
Résumé de rapport de synthèse

Accès compassionnel

[Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1493, solution injectable

Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1815, solution injectable]

Rapport n° 6 - Période du 14 octobre 2023 au 15 janvier 2024

1- Introduction

Le 19/05/2022, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pour : bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1493, solution injectable et bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1815, solution injectable dans l'indication : Traitement des infections osseuses et ostéoarticulaires graves documentées à *Staphylococcus aureus*, lorsque le pronostic vital ou fonctionnel est engagé, et en situation d'impasse thérapeutique, en application locale ou en injection in situ».

Ce médicament ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Le présent rapport est le sixième de l'AAC et présente les données :

- sur la période du 14 octobre 2023 au 15 janvier 2024 : 5 patients ont été inclus et aucune administration de bactériophages n'a été confirmée.
- cumulées du 19 mai 2022 au 15 janvier 2024 : 21 patients ont été inclus et l'administration de bactériophages a été confirmée pour 15 patients.

La durée médiane de suivi chez les patients exposés était de 1,8 mois [min : 0,2 – max : 4,2], depuis le début de l'AAC.

A noter, 4 patients ont été traités, depuis le début de l'AAC, pour une indication autre que celles validées dans le cadre du PUT-SP (Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients), ces cas ne seront pas intégrés dans l'analyse statistique :

- injection locale dans un abcès hépatique ;
- administration intraveineuse pour abcès fibreux du trigone (infection sur implant cardiaque) ;
- administration intraveineuse pour bactériémie et endocardite ;
- administration par aérosol pour une bronchopathie diffuse purulente.

Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des populations (Période)

