
Résumé de rapport de synthèse

Accès compassionnel

[Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1493, solution injectable

Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1815, solution injectable]

Rapport n° 4 - Période du 14 avril 2023 au 13 juillet 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 quatrième de l'AAC et présente les données :

- sur la période du 14 avril 2023 au 13 juillet 2023 : 2 patients ont été inclus, tous ont reçu le traitement par bactériophages,
- cumulées du 19 mai 2022 au 13 juillet 2023 : 14 patients ont été inclus dont 13 ont reçu le traitement par bactériophages.

La durée médiane de suivi chez les patients exposés était de 2,1 mois [min : 0,3 – max : 6,5] depuis le début de l'AAC.

Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des populations (Période)

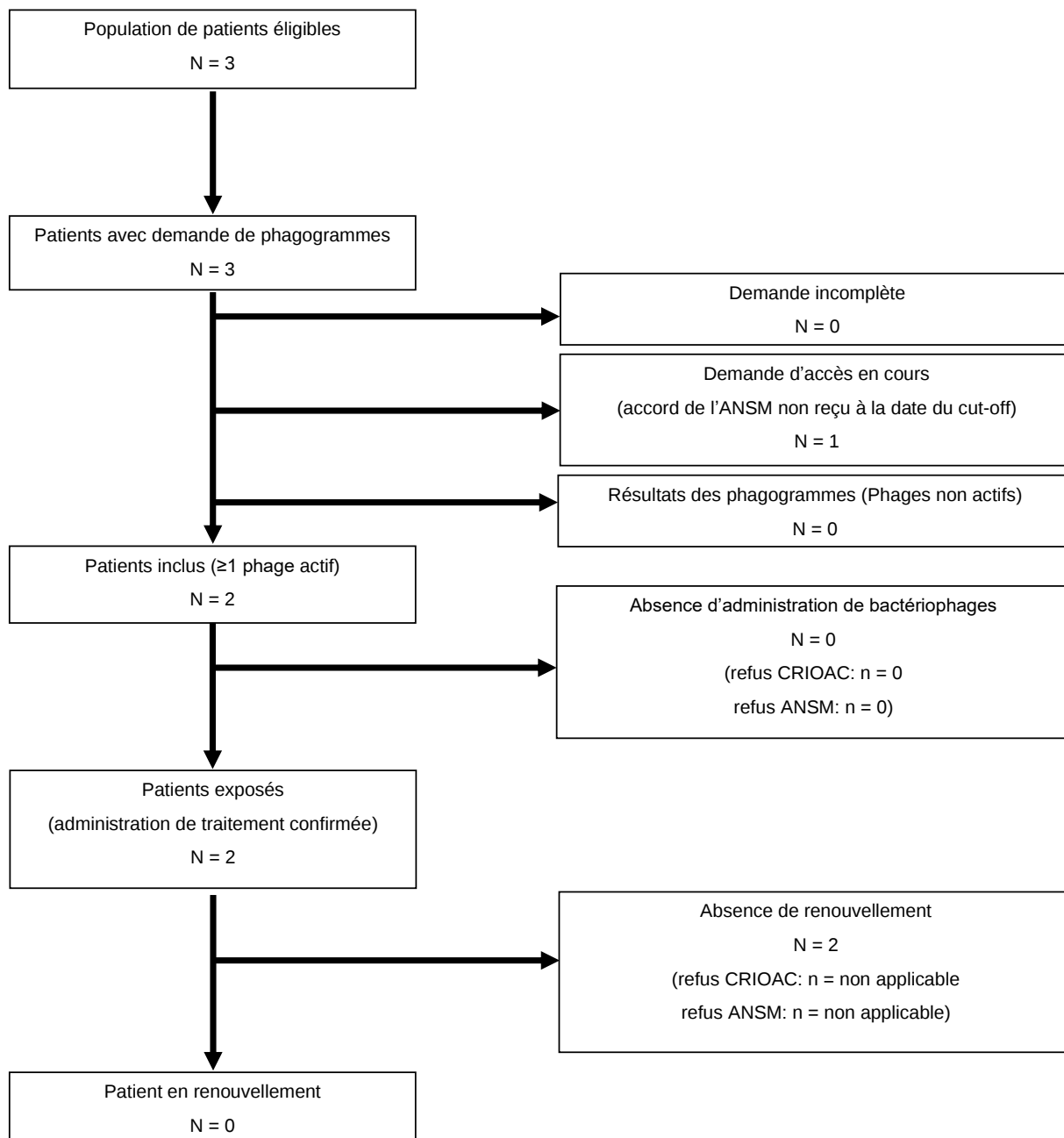
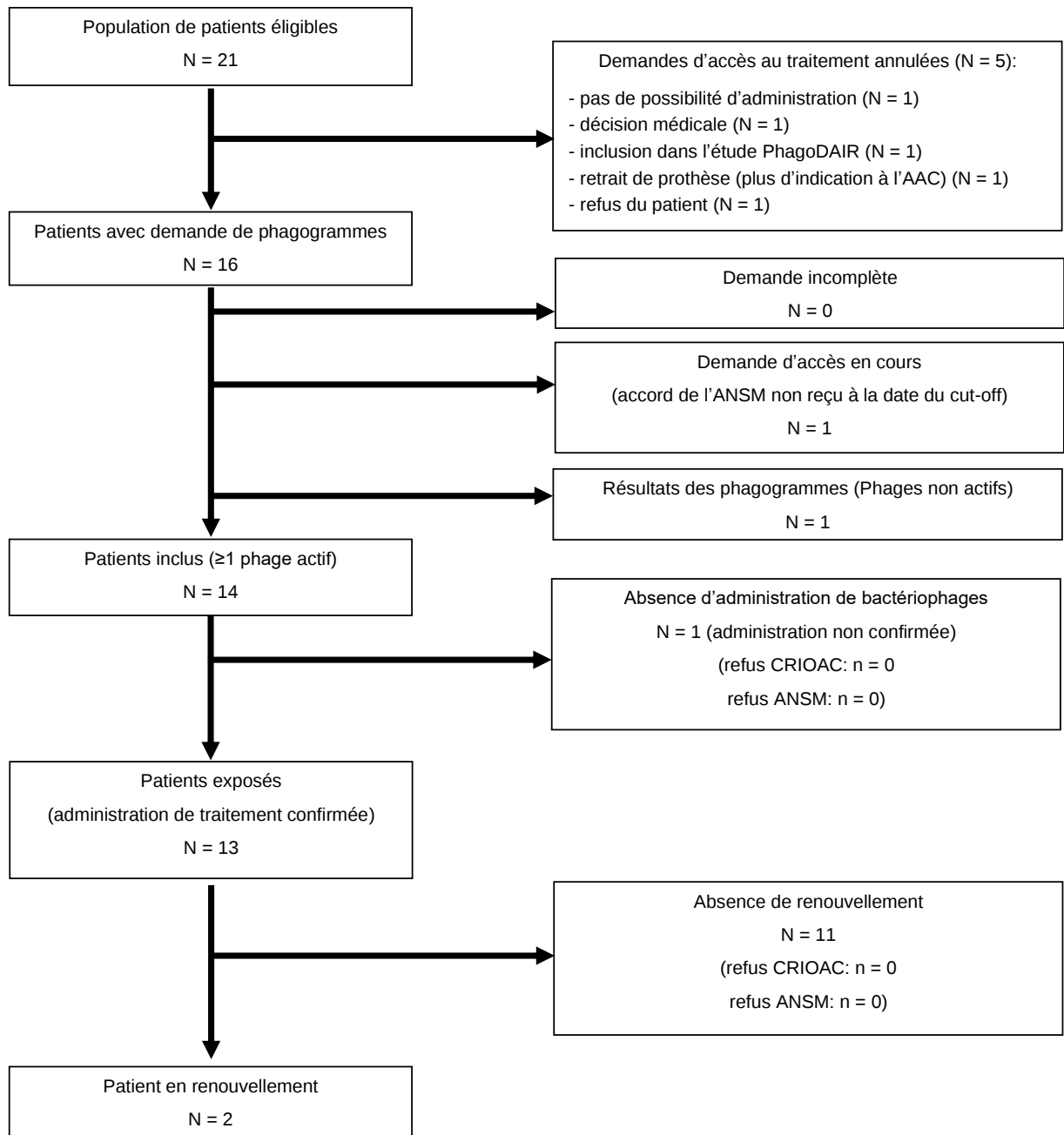


Figure 2 : Flow-chart des populations (Cumul)



