

---

# Résumé de rapport de synthèse

Accès compassionnel

[Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1493, solution injectable

Bactériophages anti-Staphylococcus aureus PP1815, solution injectable]

Rapport n° 5 - Période du 14 juillet 2023 au 13 octobre 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 cinquième de l'AAC et présente les données :

- sur la période du 14 juillet 2023 au 13 octobre 2023 : 2 patients ont été inclus et aucune administration de bactériophages n'a été confirmée.
- cumulées du 19 mai 2022 au 13 octobre 2023 : 16 patients ont été inclus et l'administration de bactériophages a été confirmée pour 13 patients.

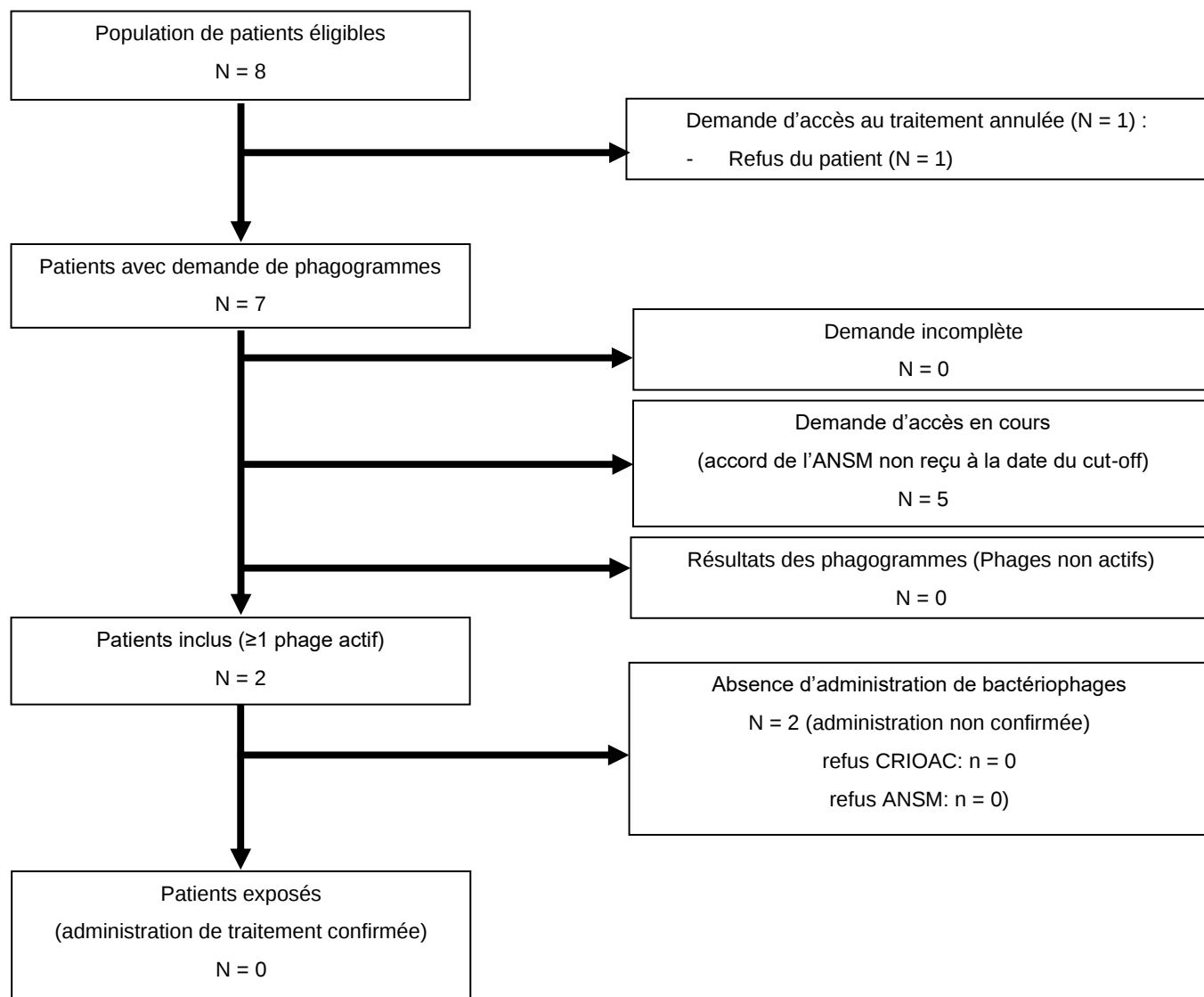
La durée médiane de suivi chez les patients exposés était de 2,1 mois [min : 0,3 – max : 4,2], depuis le début de l'AAC.

