
Résumé de rapport de synthèse

Accès compassionnel

[Bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493, solution injectable

Bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1815, solution injectable]

Rapport n° 8 - Période du 16 juin 2024 au 16 décembre 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 huitième de l'AAC et présente les données :

- sur la période du 16 juin 2024 au 16 décembre 2024 : 8 patients ont été inclus et l'administration de bactériophages a été confirmée pour 7 patients.
- cumulées du 19 mai 2022 au 16 décembre 2024 : 32 patients ont été inclus et l'administration de bactériophages a été confirmée pour 30 patients.

La durée médiane de suivi chez les patients exposés était de 3 mois [min :0,7 – max : 23], depuis le début de l'AAC.

A noter, 7 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.
 - administration par aérosol pour une rhinite croûteuse récidivante.

Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des populations (Période)

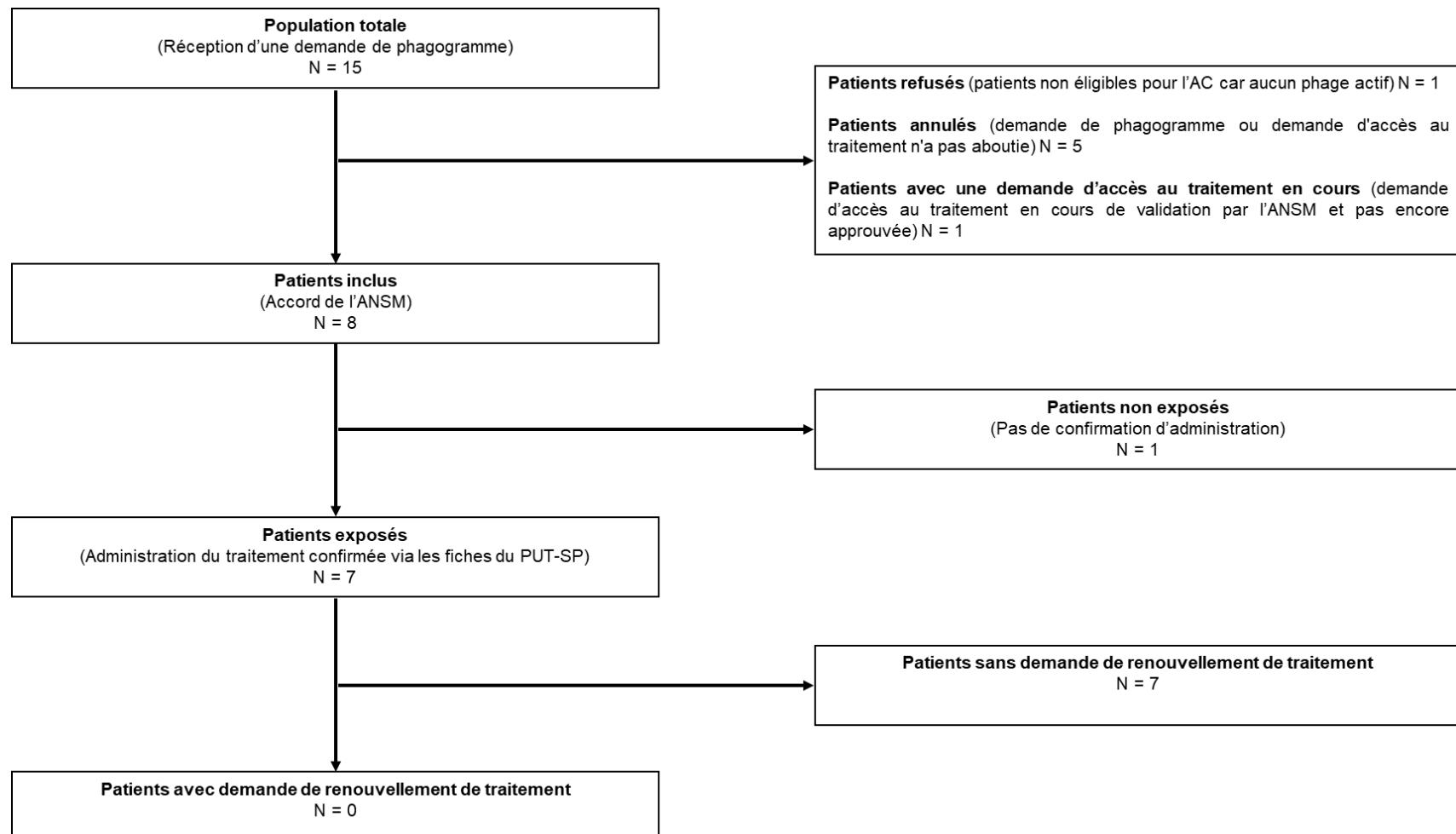
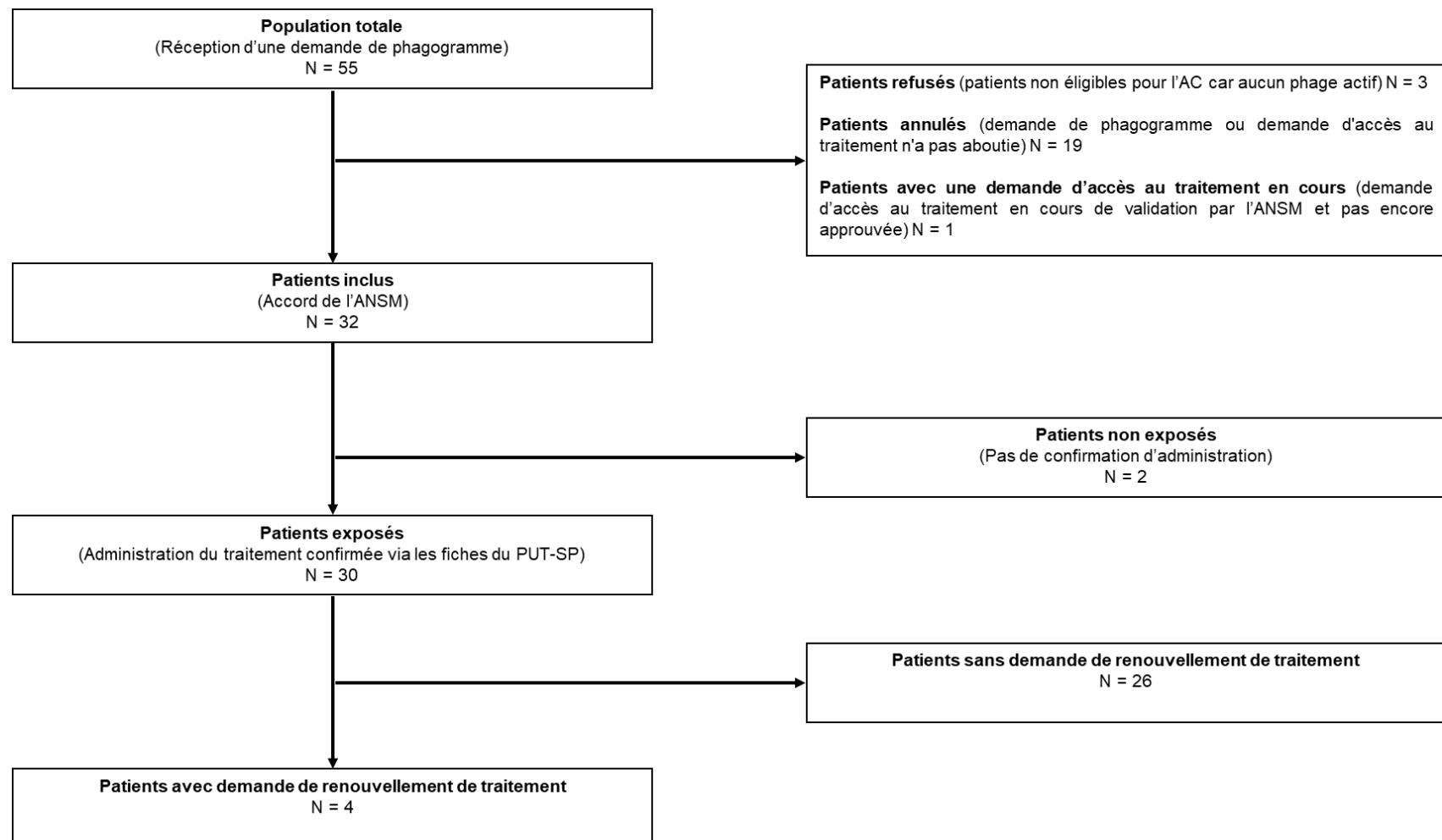


