
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel

[MARINOL – dronabinol]

Rapport n° 3 - Période du 05 mars 2024 au 04 mars 2025

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 troisième rapport de l'AAC avec PUT-SP et couvre la période du 05 mars 2024 au 04 mars 2025 ainsi que les données cumulées depuis le 04 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)

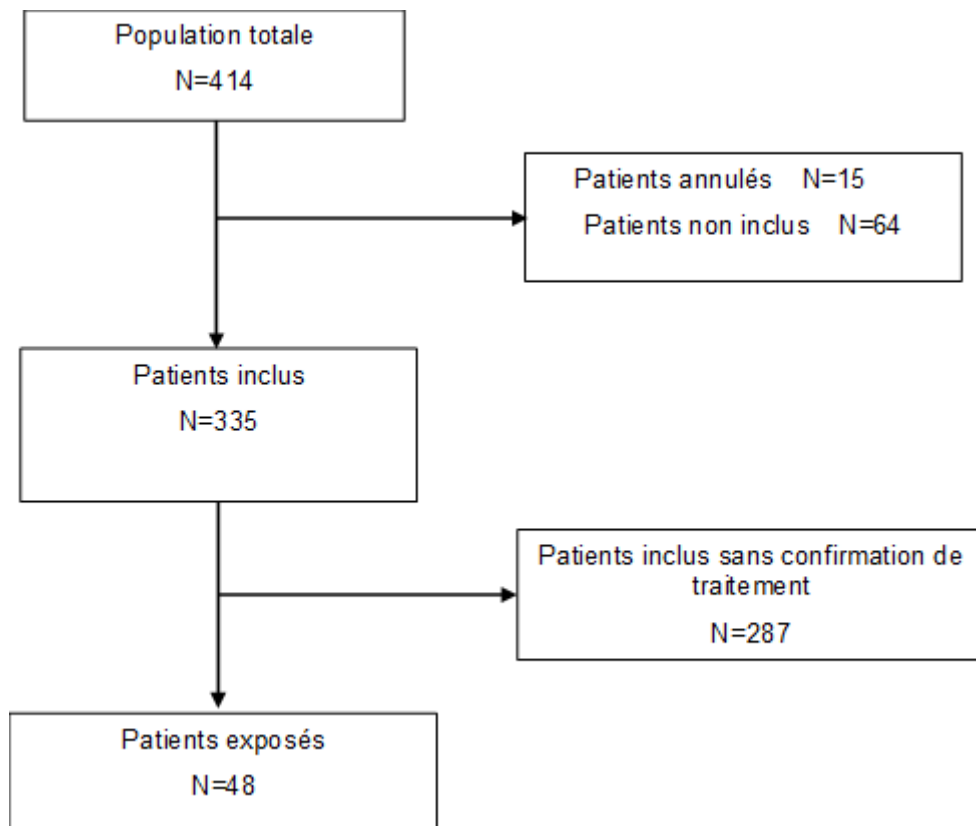
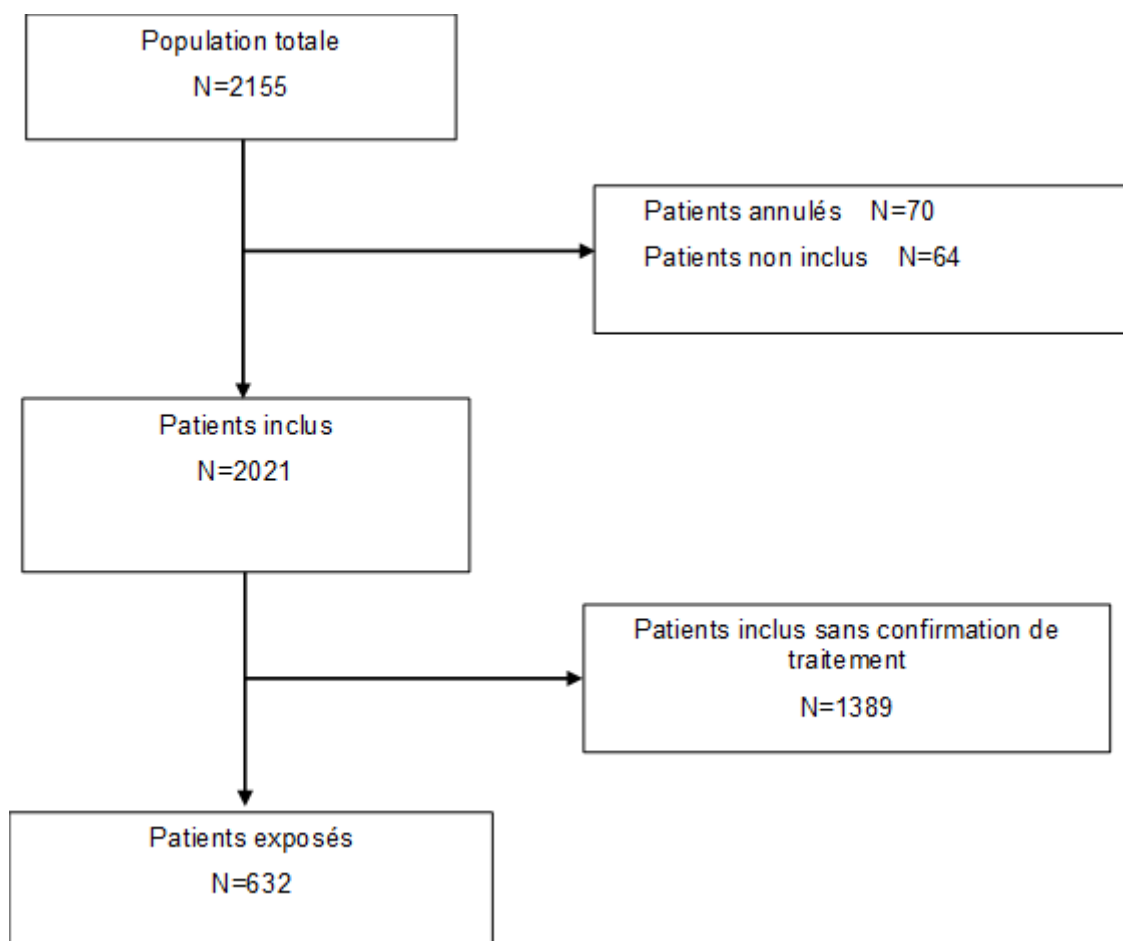