A noter, 4 patients ont été traités, depuis le début de l'AAC, pour une indication autre que celles validées dans le cadre du PUT-SP (Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients), ces cas ne seront pas intégrés dans l'analyse statistique :

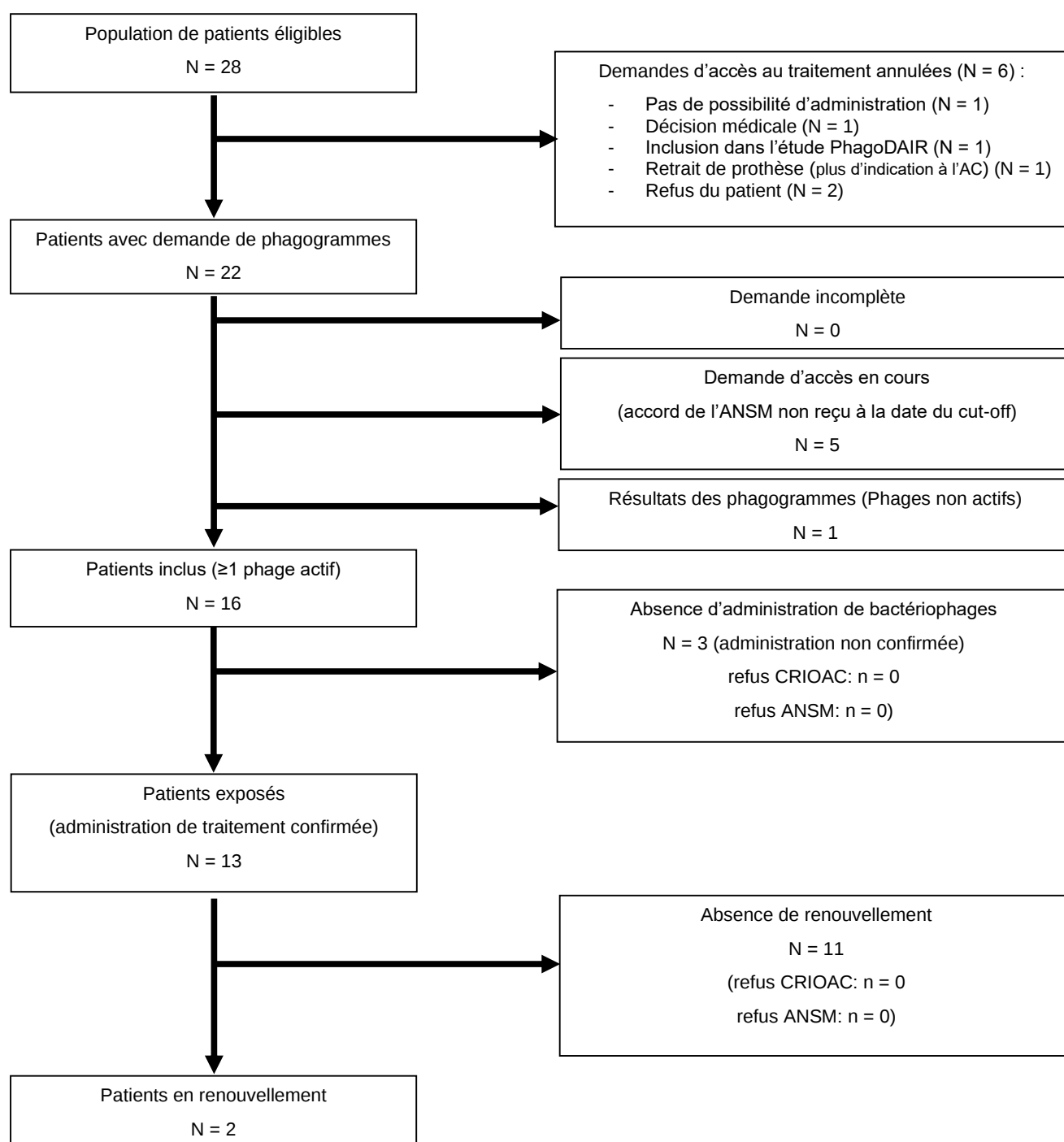
- injection locale dans un abcès hépatique ;
- administration intraveineuse pour abcès fibreux du trigone (infection sur implant cardiaque) ;
- administration intraveineuse pour bactériémie et endocardite ;
- administration par aérosol pour une bronchopathie diffuse purulente.