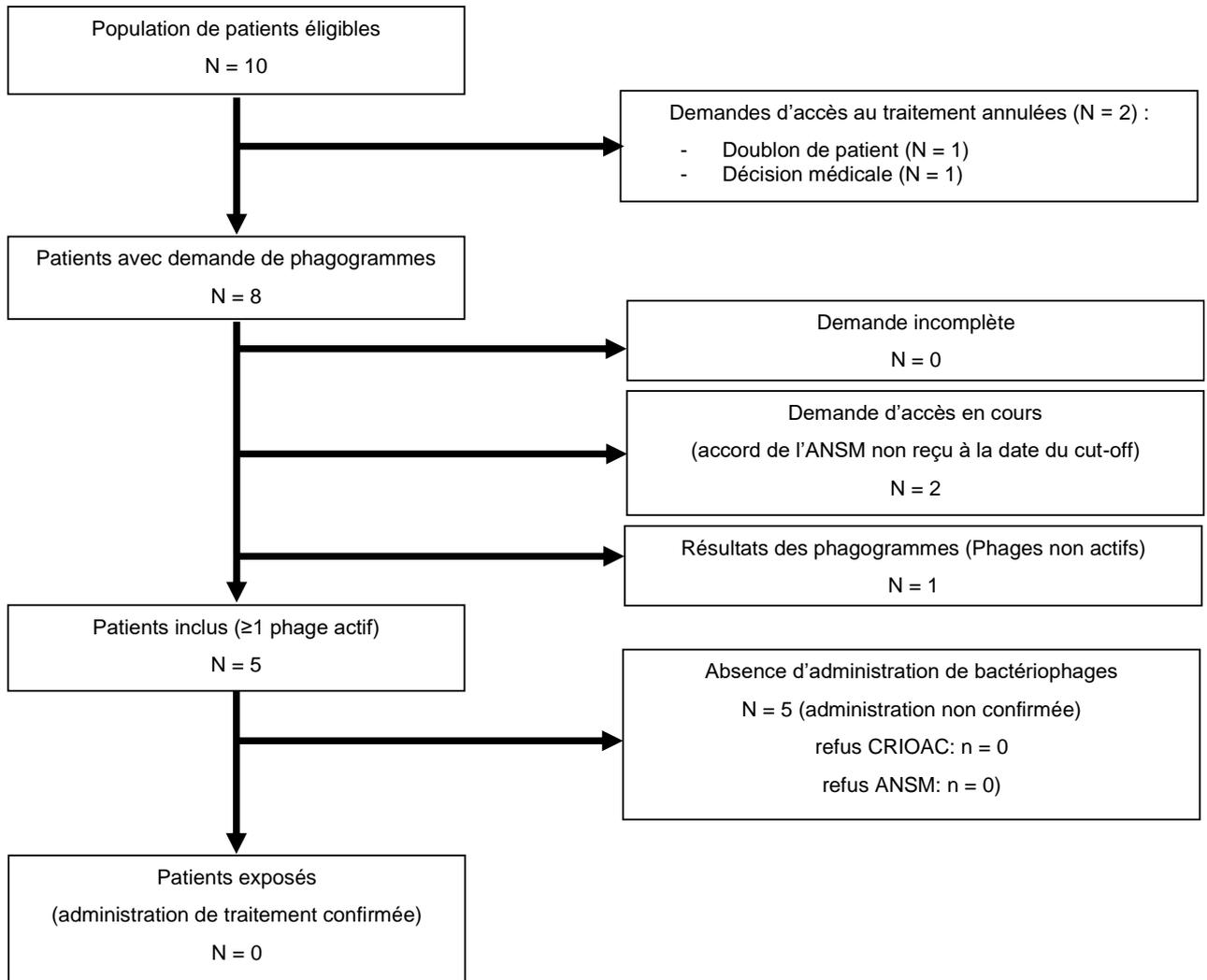
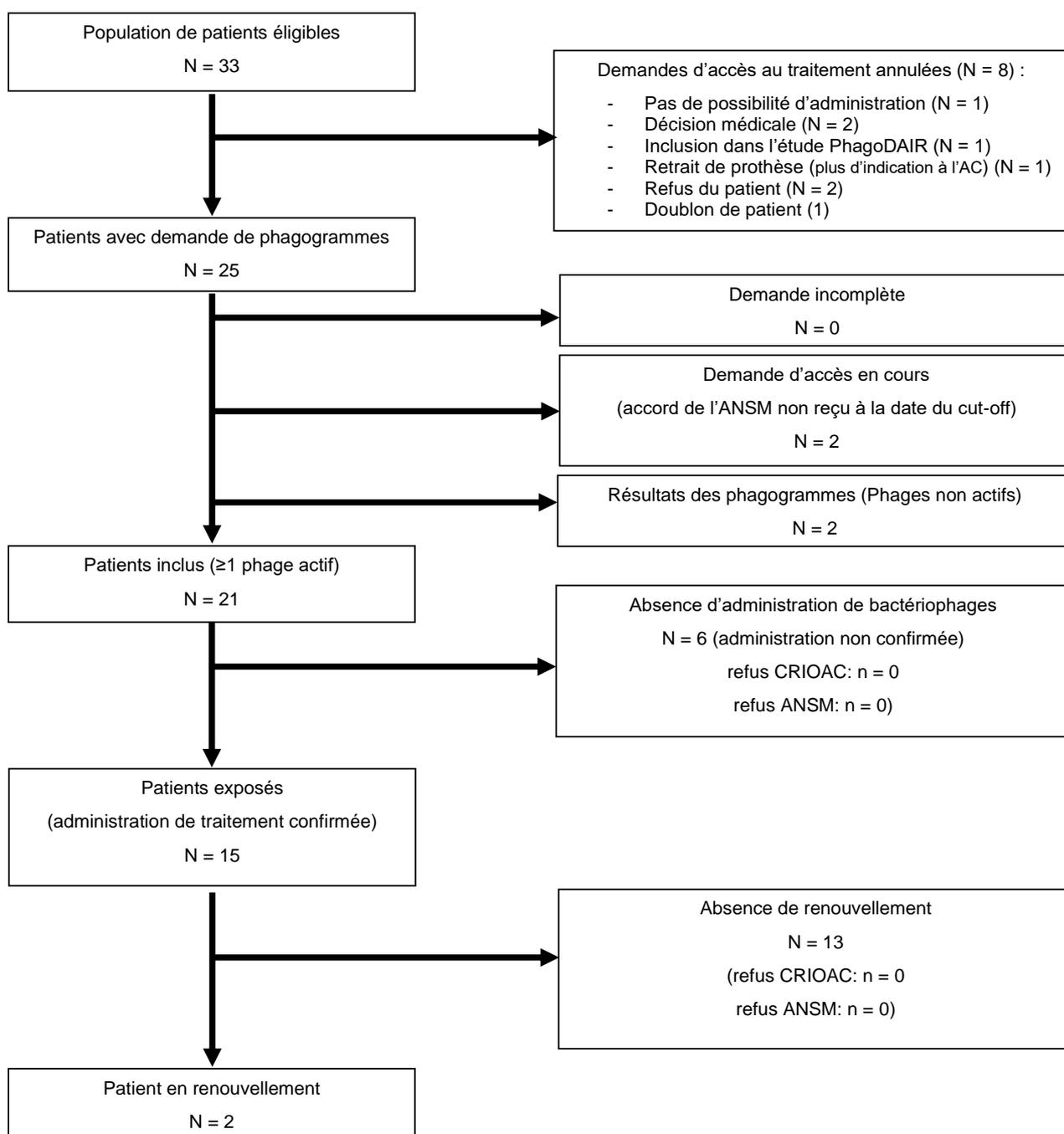


