

Relevé de Décision et de Suivi

Expertise de Pharmacovigilance

Titre de l'enquête	Expertise de pharmacovigilance relative aux fluoroquinolones
Médicaments concernés ¹	Ciprofloxacin (Ciflox, Uniflox et génériques) Lévofoxacin (Tavanic et génériques) Ofloxacin (Oflocet, Monoflocet, génériques) Norfloxacin (génériques) Moxifloxacin (Izilox et génériques) Loméfoxacin (Décalogiflox et Logiflox) Delafoxacin (Quofenix)
Nom de l'évaluateur PV référent	██████████
Direction Médicale concernée	DMM2
CRPV rapporteur(s)	CRPV de Paris Pitié / St Antoine : ██████████ CRPV de Marseille : ██████████
Autre expert	A déterminer le cas échéant
Nom de la référente pharmacovigilance sécurisateur	██████████

Date de validation et diffusion du RDD	8/11/2023
Date de modification (si applicable)	22/04/2024

Contexte:

A la suite d'échanges avec le lanceur d'alerte qui a créé l'association pour la reconnaissance et d'Etude des effets délétères des fluoroquinolones (AREEDF) (<https://www.fluorquinolone.info/fr>), association d'aide et d'information pour les patients victimes de tels effets délétères, il a été décidé de mener une expertise sur les fluoroquinolones dont l'objectif est de faire un bilan des nouveaux cas d'effets indésirables recueillis depuis l'arbitrage des fluoroquinolones mené au niveau européen qui s'est conclu en 2019, en particulier les neuropathies périphériques et les troubles musculo-squelettiques. L'exploration des hypothèses mécanistiques de la survenue de ces effets indésirables est également demandée dans le cadre de cette expertise.

L'objectif de cette expertise comporte donc deux volets :

- une analyse des cas français. Cette analyse permettra d'appréhender plusieurs aspects qui pourront faire l'objet d'un partage avec la SPILF, l'ANSM et les CRPV rapporteurs : nature des cas, sévérité, contexte de prescription...
- une analyse sur les hypothèses mécanistiques. Il s'agit de creuser plus avant les hypothèses déjà élaborées dans le cadre de l'arbitrage, afin, notamment, de constituer une base de discussion scientifique avec la SPILF et de dégager éventuellement des pistes thérapeutiques.

A la suite de la réception du rapport d'expertise, l'ANSM a été demandé des expertises complémentaires sur les points suivants, lors d'une réunion le 22 avril 2024 :

- focus sur le hors AMM pour les cas de troubles musculosquelettiques et les neuropathies périphériques (hors AMM par rapport à l'indication, la posologie, durée, et si possible par rapport à l'adaptation à la fonction rénale). La date de base définissant un hors AMM est avril 2019, date de l'envoi de la DHPC informant des nouvelles indications (plus précisément le 10 avril 2019 date de

publication sur le site internet de l'ANSM). Il est à noter qu'il n'y a pas eu de changement des indications depuis l'arbitrage sauf pour la norfloxacine. Une nouvelle indication a été ajoutée post-arbitrage (infections gastro-intestinales dans la perspective d'une reconnaissance de l'utilisation de cet antibiotique dans la prévention de l'infection du liquide d'ascite chez le patient cirrhotique). Les infections gastro-intestinales font parties des indications retenues dans l'arbitrage pour la norfloxacine mais n'étaient pas dans les AMM initiales en France. Cette implémentation a eu lieu le 28/02/2022 ;

- focus sur les atteintes cardiaques de type atteintes des valves cardiaques/anévrisme/dissection artérielle (un coup de sonde sera fait au préalable pour identifier le nb de cas à analyser) + mention de la publication danoise (Fluoroquinolones do not provide added risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study Ellenardóttir et al.) ;

- focus sur utilisation intra-oculaire ou auriculaire.

Préambule - Dates prévisionnelles des étapes clés de l'expertise:

Date de l'ouverture de l'expertise :	
Date de la réunion de mise en place : 9 octobre 2023	
Participants à la réunion de mise en place : CRPV	ANSM
- [REDACTED] (CRPV de Paris Pitié / St Antoine)	- [REDACTED] (pôle Maladies infectieuses et émergentes – DMM2)
- [REDACTED] (CRPV de Paris Pitié / St Antoine)	- [REDACTED] (pôle Maladies infectieuses et émergentes – DMM2)
- [REDACTED] (CRPV de Marseille)	- [REDACTED] (pôle sécurisation – Direction de la Surveillance)
	- [REDACTED] (pôle pilotage – Direction de la Surveillance)
	- [REDACTED] (pôle sécurisation – Direction de la Surveillance)
Autre(s) réunion(s) : 22 avril 2024	
Rapport final : février 2024 puis 15 juin 2024	
+/- Présentation le cas échéant à la formation restreinte expertise du Comité Scientifique Permanent (CSP) Surveillance et Pharmacovigilance :	

Proposition de méthodologie (pour la réunion de mise en place)

I. OBJECTIF

L'objectif est de faire un bilan des nouveaux cas d'effets indésirables recueillis depuis l'arbitrage européen qui s'est conclu en 2019 et qui portait sur les données jusque 2017, en particulier les neuropathies périphériques et les troubles musculo-squelettiques. Il sera également nécessaire d'explorer les hypothèses mécanistiques de la survenue de ces effets indésirables.

