

ATU nominative salbutamol (SALBUMOL/VENTOLIN 2 mg, comprimés - VENTOLIN 2 mg/5 ml, sirop)

Résumé du rapport périodique de synthèse n°7

Période du 24 octobre 2019 au 23 octobre 2020

I. Introduction

L' Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la spécialité Salbumol 2 mg comprimé a été retirée le 2 décembre 2013 du fait d'une réévaluation européenne ayant conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable des médicaments contenant des béta-2 agonistes de courte durée d'action dans les indications obstétricales.

Ce retrait d'AMM a mis en évidence le caractère indispensable du salbutamol dans une utilisation hors AMM, pour la prise en charge de certains patients atteints de syndrome myasthénique congénital (en particulier ceux porteurs de mutations DOK7 ou COLQ) ne répondant pas ou répondant insuffisamment aux anticholinestérasiques ou aggravés par ceux-ci, ou bien pour les patients atteints d'amyotrophie musculaire spinale (types I, II et III).

Après analyse des données disponibles, et afin de répondre à ce besoin médical, des ATU nominatives ont été octroyées dès décembre 2013 et un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) a été approuvé par l'ANSM le 13 octobre 2016.

Le bilan présenté ici couvre la période du 24 octobre 2019 au 23 octobre 2020. Les données recueillies sont issues des fiches de demande d'accès au traitement (D1), des fiches de suivi (D2), des fiches de déclaration d'effets indésirables et/ou grossesse ainsi que des fiches d'arrêt de traitement.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU

1. Données cliniques et démographiques recueillies

Sur la période concernée

Le laboratoire a reçu au moins une demande de traitement (Ventolin 2mg, comprimés et/ou Ventolin 2mg/5ml, sirop) pour 53 nouveaux patients. Parmi eux, 50 ont initié le traitement (49 fiches D1 reçues).

Sur la période cumulée

Depuis le 20/10/2016, 303 demandes de traitement ont été reçues et 298 patients ont initié un traitement.

2. Caractéristiques des patients

Sur la période concernée

Parmi les 49 patients ayant initié le traitement et pour lesquels une fiche D1 a été reçue :

- Moyenne d'âge : 25,3 ans (de 2 mois à 71,6 ans)
- Sexe ratio : 25 patients de sexe masculin (57 %) et 19 patients de sexe féminin (43 %)
- 42 ATU octroyées pour des pathologies neuromusculaires décrites dans les fiches d'accès du PUT (14 pour une amyotrophie musculaire spinale et 28 pour un syndrome myasthénique congénital ne répondant pas ou répondant insuffisamment aux anticholinestérasiques ou aggravés par ceux-ci) et 2 ATU octroyées pour d'autres pathologies neuromusculaires (dont 1 pour un patient atteint d'une myopathie congénitale). L'information n'était pas reportée sur la fiche de 5 patients.
- Age moyen au moment du diagnostic : 15,6 ans, avec un diagnostic avant l'âge de 10 ans dans 51,3 % des cas (20 patients sur les 39 pour lesquels l'information a été communiquée)

Sur la période cumulée

Lors de la première demande de traitement (fiche D1), le sexe était connu pour les 200 patients et l'âge pour 185 patients :

- Moyenne d'âge : 25,2 ans (de 1 mois à 72,9 ans)
- Sexe ratio : 131 patients de sexe masculin (50,6 %) et 128 patients de sexe féminin (49,4 %)

Sur les 273 patients pour lesquels les fiches D1 ont été transmises :

- 241 ATU octroyées pour des pathologies neuromusculaires décrites dans le PUT, ou pour une myopathie facio-scapulo humérale (2), myopathie myotubulaire (1), myopathie congénitale (1) ou pathologie neuromusculaire autre (2). L'information n'était pas reportée sur la fiche de 26 patients.

