
Résumé de rapport de synthèse

Accès compassionnel

[Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1493, solution injectable

Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1815, solution injectable]

Rapport n° 7 - Période du 16 janvier 2024 au 15 juin 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».

Depuis le 29/02/2024, une version 2 du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients (PUT-SP) est disponible sur le site l'ANSM. Les voies d'administration autorisées des bactériophages ont été mises à jour avec possibilité, à titre exceptionnel, d'une administration par voie intraveineuse.

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 septième de l'AAC et présente les données :

- sur la période du 16 janvier 2024 au 15 juin 2024 : 3 patients ont été inclus et l'administration de bactériophages a été confirmée pour 1 patient.
- cumulées du 19 mai 2022 au 15 juin 2024 : 24 patients ont été inclus et l'administration de bactériophages a été confirmée pour 21 patients.

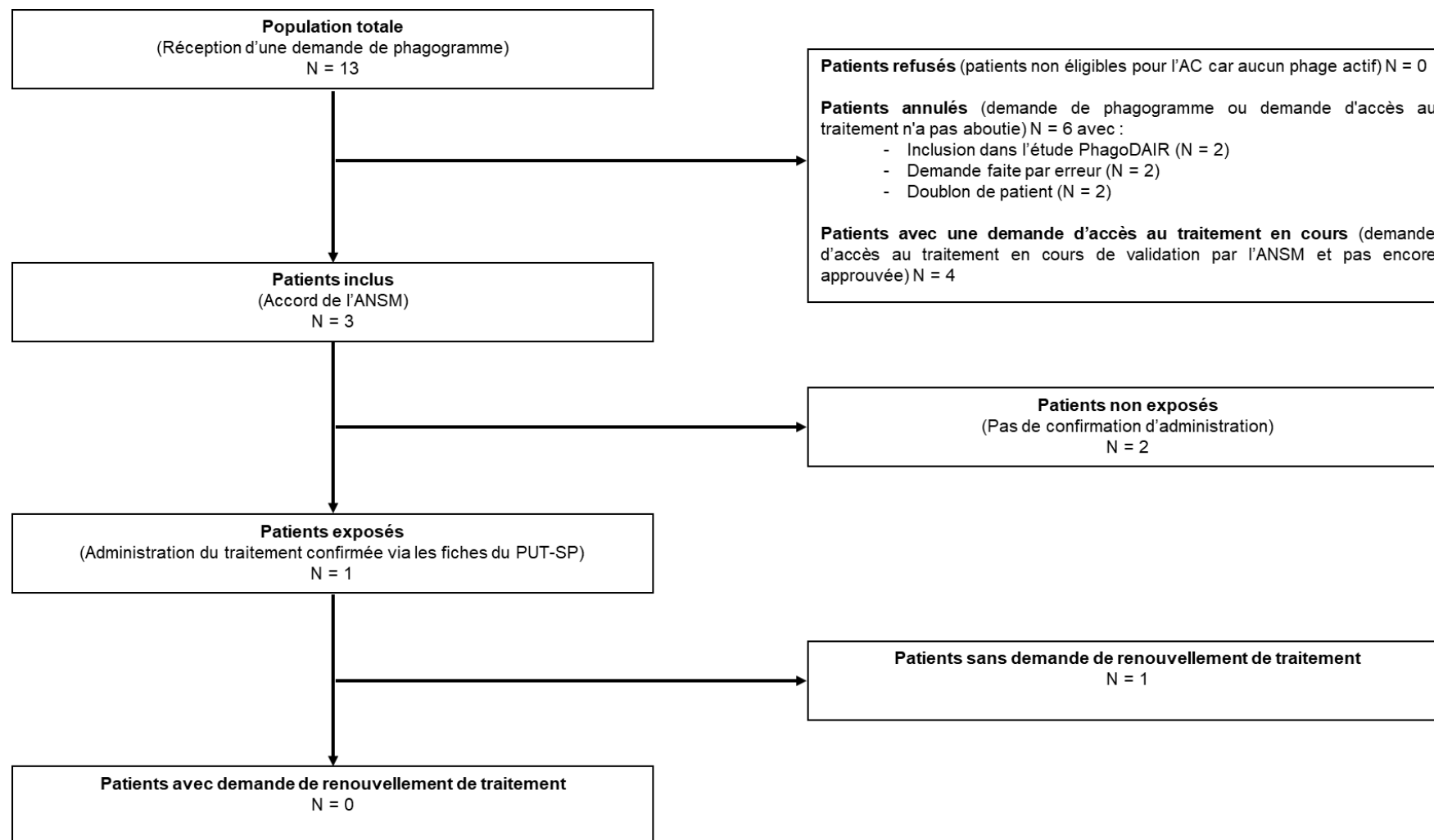
La durée médiane de suivi chez les patients exposés était de 2,1 mois [min :0,7 – max : 4,2], depuis le début de l'AAC.