## 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<br>N=2 | Cumul<br>N=16   |
|---------------------------|-------------------------------|----------------|-----------------|
| Age (années)              | Moyenne $\pm$ Ecart-Type (ET) | 66.5 $\pm$ 4.9 | 60.3 $\pm$ 21.3 |
|                           | Médiane                       | 66.5           | 66.0            |
|                           | Min. ; Max.                   | 63 ; 70        | 10 ; 87         |
|                           | Manquant                      | 0              | 0               |
| Sexe du patient           | Homme                         | 1 (50.0%)      | 11 (68.8%)      |
|                           | Femme                         | 1 (50.0%)      | 5 (31.3%)       |
|                           | Manquant                      | 0              | 0               |
| Comorbidités              | Au moins une                  | 2 (100.0%)     | 15 (93.8%)      |
|                           | Aucune                        | 0              | 1 (6.3%)        |
| Détails des cormorbidités | Immunodépression              | 1 (50.0%)      | 1 (6.3%)        |
|                           | Diabète                       | 0              | 1 (6.3%)        |
|                           | Greffe                        | 0              | 0               |
|                           | Autres                        | 2 (100.0%)     | 15 (93.8%)      |

## Caractéristiques de la maladie

**Table 2 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus**

| Variables                                                |                                                    |                       | Période<br>N=2 | Cumul<br>N=16 |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------|---------------|
| Infection monobactérienne à <i>Staphylococcus aureus</i> |                                                    |                       | 2 (100.0%)     | 13 (81.3%)    |
| Infection multibactérienne                               |                                                    |                       | 0              | 3 (18.8%)     |
| Infection multibactérienne                               | Detail par bactérie (en plus de <i>S. aureus</i> ) | <i>S. epidermidis</i> | Non applicable | 1 (6.3%)      |
|                                                          |                                                    | <i>P. aeruginosa</i>  |                | 1 (6.3%)      |
|                                                          |                                                    | <i>S. oralis</i>      |                | 1 (6.3%)      |

|                                                                   |              |             |               |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|---------------|
| Délai entre l'infection initiale et l'inclusion dans l'AAC (mois) | Moyenne ± ET | 2.40 ± 0.57 | 50.71 ± 83.12 |
|                                                                   | Médiane      | 2.40        | 19.40         |
|                                                                   | Min. ; Max.  | 2 ; 2.8     | 0.4 ; 305.1   |
|                                                                   | Manquant     | 0           | 0             |

|                       |     |           |            |
|-----------------------|-----|-----------|------------|
| Infection récidivante | oui | 1 (50.0%) | 12 (75.0%) |
|                       | non | 1 (50.0%) | 4 (25.0%)  |