Figure 2 : Flow-chart des populations (Cumul)



AC : Accès compassionnel

Caractéristiques générales des patients

Table 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période N=8	Cumul N=32
Age (années)	Moyenne ± Ecart-Type (ET)	61.8 ± 9.8	60.3 ± 17.3
	Médiane	61.5	63.0
	Min. ; Max.	46 ; 75	10 ; 87
	Manquant	0	0
Sexe du patient	Homme	7 (87.5%)	22 (68.8%)
	Femme	1 (12.5%)	10 (31.3%)
	Manquant	0	0
Comorbidités	Au moins une	5 (62.5%)	26 (81.3%)
	Aucune	3 (37.5%)	6 (18.8%)
Détails des comorbidités	Immunodépression	0	1 (3.1%)
	Diabète	2 (25.0%)	5 (15.6%)
	Insuffisance rénale	1 (12.5%)	1 (10.0%)
	Autres	5 (62.5%)	25 (78.1%)

Caractéristiques de la maladie

Table 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Variables			Période N=8	Cumul N=32
Infection monobactérienne à <i>Staphylococcus aureus</i>			6 (75.0%)	23 (71.9%)
Infection multibactérienne			2 (25.0%)	9 (28.1%)
Infection multibactérienne	Détail par bactérie (en plus de <i>S. aureus</i>)	<i>Pseudomonas</i>	0	2 (6.3%)
		<i>Streptococcus</i>	0	2 (6.3%)
		<i>Staphylococcus</i>	0	2 (6.3%)
		<i>Klebsiella, Corynebacterium</i>	0	1 (3.1%)
		<i>Escherichia, Enterococcus, Staphylococcus</i>	1 (12.5%)	1 (3.1%)
		<i>Candida</i> (une clarification a été demandée au centre car il s'agit d'une levure et non d'une bactérie.)	1 (12.5%)	1 (3.1%)

Délai entre l'infection initiale et l'inclusion dans l'AAC (mois)	Moyenne ± ET	111.48 ± 174.49	60.31 ± 106.85
	Médiane	32.90	25.40
	Min. ; Max.	5 ; 512.9	0.4 ; 512.9

Infection récidivante	Oui	4 (50.0%)	23 (71.9%)
	Non	4 (50.0%)	9 (28.1%)
Nombre de récidives (PUT-SP v2.0)	N patients avec récidives et inclus selon le PUT-SP v2.0	4	6
	2 récidives	2 (50.0%)	2 (33.3%)
	3 récidives	1 (25.0%)	1 (16.7%)
	4 récidives	1 (25.0%)	1 (16.7%)
	8 récidives	0	1 (16.7%)
	Manquant	0	1 (16.7%)

Infections ostéoarticulaires			
Patients avec infection ostéoarticulaire		7 (87.5%)	26 (81.3%)
Type d'infection	Infection de prothèse	6 (85.7%)	24 (92.3%)
	Articulation native	1 (14.3%)	2 (7.7%)
Localisation des prothèses (% chez les patients avec infection de prothèse)	Prothèse de genou	5 (83.3%)	13 (54.2%)
	Prothèse de hanche	1 (16.7%)	7 (29.2%)
	Prothèse de coude	0	1 (4.2%)