Figure 2 : Flow-chart des populations (Cumul)



Caractéristiques générales des patients

Table 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période N=5	Cumul N=21
Age (années)	Moyenne ± Ecart-Type (ET)	66.2 ± 11.0	61.7 ± 19.2
	Médiane	68.0	68.0
	Min. ; Max.	52 ; 80	10 ; 87
	Manquant	0	0
Sexe du patient	Homme	3 (60.0%)	14 (66.7%)
	Femme	2 (40.0%)	7 (33.3%)
	Manquant	0	0
Comorbidités	Au moins une	5 (100.0%)	20 (95.2%)
	Aucune	0	1 (4.8%)
Détails des cormorbidités	Immunodépression	0	1 (4.8%)
	Diabète	2 (40.0%)	3 (14.3%)
	Greffe	0	0
	Autres	5 (100.0%)	20 (95.2%)

Caractéristiques de la maladie

Table 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Variables			Période N=5	Cumul N=21
Infection monobactérienne à <i>Staphylococcus aureus</i>			2 (40.0%)	15 (71.4%)
Infection multibactérienne			3 (60.0%)	6 (28.6%)
Infection multibactérienne	Détail par bactérie (en plus de <i>S. aureus</i>)	<i>P. aeruginosa</i>	1 (20.0%)	2 (9.5%)
		<i>S. epidermidis</i>	0	1 (4.8%)
		<i>S. capitis</i>	1 (20.0%)	1 (4.8%)
		<i>S. oralis</i>	0	1 (4.8%)
		<i>Non rapporté</i>	1 (20.0%)	1 (4.8%)
Délai entre l'infection initiale et l'inclusion dans l'AAC (mois)		Moyenne ± ET	22.92 ± 15.61	44.09 ± 73.33
		Médiane	27.00	25.30
		Min. ; Max.	3.5 ; 39.8	0.4 ; 305.1
		Manquant	0	0
Infection récidivante		oui	4 (80.0%)	16 (76.2%)
		non	1 (20.0%)	5 (23.8%)
Infections ostéoarticulaires sur prothèse				
Patients avec infection ostéoarticulaire sur prothèse			5 (100.0%)	16 (76.2%)
Localisation (% chez les patients avec infection ostéoarticulaire sur prothèse)	Prothèse de coude		0	1 (6.3%)
	Prothèse de hanche		1 (20.0%)	6 (37.5%)
	Prothèse de l'épaule		0	1 (6.3%)
	Prothèse du genou		3 (60.0%)	7 (43.8%)
	Prothèse sternale		1 (20.0%)	1 (6.3%)
Infections osseuses et infections sur articulation native				
Patients avec infection osseuse ou infection sur articulation native			0	5 (23.8%)
Localisation (% chez les patients avec infection osseuse ou infection sur articulation native)	Genou natif		0	1 (20.0%)
	Infection osseuse		0	4 (80.0%)

Table 3 : Résultats du phagogramme des patients inclus

	Période N=5	Cumul N=21
Seulement PP1493 actif	1 (20.0%)	2 (9.5%)
Seulement PP1815 actif	0	1 (4.8%)
2 phages actifs (PP1493 + PP1815)	4 (80.0%)	18 (85.7%)

Table 4 : Etat clinique des patients inclus avant initiation du traitement

Variables		Période N=5	Cumul N=21
Signes généraux (fièvre et/ou frissons)	Au moins un	0	2 (9.5%)
Signes locaux	Au moins un	5 (100.0%)	20 (95.2%)