| Infections ostéoarticulaires sur prothèse                                                         |                      |            |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|------------|
| Patients avec infection ostéoarticulaire sur prothèse                                             |                      | 2 (100.0%) | 11 (68.8%) |
| Localisation<br>(% chez les patients avec infection ostéoarticulaire sur prothèse)                | Prothèse de coude    | 0          | 1 (9.1%)   |
|                                                                                                   | Prothèse de hanche   | 1 (50.0%)  | 5 (45.5%)  |
|                                                                                                   | Prothèse de l'épaule | 0          | 1 (9.1%)   |
|                                                                                                   | Prothèse du genou    | 1 (50.0%)  | 4 (36.4%)  |
| Infections osseuses et infections sur articulation native                                         |                      |            |            |
| Patients avec infection osseuse ou infection sur articulation native                              |                      | 0          | 5 (31.3%)  |
| Localisation<br>(% 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<br>N=2 | Cumul<br>N=16 |
|-----------------------------------|----------------|---------------|
| Aucun phage actif                 | 0              | 0             |
| Seulement PP1493 actif            | 0              | 1 (6.3%)      |
| Seulement PP1815 actif            | 0              | 1 (6.3%)      |
| 2 phages actifs (PP1493 + PP1815) | 2 (100.0%)     | 14 (87.5%)    |

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

| Variables                               |             | Période<br>N=2 | Cumul<br>N=16 |
|-----------------------------------------|-------------|----------------|---------------|
| Signes généraux (fièvre et/ou frissons) | Au moins un | 0              | 2 (12.5%)     |
|                                         | Aucun       | 2 (100.0%)     | 14 (87.5%)    |
| Signes locaux                           | Au moins un | 2 (100.0%)     | 15 (93.8%)    |
|                                         | Aucun       | 0              | 1 (6.3%)      |

## 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=6) |
| Auvergne-Rhône-Alpes | HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE<br>LYON | 1                                                   | 1           |
| Bretagne             | CHU BREST                          | 0                                                   | 1           |
|                      | CHRU RENNES                        | 0                                                   | 2           |
| Nouvelle-Aquitaine   | CHU BORDEAUX                       | 0                                                   | 1           |
| Occitanie            | CHU MONTPELLIER                    | 1                                                   | 1           |

## b. Conditions d'utilisation du médicament

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

| Variables                                                                             |                                                       | Période<br>N=0           | Cumul<br>N=13 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|
| Nombre d'administrations                                                              |                                                       |                          |               |
| Administration de<br>bactériophage PP1493<br>seulement                                | N patients avec administration de<br>PP1493 seulement | Pas de patient<br>exposé | 1             |
|                                                                                       | 1 administration                                      |                          | 1 (100%)      |
|                                                                                       |                                                       |                          |               |
| Administration de<br>bactériophage PP1815<br>seulement                                | N patients avec administration de<br>PP1815 seulement | Pas de patient<br>exposé | 1             |
|                                                                                       | 3 administrations                                     |                          | 1 (100%)      |
|                                                                                       |                                                       |                          |               |
| Administration des<br>bactériophages<br>PP1493 et P1815                               | N patients avec administration de<br>PP1493 et P1815  | Pas de patient<br>exposé | 11            |
|                                                                                       | 1 administration                                      |                          | 1 (9.1%)      |
|                                                                                       | 3 administrations                                     |                          | 6 (54.5%)     |
|                                                                                       | 7 administrations                                     |                          | 4 (36.4%)     |
| Délai entre chaque administration                                                     |                                                       |                          |               |
| Délai moyen entre<br>chaque administration<br>si plus de 1<br>administrations (jours) | Moyenne ± ET                                          | Pas de patient<br>exposé | 4.8 ± 3.0     |
|                                                                                       | Médiane                                               |                          | 7.0           |
|                                                                                       | Min. ; Max.                                           |                          | 1 ; 7         |
|                                                                                       | Manquant                                              |                          | 0             |
| Durée du traitement par bactériophages si plus de 1 administration                    |                                                       |                          |               |
| Durée du traitement<br>par bactériophages<br>PP1493 (jours)                           | Médiane                                               | Pas de patient<br>exposé | 14.0          |
|                                                                                       | Manquant                                              |                          | 0             |
|                                                                                       |                                                       |                          |               |
| Durée du traitement<br>par bactériophages<br>PP1815 (jours)                           | Médiane                                               | Pas de patient<br>exposé | 14.0          |
|                                                                                       | Manquant                                              |                          | 0             |
| Voie d'administration                                                                 |                                                       |                          |               |
|                                                                                       | Application locale                                    | Pas de patient<br>exposé | 1 (7.7%)      |
|                                                                                       | Application locale + voie<br>intraveineuse (IV)       |                          | 1 (7.7%)*     |
|                                                                                       | Injection in situ                                     |                          | 8 (61.5%)     |
|                                                                                       | IV sans administration locale<br>associée             |                          | 3 (23.1%)*    |
|                                                                                       | Manquant                                              |                          | 0             |
| Modalités de la préparation                                                           |                                                       |                          |               |
| Dilution                                                                              |                                                       |                          |               |
|                                                                                       | Dilution (NaCl 0.9%)                                  | Pas de patient<br>exposé | 13 (100.0%)   |
|                                                                                       | Sans dilution                                         |                          | 0             |
|                                                                                       | Manquant                                              |                          | 0             |
|                                                                                       |                                                       |                          |               |

