

ATU nominative

VENTOLIN 2 mg, comprimés et VENTOLIN 2 mg/5 ml, sirop (salbutamol)

Résumé du rapport périodique de synthèse n°4

Période du 21 avril 2018 au 23 octobre 2018

I. Introduction

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la spécialité SALBUMOL / VENTOLIN 2 mg comprimé a été retirée le 2 décembre 2013 suite à 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 de ce médicament 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).

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

Le bilan présenté ici couvre la période du 21 avril 2018 au 23 octobre 2018. 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 épidémiologiques et cliniques

Données cliniques et démographiques recueillies :

Sur la période concernée du 21 avril 2018 au 23 octobre 2018, GLAXOSMITHKLINE a reçu au moins une demande de traitement (Ventolin 2mg, comprimés et/ou Ventolin 2mg/5ml, sirop) pour 143 patients. Parmi ces 143 patients, 41 ont initié le traitement au cours de cette période et 30 fiches D1 ont été reçues.

Sur la période cumulée du 20 octobre 2016 au 23 octobre 2018, le nombre de demandes de traitement correspond à 183 patients avec 130 initiations du traitement.

Caractéristiques des patients :

Sur la période concernée du 21 avril 2018 au 23 octobre 2018, l'âge et le sexe lors de la première demande de traitement (fiche D1) étaient connus pour 30 patients :

- La moyenne d'âge était de 29,5 ans (24,3 ans pour la période cumulée), le patient le plus jeune au moment de la première demande de traitement étant âgé de 2 mois et le plus âgé de 59,5 ans.
- Le sexe ratio montre une répartition équilibrée de 15 patients de sexe masculin (50 %) et 15 patients de sexe féminin (50 %) ce qui est cohérent avec les données cumulées (74 patients de sexe masculin (49,6 %) et 75 patients de sexe féminin (50,4 %)).

Sur les 30 patients pour lesquels les fiches D1 ont été transmises sur la période concernée :

- 28 ATU ont été octroyées pour des pathologies neuromusculaires décrites dans les fiches d'accès du PUT (144 sur la période cumulée)
 - o 6 cas d'Amyotrophie Musculaire Spinale (AMS) de type 2 et 15 cas d'AMS de type 3
 - o 7 cas de Syndrome Myasthénique Congénital ne répondant pas ou répondant insuffisamment aux anticholinestérasiques ou aggravés par ceux-ci
- 1 ATU a été octroyée pour une Myopathie facio-scapulo humérale
- 1 ATU a été octroyée sans que la pathologie ne soit indiquée sur la fiche D1 (2 sur la période cumulée)

L'âge moyen au moment du diagnostic de la pathologie neuromusculaire est de 8,75 ans (11 ans sur la période cumulée) avec un diagnostic avant l'âge de 10 ans dans 70 % des cas (65,4 % sur la période cumulée).

Traitement par Salbutamol :

Sur la période considérée, la dose moyenne de traitement était de :

- 5,7 mg/jour (Min : 1,5 mg/jour – Max : 8 mg/jour) à l'initiation du traitement (posologie envisagée) (5,53 mg/jour sur la période cumulée)
La posologie exprimée en mg/kg/j correspond en moyenne à 0,14 (Min : 0,04 mg/kg/j – Max : 0,56 mg/kg/j) (0,16 mg/kg/j sur la période cumulée)
- 5,81 mg/jour (Min : 1,4 mg/jour – Max : 12 mg/jour) lors du suivi (5,59 mg/jour sur la période cumulée).
La posologie exprimée en mg/kg/j correspond en moyenne à 0,12 (Min : 0,04 mg/kg/j – Max : 0,5 mg/kg/j) (0,15 sur la période cumulée)

Efficacité du traitement :

Sur la période concernée, les données d'efficacité du traitement ci-dessous concernent les 49 fiches de suivi de traitement (D2) reçues :

- Une amélioration de la motricité a été constatée sur 31 fiches de suivi (63,2 %) (64,0 % sur la période cumulée) et de la fatigabilité sur 36 fiches de suivi (73,5 %) (68,7 % sur la période cumulée) suite à l'initiation du traitement par salbutamol
- L'état des patients était stationnaire dans la majorité des cas, en ce qui concerne la fonction respiratoire (67,3 %) (63,3 % sur la période cumulée) et la fonction motrice bulbaire (63,3 %) (58 % sur la période cumulée)
- Deux patients ont présenté une aggravation de leur état sous le traitement par salbutamol (7 sur la période cumulée)
Pour un patient, il s'agissait d'une dégradation de la fonction motrice modérée mais persistante (alors qu'une amélioration de la fatigabilité était observée avec moins de chute et moins de tremblement). Pour le second patient, une aggravation spontanée de la maladie a été rapportée avec une faiblesse de la main droite depuis 1 an
- Deux fiches de fin de traitement ont été transmises (5 sur la période cumulée). La décision de fin de traitement a été prise pour ces 2 patients par le médecin en raison d'un effet thérapeutique insuffisant

III. Données de pharmacovigilance

Les informations ont été recueillies à partir des fiches de déclaration d'effets indésirables.

Six nouveaux cas (avec 6 effets indésirables (un par cas) et deux mises à jour de cas de pharmacovigilance ont été rapportés au cours de la période du 21 avril 2018 au 23 octobre 2018.

Pour les 6 nouveaux cas, 6 effets indésirables ont été rapportés (soit un effet indésirable par cas). Quatre concernaient un manque d'efficacité du traitement par Ventolin sirop 2mg/5ml (effet inattendu), un, des céphalées et un, des tremblements (effets attendus). Pour les 2 suivis, 6 effets indésirables ont été rapportés. Il s'agissait de nervosité, tachycardie (effets attendus) et d'une moindre efficacité du traitement par Ventolin sirop 2mg/5ml ainsi qu'une moins bonne tolérance, d'une fatigue et de vertiges (effets inattendus). L'ensemble des cas était non grave.

IV. Conclusion sur le rapport bénéfice/risque de l'ATU Salbutamol sur la période concernée :

Une stabilité ou une amélioration des symptômes ont été observées chez la majorité des patients pour lesquels les données d'efficacité ont été communiquées. Deux patients ont présenté une aggravation de leur état sous le traitement. Le traitement a été arrêté par le médecin traitant chez 2 patients à cause d'un effet thérapeutique non satisfaisant.

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.

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.