Variables		Période N=8	Cumul N=32
	Prothèse d'épaule	0	1 (4.2%)
	Prothèse sternale	0	1 (4.2%)
	Prothèse de cheville	0	1 (4.2%)
Infections osseuses			
Localisation des articulations natives (% chez les patients avec infection d'articulations natives)	Genou	0	1 (50.0%)
	Hanche	1 (100.0%)	1 (50.0%)
Infections ostéoarticulaires et osseuses chez un même patient			
Patients avec infection ostéoarticulaire et osseuse		1 (12.5%)	1 (3.1%)
Localisation (% chez les patients avec les 2 types d'infection)	Femur + Cotyle	1 (100.0%)	1 (100.0%)

Table 3 : Résultats du phagogramme des patients inclus

	Période N=8	Cumul N=32
Seulement PP1493 actif	1 (12.5%)	3 (9.4%)
Seulement PP1815 actif	0	1 (3.1%)
2 phages actifs (PP1493 + PP1815)	7 (87.5%)	28 (87.5%)

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

Variables		Période N=8	Cumul N=32
Signes généraux (fièvre et/ou frissons)	Au moins un	5 (62.5%)	8 (25.0%)
Signes locaux	Au moins un	8 (100.0%)	31 (96.9%)

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=3)	Cumul (N=8)	Cumul (N=32)
Auvergne-Rhône-Alpes	HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE LYON	1	1	24
Bretagne	CHU BREST	1	1	2
	CHRU RENNES	0	2	2
Normandie	CHU CAEN	1	1	1
	CHU ROUEN		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=7	Cumul N=30
Combinaison des différentes voies d'administration			
Intra-articulaire *		2 (28.6%)	17 (56.7%)
IV		2 (28.6%)	6 (20.0%)
Intra- articulaire + IV		2 (28.6%)	3 (10.0%)
Intra-lésionnelle *		0	2 (6.7%)
Intra-lésionnelle + Intra-articulaire + IV		1 (14.3%)**	1 (3.3%)**
Intra-lésionnelle + IV		0	1 (3.3%)
** Pour ce patient, les conditions d'utilisation relatives à la voie intra-lésionnelle n'ont pas été renseignée car le PUT-SP ne permet de ne renseigner que 2 voies d'administration.			
Administration intra-articulaire			
Nombre d'administrations			
Administration de bactériophage PP1493 seulement	N patients avec administration de PP1493 seulement	1	2
	1 administration	0	1 (50.0%)
	3 administrations	1 (100.0%)	1 (50.0%)
Administration de bactériophage PP1815 seulement	N patients avec administration de PP1815 seulement	0	1
	3 administrations	Non applicable	1 (100%)

Variables		Période N=7	Cumul N=30
Administration des bactériophages PP1493 et P1815	N patients avec administration de PP1493 et P1815	4	18
	1 administration	1 (25.0%)	1 (5.6%)
	3 administrations	2 (50.0%)	16 (88.9%)
	9 administrations	1 (25.0%)	1 (5.6%)
Délai entre chaque administration si plus d'1 administration			
N patients > 1 administration		4	19
Délai moyen entre chaque administration (jours)	Moyenne ± ET	6.0 ± 2.0	6.8 ± 0.9
	Médiane	7.0	7.0
	Min. ; Max.	3 ; 7	3 ; 7
	Manquant	0	1 (5.3%)
Durée de traitement si plus d'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
Volume de préparation			
5 ML		4 (80.0%)	18 (85.7%)
30 ML		1 (20.0%)	2 (9.5%)
Manquant		0	1 (4.8%)
Administration intraveineuse			
Nombre d'administrations			
Administration des bactériophages PP1493 et PP1815	N patients avec administration de PP1493 et PP1815	5	11
	3 administrations	0	1 (9.1%)
	7 administrations	5 (100.0%)	10 (90.9%)
Pas d'administration des bactériophages PP1493 ou PP1815 seuls avec la voie IV.			
Délai entre chaque administration si plus d'1 administration			
N patients > 1 administration		5	11
Délai moyen entre chaque administration (jours)	Moyenne ± ET	2.2 ± 2.7	2.1 ± 2.4
	Médiane	1.0	1.0
	Min. ; Max.	1 ; 7	1 ; 7
	Manquant	0	0
Durée de traitement si plus d'1 administration			
Durée du traitement par bactériophages PP1493 (jours)	Médiane	7	7

