

PYOPHANE

A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Nebulized Bacteriophages in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia Due to *Pseudomonas aeruginosa*
PHRCN-2021

Dr Alexandre Bleibtreu
SMIT Pitié Salpêtrière APHP SU

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

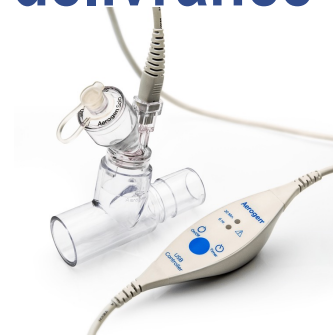
- **Intérêts financiers :**
- **Liens durables ou permanents : SPILF, APHP**
- **Interventions ponctuelles : Astellas, Sanofi, Menarini, Neu Tiger, Shionogi, Pfizer, Gilead, Eumedica, GSK**
- **Intérêts indirects : PHERECYDES**

PAVM à *P. aeruginosa* (Pa-VAP)

- 40% des patients ventilés feront une PAVM
- 30% des patients décèdent au cours de la PEC malgré ATB adaptée
- PAVM à BGN = 60% des PAVM et *P. aeruginosa* fréquent
- Taux de récurrence des Pa-VAP = 19-33%
 - Taux de récurrence de Pa-VAP dans le context COVID-19 allant jusqu'à = 79%
- Récurrence majoritairement à la même bactérie malgré ATB adaptée

Administration locale ATB dans la PAVM

- **Résultats décevants des nébulisations d'ATB**
- **Nébuliseur pneumatique → 10 % de la dose**
 - Volumes résiduels élevés
 - Perte de médicament dans le circuit
- **Nébuliseurs à tamis vibrant améliorent la délivrance**
 - Mais 2 RCT sur PAVM à BGN (ATB IV+Nebu)