II. TYPE D'ENQUETE

☒ Rétrospective ☐ Comparative

III - ROLES DE CHAQUE PARTENAIRE

➤ Rôle des CRPV rapporteurs

Analyser toutes données en lien avec l'expertise mises à disposition du CRPV :

- déterminer les termes PT qui constituent des effets inattendus à partir d'un fichier excel fourni par l'ANSM recensant les effets indésirables graves et analyser les cas de la BNPV qui seront extraits à partir des termes PT sélectionnés,
- analyser les cas correspondant aux neuropathies périphériques et les troubles musculo-squelettiques,
- analyser quantitativement les cas d'effets indésirables attendus mais peu caractérisés dans le RCP
- analyser la détection automatisée du signal (DAS) BNPV,
- analyser le caractère réversible ou non des effets relatifs aux neuropathies périphériques et les troubles musculo-squelettiques,
- analyser cas marquants transmis par l'ANSM,
- effectuer une analyse spécifique des cas BNPV correspondant aux cas transmis par l'association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones quelle que soit la date de déclaration et la gravité,
- la revue de la littérature concernant les hypothèses mécanistiques (voir si des nouveaux articles sont parus depuis l'arbitrage de 2017 qui a déjà émis des hypothèses) relatives aux neuropathies périphériques et aux troubles musculo-squelettiques.

Lors de la réunion du 22 avril 2024, des expertises complémentaires ont été demandées par l'ANSM

➤ Rôle des experts le cas échéant

Solliciter l'expertise d'autres CRPV ou d'experts ponctuels externes nommés par l'ANSM pour des problématiques particulières pour l'analyse individuelle ou la réalisation d'un rapport d'expertise dédié

IV - DONNEES REQUISES

A – Données ANSM

➤ Modèle de l'ANSM à utiliser par le CRPV rapporteur/coordonnateur (*transmission par le pôle pilotage de l'ANSM*)

☒ Modèle : « Rapport Final d'expertise de Pharmacovigilance »

☒ PSUSA/recommandations PRAC (*Extractions faites par la Direction Médicale et transmises au CRPV rapporteur*)

☒ **Données BNPV** - Critères d'inclusion des cas / critères de requêtes BNPV (*Extractions faites par le pôle Gestion du signal ANPV à la demande du CRPV rapporteur et transmises au CRPV rapporteur*)

➤ Dates de requêtes	Période	Périodicité / Date d'envoi (à compléter)
Date de validation (par défaut):		16 octobre 2023
Saisie initiale de la V0 (par défaut)	Du 01/01/2017 au 30/09/2023 (inclus) MINUS cas associations patients	
	Cas associations sur un fichier à part	

➤ Médicament

☒ Substance(s)

☐ Produit(s) / spécialité(s)

Ciprofloxacin
Lévoﬂoxacin
Ofloxacin
Norﬂoxacin
Moxiﬂoxacin
Loméﬂoxacin
Delaﬂoxacin

➤ Effet(s) indésirable(s)

☒ Tout effet indésirable

Puis requête en avril 2024 correspondant aux atteintes cardiaques :

1. Source des cas : Cas CRPV/CEIP ;
2. Type des cas : Sans restriction ;
3. Date : Date de notification initiale depuis le 01/01/2017 au 30/09/2023 ;
4. Médicament (Substance) :
 - CHLORHYDRATE DE CIPROFLOXACINE ;
 - CIPROFLOXACINE% ;
 - LEVOFLOXACINE% ;
 - OFLOXACINE ;
 - NORFLOXACINE ;
 - CHLORHYDRATE DE MOXIFLOXACINE ;
 - MOXIFLOXACINE% ;
 - CHLORHYDRATE DE LOMEFLOXACINE ;
 - LOMEFLOXACINE% ;
 - DELAFLOXACINE MEGLUMINE ;
5. Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction ;
6. Gravité : Sans restriction ;
7. Population : Sans restriction ;
8. Effet(s) :
 - codé(s) en HLGT :
 - Anévrismes et dissections artérielles ;
 - Troubles des valves cardiaques ;
 - codé(s) en PT :
 - Accident ischémique transitoire ;

- Hémorragie sous-arachnoïde ;
- Infarctus cérébral ischémique ;
- Ischémie cérébrale ;
- Syndrome de Horner ;

➤ Type de cas

Critères de requête BNPV

☒ Graves

Tableur excel des termes PT et cas correspondants aux termes PT sélectionnés par les CRPV rapporteurs

Extraction des cas correspondant aux cas transmis par l'association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones,

➤ Imputabilité OMS

☒ Suspect

☒ Interaction

☐ Concomitant

☒ **Détection automatisée du signal (DAS)** sur la BNPV (*Transmis systématiquement par PGS- ANPV. Le document complété est à renvoyer impérativement par le CRPV rapporteur au pôle gestion du signal*)

De janvier 2000 à 01/10/2023

16 octobre 2023

La Direction médicale transmettra des données aux CRPV :

les rapports d'évaluation des PSUSA (en précisant les signaux clos ou en cours pendant la période), PGR, PASS (études pharmacoépidémiologiques, études d'utilisation...), rapports arbitrage européen.

☒ **Listing cas marquants** (*Extraction faite par le pôle gestion du signal et transmise au CRPV rapporteur*)

Cas concernés (tous EI) :

Période du 01/01/2017 au 30/09/2023 (inclus)

B – Autres sources

☒ **Données de vente/ d'utilisation/prescription et remboursement** (récupérées par la Direction Médicale auprès du GIS EPIPHARE en précisant la source- cf logigramme du guide méthodologique sur les enquêtes nationales – partie F - Données d'exposition)

Période du 01/01/2017 au 30/09/2023 (inclus)

C – Données Littérature

Effectuée par le CRPV rapporteur en charge de l'enquête
A préciser termes et sources utilisées / période de requête

Préciser :

E – Autres propositions

Préciser :