Variables		Période N=7	Cumul N=30
Durée du traitement par bactériophages PP1815 (jours)	Médiane	7	7
Volume de préparation			
51 ML		1 (20.0%)	1 (9.1%)
50 ML		4 (80.0%)	10 (90.9%)
Administration intra-lésionnelle			
Nombre d'administrations			
Administration de bactériophage PP1493 seulement	N patients avec administration de PP1493 seulement	0	1
	3 administrations	Non applicable	1 (100.0%)
Pas d'administration du bactériophage PP1815 seuls avec la voie intra-lésionnelle.			
Administration des bactériophages PP1493 et P1815	N patients avec administration de PP1493 et P1815	0	2
	1 administration	Non applicable	1 (50.0%)
	7 administrations	Non applicable	1 (50.0%)
Délai entre chaque administration si plus d'1 administration			
N patients > 1 administration		0	2
Délai moyen entre chaque administration	Moyenne ± ET	Non applicable	4.0 ± 4.2
	Médiane	Non applicable	4.0
	Min. ; Max.	Non applicable	1 ; 7
	Manquant	0	0
Durée de traitement si plus d'1 administration			
Durée du traitement par bactériophages PP1493 (jours)	Median	Non applicable	10.5
Durée du traitement par bactériophages PP1815 (jours)	Durée pour le seul patient concerné		7.0
Volume de préparation			
4 ML		Non applicable	1 (33.3%)
5 ML		Non applicable	2 (66.7%)

Variables		Période N=7	Cumul N=30
Méthode de préparation			
Avec dilution NaCl 0.9%		7 (100.0%)	29 (96.7%)
Sans dilution		0	0
Manquant		0	1 (3.3%)
Chirurgie concomitante à l'administration des bactériophages (données collectées uniquement dans le PUT-SP V2.0 mis à jour)			
Chirurgie concomitante <i>Tous les patients avec chirurgie ont initié la phagothérapie à la fin de la chirurgie.</i>	Oui	3 (42.9%)	4 (44.4%)
	Non	4 (57.1%)	5 (55.6%)
Type de chirurgie	Changement de prothèse	1 (33.3%)	1 (25.0%)
	Curetage du tibia et parage de la cicatrice	0	1 (25.0%)
	Lavage	2 (66.7%)	2 (50.0%)

*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=7)	Cumul (N = 30)
Traitements concomitants par antibiotiques	Au moins un	7 (100.0%)	29 (96.7%)
	Aucun	0	1 (3.3%)

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

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

Table 8 : Evaluation de l'état clinique et de la nécessité de poursuivre le traitement par antibiotiques en fonction de la durée de suivi

(patients exposés)

	Durée de suivi* (jours)	≤ 15 (N=30)] 15 ; 30] (N=30)] 30 ; 60] (N=30)	> 60 (N=30)
Statut clinique**	Aggravation	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
	Amélioration	4 (13.3%)	5 (16.7%)	14 (46.7%)	11 (36.7%)
	Etat stationnaire	4 (13.3%)	0	1 (3.3%)	4 (13.3%)
	Guérison	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
	Non connu	21 (70.0%)	24 (80.0%)	12 (40.0%)	12 (40.0%)
Poursuite d'un traitement antibiotique **	Oui	9 (30.0%)	6 (20.0%)	16 (53.3%)	17 (56.7%)
	Non	0	0	2 (6.7%)	1 (3.3%)
	Manquant	21 (70.0%)	24 (80.0%)	12 (40.0%)	12 (40.0%)