Caractéristiques générales des patients

Table 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Période N=2	Cumul N=14
Age (année)	Moyenne $\pm$ Ecart-Type (ET)	44.5 $\pm$ 48.8	59.4 $\pm$ 22.7
	Médiane	44.5	66.0
	Min. ; Max.	10 ; 79	10 ; 87
	Manquant	0	0
Sexe du patient	Homme	1 (50.0%)	10 (71.4%)
	Femme	1 (50.0%)	4 (28.6%)
	Manquant	0	0
Comorbidités	Au moins une	2 (100.0%)	13 (92.9%)
	Aucune	0	1 (7.1%)
Détails des co-morbidités	Immunodépression	0	0
	Diabète	0	1 (7.1%)
	Greffe	0	0
	Autres	2 (100%)	13 (92.9%)

Caractéristiques de la maladie

Table 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Variables		Période N=2	Cumul N=14
Infection monobactérienne à <i>Staphylococcus aureus</i>		1 (50.0%)	11 (78.6%)
Infection multibactérienne		1 (50.0%)	3 (21.4%)
Infection multibactérienne Détail par bactérie	<i>S. epidermidis</i>	1 (50.0%)	1 (7.1%)
	<i>P. aeruginosa</i>	0	1 (7.1%)
	<i>S. oralis</i>	0	1 (7.1%)

Délai entre l'infection initiale et l'inclusion dans l'AC (mois)	Moyenne ± ET	12.9 ± 17.6	57.6 ± 87.0
	Médiane	12.9	25.4
	Min. ; Max.	0.4 ; 25.3	0.4 ; 305.1
	Manquant	0	0

Infection récidivante	Oui	1 (50.0%)	11 (78.6%)
	Non	1 (50.0%)	3 (21.4%)

Infections ostéoarticulaires sur prothèse			
Patients avec infection ostéoarticulaire sur prothèse		2 (100%)	9 (64.3%)
Localisation (% chez les patients avec infection ostéoarticulaire sur prothèse)	Prothèse de coude	0	1 (11.1%)
	Prothèse de hanche	2 (100.0%)	4 (44.4%)
	Prothèse de l'épaule	0	1 (11.1%)
	Prothèse du genou	0	3 (33.3%)

Infections osseuses et infections sur articulation native			
Patients avec infection osseuse ou infection sur articulation native		0	5 (35.7%)
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=2	Cumul N=14
Aucun phage actif	0	0
Seulement PP1493 actif	0	1 (7.1%)
Seulement PP1815 actif	0	1 (7.1%)
2 phages actifs (PP1493 + PP1815)	2 (100.0%)	12 (85.7%)

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

Variables		Période N=2	Cumul N=14
Signes généraux (fièvre et/ou frissons)	Au moins un	1 (50.0%)	2 (14.3%)
	Aucun	1 (50.0%)	12 (85.7%)
Signes locaux	Au moins un	2 (100%)	13 (92.9%)
	Aucun	0	1 (7.1%)

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

b. Conditions d'utilisation du médicament (patients exposés)

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

Variables		Période N=2	Cumul N=13
Nombre d'administrations			
Administration de bactériophage PP1493 seulement	N patients avec administration de PP1493 seulement	0	1
	1 administration	-	1 (100%)
	Manquant	-	0
Administration de bactériophage PP1815 seulement	N patients avec administration de PP1815 seulement	0	1
	3 administrations	-	1 (100%)
	Manquant	-	0
Administration des bactériophages PP1493 et P1815	N patients avec administration de PP1493 et P1815	2	11
	1 administration	0	1 (9.1%)
	3 administrations	2 (100.0%)	6 (54.5%)
	7 administrations	0	4 (36.4%)
	Manquant	0	0
Délai entre chaque administration			
Délai moyen entre chaque administration si plus de 1 administrations (jours)	N patients > 1 administration	2	11
	Moyenne ± ET	7.0 ± 0.0	4.8 ± 3.0
	Médiane	7.0	7.0
	Min. ; Max.	7 ; 7	1 ; 7
	Manquant	0	0
Durée du traitement par bactériophages si > 1 administration			
Durée du traitement par bactériophages PP1493 (jours)	N patients traités avec PP1493 et > 1 administration	2	10
	Médiane	14.0	14.0
	Manquant	0	0
Durée du traitement par bactériophages PP1815 (jours)	N patients traités avec PP1815 et > 1 administration	2	11
	Médiane	14.0	14.0
	Manquant	0	0
Voie d'administration			
	Application locale	0	1 (7.7%)
	Application locale + voie intraveineuse (IV)	0	1 (7.7%)
	Injection in situ	2 (100.0%)	8 (61.5%)
	IV sans administration locale associée*	0	3 (23.1%)
	Manquant	0	0