Figure 2 : Flow-chart des populations (Cumul)



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 692 patients exposés : 17,0 mois (0-35,5, 40 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 a posteriori.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période* N=335	Cumul N=2021
Age (années)	Moyenne $\pm$ ET	56.9 $\pm$ 15.0	56.5 $\pm$ 13.6
	Médiane	56.0	56.0
	Min. ; Max.	24 ; 110	17 ; 110
	Manquant	194 (57.9%)	935 (46.3%)
Sexe	Femme	74 (22.1%)	599 (29.6%)
	Homme	68 (20.3%)	495 (24.5%)
	Manquant	193 (57.6%)	927 (45.9%)
Femme en âge de procréer	Oui	22 (29.7%)	195 (32.6%)
	Non	52 (70.3%)	404 (67.4%)

* Période du 05 mars 2024 au 04 mars 2025

Au cours de la période 3, un peu plus de femmes que d'hommes ont été incluses (22,1 % de femmes versus 20,3 % d'hommes, 57,6 % de données manquantes). La majorité des femmes n'était pas en âge de procréer (70,3 %). Tous les patients dont l'âge était précisé (n=141), étaient majeurs (57,9 % de données manquantes). Ils avaient entre 24 et 110 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 (29,6 % de femmes versus 24,5 % d'hommes, 45,9 % de données manquantes). La majorité des femmes n'était pas en âge de procréer (67,4 %). La majorité des patients dont l'âge était précisé (n=1086) étaient majeurs (46,3 % de données manquantes). Ils avaient entre 17 et 110 ans avec une âge médian de 56 ans.

Caractéristiques de la maladie

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Variables		Période* N=335	Cumul N=2021
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques			
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques, après échec des traitements de 1er ou 2e ligne	Oui	136 (40.6%)	866 (42.9%)
	Manquant	199 (59.4%)	1155 (57.1%)
Ancienneté du diagnostic (année)	Moyenne ± ET	9.0 ± 8.9	8.6 ± 8.5
	Médiane	6.6	5.8
	Min. ; Max.	0.0 ; 52.3	0.0 ; 58.7
	Manquant	212 (63.3%)	1268 (62.7%)
Etiologies	Chirurgie	22 (6.6%)	216 (10.7%)
	Sclérose en plaque	13 (3.9%)	120 (5.9%)
	Accident	11 (3.3%)	89 (4.4%)
	Cancer	12 (3.6%)	67 (3.3%)
	Manquant	201 (60.0%)	1145 (56.7%)
Traitement antérieur des douleurs neuropathiques			
Au moins un traitement antérieur	Oui	125 (37.3%)	802 (39.7%)
	Non	12 (3.6%)	86 (4.3%)
	Manquant	198 (59.1%)	1133 (56.1%)
Antécédant médicaux (données recueillies depuis la version 2 du PUT-SP de décembre 2022)			
Sans antécédents médicaux	Oui	30 (9.0%)	74 (3.7%)
	Manquant	305 (91.0%)	1947 (96.3%)
Pathologies cardiovasculaires	Oui	29 (8.7%)	47 (2.3%)
	Non	30 (9.0%)	74 (3.7%)
	Manquant	276 (82.4%)	1900 (94.0%)
Pathologies psychiatriques	Oui	18 (5.4%)	26 (1.3%)
	Non	30 (9.0%)	74 (3.7%)
	Manquant	287 (85.7%)	1921 (95.1%)
Addiction ou dépendance	Oui	7 (2.1%) - Alcool (4) - Opiacés (1) - Cannabis (2)	11 (0.5%) - Tabac (2) - Oxycodone (1) - Alcool (5) - Opiacés (1) - Cannabis (2)
	Non	30 (9.0%)	74 (3.7%)
	Manquant	298 (89.0%)	1936 (95.8%)

Variables		Période* N=335	Cumul N=2021
Autres antécédant médicaux	Oui	43 (12.8%)	70 (3.5%)
	Non	30 (9.0%)	74 (3.7%)
	Manquant	262 (78.2%)	1877 (92.9%)

* Période du 05 mars 2024 au 04 mars 2025

Au cours de la période 3 :

- 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 3,6 % des patients sans traitement antérieur pour la neuropathie (59,4 % de données manquantes pour la complétion du respect de l'indication et 59,1% pour la complétion des traitements antérieures).

- Le traitement par MARINOL a été mis en place en moyenne 9.0 ± 8.9 ans après le diagnostic des douleurs neuropathiques (médiane de 6,6 ans, 63,3 % de données manquantes). Le délai maximal entre le diagnostic et la mise en place du traitement était de 52,3 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 56,1% pour la complétion des traitements antérieures).

- L'étiologie principale était la chirurgie (10,7 % des patients inclus) et la sclérose en plaque (5,9 % des patients). Plus nombreux sont les cas avec des données manquantes (56,7 %).

- Le traitement par MARINOL a été mis en place en moyenne 8.6 ± 8.5 ans après le diagnostic des douleurs neuropathiques (médiane de 5,8 ans, 62,7 % 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, 127 médecins répartis dans 84 centres ont inclus au moins 2 patients et depuis le début de l'AC, 259 médecins répartis dans 138 centres ont inclus au moins 3 patients.