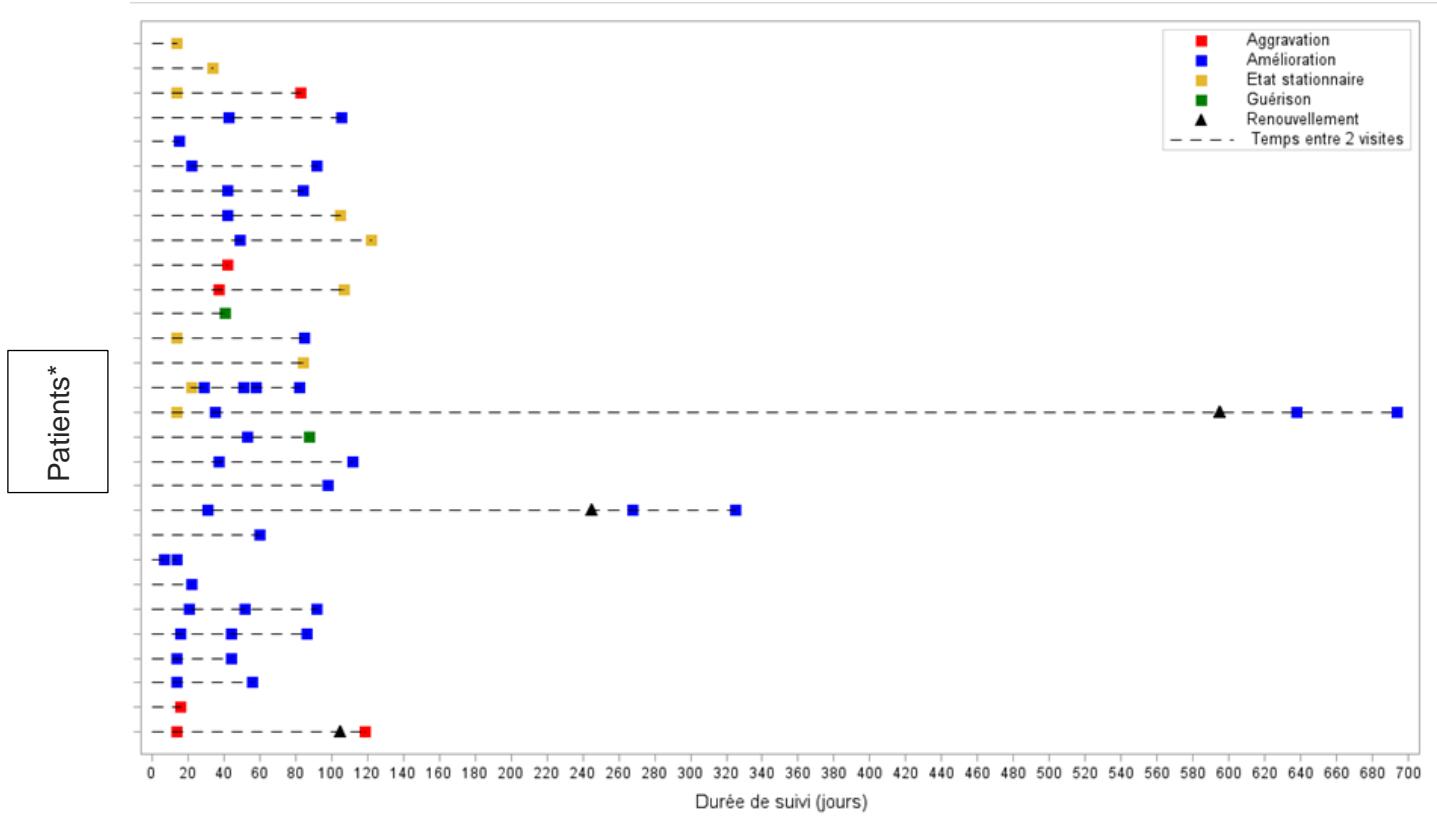
* Durée entre la date d'initiation et la visite de suivi.

** 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.

Renouvellement :

- Période : aucun
- Cumul : 4 demandes de renouvellement d'accès au traitement ont été reçues (dont une en attente de confirmation d'administration).

