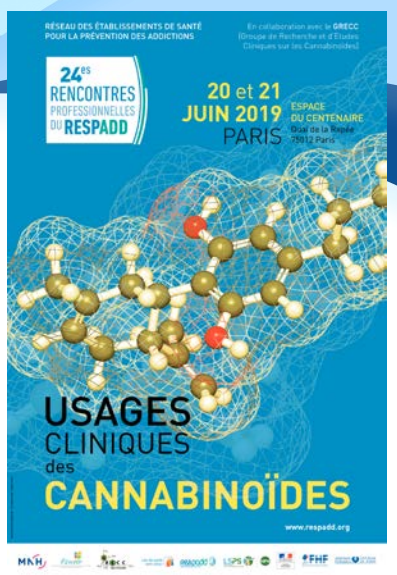
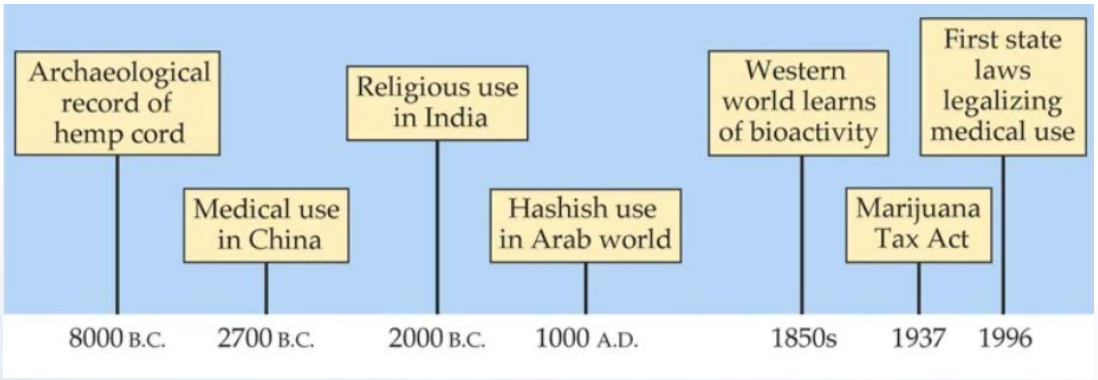
UTILISATION DU DRONABINOL (MARINOL ®) EN FRANCE

Dr Sarah Lejczak AH,
CETD, CHU Nantes
sarah.lejczak@chu-nantes.fr
20.06.2019



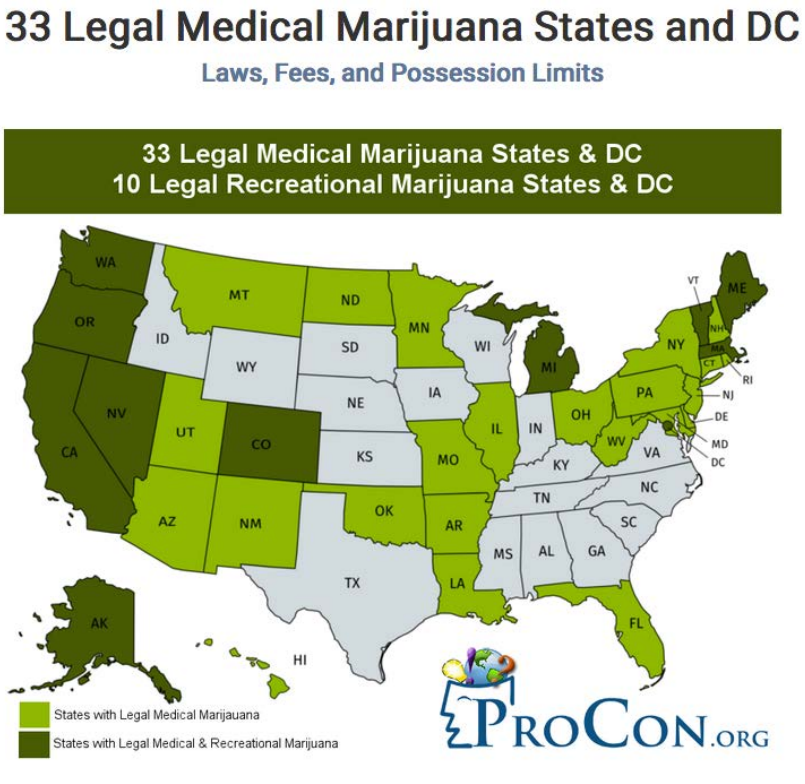
UN PEU D'HISTOIRE SUR LE CANNABIS MÉDICAL



- Introduit dans la pharmacopée aux USA en 1839 et 1866 en France (Sir William Brooke O'Shaughnessy)
- Interdit d'usage en France depuis 1953
- Considéré comme drogue depuis 1961 (convention unique des stupéfiants)
- Apparition cannabis médical en 1996 aux USA (Californie/Arizona) et en 2000 au Canada/Pays-Bas *via* les « centres de compassion »
- 5/06/2013 décret au Journal Officiel Français permettant: ***"la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés"***

AMBIVALENCE POLITIQUE GLOBALE

- Convention de l'ONU signée par 185 pays s'engageant à lutter contre les stupéfiants les rendant illégaux
- Uruguay premier pays 12/2013 à légaliser la production, distribution et consommation de cannabis
- Canada le 17/10/18 fut le 2ème (4 plants par habitants = loi fédérale)
- 33 états sur les 51 Etats-Unis autorisent le cannabis médical alors que la loi fédérale l'interdit en 2018
- 2014: Colorado premier état à légaliser pour le récréatif: chiffre mensuel de recette 100,6 millions $ (59,2 pour le récréatif + 41,4 pour le médical), 9 autres états l'ont autorisé entre 2014 et 2018
- ouverture de musée : 1985 à Amsterdam & 12/2016 à Montevideo



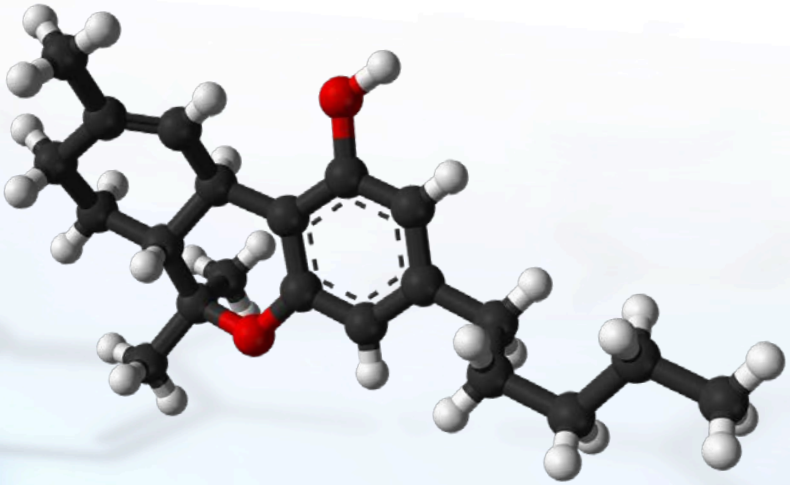
http://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx

QUE CONTIENT LE CANNABIS ?

Cannabinoïdes (alcaloïdes: dérivés phyto-cannabinoïdes) dont:

- **Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ-9-THC)**
- **Cannabidiol (CBD)**
- **Cannabinol (CBN)**
- **Delta-9-tétrahydrocannabivarine (THCV)**

Et + de 400 autres composés …



Br J Pharmacology 2006;147:S163-171

FORMES GALÉNIQUES DES CANNABINOIDES

Valeant Pharmaceuticals international 1982

Unimed pharmaceuticals 1985
Racheté par Abbvie INC

GW Pharmaceuticals & Bayer 2010

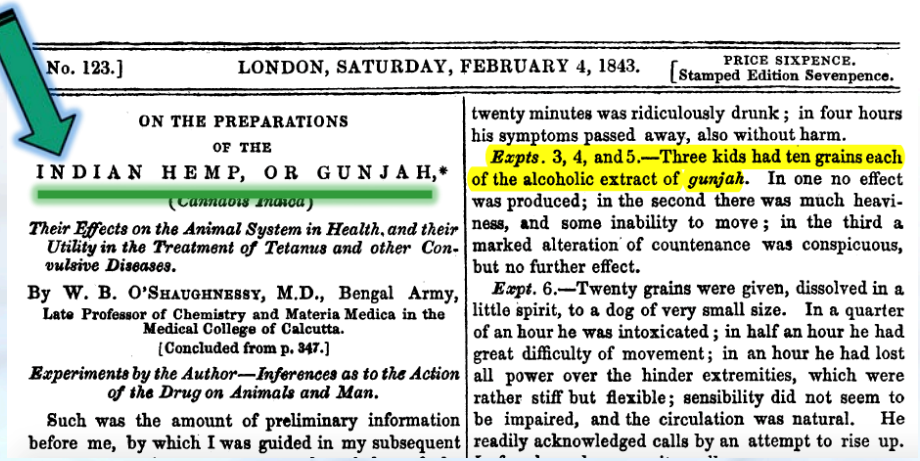
Greenwich Biosciences 2018

Brand name	Description	Indications	Form
Sativex (Nabiximols)	Extract of cannabis (oil): THC and CBD	Multiple sclerosis	Sublingual spray
Marinol (Dronabinol)	Synthetic delta-9-THC	Cancer treatment, AIDS, multiple sclerosis	Gelatin capsule
Cesamet (Nabilone)	Synthetic cannabinoid similar to THC	Cancer treatment	Capsule
Bedrocan	Dried flower tips (sometimes powdered); five different strains available	Various	Plant material

Namisol® (nouvelle galénique de THC per os) et Arvisol® (CBD) produit par Echo Pharmaceuticals en cours d'essai

https://www.greenwichbiosciences.com/products-and-pipelines/epidiolex
https://www.accessdata.fda.gov
Klumpers LE, Beumer TL, van Hasselt JG, et al. Novel Delta(9) -tetrahydrocannabinol formulation Namisol(R) has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *British journal of clinical pharmacology*. 2012; 74: 42-53.

CANNABIS /CANNABINOÏDES EN RECHERCHE CHEZ L'HOMME



PROVINCIAL MEDICAL JOURNAL

And Retrospect of the Medical Sciences.

No. 123.] LONDON, SATURDAY, FEBRUARY 4, 1843. [PRICE SIXPENCE. Stamped Edition Sevenpence.

ON THE PREPARATIONS OF THE

INDIAN HEMP, OR GUNJAH,*

(Cannabis Indica)

Their Effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases.

By W. B. O'Shaughnessy, M.D., Bengal Army, Late Professor of Chemistry and Materia Medica in the Medical College of Calcutta.

[Concluded from p. 347.]

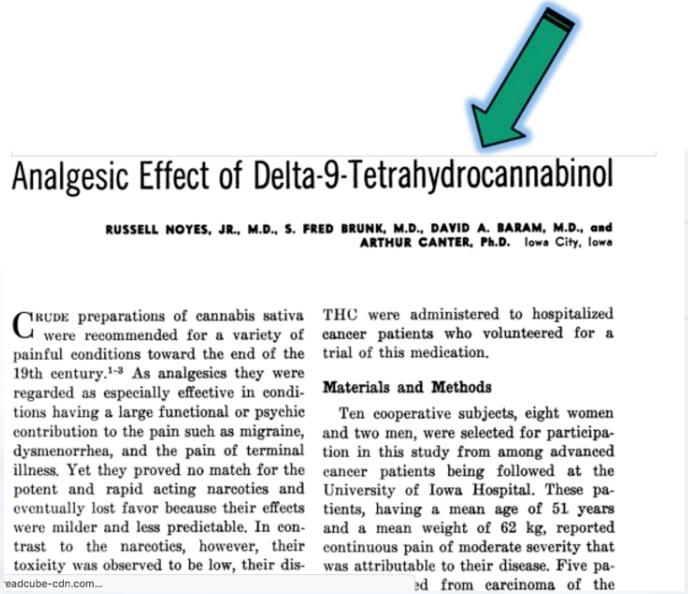
Experiments by the Author—Inferences as to the Action of the Drug on Animals and Man.

