

Résumé du rapport de synthèse N°11

Accès Compassionnel Ventolin (salbutamol)

2 mg/5 ml, sirop

Période du 24/10/2023 au 23/10/2024

I. INTRODUCTION

Des Autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) ont été délivrées à partir de décembre 2013 puis depuis le 01/07/2021, des Autorisations d'accès compassionnel (AAC) [article L 5121-12-1 du Code de la santé publique] sont délivrées par l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour Ventolin (salbutamol) 2 mg/5 ml, sirop, à GSK. Dans le cadre de ces ATUn/AAC, Ventolin (salbutamol) 2 mg/5 ml, sirop, est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un Syndrome Myasthénique Congénital (SMC) (en particulier ceux porteurs de mutations DOK7 ou COLQ), après échec des anticholinestérasiques ou d'Amyotrophie Musculaire Spinale (AMS) (types I, II et III).

En France, la spécialité salbutamol Ventolin 2 mg/5 ml, sirop, bénéficie d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement symptomatique de l'asthme et des autres broncho-pneumopathies obstructives réversibles de l'enfant mais n'est plus commercialisé en France depuis 2005. La spécialité salbutamol/Ventolin 2 mg, comprimé, bénéficiait d'une AMM dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré. 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, l'AMM de la spécialité salbutamol 2 mg comprimé a été retiré le 2 décembre 2013. L'arrêt de commercialisation de la forme comprimé consécutif au 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 SMC (en particulier ceux porteurs de mutations DOK7 ou COLQ) après échec des anticholinestérasiques, ou bien pour les patients atteints d'AMS (types I, II et III). Après analyse des données disponibles et afin de répondre à ce besoin médical, l'ANSM a délivré des ATUn dès décembre 2013 puis des AAC depuis le 01 juillet 2021 pour les 2 spécialités de GSK, salbutamol 2 mg comprimé et salbutamol 2 mg/5 ml, sirop, afin de permettre le traitement des patients atteints de ces pathologies pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique. La mise à disposition de la forme de salbutamol en sirop est indispensable pour la prise en charge des enfants de moins de 6 ans et des adultes présentant notamment des troubles de la déglutition.

A partir de novembre 2021, la distribution par GSK de la forme salbutamol/Ventolin 2 mg comprimé a cessé d'abord de façon temporaire puis définitivement à partir de fin juin 2023, suite à la détection d'un taux d'impuretés de type nitrosamine supérieur aux seuils admissibles. A noter, la forme sirop de salbutamol ne contenait pas d'impuretés de type nitrosamine supérieures aux seuils admissibles.

L'initiation du traitement pour de nouveaux patients et la continuité de traitement des patients ont été assurées depuis cette période, soit par la forme sirop Ventolin 2 mg/5ml distribuée par GSK (importée de Suisse), soit par la spécialité en comprimé salbutamol Tablets BP (importée du Royaume-Uni), mais non fabriquée par GSK.

Un premier Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) a été approuvé par l'ANSM le 13 octobre 2016, puis modifié en janvier 2021. Suite au changement des ATUn en AC, un nouveau PUT avec suivi des patients (PUT-SP) a été approuvé par l'ANSM le 17 avril 2023 (les fiches de suivi ont été abrogées à cette occasion).

Ce rapport de synthèse périodique n°11 couvre les données recueillies dans le cadre du PUT-SP chez les patients inclus dans l'ATUn/AC :

- sur la période du 24 octobre 2023 au 23 octobre 2024, date de Data Lock Point (DLP) (période considérée),
- sur la période cumulée du 20 octobre 2016, date d'approbation du 1^{er} PUT au 23 octobre 2024 (période cumulée).

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'AC

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

II.1.1. Répartition des patients

Sur la période considérée

Sur la période concernée du 24 octobre 2023 au 23 octobre 2024, le laboratoire GSK a reçu au moins une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pour la spécialité Ventolin (salbutamol) 2 mg/5 ml, sirop) pour 19 nouveaux patients.

Cumulativement

Sur la période cumulée du 20 octobre 2016 au 23 octobre 2024, le laboratoire GSK a reçu au moins une demande d'ATUn/AAC pour Ventolin (salbutamol) 2 mg, comprimé et/ou Ventolin (salbutamol) 2 mg/5 ml, sirop pour 444 patients. La répartition des patients inclus traités selon la forme pharmaceutique comprimé et/ou sirop était la suivante :

- 109 patients (27,5%) sous la forme comprimé
- 183 patients (46,1%) sous la forme sirop (dont les 19 patients de la période considérée)
- 105 patients (26,4%) sous la forme comprimé et sirop
- 47 patients avec des données manquantes.

II.1.2. Caractéristiques de la maladie

Sur la période considérée

Sur les 19 patients inclus pour lesquels une autorisation d'AC a été transmise sur la période concernée du 24 octobre 2023 au 23 octobre 2024 :

- 14 AAC ont été octroyées pour un Syndrome Myasthénique Congénital.
- 5 AAC ont été octroyées pour une Amyotrophie Musculaire Spinale.