Tableau 3 : Répartition géographique des médecins et des patients inclus

Région	Période*		Cumul	
	Patients inclus (N=335)	Médecins (N=127)	Patients inclus (N=2021)	Médecins (N=259)
Auvergne-Rhône-Alpes	58 (17.3 %)	26 (20.5%)	303 (15.0%)	48 (18.4%)
Bourgogne-Franche-Comté	36 (10.7 %)	8 (6.3%)	277 (13.7%)	17 (6.5%)
Bretagne	25 (7.5 %)	9 (7.1%)	158 (7.8%)	14 (5.4%)
Centre-Val de Loire	8 (2.4 %)	5 (5.5%)	37 (1.8%)	8 (3.1%)
Corse	0	0	3 (0.1%)	1 (0.4%)
Grand-Est	39 (11.6 %)	14 (11.0%)	323 (16.0%)	29 (11.1%)
Guadeloupe	0	0	1 (0.0%)	1 (0.4%)
Hauts-de-France	14 (4.2 %)	7 (5.5%)	52 (2.6%)	8 (3.1%)
Île-de-France	20 (6.0 %)	8 (6.3%)	130 (6.4%)	30 (11.5%)
Normandie	20 (6.0 %)	8 (6.3%)	74 (3.7%)	10 (3.8%)
Nouvelle-Aquitaine	12 (3.6 %)	7 (5.5%)	55 (2.7%)	14 (5.4%)
Occitanie	26 (7.8 %)	15 (11.8%)	230 (11.4%)	37 (14.2%)
Pays de la Loire	31 (9.3 %)	7 (5.5%)	147 (7.3%)	20 (7.7%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	46 (13.7 %)	13 (10.2%)	231 (11.4%)	24 (9.2%)

* Période du 05 mars 2024 au 04 mars 2025

Au cours de la période 3 :

- Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient l'Auvergne-Rhône-Alpes (20,5 % des médecins) et l'Occitanie (11,8 % des médecins).
- Les régions les plus représentées en termes de patients inclus étaient l'Auvergne-Rhône-Alpes (17,3 % des patients) et la Provence-Alpes-Côte d'Azur (13,7 % des patients).

Depuis le début de l'AC :

- Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient l'Auvergne-Rhône-Alpes (18,4 % des médecins) et l'Occitanie (14,2 % des médecins).
- Les régions les plus représentées en termes de patients inclus étaient le Grand -Est (16,0 % des patients), l'Auvergne-Rhône-Alpes (15,0 % des patients) et la Bourgogne-Franche-Comté (13,7 % des patients).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 4 : Traitements concomitants des patients inclus

Variables		Période* N=335	Cumul N=2021
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques			
Au moins un traitement concomitant	Oui	97 (29.0%)	688 (34.0%)
	Non	40 (11.9%)	200 (9.9%)
	Manquant	198 (59.1%)	1133 (56.1%)

* Période du 05 mars 2024 au 04 mars 2025

Au cours de la période 3, un traitement concomitant a été rapporté pour 29,0% des patients inclus (59,1 % de données manquantes).

Depuis le début de l'AC, un traitement concomitant a été rapporté pour environ un tiers des patients inclus (56,1 % 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=335	N=2021
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	87 (26.0%)	503 (24.9%)
	Autre	48 (14.3%) <i>soit 35,6% des patients avec posologie renseignée (exclusion des données manquantes)</i>	369 (18.3%) <i>soit 42,3% des patients avec posologie renseignée (exclusion des données manquantes)</i>
	Manquant	200 (59.7%)	1149 (56.9%)
Dose journalière envisagée la plus fréquente sur le cumul (mg/j)	5	93 (27.8%)	526 (26.0%)
	10	6 (1.8%)	123 (6.1%)
	7.5	22 (6.6%)	120 (5.9%)
	Manquant	202 (60.3%)	1161 (57.4%)
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 = 36	N = 606
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	14 (38.9%)	148 (24.4%)
	Autre	22 (61.1%)	441 (72.8%)
	Manquant	0 (0.0%)	17 (2.8%)
Dose journalière envisagée la plus fréquente sur le cumul (mg/j)	5	15 (41.7%)	154 (25.4%)
	10	10 (27.8%)	143 (23.6%)
	7.5	5 (13.9%)	121 (20.0%)
	Manquant	0 (0.0%)	20 (3.3%)
Changement de posologie	Oui	13 (36.1%)	80 (13.2%)
	Non	22 (61.1%)	504 (83.2%)
	Manquant	1 (2.8%)	22 (3.6%)
Interruption	Oui	2 (5.6%)	25 (4.1%)
	Non	33 (91.7%)	540 (89.1%)
	Manquant	1 (2.8%)	41 (6.8%)

Variables		Période*	Cumul
Raison de l'interruption	Volonté du patient	2 (100.0%)	12 (48.0%)
	Manque d'efficacité	0 (0.0%)	2 (8.0%)
	Effet indésirable + Manque d'efficacité	0 (0.0%)	1 (4.0%)
	Effet indésirable	0 (0.0%)	1 (4.0%)
	Volonté du patient + Manque d'efficacité	0 (0.0%)	1 (4.0%)
	Volonté du prescripteur	0 (0.0%)	1 (4.0%)
	Manquant	0 (0.0%)	7 (28.0%)
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 = 13	N = 310
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	1 (7.7%)	55 (17.7%)
	Autre	12 (92.3%)	251 (81.0%)
	Manquant	0 (0.0%)	4 (1.3%)
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	10	9 (69.2%)	86 (27.7%)
	5	1 (7.7%)	62 (20.0%)
	7.5	0 (0.0%)	61 (19.7%)
	Manquant	1 (7.7%)	8 (2.6%)
Changement de posologie	Oui	3 (23.1%)	24 (7.7%)
	Non	10 (76.9%)	278 (89.7%)
	Manquant	0 (0.0%)	8 (2.6%)
Interruption	Oui	1 (7.7%)	16 (5.2%)
	Non	12 (92.3%)	274 (88.4%)
	Manquant	0 (0.0%)	20 (6.5%)
Raison de l'interruption	Volonté du patient	0 (0.0%)	8 (50.0%)
	Volonté du prescripteur	1 (100.0%)	4 (25.0%)