Such was the amount of preliminary information before me, by which I was guided in my subsequent

twenty minutes was ridiculously drunk; in four hours his symptoms passed away, also without harm.

Expts. 3, 4, and 5.—Three kids had ten grains each of the alcoholic extract of *gunjah*. In one no effect was produced; in the second there was much heaviness, and some inability to move; in the third a marked alteration of countenance was conspicuous, but no further effect.

Expt. 6.—Twenty grains were given, dissolved in a little spirit, to a dog of very small size. In a quarter of an hour he was intoxicated; in half an hour he had great difficulty of movement; in an hour he had lost all power over the hinder extremities, which were rather stiff but flexible; sensibility did not seem to be impaired, and the circulation was natural. He readily acknowledged calls by an attempt to rise up.



Analgesic Effect of Delta-9-Tetrahydrocannabinol

RUSSELL NOYES, JR., M.D., S. FRED BRUNK, M.D., DAVID A. BARAM, M.D., and ARTHUR CANTER, Ph.D. Iowa City, Iowa

CRUDE preparations of cannabis sativa were recommended for a variety of painful conditions toward the end of the 19th century.[1-3] As analgesics they were regarded as especially effective in conditions having a large functional or psychic contribution to the pain such as migraine, dysmenorrhea, and the pain of terminal illness. Yet they proved no match for the potent and rapid acting narcotics and eventually lost favor because their effects were milder and less predictable. In contrast to the narcotics, however, their toxicity was observed to be low, their dis-

THC were administered to hospitalized cancer patients who volunteered for a trial of this medication.

Materials and Methods

Ten cooperative subjects, eight women and two men, were selected for participation in this study from among advanced cancer patients being followed at the University of Iowa Hospital. These patients, having a mean age of 51 years and a mean weight of 62 kg, reported continuous pain of moderate severity that was attributable to their disease. Five pa-

ed from carcinoma of the

readcube-cdn.com...

Metrics

Citations: 162

Details

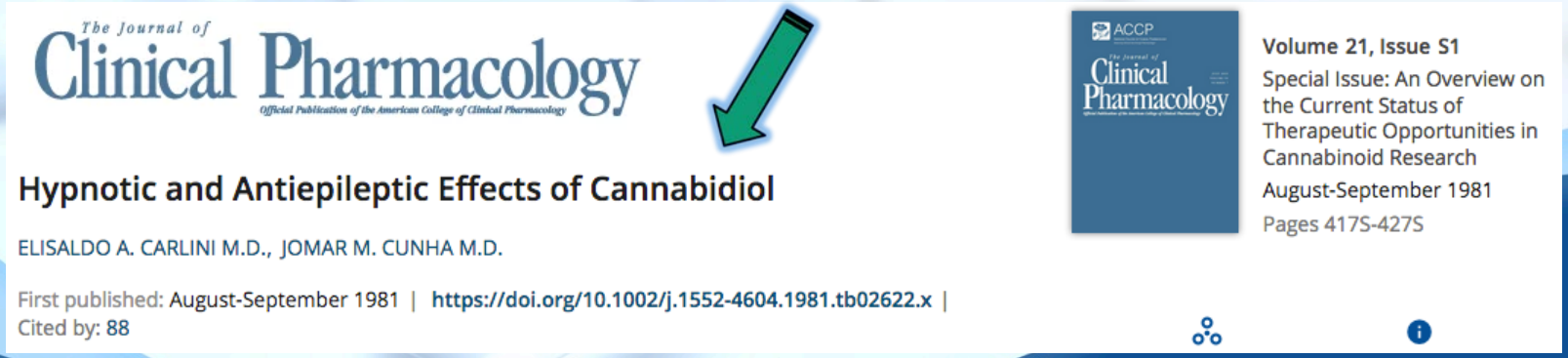
1975 American College of Clinical Pharmacology

Publication History

Issue Online: 08 March 2013

Version of Record online: 08 March 2013

Issue publication: 03 February 1975



The Journal of Clinical Pharmacology

Official Publication of the American College of Clinical Pharmacology

Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol

ELISALDO A. CARLINI M.D., JOMAR M. CUNHA M.D.

First published: August-September 1981 | https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02622.x | Cited by: 88

ACCP The Journal of Clinical Pharmacology

Volume 21, Issue S1

Special Issue: An Overview on the Current Status of Therapeutic Opportunities in Cannabinoid Research

August-September 1981

Pages 417S-427S

CANNABIS /CANNABINOÏDES EN RECHERCHE CHEZ L'HOMME EN JUIN 2019

THC

pubmed
9979 articles

dont 733 essais cliniques

383 en cours (clinicaltrials.gov)

Premier article sur l'effet analgésique du THC en 1975

En 2019 : THC testé pour les douleurs, étude de la pharmacocinétique entre les genre, âges extrêmes, pour le sommeil, dans les MICI, agitation (démence/Alzeihmer), nausées/vomissements, VIH, SLA, anxiété, cachexie

CBD

pubmed
2445 articles

dont 137 essais cliniques

191 en cours (clinicaltrials.gov)

CBD pour épilepsie: 3 études cliniques en 1974, 1980 et 1981 puis abandonné pour des raisons politiques

En 2014 : efficacité avec une cohorte d'enfants à l'épilepsie réfractaire → une nouvelle AMM en 2018 (Epidiolex ®)

En 2019 : CBD testé pour les mouvements anormaux dans la maladie de parkinson, son impact dans l'anxiété et pour le traitement de l'addiction aux opioïdes

Lee JLC, Bertoglio LJ, Guimaraes FS and Stevenson CW. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *British journal of pharmacology*. 2017; 174: 3242-56.

Wilson M, Gogulski HY, Cuttler C, et al. Cannabis use moderates the relationship between pain and negative affect in adults with opioid use disorder. *Addictive behaviors*. 2018; 77: 225-31.

Perez-Reyes M and Wingfield M. Letter: Cannabidiol and electroencephalographic epileptic activity. *Jama*. 1974; 230: 1635.

Cilio MR, Thiele EA and Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55: 787-90.

Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014; 55: 791-802.

UTILISATIONS DU CANNABIS CHEZ L'HOMME

Stimulation appétit :
•10 études SIDA avec VIH +/-
•973 patients

Douleurs chroniques :
•28 études dont 14 sur SEP
•- 30 % douleurs
•2454 patients

Troubles psychiatriques :
-Dépression
-Anxiété
-Troubles du sommeil
-Psychose

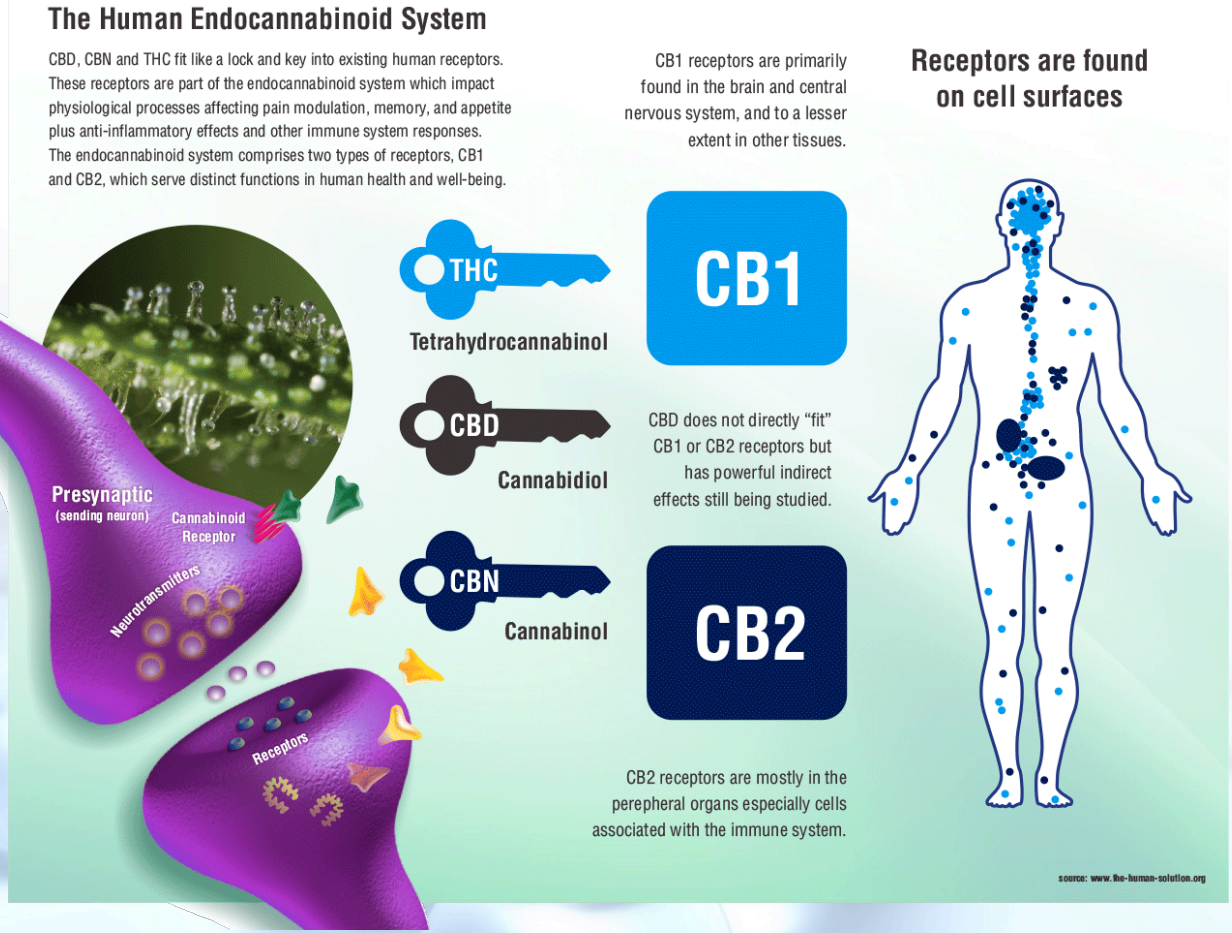
Nausées/vomissements :
•33 études (sous chimio)
•1525 patients

Autres :
- Glaucome
- Arthrose

Epilepsie : (41 en cours)
•7 études (CBD)
•839 patients

Penny F. Whiting et al. *Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis* JAMA. April 12, 2016
Pubmed: epilepsy AND cannabis (5/5/2019) : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cannabidiol+AND+epilepsy
Clinicaltrials : epilepsy AND cannabis (5/5/2019) : https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Epilepsy&term=cannabidiol&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search

LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE HUMAIN



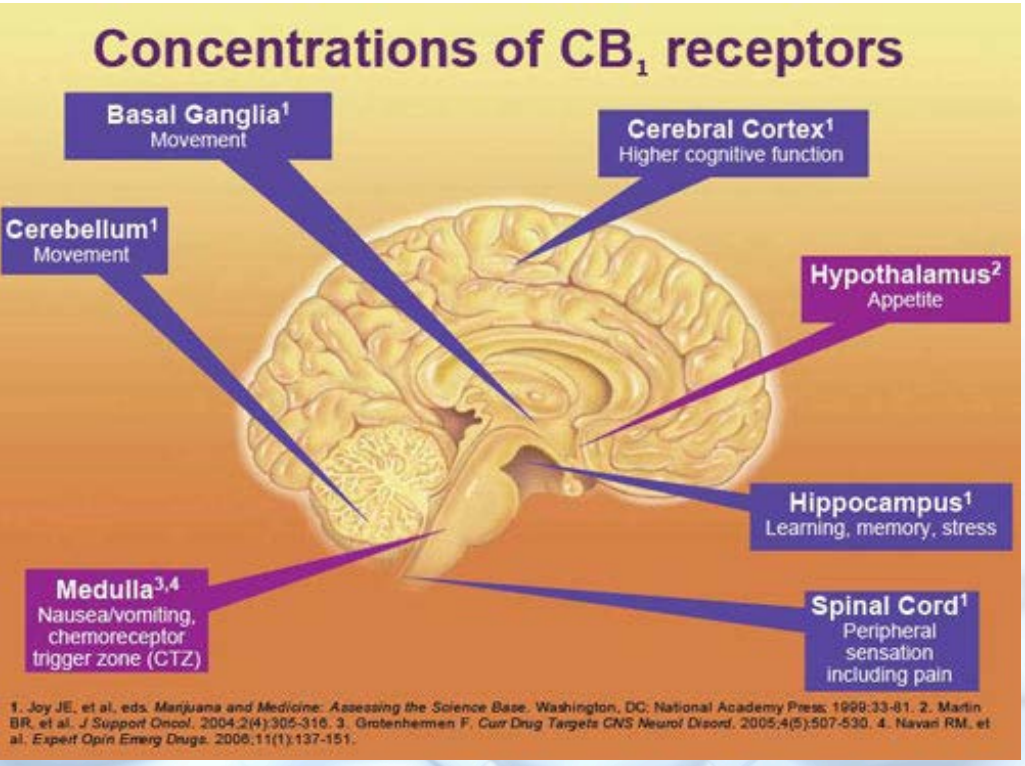
Les récepteurs cannabinoides de type 1 (CB1), découverts en 1988, sont couplés aux protéines G avec 7 domaines transmembranaires interagissant avec des canaux potassiques et calciques impliqués dans la cascades des MAP-kinases ($G_{0/i}$) servant à la différenciation et la survie neuronale. Les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2) sont majoritairement retrouvés dans les cellules et tissus immunitaires, qui activés, peuvent avoir une influence sur l'activité inflammatoire et immunosuppressive.

