
Résumé de rapport de synthèse

Accès compassionnel

[Bacteriophages anti-Staphylococcus aureus
PP1493, solution injectable

Bacteriophages anti-Staphylococcus aureus
PP1815, solution injectable]

Rapport n° 2 - Période du 14 octobre 2022 au 13 janvier 2023

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 : bacteriophages anti-Staphylococcus aureus PP1493, solution injectable et bacteriophages 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 deuxième de l'AAC et présente les données :

- sur la période du 14 octobre 2022 au 13 janvier 2023,
- cumulées du 19 mai 2022 au 13 janvier 2023.

Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des populations (Période)

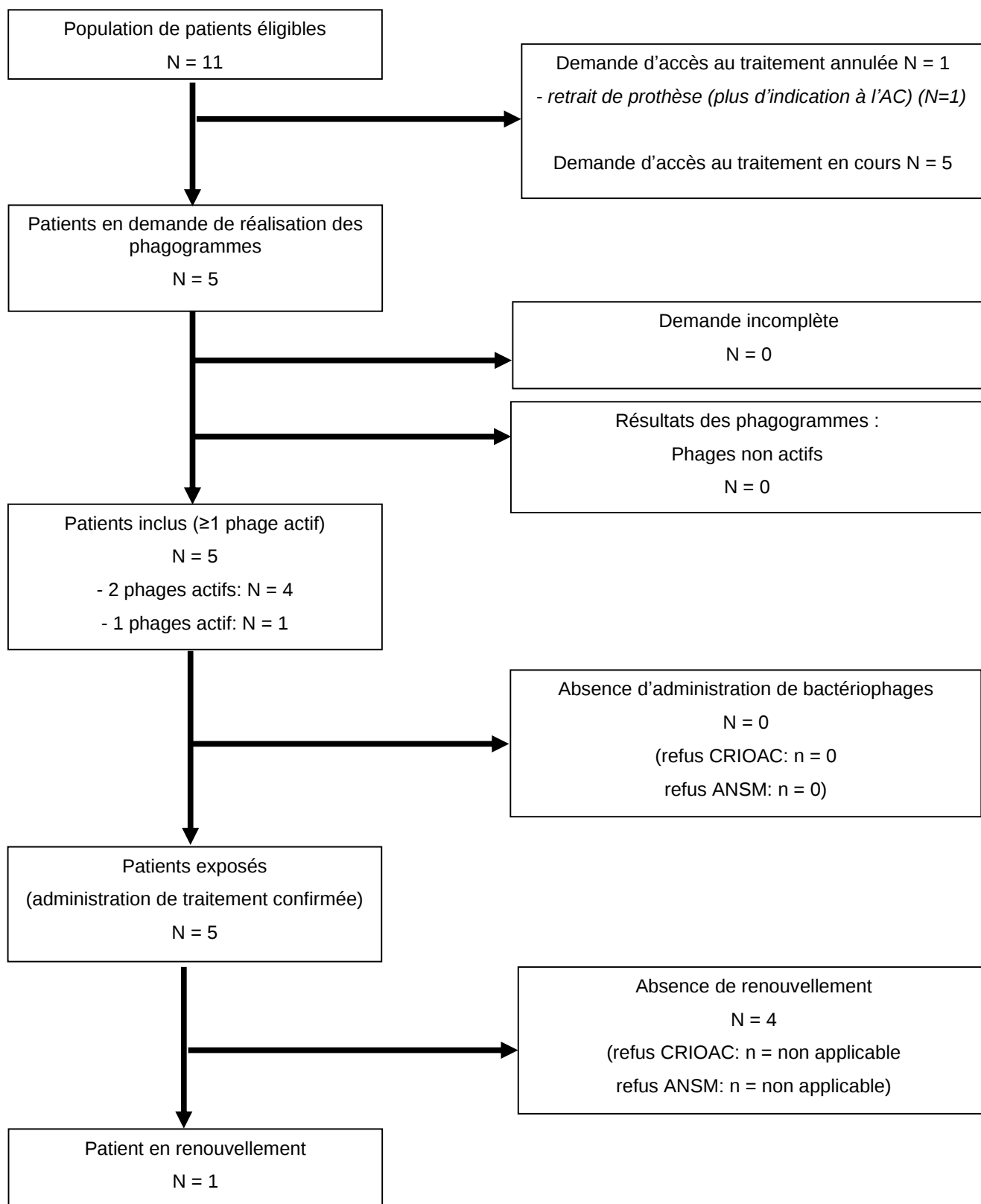
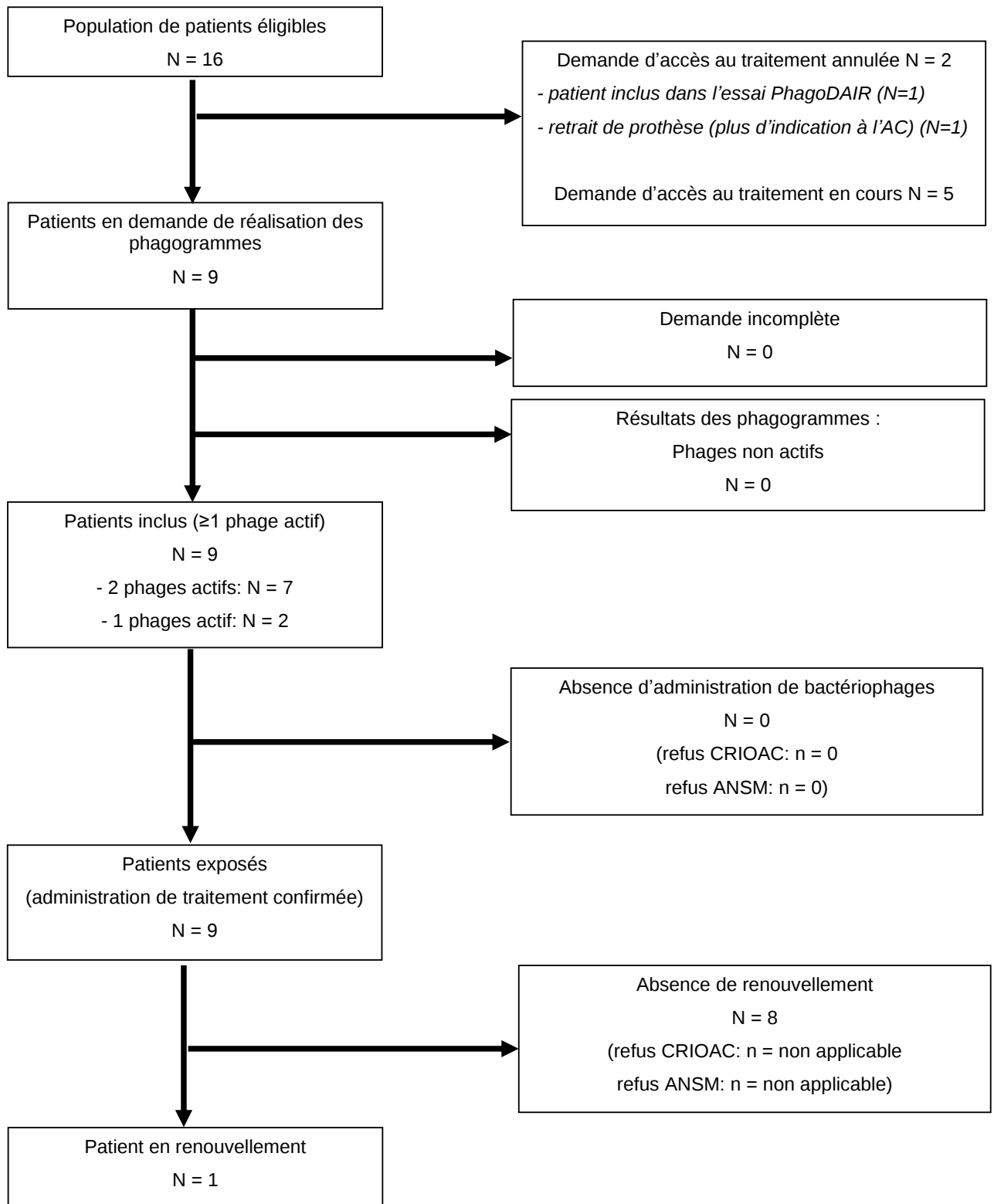


Figure 2 : Flow-chart des populations (Cumul)