Caractéristiques des prescripteurs

Table 5 : Répartition géographique des médecins ayant inclus au moins un patient

Région	Centre	Nombre de médecins ayant inclus au moins un patient		Nombre de patients inclus
		Période (N=2)	Cumul (N=7)	Cumul (N=21)
Auvergne- Rhône-Alpes	HOPITAL DE LA CROIX- ROUSSE LYON	1	1	15
Bretagne	CHU BREST	0	1	1
	CHRU RENNES	0	2	2
Normandie	CHU ROUEN	1	1	1
Nouvelle- Aquitaine	CHU BORDEAUX	0	1	1
Occitanie	CHU MONTPELLIER	0	1	1

b. Conditions d'utilisation du médicament

Table 6 : Conditions d'utilisation du médicament (patients exposés)

Variables		Période N=0	Cumul N=15
Nombre d'administrations			
Administration de bactériophage PP1493 seulement	N patients avec administration de PP1493 seulement	Pas de patient exposé	1
	1 administration		1 (100%)
Administration de bactériophage PP1815 seulement	N patients avec administration de PP1815 seulement	Pas de patient exposé	1
	3 administrations		1 (100%)
Administration des bactériophages PP1493 et P1815	N patients avec administration de PP1493 et P1815	Pas de patient exposé	13
	1 administration		1 (7.7%)
	3 administrations		8 (61.5%)
	7 administrations		4 (30.8%)
Délai entre chaque administration			
Délai moyen entre chaque administration si plus de 1 administrations (jours)	Moyenne ± ET	Pas de patient exposé	5.2 ± 2.9
	Médiane		7.0
	Min. ; Max.		1 ; 7
	Manquant		0
Durée du traitement par bactériophages si plus de 1 administration			
Durée du traitement par bactériophages PP1493 (jours)	Médiane	Pas de patient exposé	14.0
	Manquant		0
Durée du traitement par bactériophages PP1815 (jours)	Médiane	Pas de patient exposé	14.0
	Manquant		0
Voie d'administration			
	Application locale	Pas de patient exposé	1 (6.7%)
	Application locale + voie intraveineuse (IV)		1 (6.7%)*
	Injection in situ		10 (66.7%)
	IV sans administration locale associée		3 (20.0%)*
	Manquant		0
Modalités de la préparation			
Dilution			
	Dilution (NaCl 0.9%)	Pas de patient exposé	15 (100.0%)
	Sans dilution		0
	Manquant		0

Volume de solution de bactériophages administrée			
Application locale (% chez les patients avec application locale)	4 ML	Pas de patient exposé	1 (50.0%)
	5 ML		1 (50.0%)
	Manquant		0
Injection in situ (% chez les patients avec injection in situ)	5 mL	Pas de patient exposé	9 (90.0%)
	30 mL		1 (10.0%)
	Manquant		0
IV (% chez les patients avec injection IV uniquement)	50 mL	Pas de patient exposé	4 (100.0%)
	Manquant		0
Arrêt de traitement (bactériophages PP1493 et PP1815)			
Arrêt		Pas de patient exposé	12 (80.0%)
Raison d'arrêt			Arrêt programmé (12)

*Ces patients ont été traités hors des modalités d'administration définies dans le cadre du PUT.

Table 7 : Traitements concomitants par antibiotiques (patients exposés)

Variables		Période (N=0)	Cumul (N = 15)
Traitements concomitants par antibiotiques	Au moins un	Pas de patient exposé	15 (100.0%)
	Aucun		0

c. Données d'efficacité (données présentées chez les patients exposés)

Prescription initiale

Le dénominateur pour les données d'efficacité est le nombre de patients exposés.

Si aucune fiche de suivi n'est reçue pour un patient, les données d'efficacité pour ce patient sont comptées dans les données manquantes.

Une seule fiche de suivi, au minimum 7 jours après la dernière administration, est nécessaire. Les fiches de suivi suivantes sont optionnelles.