Plusieurs études tendent à prouver qu'il y un autre type de récepteurs sensibles aux canabinoïdes appelés GPR55.

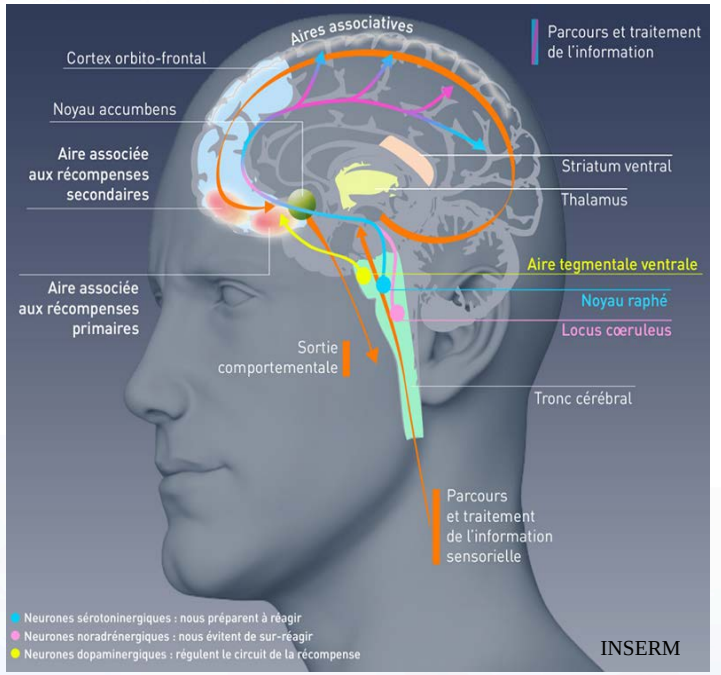
Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been. *Headache*. 2015; 55: 885-916.

Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM and Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013; 33: 195-209.

LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE HUMAIN



✧CB1: en forte concentration dans les neurones terminaux (GABA et glutaminergiques) contribuant à l'homéostasie de corps humain



✧Le THC agirait sur les récepteurs 5HT3 (cible de la sérotonine) comme un antagoniste non compétiteur et l'inhibition de ces récepteurs expliqueraient l'action antalgique et anti-hémétique (étude animale)

Porta_et_al-2014-*European_Journal_of_Neuroscience Involvement of the endocannabinoid system in osteoarthritis pain*

ÉTUDE SUR L'ACTIVATION DES RÉCEPTEURS CB1

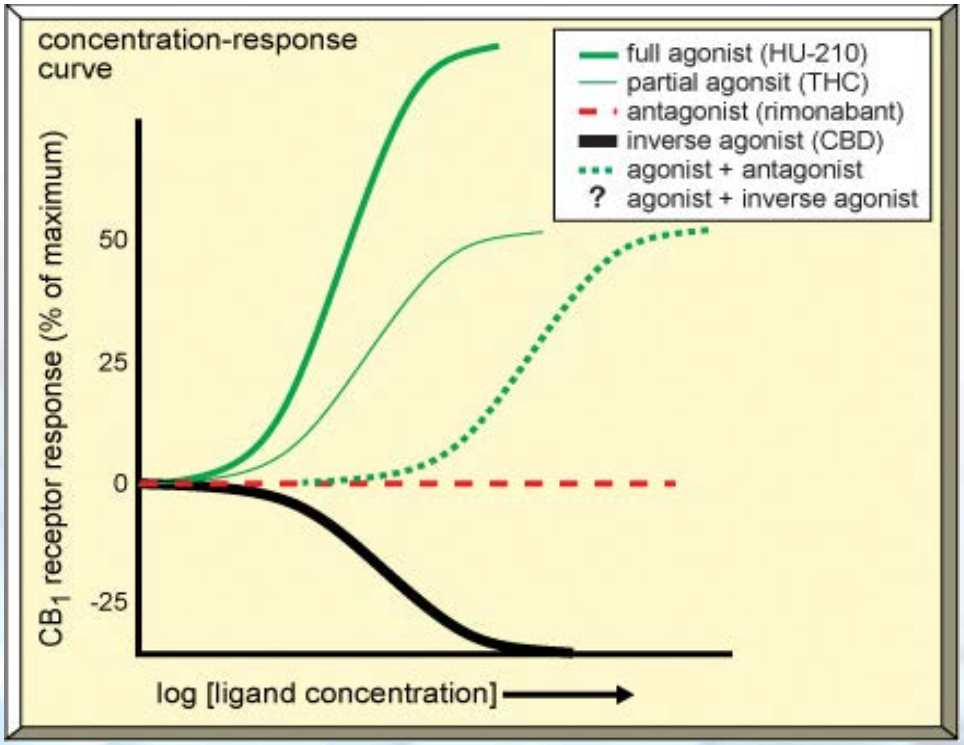


Figure 1. Concentration-response curves of cannabinoid compounds on the CB1 receptor. The full agonist is the compound HU-210, which is a synthetic cannabinoid; the partial agonists are D9-tetrahydrocannabinol (THC), which is a cannabinoid found in cannabis, and anandamide, which is an endocannabinoid found in humans; the antagonist is rimonabant, a synthetic cannabinoid studied for weight control; the inverse agonist is cannabidiol (CBD), which has no direct CB1 activity but is postulated to be an example of an inverse agonist. It is unknown what the exact combination of agonists, antagonists, and inverse agonists are in cannabis and the result of this combination.

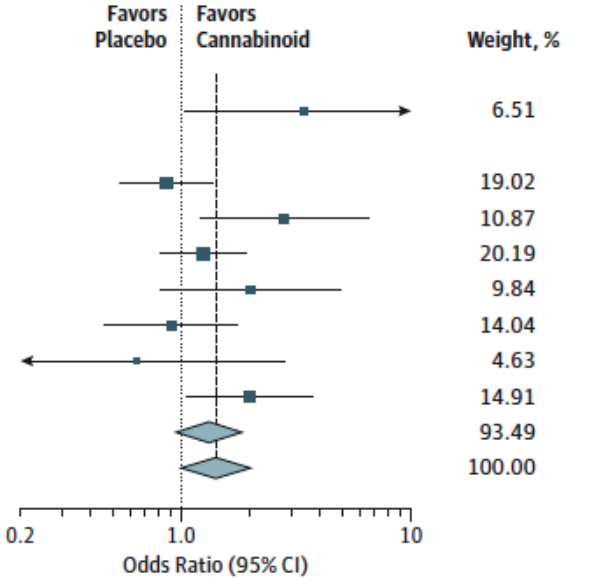
- Courbes concentration-réponse des cannabinoïdes qui se combinent aux récepteurs CB1:
- Un agoniste complet (dérivé synthétique HU-210)
- 2 agonistes partiels (THC et anandamide)
- un antagoniste (rimonabant étudié pour la perte de poids)
- un agoniste inverse CBD (pas d'action direct sur CB1).
- On en sait pas réellement la combinaison de ces cannabinoïdes dans le cannabis et le résultat de celle-ci.

Borgelt_et_al-2013-*Pharmacotherapy-_The_Journal_of_Human_Pharmacology_and_Drug_Therapy*

UTILISATION EN DOULEURS CHRONIQUES

Figure 2. Improvement in Pain

Improvement in Pain With Cannabinoid vs Placebo by Study	Cannabinoid Events No.	Cannabinoid Events Total No.	Placebo Events No.	Placebo Events Total No.	Odds Ratio (95% CI)	Weight, %
Tetrahydrocannabinol (smoked)						
Abrams et al,[77] 2007	13	25	6	25	3.43 (1.03-11.48)	6.51
Nabiximols						
GW Pharmaceuticals,[22] 2005	54	149	59	148	0.86 (0.54-1.37)	19.02
Johnson et al,[69] 2010	23	53	12	56	2.81 (1.22-6.50)	10.87
Langford et al,[65] 2013	84	167	77	172	1.25 (0.81-1.91)	20.19
Nurmikko et al,[76] 2007	16	63	9	62	2.00 (0.81-4.96)	9.84
Portenoy et al,[67] 2012	22	90	24	91	0.90 (0.46-1.76)	14.04
Selvarajah et al,[70] 2010	8	15	9	14	0.63 (0.14-2.82)	4.63
Serpell et al,[88] 2014	34	123	19	117	1.97 (1.05-3.70)	14.91
Subtotal I^2 = 44.5%, (P = .0.94)	241	660	209	660	1.32 (0.94-1.86)	93.49
Overall I^2 = 47.6%, (P = .0.64)	254	685	215	685	1.41 (0.99-2.00)	100.00



Odds indicate 30% or greater improvement in pain with cannabinoid compared with placebo, stratified according to cannabinoid. The square data markers indicate odds ratios (ORs) from primary studies, with sizes reflecting the statistical weight of the study using random-effects meta-analysis. The horizontal lines indicate 95% CIs. The blue diamond data markers represent the subtotal and overall OR and 95% CI. The vertical dashed line shows the summary effect estimate, the dotted shows the line of no effect (OR = 1).

Amélioration de 30% des douleurs sur l'ensemble des études

Penny F. Whiting et al. *Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis* JAMA. April 12, 2016.

UTILISATION EN DOULEURS CHRONIQUES

Characteristic	Abrams 2007	Ellis 2008	Ware 2010	Wilsey 2008	Wilsey 2013
Neuropathy	HIV-DSPN	HIV-DSPN	Posttraumatic	Sensory	Mixed
Participants	50	34	23	38	39
Allocation	<---------- Randomized ---------->				
Intervention	<---------- Inhaled cannabis versus placebo ---------->				
Outcome	VAS	DDS	NRS	VAS	VAS
Follow-up	<---------- 5 days ---------->		2 weeks	<---------- 5–6 h ---------->	
Design	Parallel	<---------- Crossover ---------->			
Statistics	Mann-Whitney	Wilcoxon rank sum	<---------- General and linear mixed models ---------->		

Abbreviations: HIV-DSPN, HIV-related distal sensory polyneuropathy; DDS, Descriptor Differential Scale; NRS, Numerical Rating Scale.
NOTE. The cause of chronic neuropathic pain varied (including traumatic, central, diabetic, and HIV-related). Study authors used several patient-reported pain outcome instruments.