A noter, 6 patients ont été traités, depuis le début de l'AAC, pour une indication autre que celles validées dans le cadre du PUT-SP 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 ;
- administration par aérosol pour une infection des sinus ;
- administration intraveineuse pour une thrombophlébite septique.

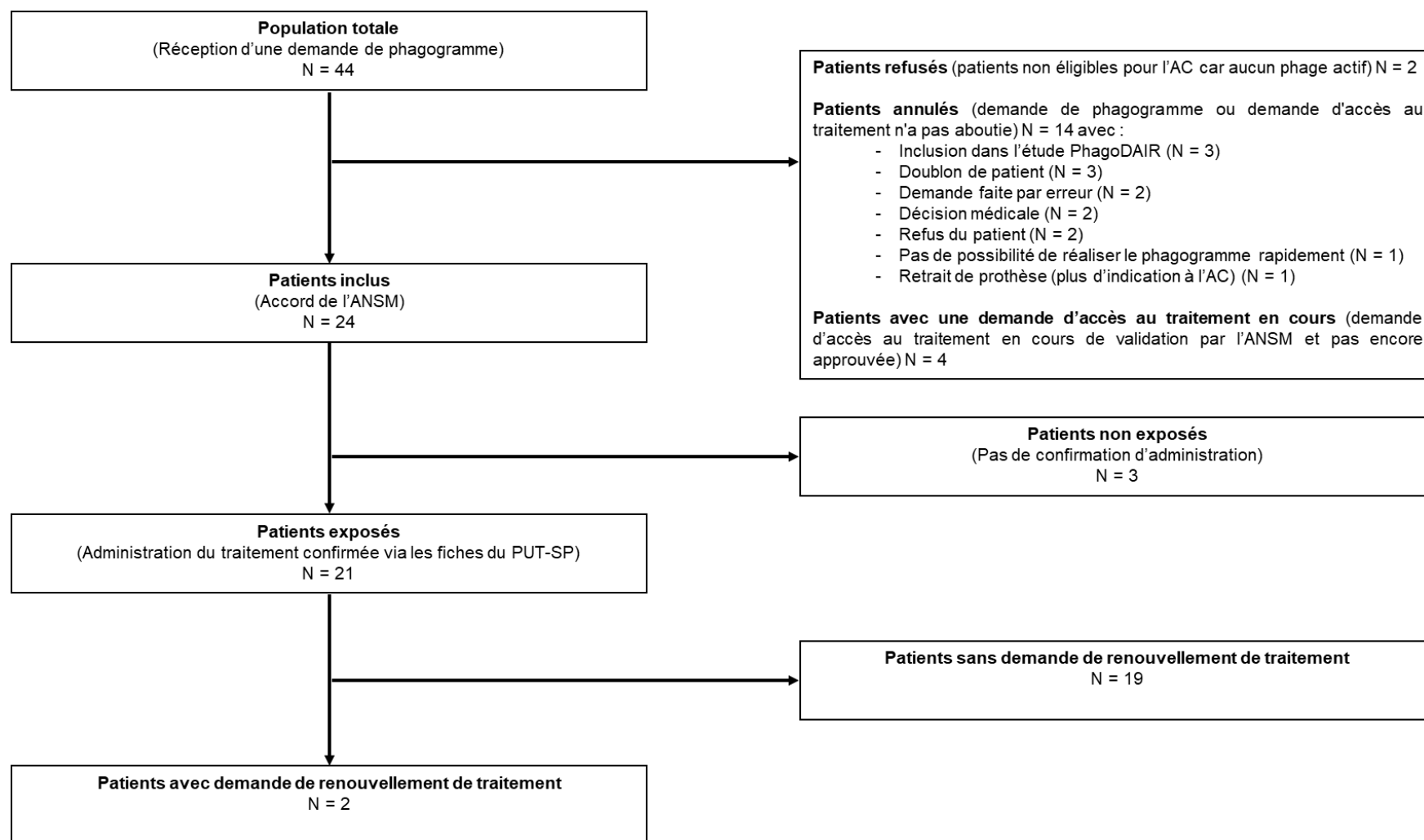
Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des populations (Période)