| Variables                                                                                          |          | Période<br>N=0           | Cumul<br>N=13        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------|----------------------|
| Volume de solution de bactériophages administrée                                                   |          |                          |                      |
| Application locale<br>(% chez les patients<br>avec application<br>locale)                          | 4 ML     | Pas de patient<br>exposé | 1 (50.0%)            |
|                                                                                                    | 5 ML     |                          | 1 (50.0%)            |
|                                                                                                    | Manquant |                          | 0 (0.0%)             |
|                                                                                                    |          |                          |                      |
| Injection in situ<br>(% chez les patients<br>avec injection in situ)                               | 5 mL     | Pas de patient<br>exposé | 8 (100.0%)           |
|                                                                                                    | Manquant |                          | 0                    |
|                                                                                                    |          |                          |                      |
| IV sans application<br>locale associée<br>(% chez les patients<br>avec injection IV<br>uniquement) | 50 mL    | Pas de patient<br>exposé | 3 (100.0%)           |
|                                                                                                    | Manquant |                          | 0                    |
| Arrêt de traitement (bactériophages PP1493 et PP1815)                                              |          |                          |                      |
| Arrêt                                                                                              |          | Pas de patient<br>exposé | 11 (84.6%)           |
| Raison d'arrêt                                                                                     |          |                          | Arrêt programmé (11) |

\*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<br>(N=0)      | Cumul<br>(N = 13) |
|-----------------------------------------------|-------------|-----------------------|-------------------|
| Traitements concomitants par<br>antibiotiques | Au moins un | Pas de patient exposé | 13 (100.0%)       |
|                                               | Aucun       |                       | 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.

Une seule fiche de suivi, au minimum 7 jours après la dernière administration, est nécessaire. Les fiches de suivi suivantes sont optionnelles.