Phages mécanismes d'action putatifs

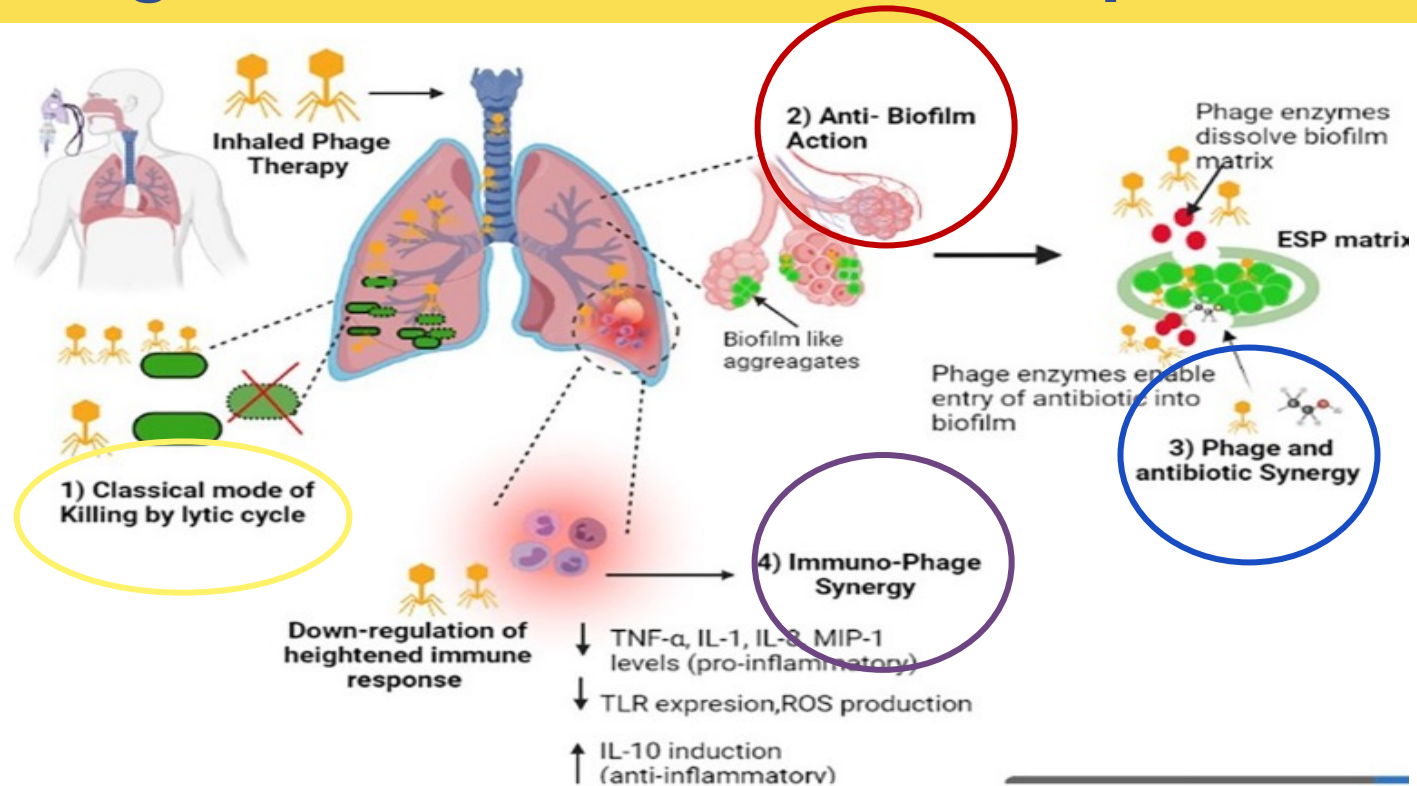


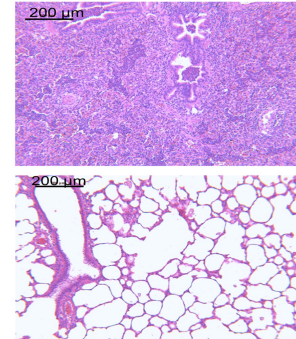
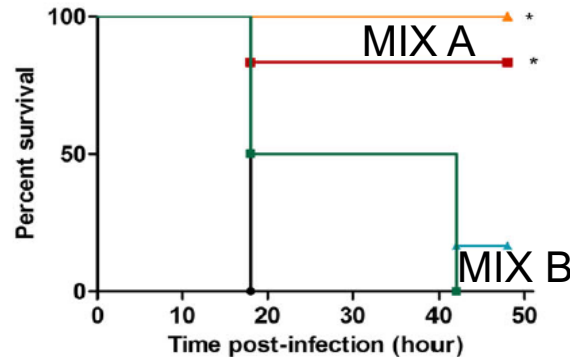
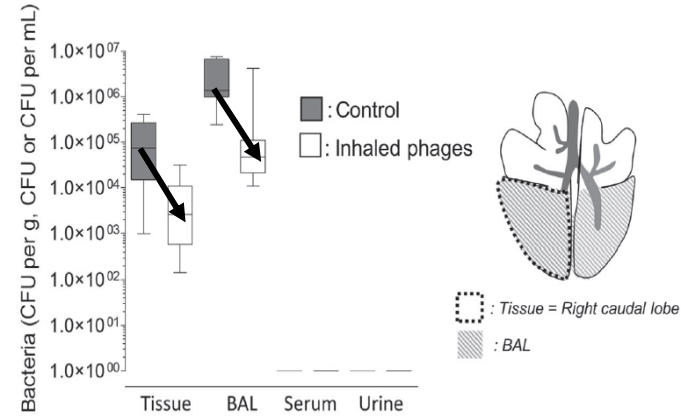
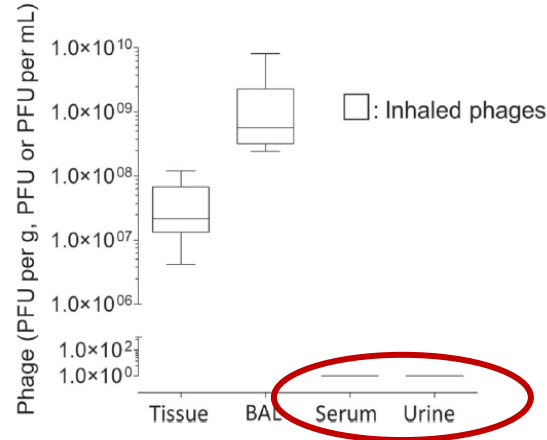
FIGURE 1 | Diagrammatic illustration of the multiple mechanisms of phages against respiratory infections. Image created in Biorender.

