

Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) salbutamol (SALBUMOL/VENTOLIN 2 mg, comprimés - VENTOLIN 2 mg/5 ml, sirop)

Résumé du rapport périodique de synthèse n°9

Période du 24 octobre 2021 au 23 octobre 2022

I. Introduction

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la spécialité Salbutamol 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 bêta-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 (désormais Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) depuis le 01 juillet 2021). Un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) a été approuvé par l'ANSM le 13 octobre 2016, mis à jour en janvier 2021 et disponible sur le site de l'ANSM.

Le bilan présenté ici couvre la période du 24 octobre 2021 au 23 octobre 2022. Les données recueillies sont issues des fiches de demande d'accès au traitement (DAT ou D1), des fiches de suivi (D2), des fiches de déclaration d'effets indésirables et/ou grossesse ainsi que des fiches d'arrêt de traitement.

Pendant la période de ce neuvième rapport, le laboratoire a fait face à une situation temporaire de rupture de stock de Salbumol/Ventolin 2 mg comprimés entre le 17 novembre 2021 et le 27 juin 2022, à la suite de la détection d'un taux anormal d'impuretés nitrosaminiques sur certains lots. La continuité de traitement des patients a été assurée, pendant cette période, par la forme sirop Ventolin 2 mg/5 ml.

II. Données recueillies dans le cadre de l'AAC

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 50 nouveaux patients, une confirmation d'initiation de traitement pour 48 patients et 50 fiches D1 ou DAT (4 fiches D1 ou DAT proviennent de patients inclus dans la période précédente).

Cumulativement

²Depuis le 20/10/2016, 393 demandes de traitement ont été reçues et 391 patients ont initié un traitement.

Caractéristiques des patients

Sur la période concernée

Parmi les 48 patients exposés et pour lesquels une fiche D1 ou DAT a été reçue :

- Moyenne d'âge : environ 24 ans (de moins de 1 mois à 71 ans)
- Sexe ratio : 14 patients de sexe masculin (29 %) et 34 patients de sexe féminin (71 %)
- 44 ATU/AAC octroyées pour des pathologies neuromusculaires décrites dans les fiches d'accès du PUT (16 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 3 ATU octroyées pour d'autres pathologies neuromusculaires (dont 2 patients atteints d'une Myopathie Congénitale avec fatigabilité musculaire importante et 1 patient avec plusieurs pathologies dont dysmorphie faciale, pied bot, hypoplasie gastrique hépatomégalie, thorax en cloche).
- Age moyen au moment du diagnostic : environ 12 ans, avec 69 % de patients diagnostiqués avant l'âge de 10 ans.

Cumulativement

Lors de la première demande de traitement (fiche D1 ou DAT) pour les 359 patients exposés, le sexe était connu pour 354 patients et l'âge pour 327 patients :

- Moyenne d'âge : environ 25 ans (moins de 1 mois à 75 ans)
- Sexe ratio : 165 patients de sexe masculin (47 %) et 189 patients de sexe féminin (53 %)

Sur les 359 patients exposés pour lesquels les fiches D1 ou DAT ont été transmises :

- 324 ATU/AAC octroyées pour des pathologies neuromusculaires décrites dans le PUT et dans 11 cas pour des pathologies neuromusculaires autres. L'information n'était pas reportée sur la fiche D1 de 25 patients.
- Age moyen au moment du diagnostic : environ 13 ans, avec 61 % de patients diagnostiqués avant l'âge de 10 ans.

