

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

Résumé du rapport périodique de synthèse n°10

Période du 24 octobre 2022 au 23 octobre 2023

I. Introduction

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité Salbutamol 2 mg comprimé a été retirée le 2 décembre 2013 après une réévaluation européenne qui a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable des médicaments contenant des béta-2 agonistes de courte durée d'action dans les indications obstétricales.

Son arrêt de commercialisation 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** (SMC, 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** (AMS, types I, II et III).

Afin de répondre à ce besoin médical, des ATU nominatives ont été octroyées dès décembre 2013. Un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) a été approuvé par l'ANSM le 13 octobre 2016 puis mis à jour en janvier 2021. L'ATU nominative Salbutamol a été modifiée en accès compassionnel (AAC) le 17/04/2023. Les conditions de suivi des patients ont évolué et les fiches de recueil de données ont ainsi été supprimées.

Le laboratoire a fait face à une situation temporaire de rupture de stock de Salbumol/Ventolin 2 mg comprimé sur une période de 7 mois (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. En accord avec l'ANSM, 2 lots de comprimés Salbumol/Ventolin 2 mg, en provenance de la Belgique, ont été mis à la disposition des patients car ils présentaient des taux d'impuretés nitrosaminiques inférieurs aux seuils admissibles. Le dernier lot disponible de comprimés Salbumol/Ventolin 2 mg a expiré fin juillet 2023, pendant la période de ce dixième rapport et le laboratoire a cessé sa distribution fin juin 2023. La continuité de traitement des patients a été assurée, après cette période, soit par la forme sirop Ventolin 2 mg/5ml distribuée par GSK (importée de Suisse), soit par une autre spécialité alternative en comprimé Salbutamol Tablets BP (importée du Royaume-Uni), mais non fabriquée par GSK.

Le bilan présenté ici couvre la période du 24 octobre 2022 au 23 octobre 2023. 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. Suite à la publication du PUT-SP en avril 2023 pour lequel aucune fiche de recueil des données n'est demandée, la dernière fiche de recueil de données complétée par les professionnels de santé (médecin prescripteur et pharmacien) sur la période considérée a été réceptionnée le 23 août 2023.

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 22 nouveaux patients avec fiche de DAT, une confirmation d'initiation de traitement pour 22 patients et 24 fiches D1 ou DAT (4 fiches D1 ou DAT proviennent de patients inclus dans la période précédente). A noter que 7 patients supplémentaires ont commandé du produit entre mai et octobre 2023, sans fiche d'accès au traitement DAT.

Cumulativement

Depuis le 20/10/2016, 418 demandes de traitement ont été reçues et 417 patients ont initié un traitement selon les fiches de DAT renseignées.

2. Caractéristiques des patients

Sur la période concernée

Parmi les 24 patients exposés et pour lesquels une fiche D1 ou DAT a été reçue :

- Moyenne d'âge : environ 21 ans (de moins de 1 mois à 66 ans)
- Sexe ratio : 12 patients de sexe masculin (52 %) et 11 patients de sexe féminin (48 %)
- 23 AAC octroyées pour des pathologies neuromusculaires décrites dans les fiches d'accès du PUT (6 pour une amyotrophie musculaire spinale et 17 pour un syndrome myasthénique congénital ne répondant pas ou répondant insuffisamment aux anticholinestérasiques ou aggravés par ceux-ci) et aucune AAC octroyée pour d'autres pathologies neuromusculaires.
- Age moyen au moment du diagnostic : environ 14 ans, avec 57 % de patients diagnostiqués avant l'âge de 10 ans.

Cumulativement

Lors de la première demande de traitement (fiche D1 ou DAT) pour les 382 patients exposés, le sexe était connu pour 376 patients et l'âge pour 350 patients :

- Moyenne d'âge : environ 25 ans (moins de 1 mois à 75 ans)
- Sexe ratio : 176 patients de sexe masculin (47 %) et 200 patients de sexe féminin (53 %)

Sur les 382 patients exposés pour lesquels les fiches D1 ou DAT ont été transmises :

- 346 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 60 % de patients diagnostiqués avant l'âge de 10 ans.

