

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

Résumé du rapport périodique de synthèse n°5
Période du 24 octobre 2018 au 23 avril 2019

I. Introduction

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la spécialité salbutamol / 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 bêta-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).

Après analyse des données disponibles, et afin de répondre à ce besoin médical, l'ANSM a octroyé des ATU nominatives. 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 24 octobre 2018 au 23 avril 2019. 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 157 patients. Parmi eux, 32 ont initié le traitement (27 fiches D1 reçues).

Sur la période cumulée

Depuis le 20/10/16, 212 demandes de traitement ont été reçues et 179 patients ont initié un traitement.

2. Caractéristiques des patients

Sur la période concernée

Parmi les 27 patients ayant initié le traitement pour lesquels une fiche D1 a été reçue :

- Moyenne d'âge : 30,4 ans (de 6 mois à 70 ans)
- Sexe ratio : 12 patients de sexe féminin (44%) et 15 patients de sexe masculin (56%)
- 26 ATU ont été octroyées pour des pathologies neuromusculaires décrites dans les fiches d'accès du PUT (Amyotrophie Musculaire Spinale et Syndrome Myasthénique Congénital ne répondant pas ou répondant insuffisamment aux anticholinestérasiques ou aggravés par ceux-ci)
- 1 ATU a été octroyée sans que la pathologie ne soit indiquée sur la fiche D1
- Age moyen au moment du diagnostic : 13 ans, avec un diagnostic avant l'âge de 10 ans dans 45,8% des cas (11 patients sur les 24 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 176 patients et l'âge pour 164 patients :

- Moyenne d'âge : 25,3 ans (de 2 mois à 72,9 ans)
- Sexe ratio : 88 patients de sexe féminin et 88 patients de sexe masculin

Sur les 176 patients pour lesquels les fiches D1 ont été transmises :

- 170 ATU ont été octroyées pour des pathologies neuromusculaires décrites dans le PUT
- 2 ATU ont été octroyées pour une Myopathie Facio-Scapulo Humérale

- 1 ATU octroyée pour une Myopathie Myotubulaire
- 3 ATU ont été octroyées sans que la pathologie ne soit indiquée sur la fiche D1
- Age moyen au moment du diagnostic : 12,1 ans, avec un diagnostic avant l'âge de 10 ans dans 61,8 % des cas (97 patients sur les 157 pour lesquels l'information a été communiquée)

3. Traitement par Salbutamol

Sur la période concernée

La dose moyenne de traitement était de :

- 5,43 mg/jour (1 - 8 mg/jour) à l'initiation soit 0,12 mg/kg/j (0,02 - 0,50 mg/kg/j) [information renseignée pour respectivement 24 et 22 patients]
- 5,88 mg/jour (2,76 - 15 mg/jour) lors du suivi soit 0,15 mg/kg/j (0,04 - 0,53 mg/kg/j) [information renseignée sur respectivement 79 et 72 fiches de suivi]

Sur la période cumulée

La dose moyenne de traitement était de :

- 5,51 mg/jour (0,6 - 12 mg/jour) à l'initiation soit 0,15 mg/kg/j (0,02 - 0,65 mg/kg/j) [information renseignée pour respectivement 156 et 148 patients]
- 5,78 mg/jour (1,2 - 15 mg/jour) lors du suivi soit 0,15 mg/kg/j (0,04 - 0,53 mg/kg/j) [information renseignée sur respectivement 208 et 167 fiches de suivi]

4. Efficacité du traitement

Sur la période concernée

Au total, 97 fiches de suivi de traitement (D2) ont été analysées :

- Amélioration de la motricité sur 62 fiches D2 (63,9%) et de la fatigabilité sur 63 fiches D2 (64,9 %).
- L'état des patients était stationnaire dans la majorité des cas, en ce qui concerne la fonction respiratoire (68,0%) et la fonction motrice bulbaire (65,9%)
- Deux patients ont présenté une aggravation de leur état sous salbutamol (altération respiratoire pour un patient et hospitalisation suite à l'apparition d'une bronchite pour le second patient)
- Deux fiches de fin de traitement ont été transmises suite à un effet thérapeutique insuffisant

Sur la période cumulée

Sur les 247 fiches D2 analysées :

- Amélioration de la motricité sur 158 fiches D2 (63,9%) et de la fatigabilité sur 166 fiches D2 (67,2%) en réponse 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 (64,8%) et la fonction motrice bulbaire (61,1%)
- Neuf patients ont présenté une aggravation de leur état sous salbutamol
- Sept fiches de fin de traitement ont été transmises

III. Données de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Huit nouveaux cas (correspondant à 17 effets indésirables) et 2 suivis de cas ont été rapportés. Les 17 effets indésirables rapportés pour les 8 nouveaux cas sont essentiellement des effets appartenant à la classe organe « Troubles musculo-squelettiques et systémique » (7 EI) et « Troubles généraux et anomalie au site d'administration » (4 EI). Parmi les 17 effets indésirables rapportés, 8 étaient attendus et 9 inattendus (Tableau 1).

Sur la période cumulée

Au total, 22 cas non graves et 5 cas graves ont été rapportés avec le traitement par Ventolin 2 mg, comprimés et Ventolin 2 mg/5 ml, sirop.

Tableau 1: Cas et suivis de cas de pharmacovigilance rapportés au cours de la période

Cas	Gravité	EI rapportés
1	Non	Excitation / difficultés d'endormissement* / aggravation de l'excitabilité
2	Non	Tremblements des membres
3	Non	Crampes musculaires
4	Non	Palpitations
5	Non	Manque d'efficacité du traitement (avec Ventolin 2mg/5ml sirop) *
6	Non	Fatigue* / myalgie* / arthralgie* / douleur au tendon* / crampe musculaire / douleurs aux extrémités* / tension musculaire
7	Oui	Bronchite* / aggravation de la condition de la patiente*
8	Oui	Hypokaliémie
9	Non	Moindre efficacité du traitement qu'avec la forme comprimé* / diminution de la tolérance avec traitement par Ventolin 2 mg/5ml sirop*
10	Non	Tremblements / céphalées

* Effet inattendu

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.

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

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.