AC : Accès compassionnel

Figure 2 : Flow-chart des populations (Cumul)



AC : Accès compassionnel

Caractéristiques générales des patients

Table 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période N=3	Cumul N=24
Age (années)	Moyenne $\pm$ Ecart-Type (ET)	47.3 $\pm$ 17.8	59.9 $\pm$ 19.3
	Médiane	51.0	63.5
	Min. ; Max.	28 ; 63	10 ; 87
	Manquant	0	0
Sexe du patient	Homme	1 (33.3%)	15 (62.5%)
	Femme	2 (66.7%)	9 (37.5%)
	Manquant	0	0
Comorbidités	Au moins une	1 (33.3%)	21 (87.5%)
	Aucune	2 (66.7%)	3 (12.5%)
Détails des comorbidités	Immunodépression	0	1 (4.2%)
	Diabète	0	3 (12.5%)
	Autres	1 (33.3%)	21 (87.5%)

Caractéristiques de la maladie

Table 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Variables			Période N=3	Cumul N=24
Infection monobactérienne à <i>Staphylococcus aureus</i>			2 (66.7%)	17 (70.8%)
Infection multibactérienne			1 (33.3%)	7 (29.2%)
Infection multibactérienne	Détail par bactérie (en plus de <i>S. aureus</i>)	<i>P. aeruginosa</i>	0	2 (8.3%)
		<i>S. epidermidis</i>	0	1 (4.2%)
		<i>S. capitis</i>	0	1 (4.2%)
		<i>S. oralis</i>	0	1 (4.2%)
		<i>S. agalactiae</i>	0	1 (4.2%)
		<i>K. oxytoca</i> / <i>C. striatum</i>	1 (33.3%)	1 (4.2%)
Délai entre l'infection initiale et l'inclusion dans l'AAC (mois)		Moyenne ± ET	37.37 ± 51.09	43.25 ± 70.06
		Médiane	12.80	19.40
		Min. ; Max.	3.20 ; 96.10	0.4 ; 305.1
Infection récidivante		Oui	3 (100.0%)	19 (79.2%)
		Non	0	5 (20.8%)
Nombre de récurrences (PUT-SP v2.0)		N patients avec récurrences et inclus selon le PUT-SP v2.0	2	2
		8 récurrences	1 (50.0%)	1 (50.0%)
		Manquant	1 (50.0%)	1 (50.0%)
Infections ostéoarticulaires				
Patients avec infection ostéoarticulaire			2 (66.6%)*	19 (79.2%)*
Type d'infection		Infection de prothèse	2 (100%)	18 (94.7%)
		Articulation native	0	1 (5.3%)
Localisation des prothèses (% chez les patients avec infection de prothèse)		Prothèse de cheville	1 (50.0%)*	1 (5.6%)*
		Prothèse de coude	0	1 (5.6%)
		Prothèse de hanche	0	6 (33.3%)
		Prothèse de l'épaule	0	1 (5.6%)
		Prothèse du genou	1 (50.0%)	8 (44.4%)
		Prothèse sternale	0	1 (5.6%)
Localisation des articulations natives		Genou natif	0	1 (100%)

Variables		Période N=3	Cumul N=24
Infections osseuses			
Patients avec infection osseuse		2 (66.7%)*	6 (25.0%)*

* Pour un patient, les 2 localisations ont été cochées (infection ostéoarticulaire et infection osseuse avec une localisation au niveau de la cheville droite avec prothèse), une query a été envoyée au centre pour clarification.