Variables		Période*	Cumul
	Effet indésirable	0 (0.0%)	2 (12.5%)
	Manquant	0 (0.0%)	2 (12.5%)
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 = 6	N = 182
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	0 (0.0%)	26 (14.3%)
	Autre	6 (100.0%)	156 (85.7%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	10	4 (66.7%)	46 (25.3%)
	7.5	0 (0.0%)	37 (20.3%)
	5	0 (0.0%)	30 (16.5%)
	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Changement de posologie	Oui	1 (16.7%)	18 (9.9%)
	Non	5 (83.3%)	157 (86.3%)
	Manquant	0 (0.0%)	7 (3.8%)
Interruption	Oui	1 (16.7%)	12 (6.6%)
	Non	5 (83.3%)	154 (84.6%)
	Manquant	0 (0.0%)	16 (8.8%)
Raison de l'interruption	Volonté du prescripteur	1 (100.0%)	3 (25.0%)
	Volonté du patient	0 (0.0%)	1 (8.3%)
	Manquant	0 (0.0%)	8 (66.7%)
Follow-up n°4 (information in exposed patients with follow-up form n°4)			
Number of follow-up forms n°4		N = 3	N = 129
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	0 (0.0%)	20 (15.5%)
	Autre	3 (100.0%)	109 (84.5%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	10	1 (33.3%)	33 (25.6%)

Variables		Période*	Cumul
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	5	0 (0.0%)	23 (17.8%)
	7.5	0 (0.0%)	23 (17.8%)
	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Changement de posologie	Oui	2 (66.7%)	10 (7.8%)
	Non	1 (33.3%)	116 (89.9%)
	Manquant	0 (0.0%)	3 (2.3%)
Interruption	Oui	0 (0.0%)	7 (5.4%)
	Non	3 (100.0%)	115 (89.1%)
	Manquant	0 (0.0%)	7 (5.4%)
Raison de l'interruption	Volonté du patient	Pas d'interruption	4 (57.1%)
	Manquant		4 (57.1%)
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 = 83
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	13 (15.7%)
	Autre		70 (84.3%)
	Manquant		0 (0%)
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	10	Non applicable	20 (24.1%)
	7.5		17 (20.5%)
	5		14 (16.9%)
	Manquant		0 (0%)
Changement de posologie	Oui	Non applicable	4 (4.8%)
	Non		79 (95.2%)
	Manquant		0 (0%)
Interruption	Oui	Non applicable	2 (2.4%)
	Non		79 (95.2%)
	Manquant		2 (2.4%)

Variables		Période*	Cumul
Raison de l'interruption	Volonté du prescripteur	Non applicable	2 (100.0%)
	Manquant		0 (0%)
Suivi n°6 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°6)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°6		N = 0	N = 49
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	14 (28.6%)
	Autre		35 (71.4%)
	Manquant		0 (0%)
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	10	Non applicable	15 (30.6%)
	5		14 (28.6%)
	12.5		6 (12.2%)
	Manquant		0 (0%)
Changement de posologie	Oui	Non applicable	0 (0%)
	Non		47 (95.9%)
	Manquant		2 (4.1%)
Interruption	Oui	Non applicable	1 (2.0%)
	Non		44 (89.8%)
	Manquant		4 (8.2%)
Raison de l'interruption	Volonté du prescripteur	Non applicable	1 (100.0%)
	Manquant		0 (0%)
Suivi n°7 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°7)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°7		N = 0	N = 24
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	7 (29.2%)
	Autre		17 (70.8%)
	Manquant		0 (0%)
	5	Non applicable	8 (33.3%)

Variables		Période*	Cumul
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	10		6 (25.0%)
	2.5		3 (12.5%)
	Manquant		0 (0%)
Changement de posologie	Oui	Non applicable	2 (8.3%)
	Non		21 (87.5%)
	Manquant		1 (4.2%)
Interruption	Oui	Non applicable	0 (0%)
	Non		24 (100.0%)
	Manquant		0 (0%)
Suivi n°8 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°8)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°8		N = 0	N = 17
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	4 (23.5%)
	Autre		12 (70.6%)
	Manquant		1 (5.9%)
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	5	Non applicable	5 (29.4%)
	10		5 (29.4%)
	7.5		3 (17.6%)
	Manquant		1 (5.9%)
Changement de posologie	Oui	Non applicable	0 (0%)
	Non		17 (100.0%)
	Manquant		0 (0%)
Interruption	Oui	Not applicable	0 (0%)
	Non		17 (100.0%)
	Manquant		0 (0%)

Variables		Période*	Cumul
Suivi n°9 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°9)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°9		N = 0	N = 11
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	4 (36.4%)
	Autre		7 (63.6%)
	Manquant		0 (0%)
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	10	Non applicable	5 (45.5%)
	5		4 (36.4%)
	7.5		1 (9.1%)
	15		1 (9.1%)
	Manquant		0 (0%)
Changement de posologie	Oui	Non applicable	2 (18.2%)
	Non		9 (81.8%)
	Manquant		0 (0%)
Interruption	Oui	Non applicable	0 (0%)
	Non		11 (100.0%)
	Manquant		0 (0%)
Suivi n°10 (information chez les patients exposés avec au moins une fiche de suivi n°10)			
Nombre de patients avec une fiche de suivi n°10		N = 0	N = 4
Posologie envisagée	2,5 mg, 2 fois par jour	Non applicable	0 (0%)
	Autre		4 (100.0%)
	Manquant		0 (0%)
Doses journalières les plus fréquentes sur le cumul (mg/j)	10	Non applicable	3 (75.0%)
	7.5		1 (25.0%)
	Manquant		0 (0%)
Changement de posologie	Oui	Non applicable	0 (0%)
	Non		4 (100.0%)
	Manquant		0 (0%)