Les Phages restent dans le poumon et diminuent la mortalité



Kjærgaard et al. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine (2016) 24:67

Guillon A Br J Pharmacol. 2021;1-14.



Objectif Principal

- Démontrer l'efficacité de la phagothérapie nébulisée par rapport au placebo (NaCl)
 - Cocktail de 4 Phages anti *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) couvrant 80% de l'espèce
- **En complément** d'une antibiothérapie intraveineuse
- **Sur la mortalité sans récurrence à J28** des Pa-VAP

Phages de Pherecydes-Pharma

4 phages anti-*Pa*

Spectre d'activité sur *P. aeruginosa*

	PP1450	PP1777	PP1792	PP1797
Order	Caudovirales	Caudovirales	Caudovirales	Caudovirales
Family	Myoviridae	Myoviridae	Podoviridae	Podoviridae
Genus	Pbunavirus	Pbunavirus	Luz24virus Bruynoghevirus	Luz24virus Bruynoghevirus
Genome size	66,188 bp	66,074 bp	45,275 bp	44,869 bp
Virulence factor	Absent	Absent	Absent	Absent
Antibiotic resistance	Absent	Absent	Absent	Absent
Confidence that the phage is strictly lytic	100%	100%	100%	100%

	PP1450	PP1777	PP1792	PP1797	Aumoins 1
Sensibilité	71%	69%	64%	48%	95%



Critère de jugement principal

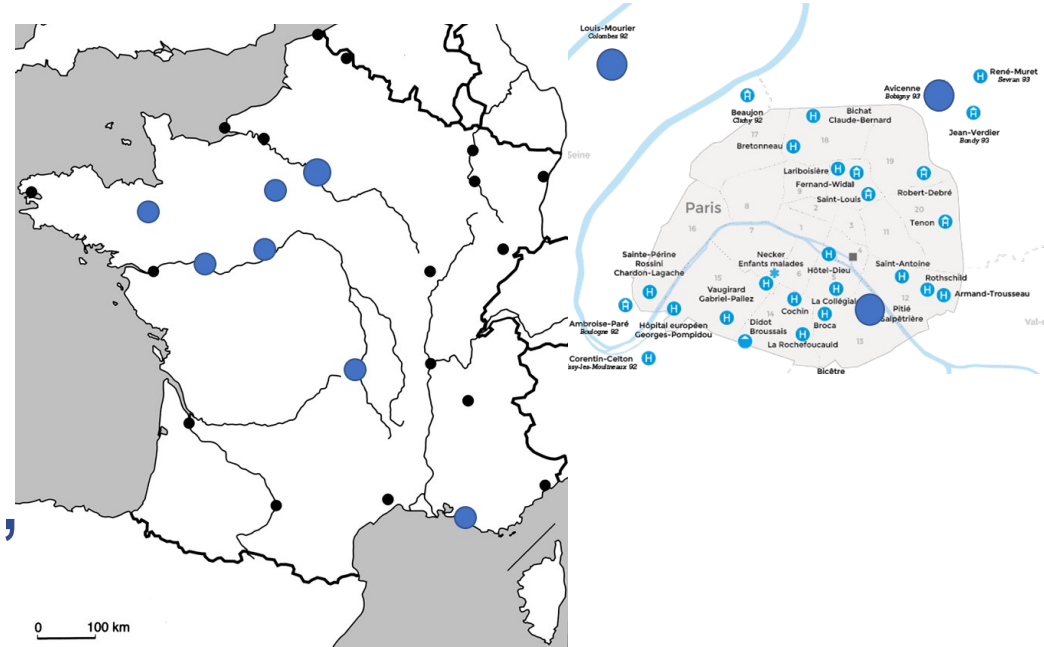
- Proportion de patients en vie et guéris à J28 et sans récurrence de PAVM à *P. aeruginosa* après l'épisode initial.
- Guérison =
 - Résolution des signes et symptômes de l'infection
 - Amélioration des paramètres d'oxygénation
 - Absence de nouveaux signes de sepsis
 - Les trois critères doivent être remplis 7 à 10 jours après le début de l'antibiothérapie.
- Récurrence =
 - Suspicion clinique de PAVM
 - Confirmation microbiologique avec *P. aeruginosa* à $\geq 10^4$ /ml LBA ou $\geq 10^5$ /ml aspiration trachéale)
- Un comité d'adjudication évaluera le critère principal sur la base des données cliniques individuelles, en aveugle par rapport au bras de randomisation