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

Caractéristiques générales des patients

Table 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période N=5	Cumul N=9
Age (année)	Moyenne $\pm$ Ecart-Type (ET)	59.8 $\pm$ 21.5	56.7 $\pm$ 18.2
	Médiane	64.0	53.0
	Min. ; Max.	29 ; 87	29 ; 87
	Manquant	0	0
Sexe du patient	Homme	4 (80.0%)	6 (66.7%)
	Femme	1 (20.0%)	3 (33.3%)
	Manquant	0	0
Comorbidités	Au moins une	4 (80.0%)	8 (88.9%)
	Aucune	1 (20.0%)	1 (11.1%)
Détails des cormorbidités	Immunodépression	0	0
	Diabète	1 (20.0%)	1 (11.1%)
	Grefe	0	0
	Autres	3 (60.0%)	7 (77.8%)

Caractéristiques de la maladie

Table 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Variables			Période N=5	Cumul N=9
Infection monobactérienne à <i>Staphylococcus aureus</i>			4 (80.0%)	7 (77.8%)
Infection multibactérienne			1 (20.0%)	2 (22.2%)
Infection multibactérienne	Detail par bactérie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (20.0%)	1 (11.1%)
		<i>Streptococcus oralis</i>	0	1 (11.1%)
Délai entre l'infection initiale et l'inclusion dans l'AC (mois)		Moyenne ± ET	41.94 ± 59.09	64.08 ± 100.32
		Médiane	13.50	25.50
		Min. ; Max.	6.2 ; 146	5.9 ; 305.1
		Manquant	0	0
Infection récidivante	oui		4 (80.0%)	8 (88.9%)
	non		1 (20.0%)	1 (11.1%)
Infections ostéoarticulaires				
Patients avec infection ostéoarticulaire			3 (60.0%)	5 (55.6%)
Localisation (% chez les patients avec infection ostéoarticulaire)		Prothèse de coude	0	1 (20.0%)
		Prothèse de hanche	1 (33.3%)	2 (40.0%)
		Prothèse de l'épaule	1 (33.3%)	1 (20.0%)
		Prothèse du genou	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Infections osseuses				
Patients avec infection osseuse			2 (40.0%)	4 (44.4%)
Localisation (% chez les patients avec infection osseuse)		Genou natif	0	1 (25.0%)
		Ostéomyélite multifocale (<i>S. aureus</i> d'origine hématogène)	1 (50.0%)	1 (25.0%)

Variables		Période N=5	Cumul N=9
	Ostéomyélite fémorale chronique avec pandiaphysite du fémur résiduel chez une patiente amputée en transfémoral	0	1 (25.0%)
	Tibia droit	1 (50.0%)	1 (25.0%)

Table 3 : Résultats du phagogramme des patients inclus

	Période N=5	Cumul N=9
Aucun phage actif	0	0
Seulement PP1493 actif	1 (20.0%)	1 (11.1%)
Seulement PP1815 actif	0	1 (11.1%)
2 phages actifs (PP1493 + PP1815)	4 (80.0%)	7 (77.8%)

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

Variables		Période N=5	Cumul N=9
Signes généraux (fièvre et/ou frissons)	Au moins un	1 (20.0%)	1 (11.1%)
	Aucun	4 (80.0%)	8 (88.9%)
Signes locaux	Au moins un	4 (80.0%)	8 (88.9%)
	Aucun	1 (20.0%)	1 (11.1%)

Caractéristiques des prescripteurs

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

Région	Centre	Nombre de médecins ayant inclus au moins un patient (N=4)	
		Période (N=3)	Cumul (N=4)
Auvergne-Rhône-Alpes	HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE LYON	1	1
Bretagne	CHU BREST	0	1
	CHRU RENNES	1	1
Nouvelle-Aquitaine	CHU BORDEAUX	1	1

b. Conditions d'utilisation du médicament (données présentées chez les patients exposés)