Variables		Période*	Cumul
Interruption	Oui	Non applicable	0 (0%)
	Non		4 (100.0%)
	Manquant		0 (0%)
Changement de posologie / Interruption sur l'ensemble des patients exposés			
Nombre de patients exposés		N= 48	N = 692
Au moins un changement de posologie au cours du suivi	Oui	14 (29.2%)	119 (17.2%)
	Non	21 (43.8%)	474 (68.5%)
	Manquant	13 (27.1%)	99 (14.3%)
Au moins une interruption de traitement au cours du suivi	Oui	4 (8.3%)	55 (7.9%)
	Non	31 (64.6%)	523 (75.6%)
	Manquant	13 (27.1%)	114 (16.5%)

* Période du 05 mars 2024 au 04 mars 2025

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 3, la posologie envisagée à l'initiation est différente de la dose recommandée pour 48 patients (14,3 % des 335 patients inclus et 35,6 % des 135 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 369 patients (18,3 % des 2021 patients inclus et 42,3% des 872 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. Près d'un tiers des patients exposés au cours de la période 3 (29.2%) ont présenté une modification de posologie au moins une fois au cours du suivi. Cette proportion est supérieure à celle des données cumulées pour l'ensemble des patients inclus dans cet accès compassionnel, où le changement de posologie se limite à 17.2% de la cohorte. En revanche, peu de patients exposés (8,3 % au cours de la période 3 et 7,9 % 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=48	Cumul N=692
Arrêt définitif	Oui	12 (25.0%)	158 (22.8%)
	Non	36 (75.0%)	534 (77.2%)
	Manquant	0 (0%)	0 (0%)
Raison d'arrêt définitif	Effet thérapeutique non satisfaisant	7 (58.3%)	66 (41.8%)
	Souhait du patient ou de la famille	2 (16.7%)	15 (9.5%)
	Décès	0 (0.0%)	12 (7.6%)
	Effet indésirable	0 (0.0%)	11 (7.0%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + Autre raison	0 (0.0%)	8 (5.1%) <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).
	Patients perdus de vue	0 (0.0%)	7 (4.4%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + Effet indésirable	1 (8.3%)	6 (3.8%)
	Rémission	0 (0.0%)	4 (2.5%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant + Souhait du patient ou de la famille	0 (0.0%)	2 (1.3%)

Variables		Période* N=48	Cumul N=692
	Grossesse	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	Grossesse + Souhait du patient ou de la famille + Souhait du médecin	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	Effet indésirable + inefficacité	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	Rémission + Souhait du patient ou de la famille + Conduite automobile	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	Souhait du patient ou de la famille + somnolence	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	Autres raisons	2 (16.7%) <u>Détails :</u> - Contrôlé régulièrement par la police (1 patient). - Pas d'efficacité (1 patient).	21 (13.3%) <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) - Intolérance (1 patient). - Perte de poids (1 patient) - Nette amélioration des céphalées (1 patient) - Changement de thérapeutique (1 patient) -Pas d'efficacité (6 patients) - Restrictions concernant les déplacements (1 patient). - Pathologie tumorale orale - prise orale difficile (1 patient). - Perte de mémoire (1 patient). - Implant neurostimulateur (1 patient). - Conduite automobile (1 patient). - Contrôlé régulièrement par la police (1 patient).
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Variables		Période* N=48	Cumul N=692
Durée de traitement (mois)	Moyenne ± ET	2.41 ± 2.28	12.71 ± 17.99
	Médiane	1.84	6.34
	Q1 ; Q3	0.95 ; 2.30	2.07 ; 17.41
	Min. ; Max.	0.56 ; 7.03	0.03 ; 131.98
	Manquant	1 (8.3%)	9 (5.7%)

* Période du 05 mars 2024 au 04 mars 2025

Au cours de la période 3, un arrêt définitif de traitement a été rapporté chez 12 patients (25,0 % des 48 patients exposés). La raison la plus fréquemment rapportée était le manque d'efficacité (9 patients concernés soit 75,0 % des patients ayant arrêté le traitement). La durée médiane de traitement chez les patients ayant arrêté leur traitement était de 1,8 mois avec un maximum de 7,0 mois.

Depuis le début de l'AC, un arrêt définitif de traitement a été rapporté chez 158 patients (22,8 % des 692 patients exposés). La raison la plus fréquemment rapportée était le manque d'efficacité ou l'inefficacité de traitement (89 patients concernés soit 56,3 % des patients ayant arrêté le traitement). La durée médiane de traitement chez les patients ayant arrêté leur traitement était de 6,3 mois avec un maximum de 132 mois.

c. Données d'efficacité

Tableau 7 : Données d'efficacité

Variables		Période* N=48	Cumul N=692
Au moins une amélioration de la douleur rapportée au cours du traitement	Oui	32 (66.7%)	573 (82.8%)
	Non	4 (8.3%)	23 (3.3%)
	Manquant	12 (25.0%)	96 (13.9%)

* Période du 05 mars 2024 au 04 mars 2025

Au cours de la période 3, la majorité des 48 patients exposés (66,7 %) ont rapporté au moins une fois une amélioration de la douleur au cours du traitement.

Depuis le début de l'AC, la majorité des 692 patients exposés (82,8 %) 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	H	Suite de la pathologie	Décès non relié au dronabinol ^c	Entre 55,4 et 56,4 mois (chronologie exacte non connue car le médecin n'a rapporté que le mois et l'année de traitement)	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

Age ^a (années)	Sexe ^b	Cause du décès	Causalité vis-à-vis du dronabinol ^c	Chronologie avec le traitement ^d	Période d'inclusion ^e
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
57	H	Complications de brûlures occasionnées par un accident domestique.	Décès non relié au dronabinol ^c	52.1 mois	P2
58	F	<i>Non rapporté</i>	Décès non relié au dronabinol ^c	Environ 1 mois (chronologie <i>exacte non connue car le médecin n'a rapporté que le mois et l'année de l'arrêt du traitement</i>)	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

Deux cas de décès ont été rapportés sur les fiches du PUT-SP (fiche d'arrêt) au cours de la période 3. Aucun de ces décès n'a été considéré relié au MARINOL par le médecin. Les décès sont survenus entre 1 mois et 4.3 ans après l'initiation du traitement.