Table 3 : Résultats du phagogramme des patients inclus

	Période N=3	Cumul N=24
Seulement PP1493 actif	0	2 (8.3%)
Seulement PP1815 actif	0	1 (4.2%)
2 phages actifs (PP1493 + PP1815)	3 (100.0%)	21 (87.5%)

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

Variables		Période N=3	Cumul N=24
Signes généraux (fièvre et/ou frissons)	Au moins un	0	2 (8.3%)
Signes locaux	Au moins un	2 (66.7%)	22 (91.7%)

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=1)	Cumul (N=7)	Cumul (N=24)
Auvergne- Rhône-Alpes	HOPITAL DE LA CROIX- ROUSSE LYON	1	1	18
Bretagne	CHU BREST	0	1	1
	CHRU RENNES	0	2	2
Normandie	CHU ROUEN	0	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=1	Cumul N=21
Nombre d'administrations			
Administration de bactériophage PP1493 seulement	N patients avec administration de PP1493 seulement	0	2
	1 administration	Non applicable	1 (50.0%)
	3 administrations	Non applicable	1 (50.0%)
Administration de bactériophage PP1815 seulement	N patients avec administration de PP1815 seulement	0	1
	3 administrations	Non applicable	1 (100%)
Administration des bactériophages PP1493 et P1815	N patients avec administration de PP1493 et P1815	1	18
	1 administration	0	1 (5.6%)
	3 administrations	1 (100.0%)	13 (72.2%)
	7 administrations	0	4 (22.2%)
Délai entre chaque administration			
Délai moyen entre chaque administration si plus de 1 administrations (jours)	Moyenne ± ET	7	5.6 ± 2.6
	Médiane		7.0
	Min. ; Max.		1 ; 7
Durée du traitement par bactériophages si plus de 1 administration			
Durée du traitement par bactériophages PP1493 (jours)	Médiane	14.0	14.0
Durée du traitement par bactériophages PP1815 (jours)	Médiane	14.0	14.0
Voie d'administration*			
	Injection intra-lésionnelle	0	2 (9.5%)
	Injection intra-lésionnelle + intraveineuse (IV)	0	1 (4.8%)
	Injection intra-articulaire	1 (100.0%)	14 (66.7%)
	Injection intra-articulaire + IV	0	1 (4.8%)
	IV sans injection intra-lésionnelle ni intra-articulaire associées	0	3 (14.3%)
Modalités de la préparation			
Dilution			
	Dilution (NaCl 0.9%)	1 (100.0%)	20 (95.2%)
	Sans dilution	0	0
	Manquant	0	1 (4.8%)

Variables		Période N=1	Cumul N=21
Volume de solution de bactériophages administrée			
Injection intra-lésionnelle (% chez les patients avec injection intra-lésionnelle)	4 ML	Non applicable	1 (33.3%)
	5 ML		2 (66.7%)
	Manquant		0
Injection intra-articulaire (% chez les patients avec injection intra-articulaire)	5 mL	1 (100.0%)	13 (86.7%)
	30 mL	0	1 (6.7%)
	Manquant	0	1 (6.7%)
IV (% chez les patients avec injection IV)	50 mL	Non applicable	5 (100%)
	Manquant		0
Arrêt de traitement (bactériophages PP1493 et PP1815)			
Arrêt		0	13 (61.9%)
Raison d'arrêt		Non applicable	Arrêt programmé (13)

*PUT-SP V2.0 : application locale correspond à l'administration intra-lésionnelle, injection in-situ correspond à la voie intra-articulaire.

Table 7 : Traitements concomitants par antibiotiques (patients exposés)

Variables		Période (N=1)	Cumul (N = 21)
Traitements concomitants par antibiotiques	Au moins un	1 (100.0%)	21 (100.0%)
	Aucun	0	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.

Depuis la mise en application du PUT-SP V2.0, deux fiches de suivi, au minimum 7 jours après la dernière administration et à 3 mois, sont nécessaires.

Table 8 : Données d'efficacité au cours du suivi

		Cumul N = 21				
	Suivi n°	1	2	3	4	5
	N de fiches reçues	18	8	3	1	1
Nombre de jours après l'administration de bactériophages	Median	21.0	47.5	55.0	58	82
	Min. ; Max.	2 ; 84	14 ; 90	52 ; 92		
	Manquant	3 (14.3%)	13 (61.9%)	18 (85.7%)	20 (95.2%)	20 (95.2%)
Statut clinique	Guérison	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0
	Amélioration	11 (52.4%)	7 (33.3%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
	État stationnaire	4 (19.0%)	0	0	0	0
	Aggravation	2 (9.5%)	0	0	0	0
	Manquant	3 (14.3%)	13 (61.9%)	18 (85.7%)	20 (95.2%)	20 (95.2%)
Poursuite d'un traitement antibiotique	Oui	17 (81.0%)	7 (35.0%)	3 (14.3%)	0	0
	Non	0	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)
	Manquant	4 (19.0%)	12 (60.0%)	18 (85.7%)	20 (95.2%)	20 (95.2%)