Table 8 : Données d'efficacité au cours du suivi

		Cumul N = 15					
		Suivi n°	1	2	3	4	5
		N de fiches reçues	12	8	3	1	1
Nombre de jours après l'administration de bactériophages	Median	21.0	47.5	55.0	58	82	
	Min. ; Max.	7 ; 84	14 ; 90	52 ; 92			
	Manquant	3 (20.0%)	7 (46.7%)	12 (80.0%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)	
Statut clinique	Guérison	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	
	Amélioration	7 (46.7%)	7 (46.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
	État stationnaire	3 (20.0%)	0	0	0	0	
	Aggravation	1 (6.7%)	0	0	0	0	
	Manquant	3 (20.0%)	7 (46.7%)	12 (80.0%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)	
Poursuite d'un traitement antibiotique	Oui	11 (73.3%)	7 (46.7%)	3 (20.0%)	0	0	
	Non	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
	Manquant	4 (26.7%)	7 (46.7%)	12 (80.0%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)	

****Suivi N°1 réalisé entre le J1 et le J7 avec fiche à compléter à minima à J7***

Renouvellement :

- période : aucun

- Cumul : 2 demandes de renouvellement d'accès au traitement ont été reçues pour :

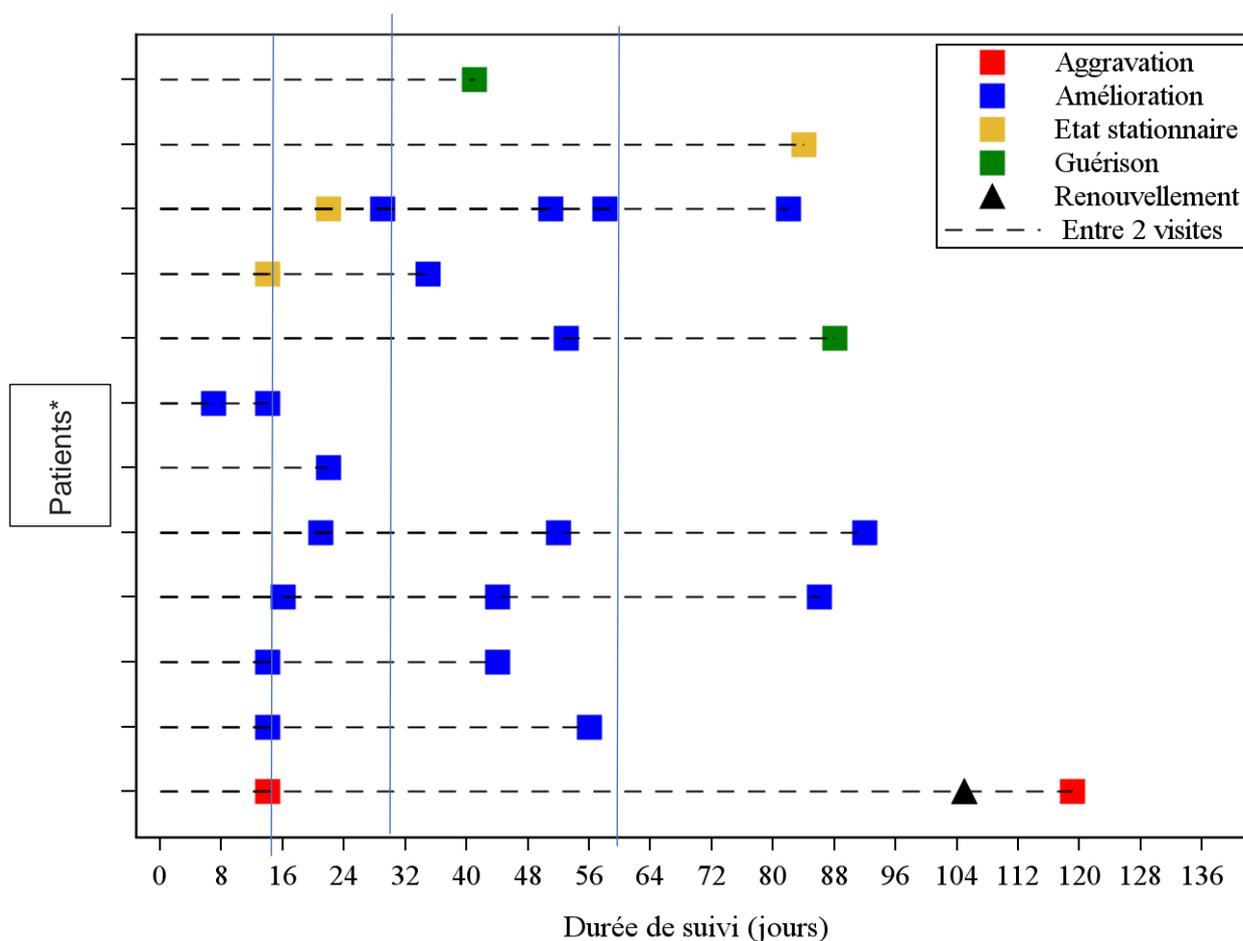
- Poursuite du schéma initial après une discrète amélioration avec fermeture partielle de fistule,
- Rechute.