Douze 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 (05 mars 2024 au 04 mars 2025)

Cette section correspond au cas de pharmacovigilance rapportés du 05/03/2024 au 04/03/2025 quelle que soit la période d'inclusion du patient.

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

- 103 cas initiaux :
 - 16 cas avec au moins un EI relatif au dronabinol pour 16 patients :
 - 25 EI, comprenant 3 EI graves et 22 EI non graves
 - EI non graves :
 - 13 attendus : Somnolence (4), Nausée (2), Défauts visuels (1), État confusionnel (1), Perturbation de l'attention (1), Sensation vertigineuse (1), Céphalée (1), Atteinte de la mémoire (1), Hypertension systolique (1).
 - 9 inattendus : Fatigue (2), Douleur (2), Sédation (1), Asthénie (1), Intolérance médicamenteuse (1), Chute (1), Désir immodéré de nourriture (1).
 - SOC le plus représenté : "Affections du système nerveux" : 10 EI (40,0 % de tous les EI).
 - EI graves :
 - 3 inattendus : Asthénie (2), Sensation d'ébriété (1).
 - Le SOC rapporté pour ces 3 EIG est " Troubles généraux et anomalies au site d'administration " : 3 EI (12,0 % de tous les EI).
 - Aucun cas avec une causalité probable (une autre étiologie ne peut être exclue pour les 25 EI).
 - 86 cas initiaux avec uniquement des situations particulières sans EI.
- 12 suivis de cas avec au moins 1 EI lié au dronabinol.

Concernant les cas initiaux :

- 2 cas graves dont aucun cas fatal ou avec mise en jeu du pronostic vital :
 - 1 cas rapportant les PT « Asthénie », « Sensation d'ébriété », « Utilisation non conforme au document de référence » et « Problème de prescription de produit » chez un patient de 65 ans.
 - 1 cas rapportant un PT « Asthénie » chez une patiente de 70 ans.

- Cas avec EI ayant conduit à une modification de traitement : 13 cas
 - Diminution de dose : 4 cas
 - Augmentation de la dose : 5 cas
 - Arrêt de traitement : 4 cas
- Situations particulières : 95 cas (dont 9 avec au moins 1 EI) – 171 situations particulières

NB : dose recommandée = 2,5 mg 2 fois par jour à l'initiation pouvant être augmentée par paliers de 2,5 mg à 5 mg sans dépasser 30 mg par jour 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.

Lors de 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.

Depuis le 12/08/2024, la notion de dose maximale a été réintroduite avec la création de cas PV pour toute dose supérieure à 30mg par jour.

- 53 problèmes de prescriptions et 18 prescriptions d'un sous-dosage (<5 mg par jour).
- Utilisation non conforme au document de référence concernant la fréquence d'administration (64), la dose administrée (1), la dose et la fréquence (1).
- Diminution de la réponse thérapeutique ou manque d'efficacité (22).
- Erreur de stockage de produit (6).
- Non-observance du traitement (1).
- Traitement interrompu (1).
- Schéma d'administration du produit inapproprié (1).
- Problème d'utilisation du produit (1).
- Sous-dosage (1).
- Problème de dispensation de produit (1).

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

Effets indésirables et situations particulières d'intérêt spécifique

Affections cardiaques : aucun cas rapporté.

Tentatives de suicide /idées suicidaires : aucun cas rapporté.

Syndromes de sevrage : aucun cas rapporté.

Troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements)

- Cas de nausée : 2 cas non graves (8,0 % de tous les EI). Dans un 1^{er} cas, les nausées étaient associées aux PT « Fatigue » et « Inefficacité médicamenteuse ». Dans le 2^{ème} cas, les nausées étaient associées aux PT « Atteinte de la mémoire » et « Perturbation de l'attention ». Dans les 2 cas, les épisodes de nausées se sont résolus malgré la poursuite du traitement (dans un cas, la dose a même été augmentée). Dans les deux cas, le rôle de MARINOL vis-à-vis des nausées était suspecté mais d'autres étiologies ne peuvent être exclues.
- Aucun cas de vomissement ni de syndrome d'hyperémèse au cannabis.

Abus et intoxication médicamenteuse volontaire : aucun cas rapporté.

Mésusage : aucun cas rapporté.

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 04 mars 2025)

- 677 cas de pharmacovigilance :
 - 100 cas avec au moins un EI = 169 EI (82 attendus (78 non graves et 4 graves) / 87 inattendus (75 non graves et 12 graves)).
 - SOC les plus représentés :
 - "Affections du système nerveux" : 60 EI (35,5 % de tous les EI).
 - "Troubles généraux et anomalies au site d'administration" : 27 EI (16,0 % de tous les EI).
 - "Affections gastro-intestinales" : 26 EI (15,4 % de tous les EI).
 - "Affections psychiatriques" : 17 EI (10,1 % de tous les EI).
 - Seulement 2 cas avec une causalité probable (EI : nausée, vomissement, somnolence et rash).
 - 576 cas de situations particulières sans EI.
- 10 cas graves (tous avec au moins un EI).
- Aucun cas fatal ou avec mise en jeu du pronostic vital. Un cas autorité (donc non inclus dans les données cumulatives) de mise en jeu du pronostic vital a été rapporté et décrivait une intoxication volontaire dans un contexte de tentative de suicide associées à des vomissements et des troubles psychomoteurs (décrit dans les précédents rapports périodiques).
- Cas avec EI ayant conduit à une modification de traitement : 47 cas
 - Augmentation de dose : 6 cas
 - Diminution de dose : 12 cas
 - Arrêt de traitement : 29 cas
- Situations particulières : 641 cas dont 65 avec au moins 1 EI – 1281 situations particulières
 - 436 problèmes de prescriptions, 62 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 (450), la dose administrée (21), la fréquence et la dose administrée (2).
 - Diminution / perte de la réponse thérapeutique, manque d'efficacité ou efficacité incomplète (169)
 - Schéma d'administration du produit inapproprié (38)
 - Traitement interrompu (26)

