Résumé du rapport de synthèse N°12
Accès Compassionnel Ventolin (salbutamol) 2 mg/5 ml, sirop

Période du 24/10/2024 au 23/10/2025

I. INTRODUCTION

Le médicament Ventolin (salbutamol) 2 mg/5 ml, sirop (GSK) fait l'objet d'Autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) depuis décembre 2013, remplacées par des Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC) [article L 5121-12-1 du Code de la santé publique] depuis le 1er juillet 2021, délivrées par l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). 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, bénéficiait 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 elle n'est plus commercialisée 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 retirée 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) ne répondant pas ou répondant insuffisamment aux anticholinestérasiques ou aggravés par ceux-ci, 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 qui présentent notamment des troubles de la déglutition.

A partir de novembre 2021, la distribution par GSK de la forme salbumol/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.

Les initiations et les poursuites de traitement ont été assurées depuis 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.

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 AAC, 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°12 couvre les données recueillies dans le cadre du PUT-SP chez les patients inclus dans l'ATUn/AC :

- sur la période du 24 octobre 2024 au 23 octobre 2025, date de Data Lock Point (DLP) (période considérée),
- sur la période cumulée du 20 octobre 2016, date d'approbation du 1er PUT au 23 octobre 2025 (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 considérée du 24 octobre 2024 au 23 octobre 2025, le laboratoire GSK a reçu au moins une AAC pour la spécialité Ventolin (salbutamol) 2 mg/5 ml, sirop) pour 17 nouveaux patients.

Cumulativement

Sur la période cumulée du 20 octobre 2016 au 23 octobre 2025, 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 462 patients.

II.1.2. Caractéristiques de la maladie

Sur la période considérée

Sur les 17 patients inclus pour lesquels une AAC a été transmise sur la période concernée du 24 octobre 2024 au 23 octobre 2025 :

- 13 AAC ont été octroyées pour un SMC.
- 4 AAC ont été octroyées pour une AMS.

Cumulativement

Sur les 462 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 2025 :

- 224 ATUn/AAC ont été octroyées pour un SMC.
- 180 ATUn/AAC ont été octroyées pour une AMS.
- 8 ATUn/AAC ont été octroyées pour une autre pathologie neuromusculaire.
- 50 ATUn/AAC pour lesquelles l'indication est manquante.

II.1.3. Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période considérée, 16 médecins répartis dans 16 établissements de santé ont inclus au moins un patient.

Sur la période cumulée, 174 médecins répartis dans 81 établissements de santé ont inclus au moins un patient. La répartition des patients au sein des centres est hétérogène avec une médiane de 1 patient par centre (minimum à 1 et maximum à 66 patients). La répartition des patients par médecin est également hétérogène, avec une médiane de 1 patient (minimum à 1 et maximum à 34 patients).

Ces prescripteurs sont distribués sur tout le territoire français avec une prépondérance en Ile-de-France (30,9%) et en Auvergne-Rhône-Alpes (17,7%).

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Sur la période considérée du 24 octobre 2024 au 23 octobre 2025, 30 AAC ont été reçues dont plusieurs AAC pour un même patient puisque la durée de validité de l'AAC est variable (entre 1 mois et 12 mois). La posologie moyenne de traitement inscrite sur ces AAC était de 4,4 mg/jour (min : 0,3 mg/jour – max : 7,5 mg/jour).

La posologie était manquante sur 13 AAC parmi les 30. En effet, suite à une mise à jour d'eSaturne, le champ concernant la posologie a été supprimé. Une mise à jour informatique d'eSaturne est attendue.

Sur la période cumulée du 20 octobre 2016 au 23 octobre 2025, la posologie moyenne de traitement était de 5,5 mg/jour (min : 0,2 mg/jour – max : 20,0 mg/jour).

II.3. Données nationales de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance portent sur tous les cas de PV déclarés à GSK ou aux autorités de santé dans le cadre des ATU/AAC sur la période considérée du 24 octobre 2024 au 23 octobre 2025, ainsi que sur la période cumulée du 20 octobre 2016 au 23 octobre 2025.

Les analyses transmises ne portent que sur les effets indésirables (EI), c'est-à-dire les effets considérés comme reliés au traitement (soit par le notificateur, soit par le laboratoire GSK), et non sur les évènements indésirables.

Sur la période considérée

Sur la période considérée, 2 nouveaux cas de pharmacovigilance ont été rapportés, dont 1 cas grave non relié d'évolution fatale et 1 cas non grave relié comprenant 2 EI.

Le cas grave non relié concerne un patient né en 2022 et traité par salbutamol dans le cadre d'une AMS. Le patient a présenté une septicémie à pneumocoque et un choc septique ayant entraîné le décès. Un lien de causalité avec le salbutamol a été exclu.

Le cas non grave relié correspond à une insomnie survenue dans un contexte de nervosité chez une patiente présentant un SMC, le jour de l'initiation du traitement par salbutamol. La posologie du traitement a été diminuée par la patiente en réponse aux EI. L'évolution des 2 EI a été favorable, avec une résolution sous 23 jours.

Cumulativement

Durant la période cumulée, 72 cas de PV incluant 151 EI ont été déclarés. Parmi ces EI, 20 étaient graves sans aucune évolution fatale et 131 étaient non graves.

Au total, 22 EI ont conduit à un arrêt définitif de traitement, 22 ont conduit à un arrêt temporaire du traitement et 26 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 en cumulatif. En revanche quatre cas d'évènement (non reliés) avec évolution fatale ont été rapportés.
Pour les 3 cas décrits sur les périodes précédentes, le décès était en lien avec la maladie. Le 4^{e} cas décrit sur la période correspond au décès intervenu suite à une septicémie à pneumocoque et un choc septique décrit précédemment.

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 sans aucune anomalie connue et pour trois patientes l'évolution de la grossesse est inconnue.

Sur la période considérée, un usage hors AMM rapporté résultait uniquement d'une erreur de codage. 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 et le 23 octobre 2025, 462 patients ont été inclus et ont reçu du salbutamol/Ventolin 2 mg sous forme comprimé (arrêt de la distribution en juin 2023) ou sirop (dont 17 patients inclus sur la période considérée pour lesquels une AAC a été délivrée par l'ANSM pour la forme sirop). Ce sont 174 prescripteurs, issus de 81 établissements de santé répartis sur tout le territoire français, qui ont inclus ces patients.

Sur la période considérée du rapport, un cas de pharmacovigilance avec deux effets indésirables (i.e. considéré comme relié au traitement par le notificateur et par le laboratoire GSK), a été notifié. Sur la période cumulée du rapport, un total de 72 cas avec au moins un effet indésirable ont été notifiés comportant 151 EI dont 20 EI graves.

Suite à l'analyse des données issues des ATUn/AAC reçues sur la période cumulée, nous pouvons conclure que les patients ont été traités conformément aux recommandations du PUT-SP et que la balance bénéfice-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. La surveillance active de ce médicament se poursuit.