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 initiale et renouvellement) :

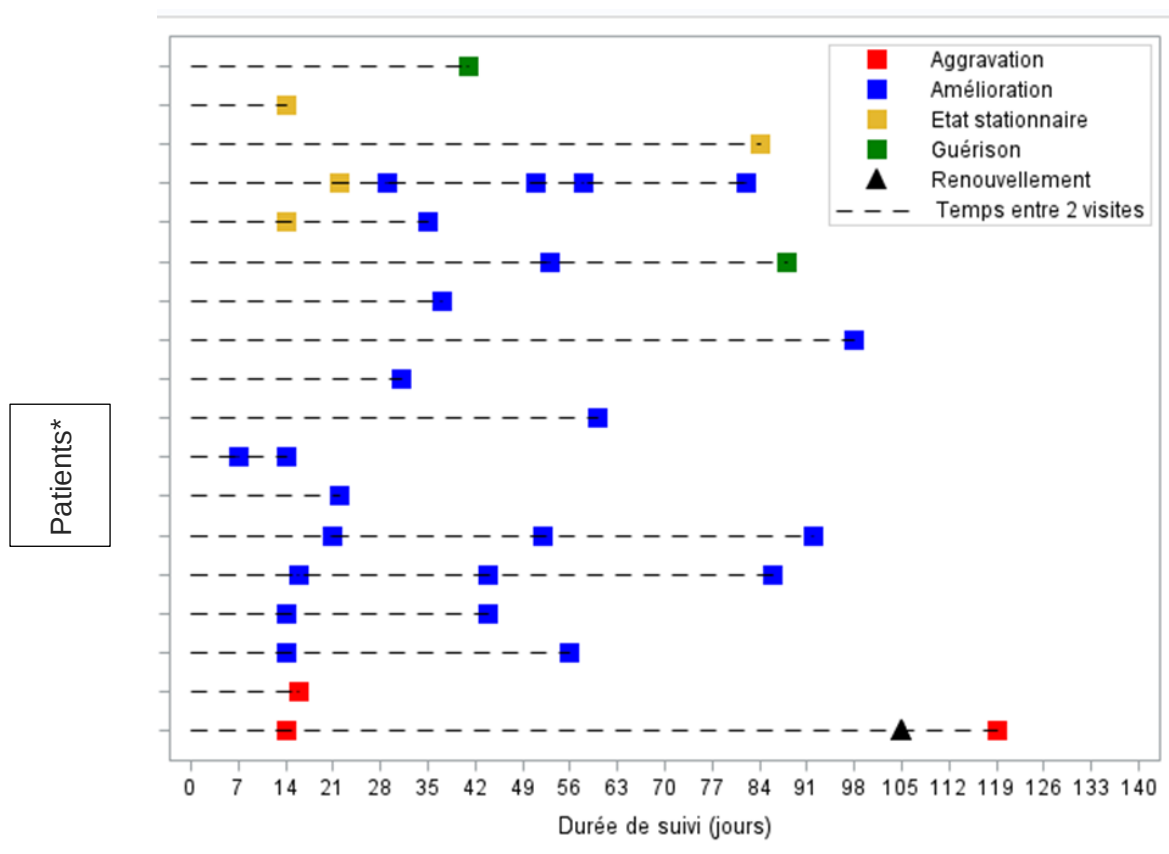
Table 9 : Evaluation de l'état clinique en fonction de la durée de suivi
(patients exposés)

	Durée de suivi (jours) par rapport à l'initiation du traitement*	≤ 15 (N=21)	] 15 ; 30] (N=21)	] 30 ; 60] (N=21)	> 60 (N=21)
Statut clinique**	Aggravation	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)
	Amélioration	3 (14.3%)	4 (19.0%)	10 (47.6%)	4 (19.0%)
	Etat stationnaire	2 (9.5%)	0	0	1 (4.8%)
	Guérison	0	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)
	Non connu	15 (71.4%)	16 (76.2%)	10 (47.6%)	14 (66.7%)

* Durée entre la date d'initiation et la visite de suivi.