- Erreur de stockage de produit (15)
- Sous-dosage intentionnel (3) / Sous-dosage accidentel (1) / Sous-dosage (1)
- Non-observance du traitement (5)
- Problème d'approvisionnement en produit (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) et surconsommation de 4 à 6 gélules par jour
- Intoxication médicamenteuse volontaire (1) (cas autorisé donc non inclus dans les données cumulatives ; décrit dans les précédents rapports périodiques)
- Administration d'une dose incorrecte (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 par jour au lieu de 2 fois par jour et a arrêté le traitement après 30 jours (1)
- Problème de distribution du produit (1)
- Problème de dispensation de produit (1)
- Problème de disponibilité 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	Attendus	Inattendus	Attendus
Affections cardiaques		3	1		2	3	3
	Angine de poitrine				1		1
	Tachysystolie auriculaire	1				1	
	Palpitations		1				1
	Tachycardie supraventriculaire				1		1
	Tachycardie	2				2	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		9	1			9	1
	Vertige	9	1			9	1
Affections oculaires		2	3			2	3
	Blépharospasme		1				1
	Défauts visuels	2	2			2	2
Affections gastro-intestinales		13	10	3		16	10
	Distension abdominale		1				1
	Douleur abdominale	2				2	
	Douleur abdominale haute			1		1	
	Diarrhée		5				5
	Trouble gastro-intestinal		3				3
	Reflux gastro-oesophagien		1				1
	Nausée	10		1		11	
	Vomissement	1		1		2	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			24		3		27
	Évènement indésirable		1				1
	Asthénie		5		2		7
	Affection aggravée		1				1
	Appétit diminué		1				1
	Intolérance médicamenteuse		4				4

		Nombre d'EI non-graves		Nombre d'EI graves		Total d'EI	
SOC	PT	Attendus	Inattendus	Attendus	Attendus	Inattendus	Attendus
	Tolérance au médicament		1				1
	Fatigue		5				5
	Sensation d'ébriété		1		1		2
	Oedèmes périphériques		1				1
	Douleur		4				4
Affections hépatobiliaires			1				1
	Hépatalgie		1				1
Lésions, intoxications et complications d'interventions			2		1		3
	Chute		2		1		3
Investigations			4				4
	Poids augmenté		4				4
Troubles du métabolisme et de la nutrition			3				3
	Désir immodéré de nourriture		3				3
Affections du système nerveux		42	14		4	42	18
	Amnésie		1		1		2
	Trouble de l'équilibre		1		1		2
	Trouble cognitif	1	1			1	1
	État confusionnel	3				3	
	Perturbation de l'attention	5	1		1	5	2
	Sensation vertigineuse	2	2			2	2
	Céphalée	2	2			2	2
	Accident ischémique cérébral				1		1
	Atteinte de la mémoire	2				2	
	Névralgie		1				1
	Sédation		4				4
	Somnolence	27				27	
	Vertige d'origine centrale		1				1

		Nombre d'EI non-graves		Nombre d'EI graves		Total d'EI	
SOC	PT	Attendus	Inattendus	Attendus	Attendus	Inattendus	Attendus
Affections psychiatriques		8	7	1	1	9	8
	État confusionnel	3				3	
	Désorientation		1				1
	Hallucination visuelle		2		1		3
	Insomnie		2				2
	Troubles mentaux	1				1	
	Cauchemar		2				2
	Trouble psychotique	1		1		2	
	Trouble du sommeil	2				2	
	Somnolence	1				1	
Affections du rein et des voies urinaires			1				1
	Incontinence		1				1
Affections des organes de reproduction et du sein					1		1
	Dysérection				1		1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			2				2
	Hyperhidrose		1				1
	Rash		1				1
Affections vasculaires		1	2			1	2
	Bouffée de chaleur		2				2
	Hypertension systolique	1				1	
Total		78	75	4	12	82	87

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

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 de MARINOL au lieu de 2.
- 6 EI soit 3,6 % de l'ensemble des EI rapportés.
 - Gravité :
 - 4 EI non-graves dont 3 attendus (Tachysystolie auriculaire (1) et Tachycardie (2)) et 1 inattendu (Palpitations).
 - 2 EI 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 et les palpitations non-graves) ou possible (angine de poitrine grave et les palpitations non-graves).

Tentatives de suicide /idées suicidaires

- Aucun cas dans les données cumulatives de PV.
- Un cas autorisé de tentative de suicide (donc non inclus dans les données cumulatives) mais initialement rapporté au laboratoire par un pharmacien : EI grave et inattendu avec mise en jeu du pronostic vital et hospitalisation (décrit dans les précédents rapports périodiques).
 - 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)

- 11 cas dont 2 graves et 9 non graves :
 - 9 cas de nausées sans vomissement (1 grave et 8 non-graves).
 - 2 cas de nausées avec vomissements (1 grave et 1 non-grave).
 - Aucun cas de syndrome d'hyperémèse au cannabis n'a été rapporté.
- 13 EI soit 7,7 % de l'ensemble des EI rapportés.
 - Nausées : 10 non graves attendus, 1 grave attendu.
Evolution : Els résolus (5), Els non résolus (1) et EI d'évolution non connue (5)
 - Vomissements : 1 non grave attendu, 1 graves attendus.
Evolution : Els résolus (2)
- 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.
 - 1 cas était associé à un « Mésusage intentionnel concernant la fréquence d'administration » (PT « Mésusage intentionnel du produit »)
- Conclusion : Selon la méthode WHO-UMC, la causalité du dronabinol a été considérée comme :
 - possible pour 11 Els : une autre étiologie n'est pas à exclure.
 - probable pour 2 Els (nausée et vomissement dans un même cas PV pour lequel 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 du fait d'informations manquantes pour plusieurs cas, ces données sont compatibles avec les données de sécurité connues. Le dronabinol peut induire des nausées et/ou des vomissements mais le nombre de cas de vomissements et/ou nausées rapportés sur la période reste faible.

