
Résumé de rapport de synthèse

Accès compassionnel

[Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1493, solution injectable

Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1815, solution injectable]

Rapport n° 3 - Période du 14 janvier 2023 au 13 avril 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 : 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 troisième de l'AAC et présente les données :

- sur la période du 14 janvier 2023 au 13 avril 2023 : 3 patients ont été inclus dont 2 ont reçu le traitement par bactériophages.

- cumulées du 19 mai 2022 au 13 avril 2023 : 12 patients ont été inclus dont 11 ont reçu le traitement par bactériophages.

La durée médiane de suivi chez les patients exposés était de 1,4 mois [min:0,2 – max: 6,5], depuis le début de l'AAC

A noter, deux patients exposés ont été traités pour une indication autre que celles validées dans le cadre du PUT (injection locale dans un abcès hépatique pour un patient et administration intraveineuse pour abcès fibreux du trigone pour un autre patient). Ces cas ne seront pas intégrés dans l'analyse statistique.

Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des populations (Période)

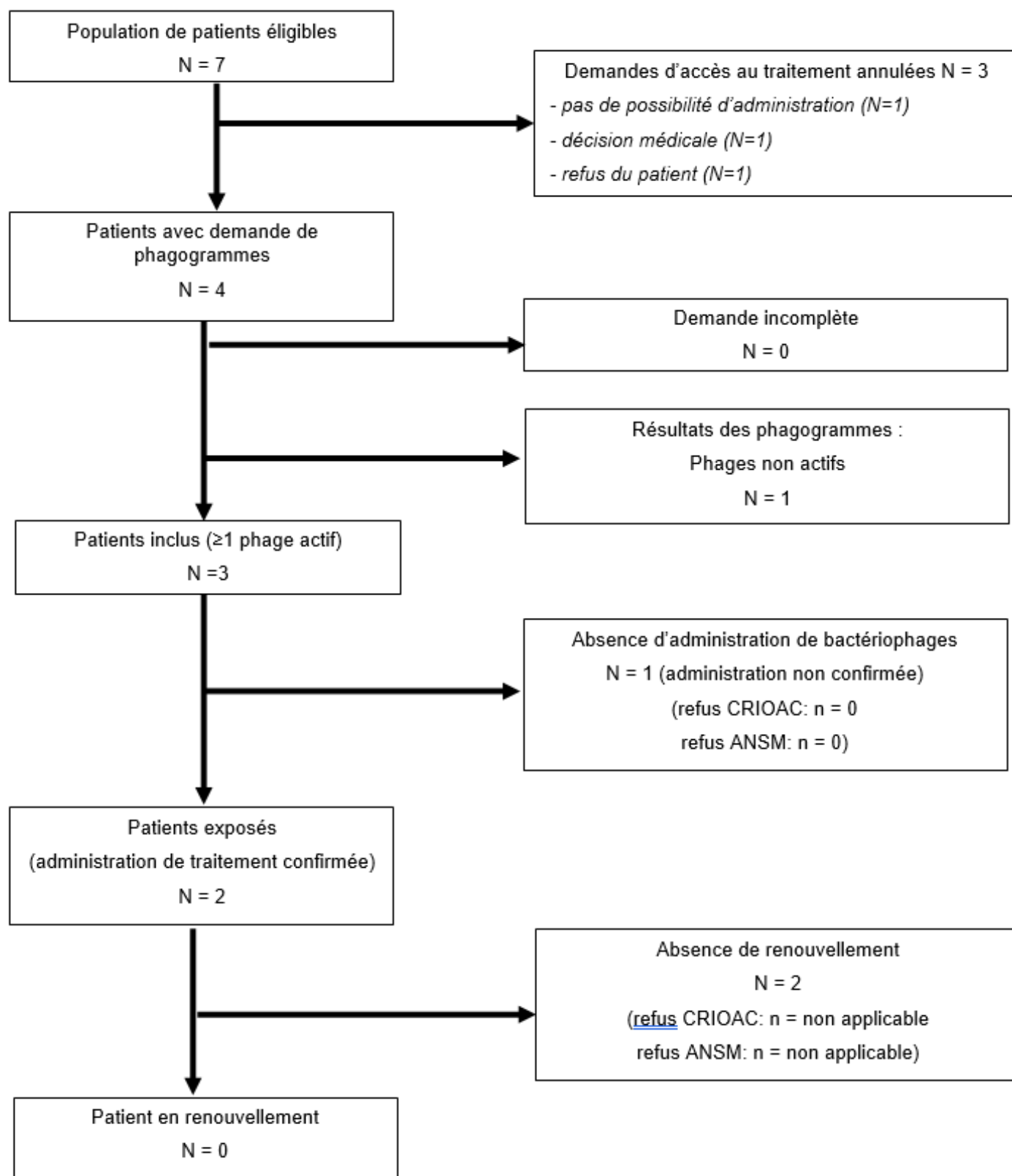
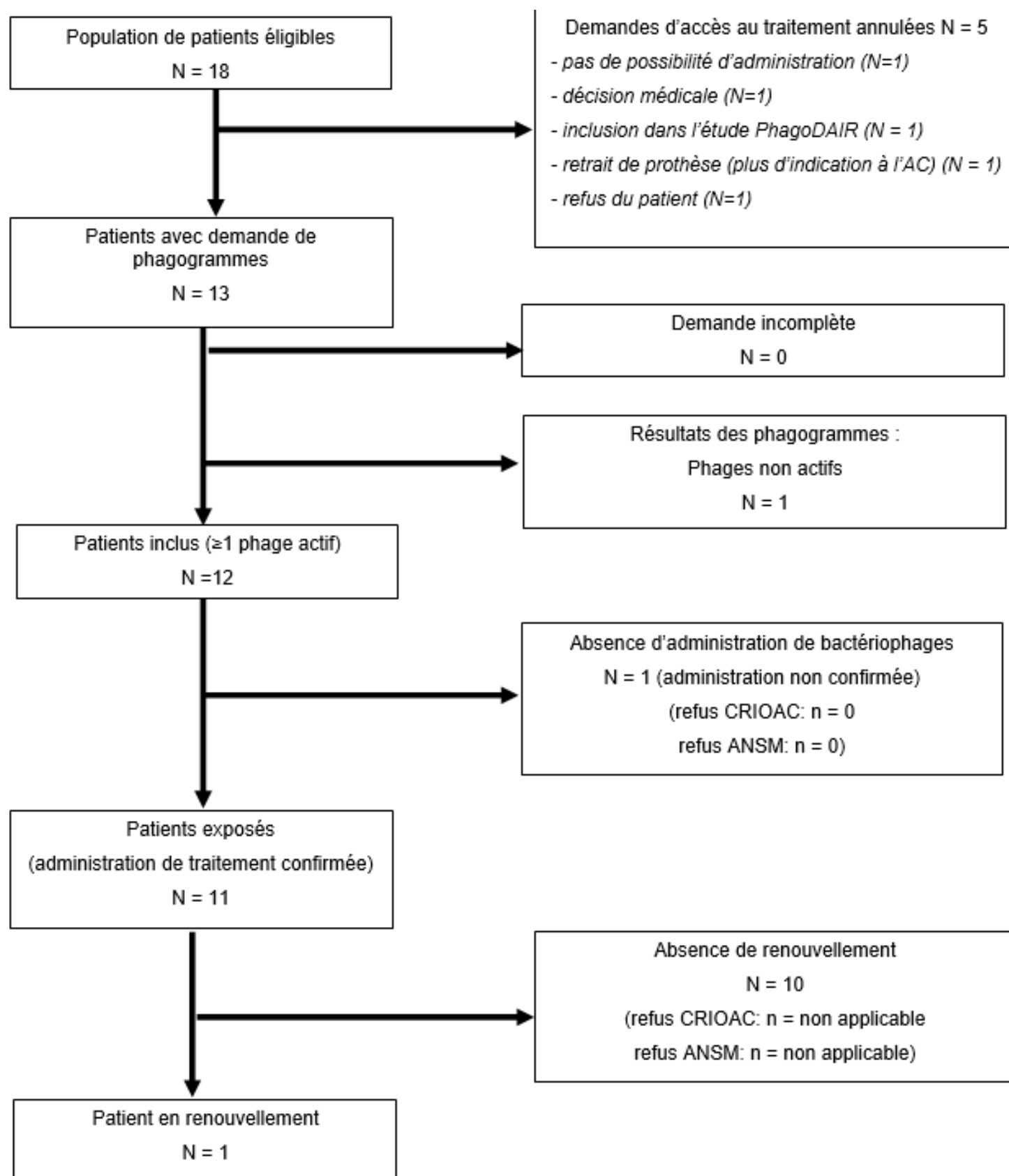


Figure 2 : Flow-chart des populations (Cumul)