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

Variables		Période N=5	Cumul N=9
Nombre d'administrations			
Administration de bactériophage PP1493 seulement	N patients avec administration de PP1493 seulement	1	1
	1 administration	1 (100%)	1 (100%)
Administration de bactériophage PP1815 seulement	N patients avec administration de PP1815 seulement	0	1
	3 administrations	0	1 (100%)
Administration des bactériophages PP1493 et P1815	N patients avec administration de PP1493 et P1815	4	7
	1 administration	1 (25.0%)	1 (14.3%)
	3 administrations	1 (25.0%)	3 (42.9%)
	7 administrations	2 (50.0%)	3 (42.9%)
Délai entre chaque administration			
Délai moyen entre chaque administration si plus de 1 administration (jours)	N	3	7
	Moyenne ± ET	3.0 ± 3.5	4.4 ± 3.2
	Médiane	1.0	7.0
	Min. ; Max.	1 ; 7	1 ; 7
	Manquant	0	0
Durée du traitement par bactériophages PP1493 (jours)	N	3	6
	Médiane	7.0	10.5
	Manquant	2 (40.0%)	2 (25.0%)
Durée du traitement par bactériophages PP1815 (jours)	N	3	7
	Médiane	7.0	14.0
	Manquant	1 (25.0%)	1 (12.5%)

Voie d'administration	Application locale	1 (20.0%)	1 (11.1%)
	Injection in situ	2 (40.0%)	5 (55.6%)
	Intraveineuse sans administration locale associée*	2 (40.0%) *	3 (33.3%) *
	Manquant	0	0
Modalités de la préparation	Dilution (NaCl 0.9%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
	Dilution (diluant non précisé)	0	0
	Sans dilution	0	0
	Manquant	0	0
Volume de solution de bactériophages administrée	4 mL (application locale)	1 (20.0%)	1 (11.1%)
	5 mL (injection in situ)	2 (40.0%)	5 (55.6%)
	50 mL (voie IV)	2 (40.0%)	3 (33.3%)
	Manquant	0	0
Arrêt de traitement (bactériophages PP1493 et PP1815)			
Arrêt	Oui	1 (20.0%) :	1 (11.1%)
Raison d'arrêt		arrêt programmé	arrêt programmé
*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=5)	Cumul (N = 9)
Traitements concomitants par antibiotiques	Au moins un	4 (100%)	9 (100%)
	Aucun	0	0

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

Données d'efficacité au suivi n°1 (Suivi N°1 réalisé entre le J1 et le J7 et à minima à J7)

- Sur la période : 2 fiches de suivi ont été recueillies sur les 5 patients exposés,
- En cumulé : six fiches de suivi ont été recueillies sur les neuf patients exposés.

Table 8 : Données d'efficacité au suivi n° 1

Variables		Période N = 5	Cumul N = 9
Statut clinique	Guérison	0	0
	Amélioration	1 (20.0%)	5 (55.6%)
	État stationnaire	1 (20.0%)	1 (11.1%)
	Aggravation	0	0
	Manquant	3 (60.0%)	3 (33.3%)
Poursuite d'un traitement antibiotique	Oui	2 (40.0%)	6 (66.7%)
	Non	0	0
	Manquant	3 (60.0%)	3 (33.3%)

Données d'efficacité au suivi n°2 :

- Sur la période : aucune fiche de suivi n'a été recueillie,
- En cumulé : trois fiches de suivi N°2 ont été retournées au moment de la finalisation de ce rapport. Une amélioration du statut clinique était notée pour les trois patients. Deux patients avaient continué un traitement antibiotique, le troisième l'avait arrêté.

Renouvellement :

Sur la période et depuis le début de l'AC, un formulaire de renouvellement a été reçu afin de poursuivre le schéma initial après une discrète amélioration avec fermeture partielle de fistule.

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

Sur la période du 13 octobre 2022 au 13 janvier 2023, 3 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 3 patients différents. Il s'agissait de 3 cas de situations spéciales sans effet indésirables associés (cas non valides). Les 3 cas rapportaient une utilisation non conforme au document de référence et un problème de prescription de produit. Pour les 3 cas, les BACTERIOPHAGES PP1493 et BACTERIOPHAGES PP1815 ont été prescrits et administrés par voie IV au lieu d'une administration par application locale ou injection in situ (donc hors des modalités d'administration définies dans le cadre du PUT).

Données rapportées depuis le début de l'AC

Depuis le début de l'AAC soit du 19 mai 2022 au 13 janvier 2023, 3 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 3 patients différents. Il s'agissait de 3 cas de situations spéciales sans effet indésirables associés (cas non valides) décrits ci-dessus.

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

3- Conclusion

Ce deuxième rapport présente les données rapportées sur la période du 14 octobre 2022 au 13 janvier 2023 et les données cumulées du 19 mai 2022 au 13 janvier 2023.

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

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.