Evaluation de l'état clinique globale (prescription initial et renouvellement) :

***Table 9 : Evaluation de l'état clinique en fonction de la durée de suivi
(patients exposés ayant au moins une visite de suivi)***

	Durée de suivi (jours) par rapport à l'initiation du traitement	≤ 15 (N=15)] 15 ; 30] (N=15)] 30 ; 60] (N=15)	> 60 (N=15)
Statut clinique	Aggravation	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
	Amélioration	3 (20.0%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)	3 (20.0%)
	Etat stationnaire	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
	Guérison	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
	Non connu	10 (66.7%)	11 (73.3%)	7 (46.7%)	9 (60.0%)

***Figure 3 : Evaluation de l'état clinique par patient et par durée de suivi
(patients exposés ayant au moins une visite de suivi : 12/15 patients exposés)***



* 1 ligne par patient – chaque carré correspond à une visite de suivi avec évaluation de l'état clinique

d. Données de qualité de vie

Non applicable (la qualité de vie n'est pas recueillie).

e. Données nationales de pharmacovigilance

Données rapportées sur la période

Dans le cadre du PUT-SP : Sur la période du 14 octobre 2023 au 15 janvier 2024, **2 cas de pharmacovigilance** (1 cas initial et 1 follow-up (FU)) ont été rapportés chez 2 patients différents dont :

- 1 cas initial rapportant une situation particulière sans effet indésirable associé correspondant à une utilisation non conforme au document de référence ; les phages PP1493 and PP1815 ayant été prescrits par voie intraveineuse (mais administrés conformément aux recommandations décrites dans le PUT).
- 1 FU pour le cas grave d'inefficacité médicamenteuse avec aggravation de l'infection à *Staphylococcus aureus* sur prothèse de genou à J14 suite à un premier traitement par bactériophage. Sur la base d'un avis collégial, le traitement par phages a été renouvelé. Le patient s'est cliniquement amélioré malgré un échec au niveau microbiologique. Il a été décidé d'arrêter le traitement par phage et de traiter le patient par antibiotique. L'aggravation a été évaluée, par le médecin, comme reliée à l'état du patient et non reliée au traitement par bactériophages. Le cas a été reclassé en non relié.

Hors du cadre du PUT-SP : aucun cas sur la période.

Données rapportées depuis le début de l'AAC

Dans le cadre du PUT-SP : Depuis le début de l'AAC, soit du 19 mai 2022 au 15 janvier 2024, **7 cas de pharmacovigilance** ont été rapportés chez 7 patients différents dont :

- 1 cas d'inefficacité médicamenteuse avec aggravation de l'infection (cf. description sur les données de la période) ;
- 6 cas de situations particulières correspondant à une utilisation non conforme au document de référence concernant la voie d'administration (administration IV) et un problème de prescription de produit (dont 2 cas non inclus dans les analyses statistiques avec un patient non exposé et un patient avec voie d'administration conforme malgré une prescription envisagée par voie IV).

Hors du cadre du PUT-SP : Depuis le début de l'AAC, 4 cas de situations particulières sans EI associés ont été rapportés. Ils correspondent à des prescriptions dans une indication en dehors du PUT-SP avec :

- Prescription de phagothérapie par injection directe dans l'abcès hépatique ;
- Prescription de phagothérapie par injection intraveineuse pour abcès du trigone ;
- Prescription de phagothérapie par injection intraveineuse pour bactériémie et endocardite ;
- Prescription de phagothérapie, administré par aérosol, pour une bronchopathie diffuse purulente.

Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié depuis le début de l'AAC.

3- Conclusion

Ce sixième rapport présente les données rapportées sur la période du 14 octobre 2023 au 15 janvier 2024 et les données cumulées du 19 mai 2022 au 15 janvier 2024.

Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié depuis le début de l'AAC.

Le rapport bénéfice/risque des bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 et anti-*Staphylococcus aureus* PP1815 reste inchangé au regard des données collectées dans ce cadre strictement compassionnel.