cannabinoïde.

Abus et intoxication médicamenteuse volontaire : aucun cas rapporté.

Mésusage : 1 cas pour lequel le patient a décidé de lui-même de changer la posologie.

Usage détourné : aucun cas rapporté.

Durant la période concernée, aucun nouveau signal de sécurité concernant le MARINOL n'a été identifié à travers la revue des données de sécurité recueillies.

Depuis le début de l'AC (04 mars 2022 au 03 mars 2024)

- 579 cas de pharmacovigilance :
 - 84 cas avec au moins un EI = 142 EI (59 attendus (53 non graves et 6 graves) / 83 inattendus (73 non graves et 10 graves)).
 - SOC les plus représentés :
 - "Affections du système nerveux" : 48 EI (33,8 % de tous les EI).
 - "Affections gastro-intestinales" : 25 EI (17,6 % de tous les EI).
 - "Affections psychiatriques" : 17 EI (12,0 % de tous les EI).
 - "Troubles généraux et anomalies au site d'administration" : 17 EI (12,0 % de tous les EI).
 - Seulement 2 cas avec une causalité probable (EI : nausée, vomissement, somnolence et rash).
 - 495 cas avec uniquement une situation particulière.
- 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 : 38 cas
 - Augmentation de dose : 1 cas
 - Diminution de dose : 8 cas
 - Arrêt de traitement : 29 cas
- Situations particulières : 495 cas dont 56 avec au moins 1 EI – 1088 situations particulières
 - 384 problèmes de prescriptions, 44 prescriptions d'un sous-dosage (<5 mg par jour) et 26 prescriptions d'un surdosage (> 20 mg par jour).
 - Utilisation non conforme au document de référence concernant la fréquence d'administration (387), la dose administrée (20), la fréquence et la dose administrée (1).
 - Diminution / perte de la réponse thérapeutique, manque d'efficacité ou efficacité incomplète (135)
 - Schéma d'administration du produit inapproprié (37)
 - Traitement interrompu (16)
 - Erreur de stockage de produit (15)
 - Sous-dosage intentionnel (3) / Sous-dosage accidentel (1) / Sous-dosage (1)

- Non-observance du traitement (4)
- Mésusage intentionnel du produit (3)
- Exposition pendant la grossesse (3)
- 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 jour et a arrêté le traitement après 30 jours (1)
- Problème de distribution du produit (1)

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

Tableau 9 : Détails des EI rapportés depuis le début de l'AC*

SOC	PT	Nombre d'EI non-graves		Nombre d'EI graves		Total d'EI	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Affections cardiaques		3	1		2	3	3
	Angine de poitrine				1		1
	Palpitation		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	9			1	9
	Vertige	1	9			1	9
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		31	12	1	4	32	16
	Accident ischémique cérébral				1		1
	Amnésie	1		1		2	
	Atteinte de la mémoire	1				1	
	Céphalée	1	2			1	2
	Névralgie		1				1
	Perturbation de l'attention	4	1		1	4	2
	Sédation		3				3

SOC	PT	Nombre d'EI non-graves		Nombre d'EI graves		Total d'EI	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
	Sensation vertigineuse	1	2			1	2
	Somnolence	22				22	
	Trouble de l'équilibre		1		1		2
	Trouble cognitif	1	1			1	1
	Troubles psychomoteurs				1		1
	Vertige d'origine centrale		1				1
Affections gastro-intestinales		11	10	4		15	10
	Diarrhée		5				5
	Distension abdominale		1				1
	Douleur abdominale	2				2	
	Douleur abdominale haute			1		1	
	Nausée	8		1		9	
	Reflux gastro-oesophagien		1				1
	Trouble gastro-intestinal		3				3
	Vomissement	1		2		3	
Affections hépatobiliaires			1				1
	Hépatalgie		1				1
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		1			1	
	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	

SOC	PT	Nombre d'EI non-graves		Nombre d'EI graves		Total d'EI	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
	Trouble psychotique			1		1	
Affections vasculaires			2				2
	Bouffée de chaleur		2				2
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			2				2
	Désir immodéré de nourriture		2				2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			17				17
	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
	Oedèmes périphériques		1				1
	Sensation d'ébriété		1				1
	Tolérance au médicament		1				1
Total		53	73	6	10	59	83