- ✧ 5 études randomisées (175 patients) en double aveugle: cannabis inhalé *VS* placebo dans le cadre de douleurs chroniques d'origine neuropathique (diabète, VIH, traumatique)
- ✧ Amélioration des douleurs sous cannabis de l'ordre de 30 % pour un patient sur 5 traités
- ✧ Les auteurs suggèrent qu'en terme de statistique le cannabis inhalé serait aussi efficace que la gabapentine dans les douleurs neuropathiques induites par le diabète

Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, et al.
Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data.
The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2015; 16: 1221-32.

UTILISATION EN DOULEURS CHRONIQUES NEUROPATHIQUES D'ORIGINE CENTRALE

✧ 2004: 24 patients atteints de SEP traités avec 10 mg de dronabinol *VS* placebo pendant 3 sem

➡ Réduction d'environ 21 % des douleurs sous THC

✧ 2009: 124 patients souffrant de fibromyalgie traités par 7,5 mg de dronabinol durant 7 mois

➡ Aucun résultat significatif n'a été obtenu
25 % des patients présentèrent des effets secondaires

Svendsen KB, Jensen TS and Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Bmj*. 2004; 329: 253.
Weber J, Schley M, Casutt M, et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. *Anesthesiology research and practice*. 2009; 2009.

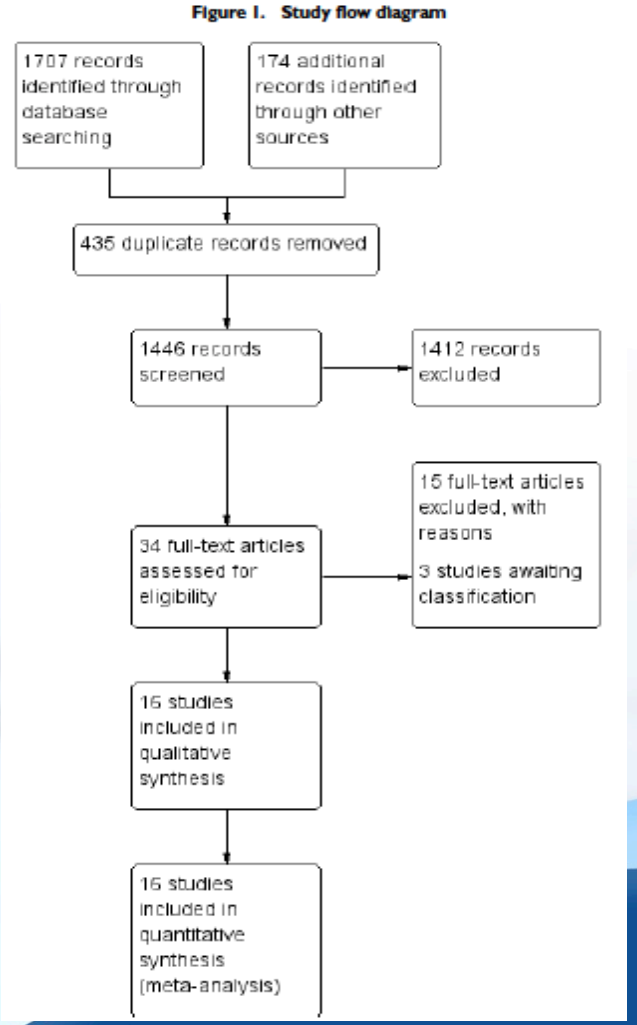
REVUE COCHRANE 2018 SUR LES CANNABINOÏDES POUR LES DOULEURS NEUROPATHIQUES

La plus longue étude sur les cannabinoïdes dans la littérature s'étalait sur 32 semaines, et aucune des études inclues dan la revue cochrane n'avait une qualité suffisante pour prouver une efficacité dans les douleurs chroniques chez l'adulte.

Patients : 1750

Etudes : 16

Temps des études inclus dans l'analyse : entre 2 et 26 semaines



Mucke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F and Hauser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018; 3: CD012182.

RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DE LA PRESCRIPTION DE CANNABINOÏDES

Recommendations for individual drugs or drug classes based on the GRADE classification and for first-, second-, and third-line drugs for neuropathic pain. Drugs pertaining to the same drug class are presented in alphabetical order.

GRADE classification	Drugs	Daily dosages and dose regime	Recommendations
STRONG FOR	Gapabentin Gabapentin ER/enacarbil Pregabalin SNRIs duloxetine/venlafaxine TCAs	1200–3600 mg TID 1200–3600 mg BID 300–600 mg BID 60–120 mg QD (duloxetine);150–225 mg QD (venlafaxine ER) 25–150 mg qd or BID	First-line First-line First-line First-line First-line [1]
WEAK FOR	Capsaicin 8% patches Lidocaine patches Tramadol BTX- A (SC) Strong opioids	1–4 patches to the painful area for 30–60 min every 3 months 1–3 patches to the painful area for up to 12 hours 200–400 mg BID (tramadol ER) or TID 50–200 units to the painful area every 3 months Individual titration	Second-line (PNP) [2] Second-line (PNP) Second-line Third-line ; specialist use (PNP) Third line [3]
INCONCLUSIVE	Combination therapy Capsaicin cream Carbamazepine Clonidine topical Lacosamide Lamotrigine NMDA antagonists Oxcarbazepine SSRI antidepressants Tapentadol Topiramate Zonisamide		
WEAK AGAINST	Cannabinoids Valproate		
STRONG AGAINST	Levetiracetam Mexiletine		

Abbreviations: SNRIs=serotonin noradrenaline reuptake inhibitors. TCAs=tricyclic antidepressants. ER= extended realease; BID : twice daily; QD : once daily. PNP=peripheral neuropathic pain.

N B Finnerup *et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations*. Lancet Neurol.2015 February

DÉRIVÉS PHYTO-CANNABINOÏDES

CANNABINOÏDES SYNTHÉTIQUES

CANNABIS MÉDICAL ET MORTALITÉ PAR OVERDOSE D'OPIOÏDES

- - 24,8 % de décès par overdoses d'opioïdes (USA 1999-2010)
- Dès la première année de légalisation
- + 150 millions $ d'économie par an pour la sécurité sociale

Summary Timeline: "At a Glance…"

1995. OxyContin (oxycodone controlled-release) approved; first formulation of oxycodone that allowed dosing every 12 hours instead of every 4 to 6 hours.

1998. Actiq (fentanyl) approved; first pain medicine approved to treat cancer breakthrough pain, but with additional safety measures.

2001. OxyContin label was changed to add and strengthen warnings about the drug's potential for misuse and abuse.

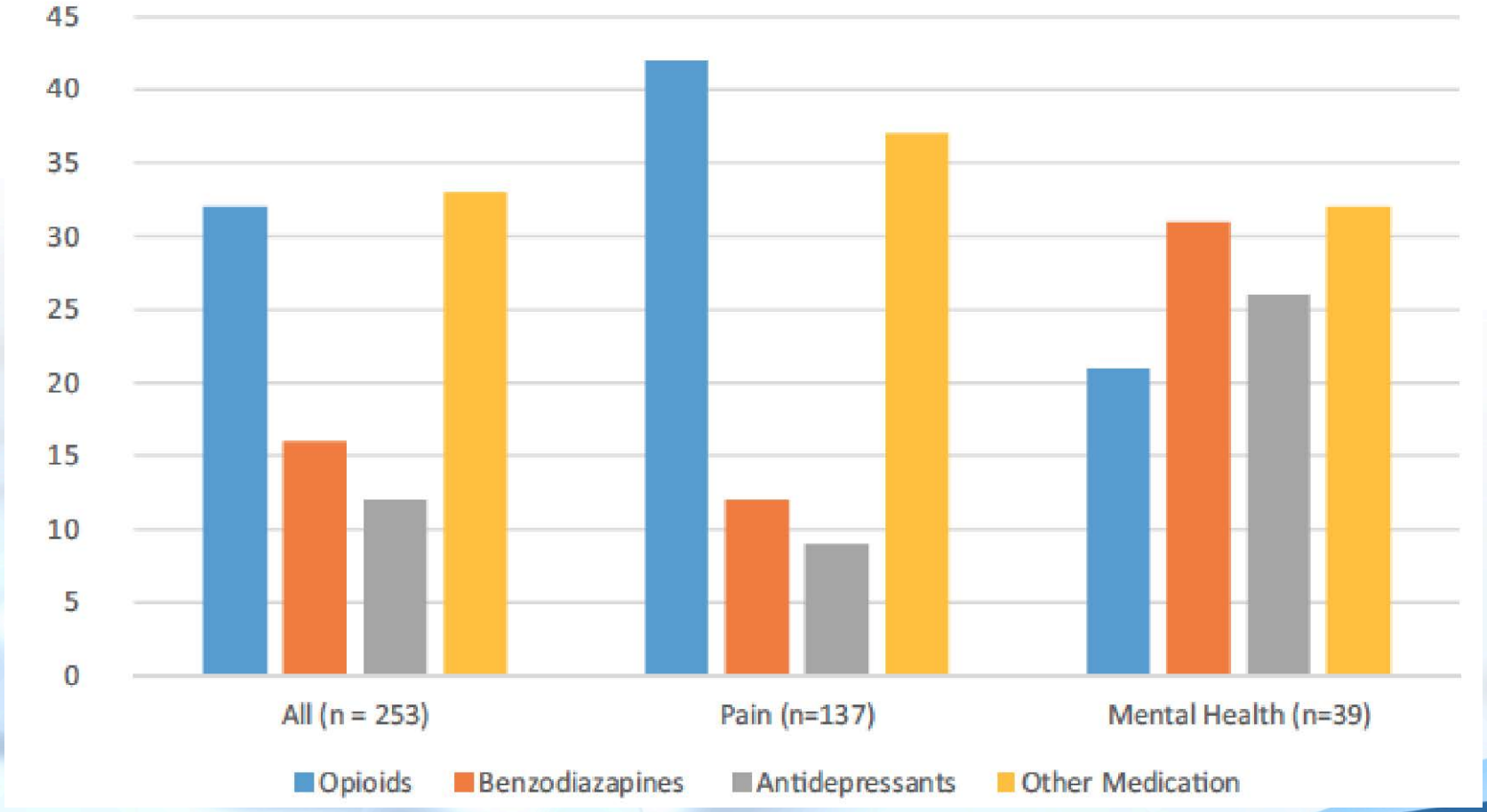
2003. FDA issued a Warning Letter to OxyContin's manufacturer for misleading advertisements.

2007. FDA Amendments Act granted FDA authority to require for certain drugs specified safety measures known as Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS).

2009. FDA held several public and stakeholder meetings, including May 27-28 public meeting and December 4 stakeholder meeting, to discuss opioid risks, misuse, and abuse.

Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO and Barry CL.. *JAMA internal medicine*. 2014; 174: 1668-73.
Bradford AC and Bradford WD.. *Health affairs*. 2016; 35: 1230-6.
Timeline of Selected FDA Activities & Significant Events Addressing Opioid Misuse & Abuse , https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/timeline-selected-fda-activities-and-significant-events-addressing-opioid-misuse-and-abuse

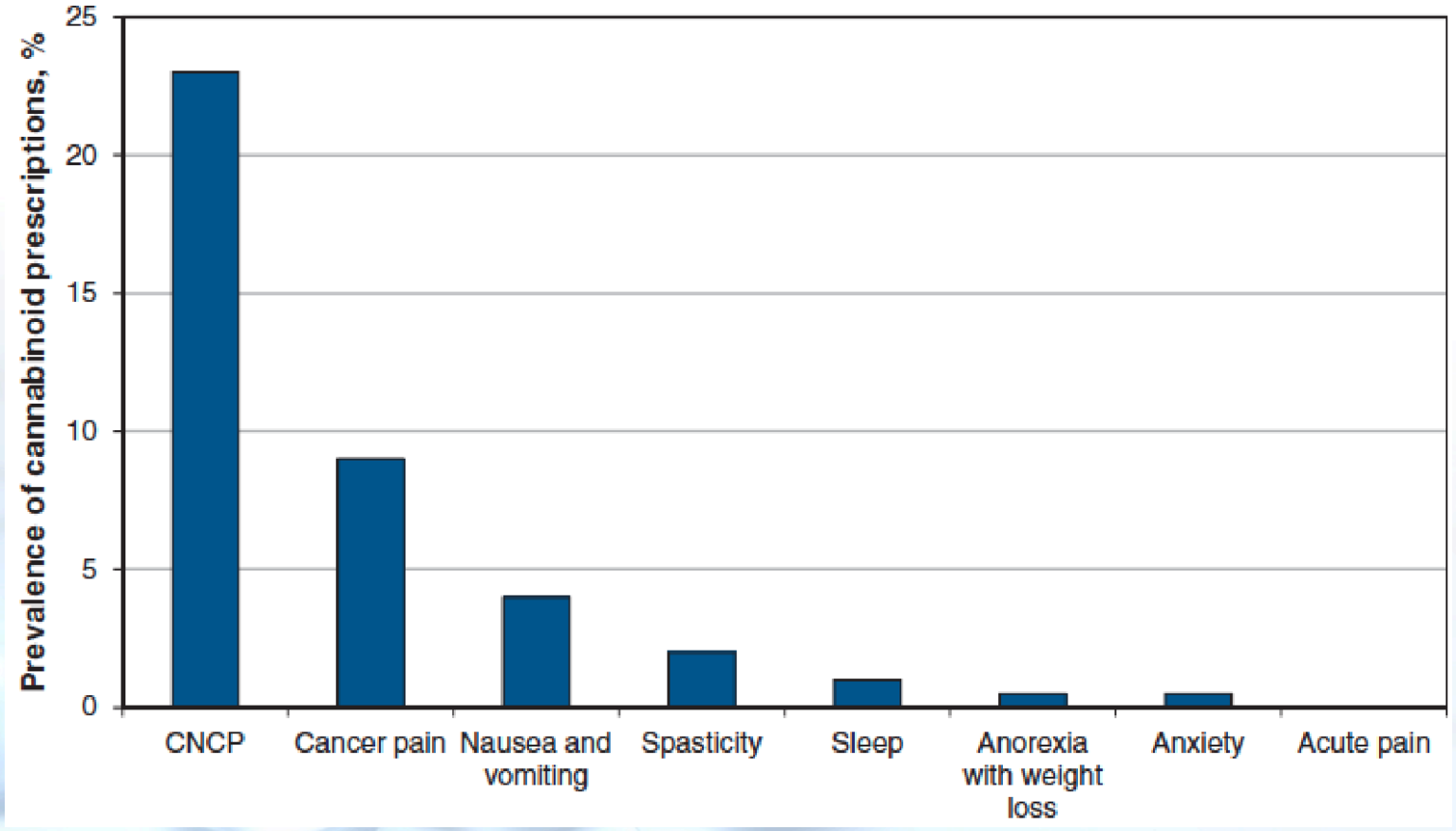
SUBSTITUTION MÉDICAMENTEUSE AU CANADA EN 2016



Substitution car moins d'effets secondaires avec cette thérapeutique

Lucas P and Walsh Z.. 2017; 42: 30-5.

PRESCRIPTION DE CANNABINOÏDES EN 2013 AU QUÉBEC

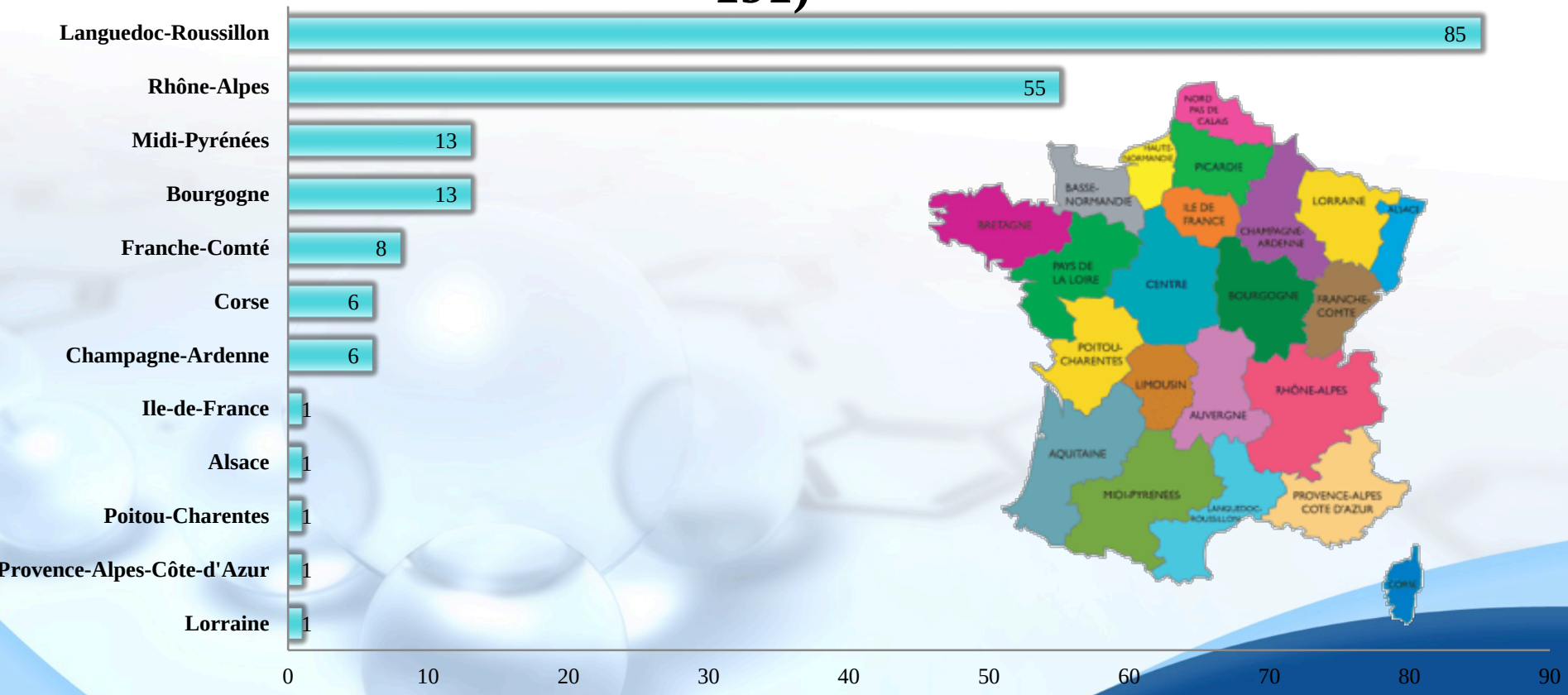


- 34,8 % des prescriptions = médecins généralistes
- *Versus* 8,2 % de spécialistes

CNCP= douleur chronique non cancéreuse

St-Amant H, Ware MA, Julien N and Lacasse *A.*. *CMAJ open*. 2015; 3: E251-7.

PATIENTS TRAITÉS EN FRANCE PAR DRONABINOL ENTRE 2004 ET 2017 RÉPARTIS SUR 12 RÉGIONS (ÉCHANTILLON DE L'ÉTUDE: 191)

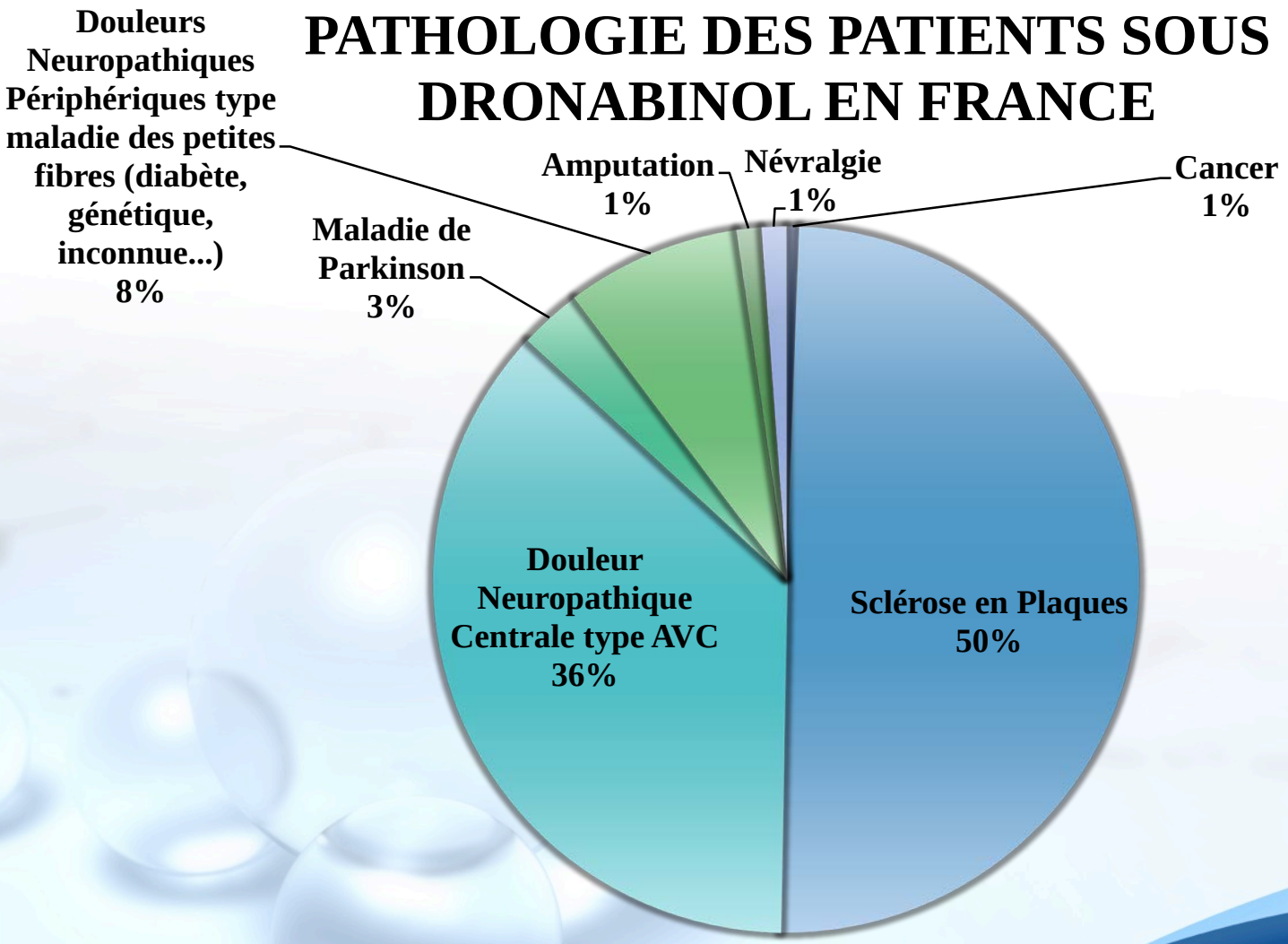


377 patients répertoriés sur 17 régions par l'ANSM entre janvier 2004 et décembre 2016

Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie

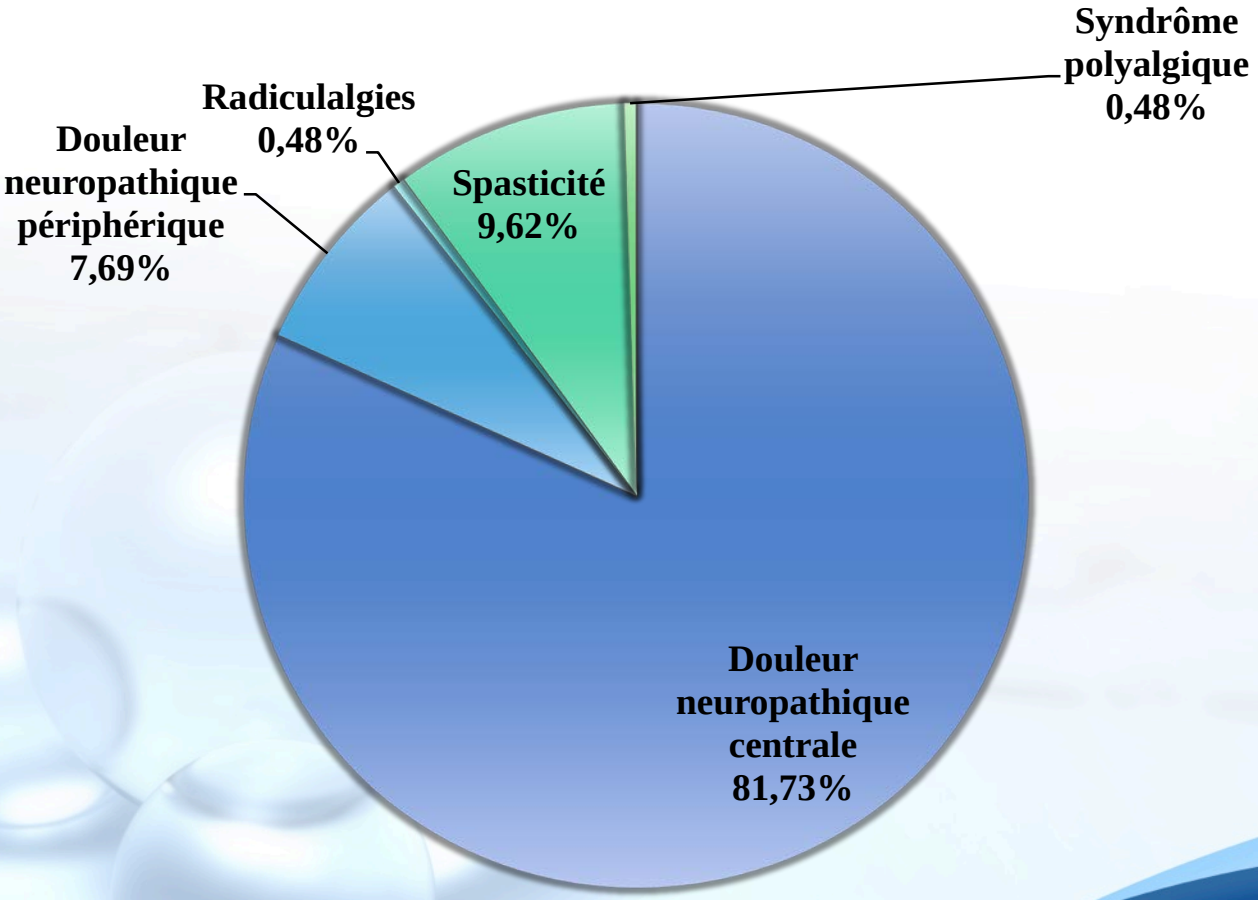
Medical use of dronabinol in France between 2004 and 2017, *Revue neurologique* , avril 2019, https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.07.011

PATHOLOGIE DES PATIENTS SOUS DRONABINOL EN FRANCE



Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie
Medical use of dronabinol in France between 2004 and 2017, *Revue neurologique* , avril 2019, https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.07.011

SYMPTÔMES DES PATIENTS SOUS DRONABINOL EN FRANCE



Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie
Medical use of dronabinol in France between 2004 and 2017, *Revue neurologique* , avril 2019, https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.07.011

ANTALGIQUES UTILISES AVANT LE DRONABINOL EN FRANCE

ANTALGIQUES UTILISÉS AVANT LE DRONABINOL	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE (total sur 191 patients)
Opioïdes faibles (codéine, tramadol, opium)	112	58.6
Opioïdes forts (morphine, oxycodone)	67	35.1
Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine)	137	71.7
Anti-épileptiques (gabapentine, prégabaline, clonazépam, carbamazépine)	140	73.3
Emplâtres (lidocaïne ou capsaïcine)	39	20.4
Anti-spastique (baclofène)	76	39.8
Autres: kétamine	28	14.7

Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie
Medical use of dronabinol in France between 2004 and 2017, *Revue neurologique* , avril 2019, https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.07.011

CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTEURS

DIPLÔME SPÉCIFIQUE DOULEUR

20/26 avec capacité, DU ou DESC

SUIVI DES PATIENTS

48 % avec le questionnaire NPSI

12 % avec le questionnaire BPI

40 % sans outil spécifique

OPINION

96 % favorables à l'autorisation d'autres cannabinoïdes

DÉBUT DE LA PRESCRIPTION

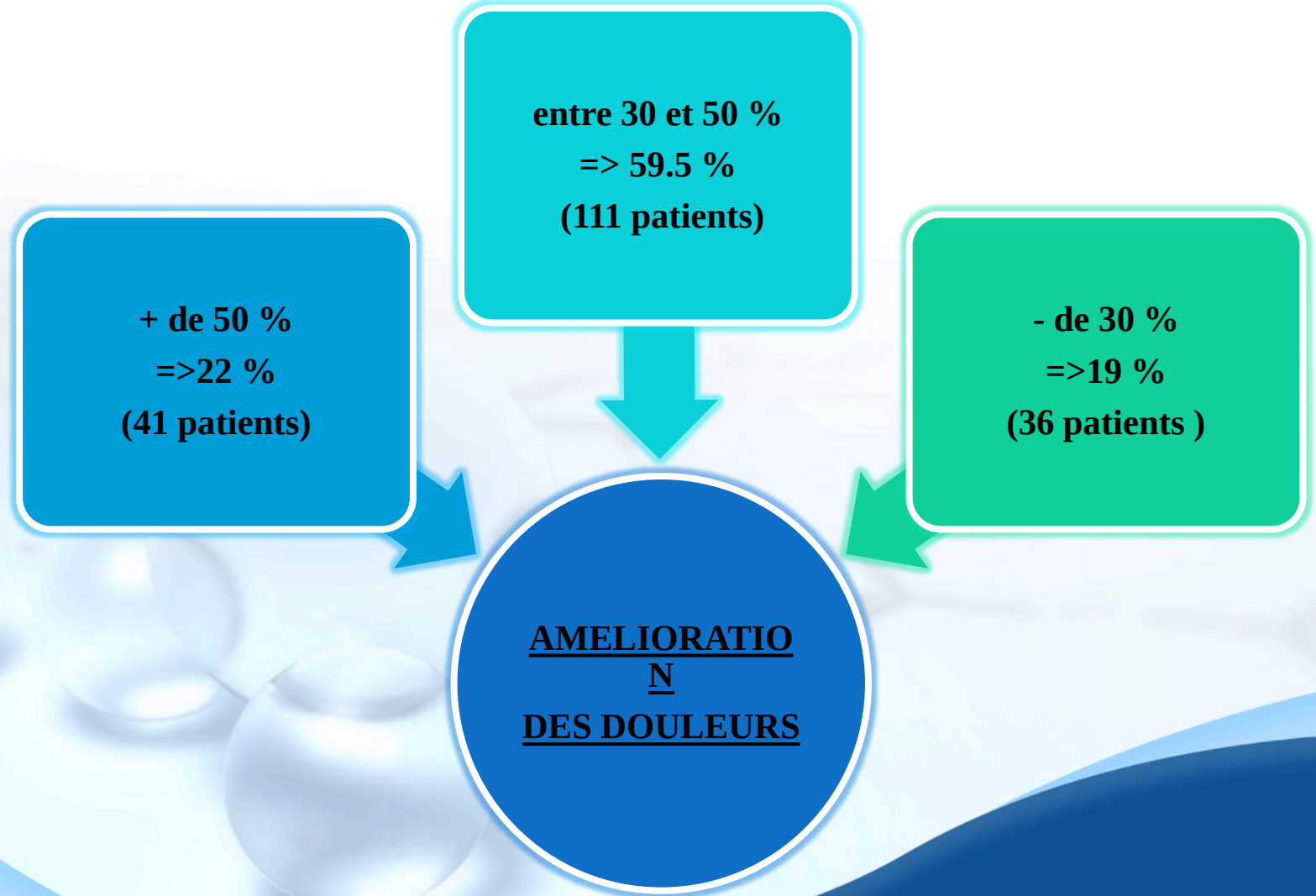
56 % depuis 2014

40 % entre 2010 et 2014

Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie

Medical use of dronabinol in France between 2004 and 2017, *Revue neurologique* , avril 2019, https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.07.011

IMPACT DU TRAITEMENT PAR DRONABINOL EN FRANCE



Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie
Medical use of dronabinol in France between 2004 and 2017, *Revue neurologique* , avril 2019, https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.07.011

CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE : ATU nominative

Spécialité(s) pharmaceutique(s)	**MARINOL 2,5 mg, capsule molle**
Substance active	Dronabinol
Titulaire	Abbvie Inc (US)

Critères d'octroi	• 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),
	  • Anti-épileptiques : Neurontin (gabapentine), Lyrica (prégabaline),
	  • ISRNA : Cymbalta (duloxétine),
	  • Versatis (lidocaïne), Qutenza (capsaïcine),
	  • Opioïdes forts (par exemple tramadol)
	• Prescription réservée aux médecins exerçant dans un centre anti-douleur

Autres informations	• RCP Etats-Unis - Site FDA • Le profil de sécurité d'une utilisation à long terme de Marinol est mal connu ; lors de la décision d'initiation du traitement, il convient de tenir compte du risque de toxicité cardiovasculaire rapporté avec les cannabinoïdes, y compris chez de jeunes patients sans facteurs de risque. • Ce médicament est un stupéfiant. Les conditions de prescription et de délivrance devront donc respecter la réglementation des stupéfiants. • Les patients doivent être informés que la prise de ce médicament entraine un contrôle positif aux stupéfiants.
Date de mise à jour	29/05/2019
Faire une demande d'ATU nominative	• Se connecter à e-Saturne pour faire une demande d'ATU nominative
En cas d'indisponibilité d'e-Saturne	Demande d'ATU nominative - Utilisable à partir du 17/09/2018 (17/09/2018) (602 ko) Demande d'ATU nominative - Fiche explicative version 04 - Utilisable à partir du 17/09/2018 (11/09/2018) (372 ko)

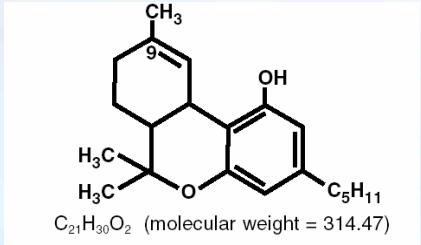
CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE : ATU nominative

NDA 18-651/S-025 and S-026
Page 3

MARINOL® Ⓒ III

(dronabinol)
Capsules
℞ only

DESCRIPTION
Dronabinol is a cannabinoid designated chemically as (6*aR-trans*)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-1-ol. Dronabinol has the following empirical and structural formulas:



$C_{21}H_{30}O_2$ (molecular weight = 314.47)

Dronabinol, the active ingredient in MARINOL® (dronabinol) Capsules, is synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC). Delta-9-tetrahydrocannabinol is also a naturally occurring component of *Cannabis sativa L.* (Marijuana).