Figure 3 : Evaluation de l'état clinique par patient et par durée de suivi
(patients exposés ayant au moins une visite de suivi : 29/30 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 (du 16 juin 2024 au 15 décembre 2024)

- Dans le cadre du PUT-SP : 5 cas de pharmacovigilance (1 cas initial et 4 follow-ups (FU)) ont été rapportés chez 5 patients différents dont :
 - 1 cas initial grave rapportant 4 effets indésirables, tous graves et inattendus (fièvre, inflammation, cytolysé hépatique, cholestase). Pour ce cas, un complément d'information a été reçu après le 15/12/2024.
Il s'agit d'un homme de 46 ans traité par chirurgie et par bactériophages PP1493 et PP1815 par voie IV pour une infection ostéoarticulaire du fémur droit qui a présenté :
 - une atteinte hépatique cholestatique avec un maximum à J7 (PAL à 4N et ALAT à 2N) après le début du traitement par bactériophages, en cours d'amélioration (PAL à 1.1N et ALAT / ASAT dans la normale) ;
 - une réaction à la perfusion (fièvre) juste après la 3^{ème} perfusion réalisée sur 3-4 minutes, avec récidive à 30 minutes de la 4^{ème} perfusion réalisée sur 2 heures, sans récidive pour les perfusions 5 et 6 réalisées sur 6 heures.
 - 1 FU d'un cas de situation particulière (inefficacité médicamenteuse et échec de traitement) avec évènements indésirables graves non reliés (infection liée à un dispositif et affection aggravée). Selon la nouvelle information reçue, le patient s'est finalement amélioré et le patient n'a pas reçu de second renouvellement de traitement contrairement à ce qui a été rapporté sur la période du rapport 7.
 - 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 correspondaient à un état favorable pour le premier patient et une amélioration pour le second.
 - 1 FU d'un cas non grave d'aggravation d'une infection de prothèse à *S.aureus* associée à une infection à *C.lusitaniae*. Au cours de la période, le médecin a indiqué que l'aggravation n'était pas liée à l'administration des bactériophages mais à l'état clinique initial du patient (superinfection) qui était à haut risque de récidive. Le cas a donc été réévalué en non-relié.
- Hors du cadre du PUT-SP : 2 cas de situations particulières sans effet indésirable associé ont été rapportés chez 2 patients différents (1 cas initial et 1 follow-up). Ils correspondent à des prescriptions dans une indication en dehors du PUT-SP avec :
 - 1 cas initial de prescription de phagothérapie administrée par aérosol pour une rhinite crouteuse récidivante ;

- 1 FU d'un cas de prescription de phagothérapie administrée par aérosol pour une infection des sinus maxillaires droits, les nouvelles informations reçues au cours de la période ne sont pas significatives d'un point de vue médical.

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

- Dans le cadre du PUT-SP : 9 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 9 patients différents dont :
 - 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 seule ou en association avec la voie intra-articulaire ou intra-lésionnelle) ;
 - 1 cas grave rapportant 4 EI (fièvre, inflammation, cytolysé hépatique, cholestase) décrits ci-dessus (cf données sur la période) ;
 - 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.lusitaniae* réévalué en non-relié.

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 : 7 cas de situations particulières sans effet indésirable associé ont été rapportés chez 7 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 ;
 - Prescription de phagothérapie administrée par aérosol pour une rhinite crouteuse récidivante.

Données internationales

Dans la littérature scientifique, de rares cas d'augmentation transitoire des enzymes hépatiques ont été rapportés après administration de bactériophages par voie intraveineuse ou intra-articulaire.

3-Conclusion

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

Au cours de la période, un cas de cholestase hépatique avec augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines et des gamma-GT a été rapporté chez un patient au décours de l'administration des bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 et PP1815 par voie intraveineuse. Par ailleurs, de rares cas d'augmentation des transaminases ont été décrits dans la littérature scientifique après administration de bactériophages. Aussi, par mesure de précaution, il est recommandé de surveiller la fonction hépatique avant et après l'administration des bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 et PP1815.

De plus, suite à la survenue d'un cas de réaction à la perfusion au cours de l'AAC, il est recommandé d'interrompre ou diminuer la vitesse de perfusion chez les patients présentant ce type de réaction.

Le résumé des caractéristiques du produit et la note d'information patient ont été mis à jour en conséquence.

Les données collectées depuis le début de l'AAC ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque des bactériophages anti-*Staphylococcus aureus* PP1493 et PP1815.