***Table 8 : Données d'efficacité au cours du suivi***

|                                                          |                    | Cumul<br>N = 13 |           |            |            |            |
|----------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------|------------|------------|------------|
|                                                          | Suivi n°           | 1               | 2         | 3          | 4          | 5          |
|                                                          | N de fiches reçues | 11              | 8         | 3          | 1          | 1          |
| Nombre de jours après l'administration de bactériophages | Median             | 21.0            | 47.5      | 55.0       | 58         | 82         |
|                                                          | Min. ; Max.        | 7 ; 84          | 14 ; 90   | 52 ; 92    |            |            |
|                                                          | Manquant           | 2 (15.4%)       | 5 (38.5%) | 10 (76.9%) | 12 (92.3%) | 12 (92.3%) |
| Statut clinique                                          | Guérison           | 0               | 1 (7.7%)  | 0          | 0          | 0          |
|                                                          | Amélioration       | 7 (53.8%)       | 7 (53.8%) | 3 (23.1%)  | 1 (7.7%)   | 1 (7.7%)   |
|                                                          | État stationnaire  | 3 (23.1%)       | 0         | 0          | 0          | 0          |
|                                                          | Aggravation        | 1 (7.7%)        | 0         | 0          | 0          | 0          |
|                                                          | Manquant           | 2 (15.4%)       | 5 (38.5%) | 10 (76.9%) | 12 (92.3%) | 12 (92.3%) |
| Poursuite d'un traitement antibiotique                   | Oui                | 10 (76.9%)      | 7 (53.8%) | 3 (23.1%)  | 0          | 0          |
|                                                          | Non                | 0               | 1 (7.7%)  | 0          | 1 (7.7%)   | 1 (7.7%)   |
|                                                          | Manquant           | 3 (23.1%)       | 5 (38.5%) | 10 (76.9%) | 12 (92.3%) | 12 (92.3%) |

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

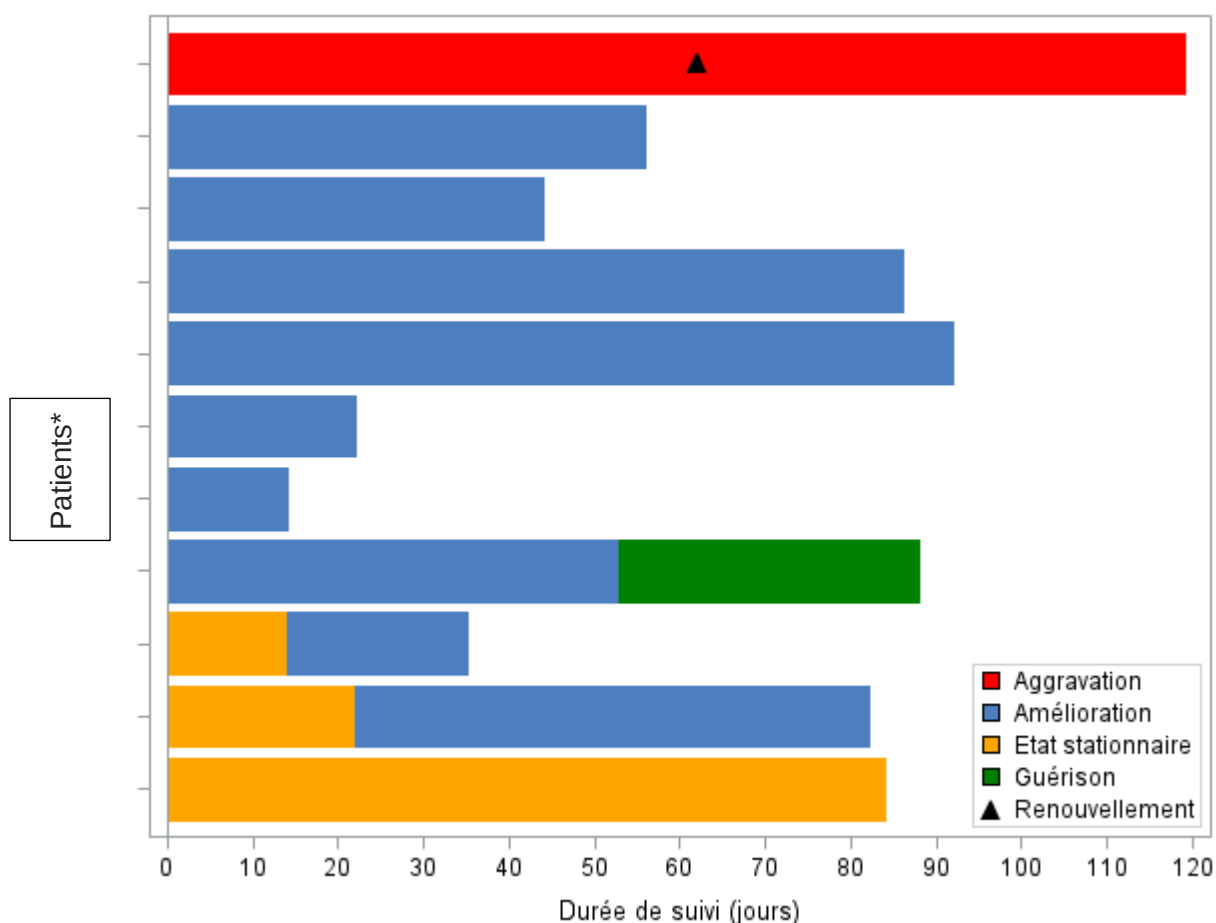
**Evaluation de l'état clinique globale (prescription initial et renouvellement) :**