- Age moyen au moment du diagnostic : 12,2 ans, avec un diagnostic avant l'âge de 10 ans dans 60,5 % des cas (133 patients sur les 220 pour lesquels l'information a été communiquée)

3. Traitement par Salbutamol

Sur la période concernée

La dose moyenne de traitement était de :

- 4,6 mg/jour (0,3 - 6 mg/jour) à l'initiation soit 0,15 mg/kg/j (0,04 - 0,36 mg/kg/j).
- 6,10 mg/jour (0,90 - 12 mg/jour) lors du suivi soit 0,17 mg/kg/j (0,06 - 0,67 mg/kg/j)

Sur la période cumulée

La dose moyenne de traitement était de :

- 5,24 mg/jour (0,30 - 12 mg/jour) à l'initiation soit 0,15 mg/kg/j (0,02 - 0,65 mg/kg/j)
- 5,75 mg/jour (0,15 - 15 mg/jour) lors du suivi soit 0,16 mg/kg/j (0,01 - 0,67 mg/kg/j)

4. Efficacité du traitement

Sur la période concernée

Au total, 116 fiches de suivi de traitement (D2) ont été analysées :

- Amélioration de la motricité sur 53 fiches D2 (46,9 %) et de la fatigabilité sur 69 fiches D2 (61,6 %)
- Etat stationnaire dans la majorité des cas, pour la fonction respiratoire (73,7 %) et la fonction motrice bulbaire (71,9 %)
- Aggravation de l'état reportée pour 7 patients, avec interruption du traitement pour 6 patients
- Cinq fiches d'arrêt de traitement transmises dont 2 fiches faisaient suite à un effet thérapeutique insuffisant, 2 suite à un effet indésirable et 1 pour laquelle la décision d'arrêt a été prise car aucune mutation génétique n'a été retrouvée

Sur la période cumulée

Sur les 479 fiches D2 analysées :

- Amélioration de la motricité sur 282 fiches D2 (60,1 %) et de la fatigabilité sur 312 fiches D2 (67,5 %)
- Etat stationnaire dans la majorité des cas, pour la fonction respiratoire (69,4 %) et la fonction motrice bulbaire (66,2 %)
- Aggravation de l'état reportée sur 20 fiches de suivi entraînant une interruption de traitement pour 8 patients. Pour 12 patients, le traitement a été poursuivi.
- Quatorze fiches de fin de traitement transmises : effet thérapeutique non satisfaisant (8 patients), effet(s) indésirable(s) (3 patients), décision du médecin (2 patients) ou du patient lui-même (3 patients). Deux patients ont rapporté plusieurs motifs d'arrêt.

III. Données de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Aucun cas grave (attendu ou inattendu) n'a été rapporté sur la période concernée.

Vingt-quatre nouveaux cas non grave (66 effets indésirables) ont été rapportés dont 5 cas d'inefficacité (3 cas avec la forme sirop, 1 cas avec salbutamol comprimé un 1 cas non renseigné).

Parmi les 66 effets indésirables rapportés sur la période, le caractère attendu/inattendu a pu être évalué pour 47 effets indésirables (EI) : 21 EI étaient attendus et 26 EI étaient inattendus. Ces effets appartiennent aux Systèmes Classe Organe (SOC) suivants (par ordre de fréquence) :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (14 EI)
- Affections du système nerveux (9 EI)
- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (6 EI)
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (5 EI)
- Affections cardiaques (3 EI)
- Investigations (3 EI)
- Affections gastro-intestinales (2 EI)
- Affections gravidiques, puerpérales et périnatales (2 EI)
- Affections psychiatriques (2 EI)
- Affections vasculaires (1 EI)

Sur la période cumulée

Au total, 51 cas non graves et 6 cas graves ont été rapportés avec le traitement par Ventolin 2 mg, comprimés et Ventolin 2 mg/5 ml, sirop. Parmi ces 57 cas, 15 cas d'inefficacité ont été reportés.

IV. Conclusion

Les données actuelles provenant des fiches de recueil d'informations ne remettent pas en cause le profil de sécurité tel qu'il est décrit dans l'information thérapeutique destinée aux prescripteurs (figurant en Annexe A du PUT), en dehors des cas de moindre efficacité avec la forme sirop à posologie équivalente à celle du comprimé inexploités à ce jour.

Une stabilité ou une amélioration des symptômes ont été observées chez la majorité des patients pour lesquels les données d'efficacité ont été communiquées.

Ainsi, sur la période considérée, les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients inclus dans l'ATU nominative ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de Ventolin 2 mg, comprimés et Ventolin 2 mg/5 ml, sirop.