Cumulativement

Sur les 444 patients inclus pour lesquels une fiche d'accès au traitement ou une AAC a été transmise sur la période cumulée du 20 Octobre 2016 au 23 Octobre 2024 :

- 198 ATUn/AAC ont été octroyées pour un SMC.
- 179 ATUn/AAC ont été octroyées pour une AMS.
- 11 ATUn/AAC ont été octroyées pour d'autres pathologies neuromusculaires
- 56 ATUn/AAC pour lesquelles l'indication est manquante.

II.1.3. Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période considérée, 15 médecins répartis dans 12 établissements de santé ont inclus au moins un patient.

Sur la période cumulée, 165 médecins répartis dans 86 établissements de santé ont inclus au moins un patient. La répartition des patients au sein des centres était hétérogène avec une médiane de 1 patient par centre, avec un minimum à 1 et un maximum à 46 patients. La répartition des patients par médecin était similaire, avec une médiane de 1 patient, un minimum à 1 et un maximum à 34 patients.

Ces prescripteurs sont distribués sur tout le territoire français avec une prépondérance en Ile-de-France (30,3%) et en Auvergne-Rhône-Alpes (18,2%). Des proportions similaires sont observées sur la période considérée.

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Sur la période concernée du 24 octobre 2023 au 23 octobre 2024, 26 autorisations d'AC ont été reçues dont plusieurs AAC pour un même patient puisque la durée de validité est variable (entre 1 mois et 12 mois). La posologie moyenne à l'initiation du traitement était de 5,4 mg/jour (min : 0,4 mg/jour – max : 10,8 mg/jour).

Sur la période cumulée du 20 octobre 2016 au 23 octobre 2024, la posologie moyenne de traitement était de 5,3 mg/jour (min : 0,2 mg/jour – max : 15,0 mg/jour) à l'initiation du traitement.

II.3. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Aucun nouveau cas de pharmacovigilance avec EI n'a été rapporté. Deux situations particulières ont été rapportées concernant un schéma d'administration inapproprié (dose inférieure à la dose recommandée) et un manque d'efficacité.

Cumulativement

Durant la période cumulée, un total de 124 cas a été déclaré incluant 29 cas graves et 95 cas non graves rapportés avec le traitement par Ventolin 2 mg, comprimés et Ventolin 2 mg/5 ml, sirop.

Les 124 cas correspondent à 71* cas de PV avec EI** pour un total de 149 EI** déclarés.

*On dénombre un cas relié supplémentaire FR2022EME163139 par rapport au rapport N°10, suite à une correction de la causalité.

**EI : Effet indésirable, c'est-à-dire considérés comme reliés au traitement (soit par le notificateur, soit par le laboratoire GSK).

Les 29 cas graves correspondent à 20 cas de PV avec EI**(total de 20 EI**) et les 95 cas non graves correspondent à 50 cas de PV avec EI** (total de 126 EI**).

Au total, 22 EI ont conduit à un arrêt définitif de traitement, 22 ont conduit à un arrêt temporaire du traitement et 24 EI ont conduit à une modification de dose.

Aucun cas d'EI avec évolution fatale ou mise en jeu du pronostic vital n'a été signalé au cours de l'AC. En revanche trois cas d'évènement (non reliés) avec évolution fatale ont été rapportés dans les périodes précédentes. A noter que le décès de ces trois patients était en lien avec la maladie.

Aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été signalé au cours de la période. Onze cas d'exposition durant la grossesse ont été déclarés sur la période cumulée. Huit patientes ont donné naissance à leur bébé et pour trois patientes l'évolution de la grossesse est inconnue.

Sur la période cumulée, on dénombre un total de 22 situations particulières dont 13 situations liées à un manque d'efficacité du produit, 5 situations en lien avec une rupture de traitement ou une dose non conforme, 2 situations en lien avec le produit périmé, 1 situation en lien avec un schéma thérapeutique inapproprié et 1 situation de mésusage.

III. CONCLUSION

Entre le 20 octobre 2016, date du 1er PUT lié à l'ATUn/AC et le 23 octobre 2024, date de DLP de ce rapport, 444 patients ont été inclus pour recevoir salbutamol/Ventolin 2 mg sous forme comprimé ou sirop (dont 19 patient inclus sur la période considérée pour lesquels une AAC a été délivrée par l'ANSM pour la forme sirop). Ce sont 163 prescripteurs, issus de 85 établissements de santé répartis sur tout le territoire français, qui ont inclus ces patients.

Sur la période considérée du rapport, aucun cas de pharmacovigilance avec au moins un effet indésirable (i.e. considéré comme relié au traitement par le notificateur ou par le laboratoire GSK), n'a été notifié. Sur la période cumulée du rapport, un total de 71 cas avec au moins un effet indésirable ont été notifiés comportant 149 EI dont 20 EI graves.

Suite à l'analyse des données issues des ATUn/AC reçues sur la période cumulée, nous pouvons conclure que les patients ont été traités conformément aux recommandations du PUT-SP et que la balance bénéfico-risque de salbutamol/Ventolin 2 mg, comprimé et salbutamol/Ventolin 2 mg/5 ml, sirop reste favorable et conforme au profil de tolérance du RCP. GSK, exploitant de la spécialité pharmaceutique salbutamol/Ventolin 2 mg/5 ml, sirop, poursuit la surveillance active de ce médicament.