Abus et intoxication médicamenteuse volontaire

- Aucun cas d'abus.
- 1 cas d'intoxication médicamenteuse volontaire (cas autorisé donc non inclus dans les données cumulatives ; décrit dans les précédents rapports périodiques) : cas grave avec 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.

Late breaking information

Un cas marquant a été reçu après la date de fin de période. Il s'agit d'un cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) issu des autorités. Il s'agit d'un événement indésirable inattendu. Ce cas concerne un homme de 54 ans chez lequel un AVC ischémique est survenue environ 4 ans après un traitement par MARINOL à la dose de 10 mg par jour (4 capsules par jour) pour une indication hors AAC (céphalée invalidante). En plus d'être atteint de céphalée, le patient présentait une maladie de Buerger traité par Aspirine protect 100 (acide acétylsalicylique), une artériopathie oblitérante des membres inférieures (AOMI). Il était par ailleurs traité par ezetimibe (fabriquant non connu), and Tahor 80 (atorvastatine). L'AVC ischémique a conduit à l'hospitalisation du patient 5 jours après le début de symptômes (délai dû à la phobie médicale du patient). L'examen clinique a retrouvé une paralysie faciale gauche d'apparence centrale et d'une hémiparésie gauche. Le scanner cérébral a mis en évidence un AVC ischémique semi-récemment dans l'artère choroïdienne antérieure droite. L'AVC s'est résolu après administration d'un traitement correcteur. Le laboratoire a estimé que l'événement était possiblement relié au MARINOL du fait d'un délai de survenu compatible. Par ailleurs, les cannabinoïdes de synthèse incluant le dronabinol interagissent avec le système endocannabinoïdes qui joue un rôle dans la régulation neurovasculaire, l'inflammation et le débit sanguin cérébral. De plus, des études observationnelles ont suggéré une association possible avec la survenue d'AVC et l'usage récréatif du cannabis (sans mention du dronabinol en particulier). Toutefois, ces études font mention de facteurs confondants comme le tabagisme, l'hypertension et l'usage d'autres médicaments. Dans ce cas de pharmacovigilance, le patient présentait des facteurs confondants comme son AOMI et une manifestation systémique d'athérosclérose qui affecte également les artères carotides et la circulation cérébrale. Les patients souffrant d'AOMI ont souvent une maladie des artères carotides co-existante qui peut directement engendrer des AVC emboliques. Ainsi, d'autres étiologies que le MARINOL ne peuvent totalement être exclues. Suite à ce cas marquant, l'ANSM a mis à jour le PUT-SP et la fiche référentielle en février 2025 en introduisant des mises en garde spéciales en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral d'accident ischémique transitoire, d'hypercholestérolémie, de diabète ou de tabagisme.

3- Conclusion

Durant la 3^e période, du 05 mars 2024 au 04 mars 2025, 335 patients ont été inclus et 48 ont été considérés exposés au MARINOL.

Depuis le début de l'AC, du 04 mars 2022 au 04 mars 2025, 2021 patients ont été inclus et 692 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&2 (04/03/2022-04/03/2024) et la période 3 (05/03/2024-04/03/2025).

Concernant les conditions d'utilisation du médicament au cours de la période 3, la posologie initiale envisagée était non conforme à la posologie recommandée (2,5 mg deux fois par jour) pour 35,6 % des patients dont la dose était rapportée. Pour la majorité des patients concernés par une adaptation de posologie au cours du traitement (29,2 % 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 (8,3 % 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 42,3% des patients dont la dose était rapportée. Pour la majorité des patients concernés par une adaptation de posologie au cours du traitement (17,2 % 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 (7,9 % 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.

Concernant les données de safety, au cours de la 3^{ème} période, 102 cas initiaux de pharmacovigilance ont été rapportés avec 16 cas contenant au moins un effet indésirable (EI). Deux cas graves ont été rapportés dont un cas rapportant les PT « Asthénie », « Sensation d'ébriété », « Utilisation non conforme au document de référence » et « Problème de prescription de produit » chez un sujet de 65 ans.

Depuis le début de l'AC, l'analyse des 677 cas de pharmacovigilance (169 EI et 1281 situations particulières) n'a pas mis en évidence de signal de sécurité.

Les SOC les plus représentés sont :

- Affections du système nerveux" : 60 EI (35,5 % de tous les EI).
- "Troubles généraux et anomalies au site d'administration" : 27 EI (16,0 % de tous les EI).
- "Affections gastro-intestinales" : 26 EI (15,4 % de tous les EI).

- “Affections psychiatriques” : 17 EI (10,1 % 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. Ce cas était un cas autorité (donc non inclus dans les données de PV cumulatives et décrit dans les précédents rapports périodiques).
- **Syndromes de sevrage** : aucun cas rapporté.
- **Syndrome d'hyperémèse au cannabis/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 autorité de tentative de suicide donc non inclus dans les données de PV cumulatives et décrit dans les précédents rapports périodiques).
- **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.

Un cas grave d'AVC ischémique aigu a été reçu après la fin de la période (late breaking information). Cet événement s'est résolu après administration d'un traitement correcteur. Le laboratoire considère l'évènement possiblement lié au MARINOL même si d'autres étiologies ne peuvent totalement être exclues (AOMI et une manifestation systémique d'athérosclérose qui affecte également les artères carotides et la circulation cérébrale).

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