** Si plusieurs fiches de suivi sont reçues dans le même intervalle pour un même patient, seule l'évaluation de la dernière visite est prise en compte sur l'intervalle.

Figure 3 : Evaluation de l'état clinique par patient et par durée de suivi
(patients exposés ayant au moins une visite de suivi : 18/21 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).

Accès compassionnel

Bactériophages anti-*Staphylococcus aureus*

Résumé du rapport périodique n°7

v2.0– 19/11/2024

p11/13

e. Données nationales de pharmacovigilance

Données rapportées sur la période (du 16 janvier 2024 au 15 juin 2024)

- **Dans le cadre du PUT-SP** : 4 cas de pharmacovigilance (1 cas initial et 3 follow-ups (FU)) ont été rapportés chez 4 patients différents dont :
 - 1 cas initial non grave d'aggravation d'une infection de prothèse du genou à *S.aureus* associée à une infection à *C.lusitaniae* malgré des signes cliniques stables . La causalité des bactériophages vis-à-vis de ces événements n'a pas été rapportée par le médecin et le laboratoire considère ces événements non reliés aux bactériophages (possible selon le WHO-UMC).
 - 2 FU de cas de situations particulières correspondant à une utilisation non conforme au document de référence (version 1.0 du PUT-SP) concernant la voie d'administration et un problème de prescription de produit (administration IV). Les nouvelles informations reçues correspondent au compte-rendu de la visite de suivi avec une amélioration pour un patient et un état stationnaire pour le second. La nécessité de poursuivre l'antibiothérapie a été rapportée pour les 2 patients. Huit mois après la première administration de phages, une demande de renouvellement de traitement a été reçue pour le patient dont l'état s'était amélioré.
 - 1 FU pour un cas grave pour lequel le médecin a rapporté un échec de traitement au plan microbiologique mais a mentionné que l'aggravation de l'infection à *Staphylococcus aureus* sur prothèse de genou n'était pas reliée au traitement. La nouvelle information reçue correspondait à l'administration d'un second renouvellement de traitement. Cette nouvelle administration n'étant pas rapportée dans les fiches du PUT-SP, cette information n'est pas décrite dans les analyses statistiques.
- **Hors du cadre du PUT-SP** : 2 cas de situations particulières sans effet indésirable associé ont été rapportés chez 2 patients différents. Ils correspondent à des prescriptions dans une indication en dehors du PUT-SP avec :
 - Prescription de phagothérapie administrée par aérosol pour une infection des sinus maxillaires droits;
 - Prescription de phagothérapie par injection intraveineuse pour bactériémie due à une thrombophlébite septique.

Données rapportées depuis le début de l'AAC (du 19 mai 2022 au 15 juin 2024)

- Dans le cadre du PUT-SP : 8 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 8 patients différents dont :
 - 1 cas grave d'inefficacité médicamenteuse et échec de traitement avec aggravation de l'infection ;
 - 1 cas non grave d'aggravation d'une infection de prothèse à *S.aureus* associée à une infection à *C.lustitaniae* ;
 - 6 cas de situations particulières sans effet indésirable associé correspondant à une utilisation non conforme au document de référence (version du PUT-SP v1.0) concernant la voie d'administration et un problème de prescription de produit (administration IV). Parmi ces 6 cas, 1 cas non inclus dans les analyses statistiques car la voie d'administration est conforme malgré une prescription envisagée par voie IV.

A noter que le PUT-SP v1.0 a été mise à jour (v2.0) le 29 février 2024 afin d'autoriser l'administration des phages par voie IV. Depuis cette mise à jour, la voie IV ne constitue plus un cas de situation particulière.

- Hors du cadre du PUT-SP : 6 cas de situations particulières sans effet indésirable associé ont été rapportés chez 6 patients différents. 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 administrée par aérosol pour une bronchopathie diffuse purulente ;
 - Prescription de phagothérapie administrée par aérosol pour une infection des sinus maxillaires droits ;
 - Prescription de phagothérapie par injection intraveineuse pour bactériémie due à une thrombophlébite septique.

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

3- Conclusion

Ce septième rapport présente les données rapportées sur la période du 16 janvier 2024 au 15 juin 2024 et les données cumulées du 19 mai 2022 au 15 juin 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.