Traitement par Salbutamol

Sur la période concernée

La dose moyenne de traitement était de :

3. - 5,5 mg/jour (0,3 - 15 mg/jour) à l'initiation soit 0,16 mg/kg/j (0,03 – 0,56 mg/kg/j).
- 5,7 mg/jour (0,8 - 15 mg/jour) lors du suivi soit 0,17 mg/kg/j (0,01 - 1,00 mg/kg/j)

Cumulativement

La dose moyenne de traitement était de :

- 5,9 mg/jour (0,2 - 15 mg/jour) à l'initiation soit 0,15 mg/kg/j (0,02 – 1,60 mg/kg/j)
- 5,7 mg/jour (0,2 - 15 mg/jour) lors du suivi soit 0,16 mg/kg/j (0,01 - 1,00 mg/kg/j)

Efficacité du traitement

4. *Sur la période concernée*

Au total, 209 fiches de suivi de traitement (D2) ont été analysées :

- Amélioration de la motricité sur 107 fiches D2 (52 %) et de la fatigabilité sur 142 fiches D2 (68 %).
- Etat stationnaire dans la majorité des cas, pour la fonction respiratoire (65 %) et la fonction motrice bulbaire (64 %).
- Aggravation de l'état reportée pour 8 patients, entraînant une interruption du traitement, bien qu'aucun arrêt définitif n'ait été reporté.
- Trois fiches d'arrêt de traitement transmises dont 1 fiche faisaient suite à un effet thérapeutique insuffisant, 1 suite à la survenue d'une grossesse chez une patiente et 1 suite au décès du patient.

Cumulativement

Sur les 883 fiches D2 analysées :

- Amélioration de la motricité sur 484 fiches D2 (56 %) et de la fatigabilité sur 570 fiches D2 (66 %)
- Etat stationnaire dans la majorité des cas, pour la fonction respiratoire (67 %) et la fonction motrice bulbaire (65 %)
- Aggravation de l'état reportée sur 37 fiches de suivi entraînant une interruption de traitement pour 13 patients. Pour 24 patients, le traitement a été poursuivi.
- Vingt-deux fiches de fin de traitement transmises pour 21 patients : effet thérapeutique non satisfaisant (11), effet(s) indésirable(s) (5) décision du médecin (3) ou du patient lui-même (4). Plusieurs raisons d'arrêt de traitement peuvent être renseignées sur la fiche.

III. Données de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Trente-et-un cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période dont 8 cas graves (**9 effets indésirables**) et 23 cas non graves (37 effets indésirables). Parmi les 31 cas de pharmacovigilance, 5 cas de manque d'efficacité ont été rapportés (4 avec le sirop et un avec le comprimé), parmi ces 5 cas, un seul cas jugé grave rapportait une inefficacité sous la forme sirop.

Parmi les 46 effets indésirables rapportés sur la période, le caractère attendu/inattendu a pu être évalué pour 40 effets indésirables (EI) : 6 EI étaient attendus et 34 EI étaient inattendus.

Parmi les 8 cas graves :

- 3 cas décrivaient une aggravation des symptômes de la myasthénie ou de l'amyotrophie spinale dont 1 cas est associé à une interruption de traitement,
- 1 cas décrivait un trouble rhumatismal,
- 1 cas rapportait une faiblesse dans les mains,
- 1 cas rapportait une perte du contrôle du diabète,
- 1 cas décrivait le décès du patient lié à la maladie,
- 1 cas rapportait un manque d'efficacité (remplacement de Salbutamol comprimés pour la forme sirop suite à la rupture de stock).

L'augmentation du nombre d'effets indésirables rapportés au cours de cette période peut être expliquée par la rupture de distribution de comprimés sur une période de 7 mois (entre le 17 novembre 2021 et le 27 juin 2022). Cela a entraîné une augmentation de l'exposition des patients à la forme sirop, qui semble associée à davantage d'effets indésirables que la forme comprimé.

Cumulativement

Au total, 27 cas graves et 84 cas non graves ont été rapportés avec le traitement par Ventolin 2 mg, comprimés et Ventolin 2 mg/5 ml, sirop. Parmi ces 111 cas, 23 cas d'inefficacité ont été rapportés (19 cas avec la forme sirop, 3 cas avec salbutamol comprimé, 1 cas avec une forme non spécifiée).

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 inexpliqués à ce jour.

Une stabilité ou une amélioration des symptômes a été observée 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/AAC ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de Ventolin 2 mg, comprimés et Ventolin 2 mg/5 ml, sirop.