* 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 particulières d'intérêt spécifique

Affections cardiaques

- 6 cas dont 4 non graves et 2 graves.
- Cas avec posologie non conforme au document de référence : 2 cas avec 2 situations particulières (Fréquence d'administration non conforme au document de référence et Prescription inappropriée) du fait de 3 prises par jour au lieu de 2.
- 6 EI soit 4,2 % de l'ensemble des EI rapportés.
 - Gravité :
 - 4 non graves dont 3 attendus (Tachysystolie auriculaire (1) et Tachycardie (2)) et 1 inattendu (Palpitations).
 - 2 graves inattendus : Angine de poitrine (1) et Tachycardie supraventriculaire (1).
 - Evolution :
 - Els résolus (4) : Angine de poitrine, Palpitations, 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) : 0,7 % 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)

- 10 cas dont 3 graves et 7 non graves :
 - 1 cas grave de vomissements sans nausée.
 - 7 cas de nausées sans vomissement (1 grave et 6 non graves).
 - 2 cas de nausées avec vomissements (1 grave et 1 non-grave).
 - Aucun cas d'hyperémèse cannabinoïde n'a été rapporté.

- 12 EI soit 8,5 % de l'ensemble des EI rapportés.
 - Nausées : 8 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 : 5
 - Vomissements : tous résolus (3)

- Conclusion : Selon la méthode française d'imputabilité, la causalité du dronabinol a été considérée comme douteuse pour 10 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 10 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

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

Mésusage (3 cas)

- 1 patient prend 5 mg de Marinol le soir avant de se coucher.
- 1 patient prend de façon irrégulière le traitement (uniquement lorsque les crises de douleur neuropathique sont très présentes).
- 1 patient a décidé de lui-même de changer la posologie.

Usage détourné : aucun cas rapporté.

Depuis le début de l'AC, aucun nouveau signal de sécurité concernant le MARINOL n'a été identifié à travers la revue des données de sécurité recueillies.

3- Conclusion

Durant la 2e période, du 04 mars 2023 au 03 mars 2024, 352 patients ont été inclus et 61 ont été considérés exposés au MARINOL.

Depuis le début de l'AC, du 04 mars 2022 au 03 mars 2024, 1690 patients ont été inclus et 607 ont été considérés exposés au MARINOL.

Aucun changement notable concernant les caractéristiques générales des patients, les caractéristiques de la maladie et les conditions d'utilisation du médicament n'a été observé entre la période 1 (04/03/2022-03/03/2023) et la période 2 (04/03/2023-03/03/2024).

Concernant les conditions d'utilisation du médicament au cours de la période 2, la posologie initiale envisagée était non conforme à la posologie recommandée (2,5 mg deux fois par jour) pour 39,6 % des patients dont la dose était rapportée. Pour la majorité des patients concernés par une adaptation de posologie au cours du traitement (8,2 % des patients), l'adaptation en fonction de l'efficacité thérapeutique était la principale raison. Pour la majorité des patients concernés par une interruption de traitement au cours du traitement (6,6 % des patients), la volonté du patient était la principale raison.

Concernant les conditions d'utilisation du médicament depuis le début de l'AC, la posologie initiale envisagée était non conforme à la posologie recommandée (2,5 mg deux fois par jour) pour 43,2 % des patients dont la dose était rapportée. Pour la majorité des patients concernés par une adaptation de posologie au cours du traitement (13,7 % des patients), l'adaptation en fonction de l'efficacité thérapeutique était la principale raison. Pour la majorité des patients concernés par une interruption de traitement au cours du traitement (6,6 % des patients), la volonté du patient 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-SP 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 579 cas de pharmacovigilance depuis le début de l'AC (142 EI et 1088 situations particulières) n'a pas mis en évidence de signal de sécurité.

Les SOC les plus représentés sont :

- "Affections du système nerveux" : 48 EI (33,8 % de tous les EI).
- "Affections gastro-intestinales" : 25 EI (17,6 % de tous les EI).
- "Affections psychiatriques" : 17 EI (12,0 % de tous les EI).
- "Troubles généraux et anomalies au site d'administration" : 17 EI (12,0 % de tous les EI).

Concernant les effets indésirables et situations particulières 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** : 3 cas
- **Usage détourné** : aucun cas rapporté

Ces effets indésirables et situations particulières 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.