**Table 9 : Evaluation de l'état clinique en fonction de la durée de suivi**  
**(patients exposés ayant au moins une visite de suivi)**

|                 | Durée de suivi (jours) | ≤ 15<br>(N=13) | ] 15 ; 30]<br>(N=13) | ] 30 ; 60]<br>(N=13) | > 60<br>(N=13) |
|-----------------|------------------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|
| Statut clinique | Aggravation            | 1 (7.7%)       | 0                    | 0                    | 1 (7.7%)       |
|                 | Amélioration           | 6 (46.2%)      | 8 (61.5%)            | 5 (38.5%)            | 0              |
|                 | Etat stationnaire      | 1 (7.7%)       | 1 (7.7%)             | 0                    | 1 (7.7%)       |
|                 | Guérison               | 0              | 0                    | 1 (7.7%)             | 0              |
|                 | Non connu              | 5 (38.5%)      | 4 (30.8%)            | 7 (53.8%)            | 11<br>(84.6%)  |

*Un même patient peut avoir plusieurs fiches de suivi dans la même période de temps.*

**Figure 3 : Evaluation de l'état clinique par patient et par durée de suivi**  
**(patients exposés ayant au moins une visite de suivi : 11/13 patients exposés)**



\* 1 ligne par patient

#### 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 juillet 2023 au 13 octobre 2023, **3 cas de pharmacovigilance** (1 cas initial et 2 follow-ups (FU)) ont été rapportés chez 3 patients différents dont :

- 1 cas initial rapportant une situation particulière sans effet indésirable associé correspondant à une utilisation non conforme au document de référence ; les phages PP1493 and PP1815 ayant été prescrits par voie intraveineuse. La voie d'administration IV pour ce cas n'est cependant pas décrite dans les analyses statistiques (section 2.b) car le patient n'a pas été considéré comme exposé (administration non confirmée).
- 2 FU pour lesquels les nouvelles informations reçues au cours de la période n'ont pas impacté les situations particulières, les effets indésirables (EI) ni la gravité du cas avec :
  - 1 cas de situation particulière (administration par voie IV non conforme au document de référence) sans effet indésirable associé.
  - 1 cas d'inefficacité médicamenteuse avec aggravation de l'infection à *Staphylococcus aureus* sur prothèse de genou suite à un premier traitement (3 administrations de phages PP1493 and PP1815). Du fait de l'échec de traitement initial, le traitement par phages PP1493 and PP1815 a été renouvelé avec une aggravation du patient à J14.

Hors du cadre du PUT-SP : aucun cas sur la période.

### **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 octobre 2023, **6 cas de pharmacovigilance** ont été rapportés chez 6 patients différents dont :

- 1 cas d'effet indésirable grave (cf. description sur les données de la période) ;
- 5 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 (dont 1 cas non inclus dans les analyses statistiques).

Hors du cadre du PUT-SP : Depuis le début de l'AAC, 4 cas de situations particulières sans EI associés ont été rapportés. 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, administré par aérosol, pour une bronchopathie diffuse purulente.

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

### 3- Conclusion

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