DOSAGE AND ADMINISTRATION
Appetite Stimulation: Initially, 2.5 mg MARINOL Capsules should be administered orally twice daily (b.i.d.), before lunch and supper. For patients unable to tolerate this 5 mg/day dosage of MARINOL Capsules, the dosage can be reduced to 2.5 mg/day, administered as a single dose in the evening or at bedtime. If clinically indicated and in the absence of significant adverse effects, the dosage may be gradually increased to a maximum of 20 mg/day MARINOL Capsules, administered in

NDA 18-651/S-025 and S-026
Page 13

divided oral doses. Caution should be exercised in escalating the dosage of MARINOL Capsules because of the increased frequency of dose-related adverse experiences at higher dosages. (See **PRECAUTIONS.**)

Antiemetic: MARINOL Capsules is best administered at an initial dose of 5 mg/m^2, given 1 to 3 hours prior to the administration of chemotherapy, then every 2 to 4 hours after chemotherapy is given, for a total of 4 to 6 doses/day. Should the 5 mg/m^2 dose prove to be ineffective, and in the absence of significant side effects, the dose may be escalated by 2.5 mg/m^2 increments to a maximum of 15 mg/m^2 per dose. Caution should be exercised in dose escalation, however, as the incidence of disturbing psychiatric symptoms increases significantly at maximum dose. (See **PRECAUTIONS.**)

Version 2006 réactualisée en 2017

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf

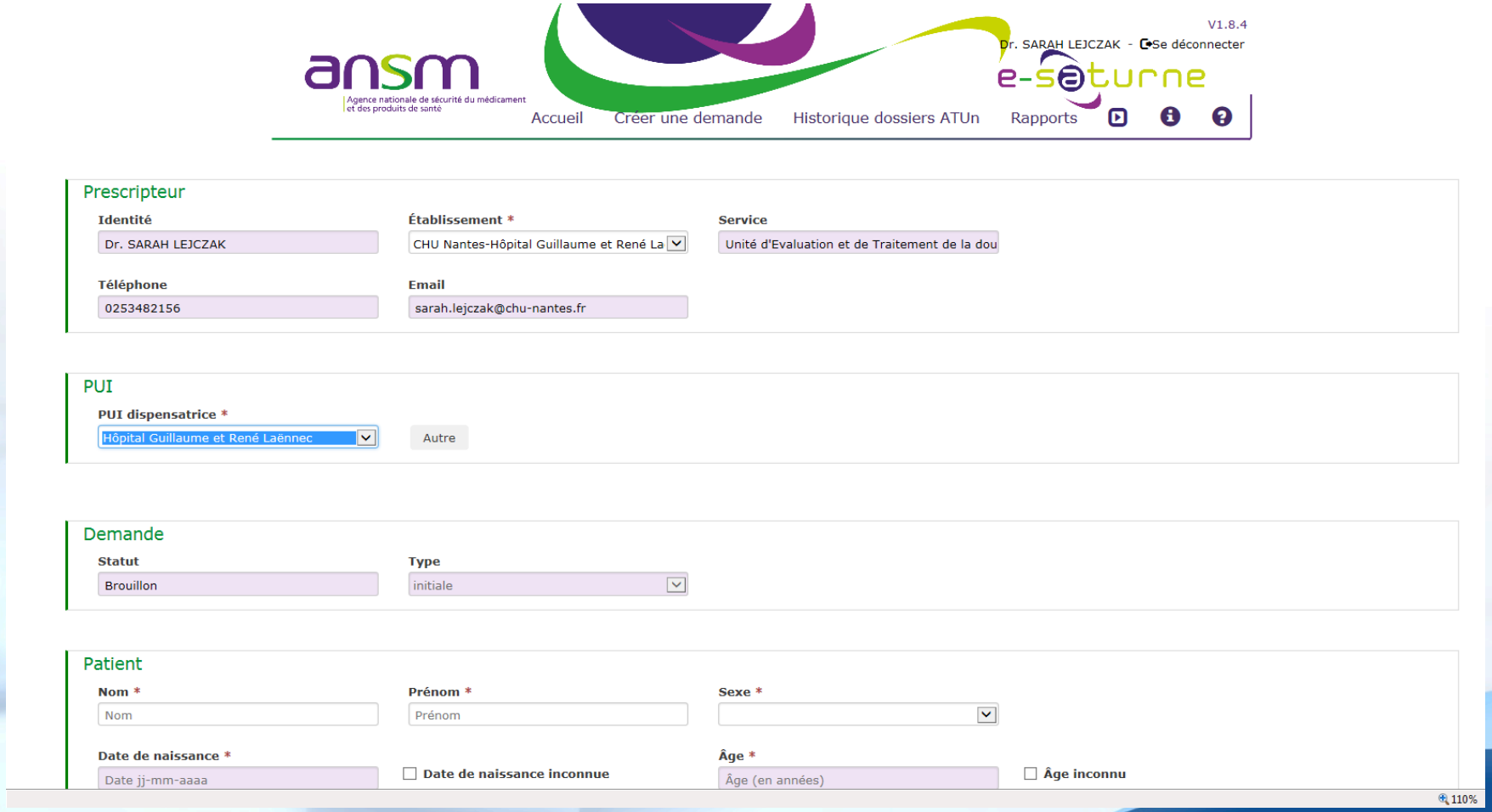
CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE

“ Des renseignements obtenus sur la monographie de Marinol® indiquent qu'une dose quotidienne par voie orale aussi faible que 2,5 mg de Δ9-THC est associée à un effet thérapeutique (p. ex. Traitement de l'anorexie/cachexie liées au VIH/SIDA). Naturellement, la posologie varie en fonction du trouble sous-jacent et des nombreuses autres variables mentionnées ci-dessus. Les marges posologiques du Marinol® (dronabinol) varient de 2,5 mg à 40 mg de Δ9-THC par jour (dose maximale quotidienne tolérée chez l'humain = 210 mg de Δ9-THC par jour). La dose quotidienne moyenne de dronabinol est 20 mg et la dose quotidienne recommandée maximale est 40 mg.
Des doses inférieures à 1 mg de THC par séance d'administration de doses pourraient réduire encore plus l'incidence et les risques d'effets indésirables.
Les marges posologiques du Cesamet® (nabilone) varient de 0,2 mg à 6 mg par jour).
Les marges posologiques du Sativex® (nabiximols) varient d'une vaporisation (2,7 mg de Δ9-THC et 2,5 mg de CBD) à 16 vaporisations (43,2 mg de Δ9-THC et 40 mg de CBD) par jour.
Des renseignements préliminaires provenant d'études cliniques effectuées avec de l'Epidiolex®, un extrait de cannabis à base d'huile contenant 98 % de CBD, semblent indiquer une marge posologique quotidienne comprise entre 5 et 20 mg/kg par jour.

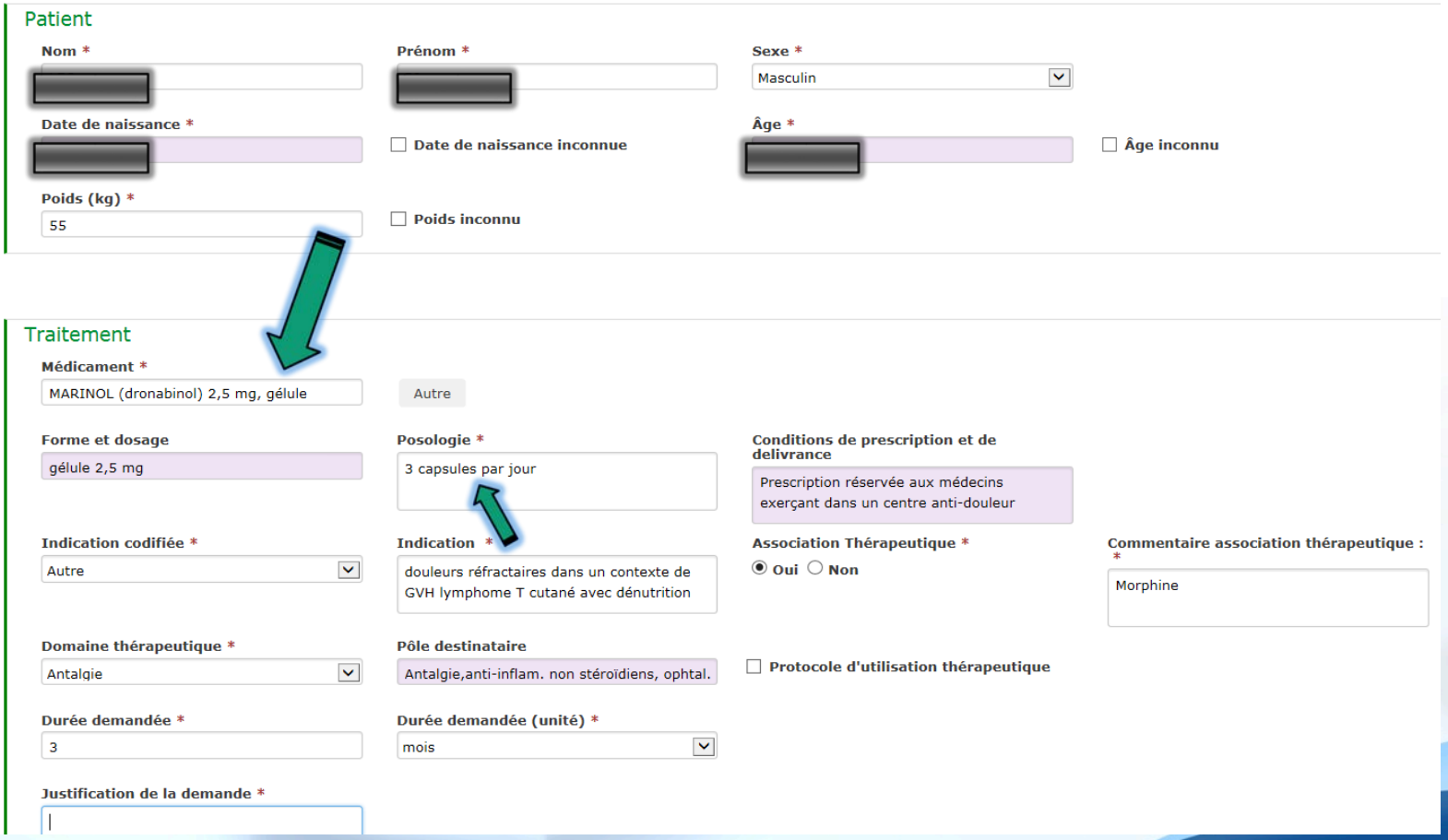
Pour obtenir des renseignements complémentaires sur la posologie, veuillez consulter le Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales - Fiche d'information sur les doses journalières (dose). “

Ph.D. HA. *Renseignements destinés aux professionnels de la santé: Le cannabis (marihuana, marijuana)* et les cannabinoïdes. Santé Canada
Date de la version la plus récente : octobre 2018.
Abbott Products Inc. Marinol product monograph. 2010.

CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE : ATU nominative



CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE : e-SATURNE



CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE : e-SATURNE

Critères d'octroi

- Douleurs neuropathiques d'origine centrale
- Après échec des traitements de première ou deuxième ligne :
. Antidépresseurs tricycliques : Laroxyl/Elavil (amitriptyline), Ludiomil (maprotiline), Anafranil (clomipramine), Tofranil (imipramine)
. Anti-epileptiques : Neurontin (gabapentine), Lyrica (prégabaline),
. ISRNA : Cymbalta (duloxétine)
. Versatis (lidocaïne), Qutenza (capsaïcine),
. Opioïdes forts (par exemple Tramadol).

- Prescription réservée aux médecins exerçant dans un centre anti-douleur

Autres informations

- RCP Etats-Unis - Site FDA
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf

- Le profil de sécurité d'une utilisation à long terme de Marinol est mal connu ; lors de la décision d'initiation du traitement, il convient de tenir compte du risque de toxicité cardiovasculaire rapporté avec les cannabinoïdes, y compris chez de jeunes patients sans facteurs de risque.

- Ce médicament est un stupéfiant. Les conditions de prescription et de délivrance devront donc respecter la réglementation des stupéfiants.

- Les patients doivent être informés que la prise de ce médicament entraine un contrôle positif aux stupéfiants.

Commentaire

Commentaire...