Variables		Période N=2	Cumul N=13
Modalités de la préparation			
Dilution			
	Dilution (NaCl 0.9%)	2 (100.0%)	13 (100.0%)
	Sans dilution	0	0
	Manquant	0	0
Volume de solution de bactériophages administré			
Application locale (% chez les patients avec application locale)	4 ML	-	1 (50.0%)
	5 ML	-	1 (50.0%)
	Manquant	-	0
Injection in situ (% chez les patients avec injection in situ)	5 mL	2 (100%)	8 (100.0%)
	Manquant	0	0
IV sans application locale associée (% chez les patients avec injection IV uniquement)	50 mL	-	3 (100.0%)
	Manquant	-	0
Arrêt de traitement (bactériophages PP1493 et PP1815)			
Arrêt		0	8 (61.5%)
Raison d'arrêt		-	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=2)	Cumul (N = 13)
Traitements concomitants par antibiotiques	Au moins un	2 (100.0%)	13 (100.0%)
	Aucun	0	0

c. Données d'efficacité (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 obligatoire dans le cadre du PUT. Les fiches de suivi suivantes sont optionnelles.

Table 8 : Données d'efficacité au cours du suivi

		Période N = 2		Cumul N = 13				
Variables	Suivi n°	1	2	1	2	3	4	5
Fiches de suivi reçues		1	1	11	8	3	1	1
Statut clinique	Guérison	0	0	0	1 (7.7%)	0	0	0
	Amélioration	1 (50.0%)	1 (50.0%)	7 (53.8%)	7 (53.8%)	3 (23.1 %)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
	État stationnaire	0	0	3 (23.1%)	0	0	0	0
	Aggravation	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	0
	Manquant	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (15.4%)	5 (38.5%)	10 (76.9%)	12 (92.3%)	12 (92.3%)
Poursuite d'un traitement antibiotique	Oui	1 (50.0%)	1 (50.0%)	10 (76.9%)	7 (53.8%)	3 (23.1 %)	0	0
	Non	0	0	0	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
	Manquant	1 (50.0%)	1 (50.0%)	3 (23.1%)	5 (38.5%)	11 (84.6 %)	12 (92.3%)	12 (92.3%)

N : nombre de patients exposés

Suivi N°1 réalisé 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.

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 avril 2023 au 13 juillet 2023, 5 cas de pharmacovigilance (5 follow-ups (FUP)) ont été enregistrés chez 5 patients différents dont :

- 4 FUP de situations particulières sans effet indésirable associé. Les nouvelles informations reçues au cours de la période n'ont pas impacté les situations particulières ni la gravité du cas.
- 1 FUP pour lequel les nouvelles informations reçues sur la période ont fait modifier la gravité (cas devenu grave) et le cas est devenu relié au traitement par bactériophages PP1493 et PP1815 : il s'agit d'un cas d'inefficacité médicamenteuse avec aggravation de l'infection à *Staphylococcus aureus* sur prothèse de genoux malgré un renouvellement de traitement.

Hors du cadre du PUT-SP : 2 patients ont été traités pour une indication et une voie d'administration en dehors du cadre du PUT sur la période. Ces patients n'ont pas été inclus dans les analyses statistiques. Deux cas de pharmacovigilance correspondant à une situation particulière sans effet indésirable associé ont été enregistrés avec :

- Prescription de phagothérapie par injection intraveineuse pour une endocardite bactérienne ;
- Prescription de phagothérapie, administré par aérosol, pour une bronchopathie diffuse purulente.

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 13 juillet 2023, 5 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 5 patients différents dont :

- 1 cas d'effet indésirable grave (cf. description sur les données de la période) ;
- 4 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

Hors cadre du PUT-SP : depuis le début de l'AAC, 4 cas de situations particulières sans effet indésirable associés ont été rapportés. Ils correspondent à des prescriptions dans une indication en dehors du PUT-SP, avec en plus des 2 cas décrits ci-dessus :

- Prescription de phagothérapie par injection dans l'abcès hépatique ;
- Prescription de phagothérapie par injection intraveineuse pour abcès du trigone.

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

3- Conclusion

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

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.