Caractéristiques générales des patients

Table 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période N=3	Cumul N=12
Age (année)	Moyenne ± Ecart-Type (ET)	77.3 ± 9.1	61.8 ± 18.5
	Médiane	76.0	66.0
	Min. ; Max.	69 ; 87	29 ; 87
	Manquant	0	0
Sexe du patient	Homme	3 (100.0%)	9 (75.0%)
	Femme	0	3 (25.0%)
	Manquant	0	0
Comorbidités	Au moins une	3 (100.0%)	11 (91.7%)
	Aucune	0	1 (8.3%)
Détails des cormorbidités	Immunodépression	0	0
	Diabète	0	1 (8.3%)
	Grefe	0	0
	Autres	3 (100.0%)	11 (91.7%)

Caractéristiques de la maladie

Table 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Variables			Période N=3	Cumul N=12
Infection monobactérienne à <i>Staphylococcus aureus</i>			3 (100.0%)	10 (83.3%)
Infection multibactérienne			0	2 (16.7%)
Infection multibactérienne	Detail par bactérie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (8.3%)
		<i>Streptococcus oralis</i>	0	1 (8.3%)
Délai entre l'infection initiale et l'inclusion dans l'AC (mois)		Moyenne ± ET	68.0 ± 80.0	65.1 ± 92.1
		Médiane	41.8	28.0
		Min. ; Max.	4.5 ; 157.8	4.5 ; 305.1
		Manquant	0	0
Infection récidivante		oui	2 (66.7%)	10 (83.3%)
		non	1 (33.3%)	2 (16.7%)
Infections ostéoarticulaires sur prothèse				
Patients avec infection ostéoarticulaire sur prothèse			2 (66.7%)	7 (58.3%)
Localisation (% chez les patients avec infection ostéoarticulaire sur prothèse)		Prothèse de coude	0	1 (14.3%)
		Prothèse de hanche	0	2 (28.6%)
		Prothèse de l'épaule	0	1 (14.3%)
		Prothèse du genou	2 (100.0%)	3 (42.9%)
Infections osseuses et infections sur articulation native				
Patients avec infection osseuse et infections sur articulation native			1 (33.3%)	5 (41.7%)
Localisation (% chez les patients avec infection osseuse et infections sur articulation native)		Genou natif	0	1 (20.0%)
		Ostéomyélite multifocale (<i>S. aureus</i> d'origine hématogène)	0	1 (20.0%)
		Ostéomyélite fémorale chronique avec pandiaphysite du fémur résiduel chez une patiente amputée en transfémoral	0	1 (20.0%)
		Tibia droit	0	1 (20.0%)
		Mastoïdite	1 (100.0%)	1 (20.0%)

Table 3 : Résultats du phagogramme des patients inclus

	Période N=3	Cumul N=12
Aucun phage actif	0	0
Seulement PP1493 actif	0	1 (8.3%)
Seulement PP1815 actif	0	1 (8.3%)
2 phages actifs (PP1493 + PP1815)	3 (100.0%)	10 (83.3%)

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

Variables		Période N=3	Cumul N=12
Signes généraux (fièvre et/ou frissons)	Au moins un	0	1 (8.3%)
	Aucun	3 (100.0%)	11 (91.7%)
Signes locaux	Au moins un	3 (100.0%)	11 (91.7%)
	Aucun	0	1 (8.3%)

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	
		Période (N=2)	Cumul (N=5)
Auvergne-Rhône-Alpes	HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE LYON	1	1
Bretagne	CHU BREST	0	1
	CHRU RENNES	1	2
Nouvelle-Aquitaine	CHU BORDEAUX	0	1