☑ **Je m'engage à informer le patient désigné dans cette demande sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation.** *

☑ **Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.** *

☑ **Je m'engage à informer le patient que** *:
- **les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique permettant sa prise en charge.**
- **le destinataire des données est l'ANSM,**
- **conformément à la loi informatique et liberté du 06 janvier 1978 modifiée en 2004, il bénéficie d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui le concernent qu'il peut exercer en s'adressant à l'ANSM**
- **il peut également pour des motifs légitimes s'opposer au traitement des données le concernant.**
- **Cette application est déclarée à la CNIL**

Permet d'enregistrer les informations saisies en mode Consultation

Annuler | Enregistrer | Modifier la demande | Transmettre la demande | Annuler la demande

CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE : e-SATURNE

Renouvellement impossible à partir de cette demande

Informations ANSM — Derniers échanges

File active

Export

N° ATUn	Date de transmission ANSM	Type	Statut	Médicament	Protocole	Nom du patient	Prénom du patient	Date de naissance du patient	Sexe du patient	Poids du patient	Nom et Prénom Prescripteur	Site d'exercice Prescripteur	Nom et Prénom Pharmacien	PUI
☑		initiale	A valider PUI	MARINOL (dronabinol) 2,5 mg, gélule	non	[redacted]					Dr. LEJCZAK SARAH	Unité d'Evaluation et de Traitement de la douleur		Hôpital Guillaume et René Laënnec

1

Annuler Renouveler

DEMANDE N° 526 7/6/19

CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE : NPSI

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs en l'absence de toute stimulation. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à ***l'intensité de vos douleurs spontanées en moyenne au cours des 24 dernières heures.*** *Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur.(Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)*

Q1/. Votre douleur est-elle comme une brulûre ?

Aucune brulûre	0	1	2	(3)	4	5	6	7	8	9	10	Brulûre maximale imaginable

Q2/. Votre douleur est-elle comme un étau ?

Aucun étau	0	1	2	3	(4)	5	6	7	8	9	10	Etau maximal imaginable

Q3/. Votre douleur est-elle comme une compression ?

Aucune compression	0	1	2	3	4	(5)	6	7	8	9	10	Compression maximale imaginable

Q4/. **Au cours des dernières 24 heures,** vos douleurs spontanées ont été présentes:

Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état

En permanence	/_/
Entre 8 et 12 heures	/_/
Entre 4 et 7 heures	/_/
Entre 1 et 3 heures	/_/
Moins d' 1 heure	/_/

Nous voudrions savoir si vous avez des crises douloureuses brèves. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à ***l'intensité de vos crises douloureuses en moyenne au cours des 24 dernières heures.*** *Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur.(Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)*

Q5/. Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?

Aucune décharge électrique	0	1	(2)	3	4	5	6	7	8	9	10	Décharge électrique maximale imaginable

Q6/. Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?

Aucun coup de couteau	0	1	2	3	(4)	5	6	7	8	9	10	Coup de couteau maximal imaginable

Q7/. **Au cours des dernières 24 heures,** combien de ces crises douloureuses avez-vous présenté ?

Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état

Plus de 20	/_/
Entre 11 et 20	/_/
Entre 6 et 10	/_/
Entre 1 et 5	/_/
Pas de crise douloureuse	/_/

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement, la pression, le contact d'objets froids sur la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à ***l'intensité de vos douleurs provoquées en moyenne au cours des 24 dernières heures.*** *Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur.(Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)*

Q8/. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur	0	1	(2)	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable

Q9/. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	(5)	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable

Q10/. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le **contact** avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur	(0)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable

Nous voudrions savoir si vous avez des sensations anormales ***dans la zone douloureuse****. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de* ***vos sensations anormales en moyenne au cours des 24 dernières heures.*** *Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de sensation.(Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)*

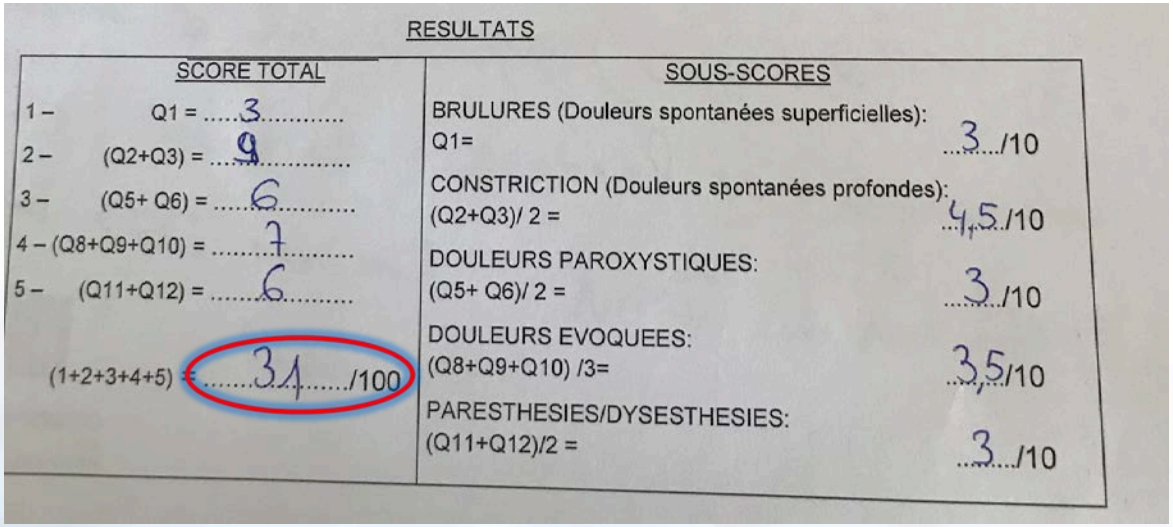
Q11/. Avez-vous des picotements ?

Aucun picotement	0	1	(2)	3	4	5	6	7	8	9	10	Picotement maximal imaginable

Q12/. Avez-vous des fourmillements ?

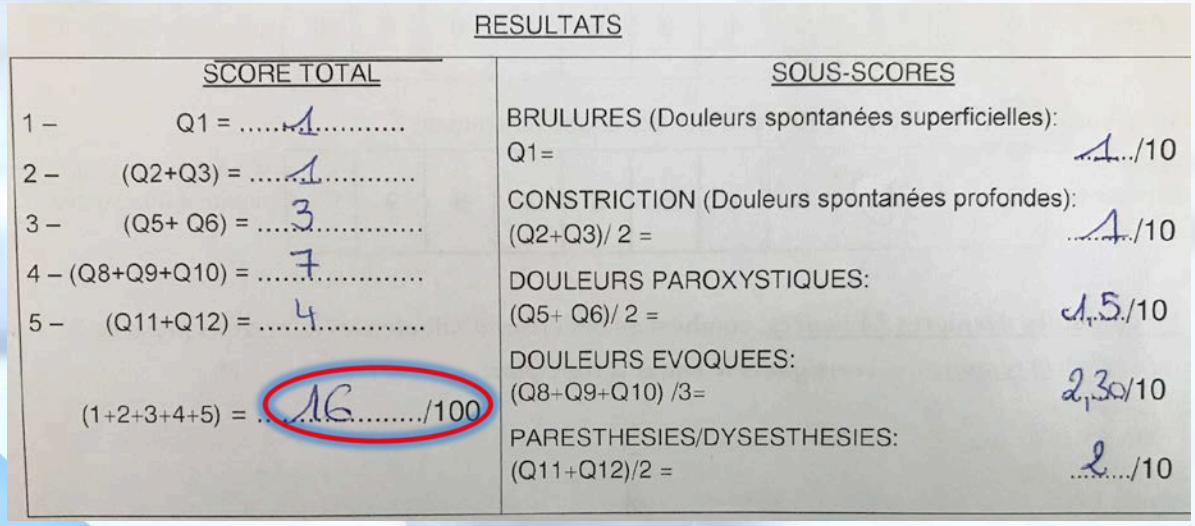
Aucun fourmillement	0	1	2	3	(4)	5	6	7	8	9	10	Fourmillement maximal imaginable

CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE : NPSI



RESULTATS

SCORE TOTAL		SOUS-SCORES	
1 –	Q1 = 3	BRULURES (Douleurs spontanées superficielles): Q1=	3 /10
2 –	(Q2+Q3) = 9	CONSTRICTION (Douleurs spontanées profondes): (Q2+Q3)/ 2 =	4,5 /10
3 –	(Q5+ Q6) = 6	DOULEURS PAROXYSTIQUES: (Q5+ Q6)/ 2 =	3 /10
4 –	(Q8+Q9+Q10) = 7	DOULEURS EVOQUEES: (Q8+Q9+Q10) /3=	3,5 /10
5 –	(Q11+Q12) = 6	PARESTHESIES/DYSESTHESIES: (Q11+Q12)/2 =	3 /10
	(1+2+3+4+5) = 31 /100		



RESULTATS

SCORE TOTAL		SOUS-SCORES	
1 –	Q1 = 1	BRULURES (Douleurs spontanées superficielles): Q1=	1 /10
2 –	(Q2+Q3) = 1	CONSTRICTION (Douleurs spontanées profondes): (Q2+Q3)/ 2 =	1 /10
3 –	(Q5+ Q6) = 3	DOULEURS PAROXYSTIQUES: (Q5+ Q6)/ 2 =	1,5 /10
4 –	(Q8+Q9+Q10) = 7	DOULEURS EVOQUEES: (Q8+Q9+Q10) /3=	2,30 /10
5 –	(Q11+Q12) = 4	PARESTHESIES/DYSESTHESIES: (Q11+Q12)/2 =	2 /10
	(1+2+3+4+5) = 16 /100		

EVOLUTION SUR 3 MOIS

6-8 capsules par jour
Soit 15-20 mg

(AVC avec hémiparésie membre supérieur + hémicorps droit douloureux)

CONCLUSION

✧Données scientifiques nombreuses sur l'utilisation médicale du cannabis /cannabinoïdes

✧Différentes utilisations: douleurs chroniques, stimulation de l'appétit, nausées/vomissements sous chimiothérapie / trithérapie, épilepsie

✧Diminution des overdoses d'opioïdes ? Sécurité d'emploi selon la galénique ?

✧Effets indésirables moindres en comparaison de certains traitements de référence

✧Prescriptions majoritairement par les médecins traitants à travers le monde

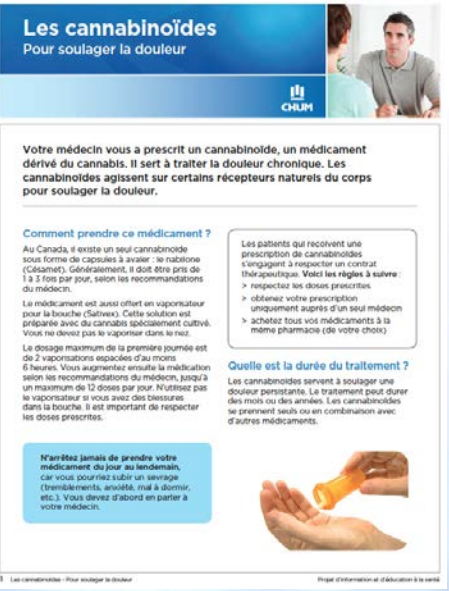
✧Peu d'études en Europe, pas de données en France dans la littérature en thérapeutique

✧Pas de données sur l'impact à long terme

✧377 patients traités depuis 14 ans par Marinol® en France (plus de 500 en 2019 ?)

✧ ? Nombre de patients traités par Epidiolex ® en France

PERSPECTIVES EN FRANCE



✧**LES CANNABINOIDES**: Marinol® disponible depuis 2004 et Epidiolex® depuis 2018 en ATUn

→ AMM aux autres médicaments et extension aux autres indications

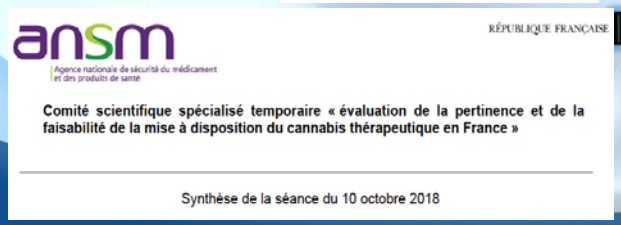
✧**LES ETUDES**: Aucune disponible en France ou sur le long terme

→ Réalisation d'enquêtes et essais cliniques (profil génétique, pharmacodynamie, modulation immunitaire)

✧**LES INFORMATIONS / PROTOCOLES**: Aucune pour les professionnels ou les patients

→ Réalisation de fiches d'information, de tests d'évaluation spécifique pour l'addiction, de suivi des patients et protocoles de prescription

SFETD
Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur



MERCI DE VOTRE ATTENTION