3. Traitement par Salbutamol

Sur la période concernée

La dose moyenne de traitement était de :

- 5,4 mg/jour (0,8 - 12 mg/jour) à l'initiation soit 0,21 mg/kg/j (0,06 – 1,00 mg/kg/j).
- 6,2 mg/jour (0,8 - 16 mg/jour) lors du suivi soit 0,19 mg/kg/j (0,03 - 1,33 mg/kg/j)

Cumulativement

La dose moyenne de traitement était de :

- 5,3 mg/jour (0,2 - 15 mg/jour) à l'initiation soit 0,16 mg/kg/j (0,02 – 1,60 mg/kg/j)
- 5,8 mg/jour (0,2 - 16 mg/jour) lors du suivi soit 0,17 mg/kg/j (0,01 - 1,33 mg/kg/j)

4. Efficacité du traitement

Sur la période concernée

Au total, 109 fiches de suivi de traitement (D2) ont été analysées :

- Amélioration de la motricité sur 54 fiches D2 (50 %) et de la fatigabilité sur 74 fiches D2 (70 %).
- Etat stationnaire dans la majorité des cas, pour la fonction respiratoire (69 %) et la fonction motrice bulbaire (66 %).
- Aggravation de l'état reportée pour 2 patients bien qu'aucun arrêt définitif n'ait été reporté.
- Neuf fiches d'arrêt de traitement ont été transmises. Parmi les raisons indiquées : efficacité insuffisante (5 patients), effet indésirable (2 patients), décision du médecin (1 patient) ou décision du patient lui-même (2 patients) ou patient perdu de vue (1 patient). A noter que pour 2 patients, plusieurs raisons d'arrêt de traitement ont été reportées sur la fiche.

Cumulativement

Sur les 954 fiches D2 analysées :

- Amélioration de la motricité sur 511 fiches D2 (54 %) et de la fatigabilité sur 613 fiches D2 (66 %)
- Etat stationnaire dans la majorité des cas, pour la fonction respiratoire (68 %) et la fonction motrice bulbaire (65 %)
- Aggravation de l'état reportée sur 39 fiches de suivi mais aucun arrêt définitif n'a été reporté pour ces patients.
- 31 fiches de fin de traitement transmises pour 30 patients, avec les raisons suivantes : effet thérapeutique non satisfaisant (16), effet(s) indésirable(s) (7) décision du médecin (10) ou du patient lui-même (4) ou patient perdu de vue (1). Plusieurs raisons d'arrêt de traitement peuvent être renseignées sur la fiche.

III. Données de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Onze cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période dont 3 cas graves (5 effets indésirables) et 8 cas non graves (17 effets indésirables).

Parmi les 22 effets indésirables rapportés sur la période, le caractère attendu/inattendu a pu être évalué pour 19 effets indésirables (EI) : 4 EI étaient attendus et 15 EI étaient inattendus.

Parmi les 3 cas graves :

- 1 cas rapportait des palpitations
- 1 cas rapportait une détérioration de l'état général et une diminution de la fonction pulmonaire chez un patient qui ont conduit au décès du patient. Un lien de causalité avec le Salbutamol a été exclu.
- 1 cas décrivait une déficience neurologique et une aggravation de l'état de santé qui ont conduit au décès de la patiente. Le décès était en lien avec la maladie et non avec le Salbutamol.

Cumulativement

Au total, 29 cas graves et 93 cas non graves ont été rapportés avec le traitement par Ventolin 2 mg, comprimés et Ventolin 2 mg/5 ml, sirop. Parmi ces 122 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 inexploités à ce jour (aucun cas de manque d'efficacité lié à un changement de forme n'a été rapporté sur la période).

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.

Il s'agit du dernier résumé de rapport de synthèse pour l'AC Salbutamol. En effet, le nouveau PUT-SP ne nécessite plus de fiches de suivi de l'AAC. Un rapport uniquement basé sur les données de pharmacovigilance sera désormais disponible annuellement.