13 centres 184 Patients 36 mois d'inclusion

• 7 APHP

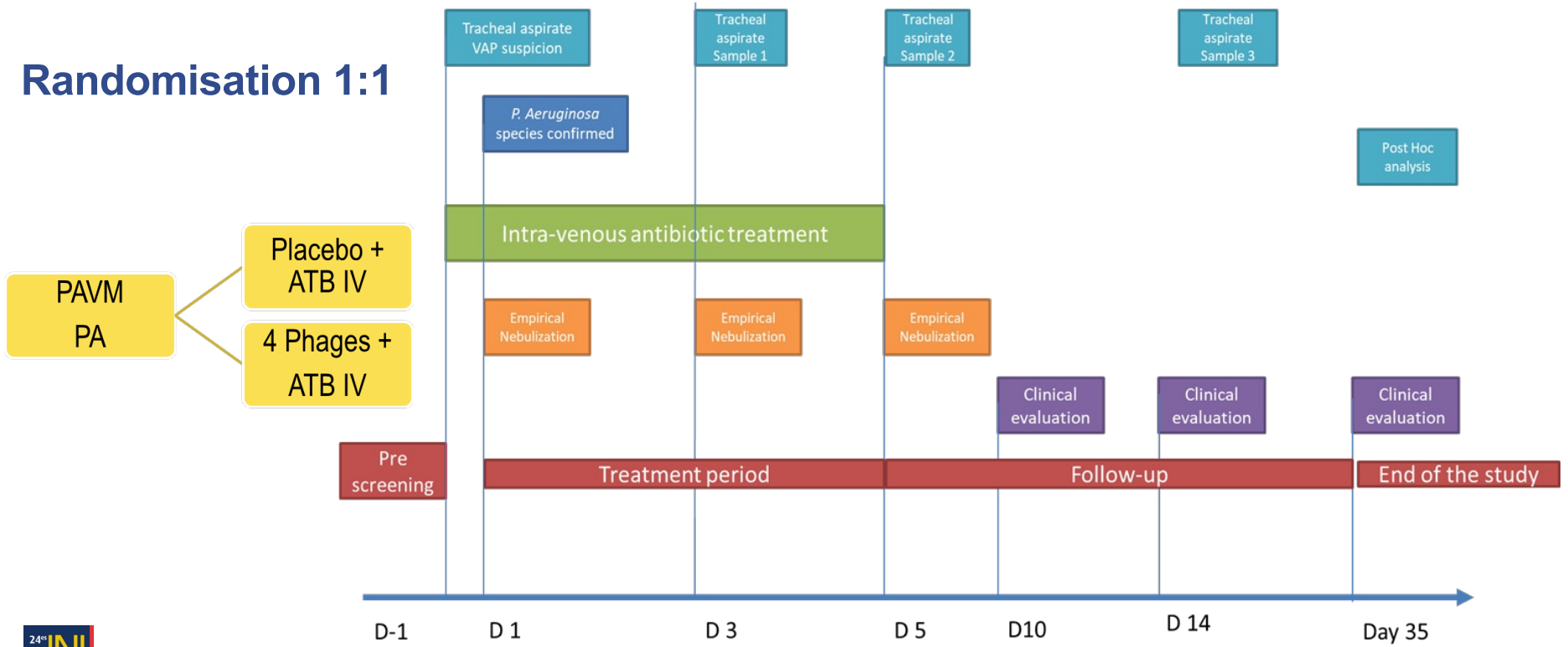
- 5 sur PSL
- Avicenne
- Louis Mourier

- Tours, Marseille, Angers
- Rennes, Clermont Ferrand, Orléans



Identification de Pa = Moment clé

Randomisation 1:1



Critères d'inclusion

1. Patients ≥ 18 ans
2. Intubés et ventilés mécaniquement depuis au moins 48 heures.
3. La ventilation mécanique devrait se poursuivre pendant au moins 3 jours
4. Diagnostic clinique de PAVM
5. PAVM due à *P. aeruginosa* ($\geq 10^4$ /ml pour le LBA ou $\geq 10^5$ /ml pour l'aspirat trachéal)).
6. Consentement éclairé signé du patient ou de son représentant légal ou d'un membre de sa famille ou d'un proche parent. Consentement d'urgence possible
7. Affiliation à la sécurité sociale (AME exclue)

Critères de non inclusion

1. Hypoxémie sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg) sauf si le patient est sous ECMO
2. Impossibilité d'établir un volume courant de 6 ml/kg de poids corporel idéal lors de la nébulisation sans risque de barotraumatisme
3. Patients atteints de mucoviscidose, de cancer du poumon, de résection pulmonaire, d'obstruction bronchique connue ou de tuberculose active.
4. Patients dont la survie n'est pas attendue 48 heures après la randomisation
5. PAVM polymicrobienne (autres agents pathogènes $\geq 10^4$ /ml pour le LBA ou $\geq 10^5$ /ml pour l'aspiration trachéale.
6. Participation à une autre étude interventionnelle évaluant les médicaments pour la PAVM ou être dans la période d'exclusion suivant la fin d'une étude interventionnelle précédente évaluant les médicaments pour la PVA.
7. 7. Grossesse ou allaitement

TTT associés autorisés/refusés

- **ATB intraveineux 7 jours à l'ATBgramme**
- **BL actives contre le Pa**
 - Administrées selon la posologie recommandée
 - Perfusion continue ou prolongée préférée
 - Bithérapie doit être évitée à l'exception de l'ajout éventuel d'amikacine pendant la période de traitement empirique
 - Posologie adaptée pour Pa (SFP)
 - Adaptation possible :
 - Concentration sérique
 - Surpoids
 - clairance rénale accrue (clairance de la créatinine > 120 ml/mn).
- **Traitement interdit = Nébulisation d'ATB jusqu'à J28 après la randomisation.**

PYOPHANEB 1^{er} RCT de Phagothérapie des PA-VAP

Steering comitee

Dr Alexandre BLEIBTREU
Pr. Charles-Édouard LUYT
Jacques ROPERS
Sponsor's representative (URC and DRCI)