b. Conditions d'utilisation du médicament

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

Variables		Période N=2	Cumul N=11
Nombre d'administrations			
Administration de bactériophage PP1493 seulement	N patients avec administration de PP1493 seulement	0	1
	1 administration	0	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	2	9
	1 administration	0	1 (11.1%)
	3 administrations	1 (50.0%)	4 (44.4%)
	7 administrations	1 (50.0%)	4 (44.4%)
Délai entre chaque administration			
Délai moyen entre chaque administration si plus de 1 administrations (jours)	Moyenne $\pm$ ET	4.0 $\pm$ 4.2	4.3 $\pm$ 3.2
	Médiane	4.0	7.0
	Min. ; Max.	1 ; 7	1 ; 7
	Manquant	0	0
Durée du traitement par bactériophages			
Durée du traitement par bactériophages PP1493 (jours)	Médiane	10.5	10.5
	Manquant	0	2 (20.0%) *
Durée du traitement par bactériophages PP1815 (jours)	Médiane	10.5	14.0
	Manquant	0	1 (10.0%) *
Voie d'administration			
	Application locale	0	1 (9.1%)
	Application locale + voie intraveineuse (IV)	1 (50.0%)	1 (9.1%)**
	Injection in situ	1 (50.0%)	6 (54.5%)
	IV sans administration locale associée	0	3 (27.3%)**
	Manquant	0	0
Modalités de la préparation			
Dilution			
	Dilution (NaCl 0.9%)	2 (100.0%)	11 (100.0%)
	Sans dilution	0	0
	Manquant	0	0

Variables		Période N=2	Cumul N=11
Volume de solution de bactériophages administrée			
Application locale (% chez les patients avec application locale)	4 ML	0	1 (50.0%)
	50 ML	1 (100.0%)	1 (50.0%)
	Manquant	0	0 (0.0%)
Injection in situ (% chez les patients avec injection in situ)	5 mL	1 (100%)	6 (100.0%)
	Manquant	0	0
IV sans application locale associée	50 mL	-	3 (100.0%)
	Manquant	0	0
Arrêt de traitement (bactériophages PP1493 et PP1815)			
Arrêt		0	1 (9.1%)
Raison d'arrêt		-	arrêt programmé

* les données manquantes sont dues au fait que 2 patients n'ont pas de fiche d'initiation malgré une exposition confirmée via une fiche de demande de renouvellement pour 1 patient et une fiche de suivi pour un autre.

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

Table 7: Traitements concomitants par antibiotiques (patients inclus)

Variables		Période (N=3)	Cumul (N = 12)
Traitements concomitants par antibiotiques	Au moins un	3 (100.0%)	12 (100.0%)
	Aucun	0	0

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

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

Il n'y a pas eu de fiches de suivi recueillies pour les deux patients exposés sur la période. En cumulé, huit fiches de suivi ont été recueillies sur les 11 patients exposés.

Variables		Période N = 2	Cumul N = 11
Evolution de infection	Guérison	-	0
	Amélioration	-	5 (45.5%)
	État stationnaire	-	3 (27.3%)
	Aggravation	-	0
	Manquant	2 (100%)	3 (27.3%)
Poursuite d'un traitement antibiotique	Oui	-	7 (63.7%)
	Non	-	0
	Manquant	2 (100%)	4 (36.4%)

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

Fiche de suivi n°2 :

Seules quatre 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 quatre patients. Trois patients avaient continué un traitement antibiotique, le quatrième l'avait arrêté.

Fiche de suivi n°3 :

- période : aucune fiche
- données cumulées : données disponibles pour 1 patient : amélioration de l'infection et poursuite du traitement antibiotique.

Renouvellement :

- période : aucun
- Cumul : 1 renouvellement (poursuite du 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 14 janvier 2023 au 13 avril 2023, 4 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 4 patients différents (2 dans le cadre de l'AC, 2 hors cadre). Il s'agissait de 4 cas de situations spéciales sans effet indésirables associés (cas non valides).

- 1 cas d'utilisation non conforme au document de référence concernant la voie d'administration et un problème de prescription de produit (BACTERIOPHAGES PP1493 et BACTERIOPHAGES PP1815 prescrits et administrés par voie IV).
- 2 cas d'utilisation non conforme au document de référence concernant l'indication de traitement (mentionnés au paragraphe 2a) et un problème de prescription de produit. Pour un des 2 cas, la voie d'administration était également non conforme au document de référence.
- 1 cas d'inefficacité médicamenteuse et le médecin a demandé un renouvellement de traitement.

Données rapportées depuis le début de l'AC

Depuis le début de l'AC soit du 19 mai 2022 au 13 avril 2023, 7 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 7 patients différents. Il s'agissait de 7 cas de situations spéciales sans effet indésirables associés (cas non valides).

- 4 cas d'utilisation non conforme au document de référence concernant la voie d'administration et un problème de prescription de produit (BACTERIOPHAGES PP1493 et BACTERIOPHAGES PP1815 prescrits et administrés par voie IV).
- 2 cas concernent une administration des phages dans une autre indication que celles du PUT-SP (cas décrits ci-dessus).
- 1 cas d'inefficacité médicamenteuse décrit ci-dessus.

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

3- Conclusion

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