

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

**Résumé du rapport périodique de synthèse n°6**

Période du 24 avril 2019 au 23 octobre 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 le 13 octobre 2016 et les premières ATU nominatives ont été octroyées dès décembre 2013.

Le bilan présenté ici couvre la période du 24 avril 2019 au 23 octobre 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 166 patients. Parmi eux, 24 ont initié le traitement (24 fiches D1 reçues).

*Sur la période cumulée*

Depuis le 20/10/16, 378 demandes de traitement ont été reçues et 200 patients ont initié un traitement.

**2. Caractéristiques des patients**

*Sur la période concernée*

Parmi les 24 patients ayant initié le traitement et pour lesquels une fiche D1 a été reçue :

- Moyenne d'âge : 24,5 ans (de 2 mois à 62 ans)
- Sexe ratio : 12 patients de sexe féminin (50 %) et 12 patients de sexe masculin (50 %)
- 23 ATU 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 octroyée sans que la pathologie ne soit indiquée sur la fiche D1
- Age moyen au moment du diagnostic : 13,5 ans, avec un diagnostic avant l'âge de 10 ans dans 72 % des cas (13 patients sur les 18 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 200 patients et l'âge pour 185 patients :

- Moyenne d'âge : 25,2 ans (de 2 mois à 72,9 ans)
- Sexe ratio : 100 patients de sexe féminin et 100 patients de sexe masculin

Sur les 200 patients pour lesquels les fiches D1 ont été transmises :

- Age moyen au moment du diagnostic : 11,5 ans, avec un diagnostic avant l'âge de 10 ans dans 63 % des cas (110 patients sur les 175 pour lesquels l'information a été communiquée)
- 198 ATU ont été octroyées pour des pathologies neuromusculaires décrites dans le PUT

### 3. Traitement par Salbutamol

#### *Sur la période concernée*

La dose moyenne de traitement était de :

- 4,1 mg/jour (0,9 - 6 mg/jour) à l'initiation soit 0,14 mg/kg/j (0,06 - 0,40 mg/kg/j) [information renseignée pour respectivement 21 et 20 patients]
- 5,63 mg/jour (0,3 - 8 mg/jour) lors du suivi soit 0,14 mg/kg/j (0,03 - 0,47 mg/kg/j) [information renseignée sur respectivement 43 et 39 fiches de suivi]

#### *Sur la période cumulée*

La dose moyenne de traitement était de :

- 5,32 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 177 et 168 patients]
- 5,70mg/jour (0,3 - 15 mg/jour) lors du suivi soit 0,15 mg/kg/j (0,03 - 0,53 mg/kg/j) [information renseignée sur respectivement 251 et 206 fiches de suivi]

### 4. Efficacité du traitement

#### *Sur la période concernée*

Au total, 54 fiches de suivi de traitement (D2) ont été analysées :

- Amélioration de la motricité sur 36 fiches D2 (66 %) et de la fatigabilité sur 38 fiches D2 (70 %).
- Etat des patients stationnaires dans la majorité des cas, en ce qui concerne la fonction respiratoire (65 %) et la fonction motrice bulbaire (61 %)
- Deux patients ont présenté une aggravation de leur état sous salbutamol (fatigue dans un contexte de sous-dosage par erreur ; absence de stabilisation sous traitement)
- Deux fiches de fin de traitement ont été transmises suite à un effet thérapeutique insuffisant

#### *Sur la période cumulée*

Sur les 301 fiches D2 analysées :

- Amélioration de la motricité sur 194 fiches D2 (68 %) et de la fatigabilité sur 204 fiches D2 (65 %) en réponse à l'initiation du traitement par salbutamol
- Etat des patients stationnaires dans la majorité des cas, en ce qui concerne la fonction respiratoire (62 %) et la fonction motrice bulbaire (59 %)
- Onze patients ont présenté une aggravation de leur état sous salbutamol
- Neuf fiches de fin de traitement ont été transmises

### III. Données de pharmacovigilance

#### *Sur la période considérée*

Cinq nouveaux cas (correspondant à 8 effets indésirables) et 1 suivi de cas ont été rapportés. Parmi les 8 effets indésirables, 3 étaient attendus (« Tremblement des mains », « Crampe musculaire » et « Tension musculaire ») et 5 inattendus : « Aggravation de l'état (fatigue accentuée) », « Dose incorrecte administrée », « Troubles du sommeil », « Faiblesse » et « Fatigabilité musculaire ».

#### *Sur la période cumulée*

Au total, 27 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.

### 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 relative de leur état 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.