Scientific Comitee

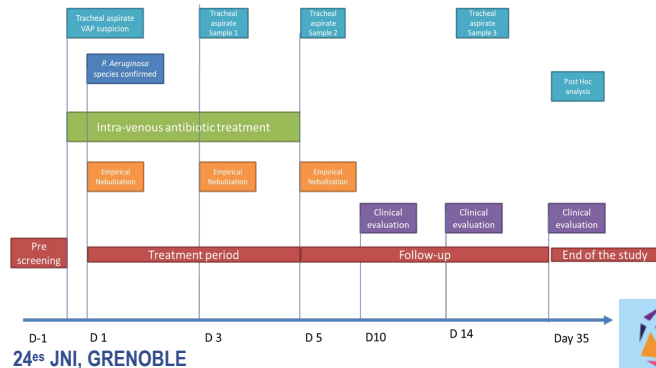
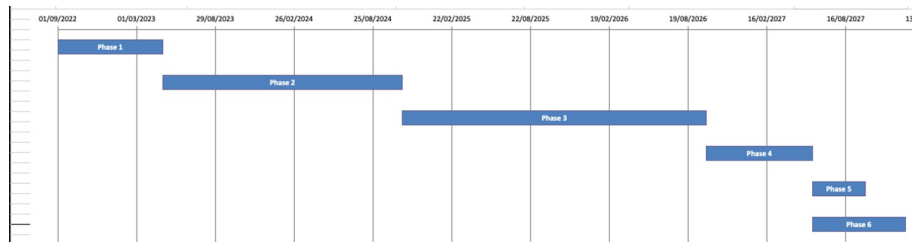
Dr Alexandre BLEIBTREU
Pr Charles-Édouard LUYT
Jacques ROPERS

Endpoint Adjudication Committee

Pr. Jean CHASTRE
Pr. Keyvan RAZAZI
Dr. Rémi GAUZIT

Data Safety Monitoring Board (DSMB)

Pr. Saad NSEIR
Pr. Frédérique PÈNE
Pr. David LEBEAUX



- Merci à l'ensemble des partenaires impliqués
- Alexandre.bleibtreu@aphp.fr
- @BleibtreuAlexa1



24^{es} JNI, GRENOBLE



Réseau Bactériophage France



MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

ESCMID Study Group for Non-traditional Antibacterial Therapy – ESGNTA

Ajouts pour la recherche

Actions	D1	D2 to day 28 or ICU discharge	D28 (if patient discharge from ICU before)
Information	X		
Informed consent	X		
Verification of inclusion and exclusion criteria	X		
Randomization	X		
Clinical examination	X	X	X
Vital status	X	X	X
SAPS II score	X		
SOFA score	X	X	
Pregnancy test (blood)	X		
Routine clinical laboratory	X	X	
Fecal samples	X	X (D28 or ICU discharge)	
Chest X-ray	X		
Tracheal aspirate	X	X (D3, D5, D28)	
Dispensation of treatments for 3 administrations scheduled (D1, D3,D5)	X		
Concomitant treatment	X	X	X
Adverse events	X	X	X
Pursuit consent		X (if not obtained before)	X (if not obtained before)

Interventions, procedures and treatments carried out for research purposes	Interventions, procedures and treatments associated with <u>standard care</u>	Interventions, procedures and treatments added for <u>research purposes</u>
Treatments		Bacteriophages/saline aerosolization (D1, D3, D5)
Visits	D0 to D28: During patient's hospitalization	Follow up by phone: Day 28
Blood samples	Hematology - Biochemistry	Tracheal aspiration (D1, D3, D5, D28) Fecal samples (D1, D28)
Imaging	Chest X-ray	

	Number of subjects
Total number of subjects to be included	184
Number of centres	12
Enrolment period (months)	36 months
Number of subjects/site	15
Number of subjects/site/month	0.4

Treatment

Experimental treatment

- Reconstitution and preparation by the local pharmacist according to randomization assignment in a final volume of 5mL in NaCl 0.9%
- Delivered to the ICU as a solution ready to be nebulized.
- Administration in ICU administered using the Aeroneb Solo from Aerogen.
- Via nebulization.
- Treatment initiation: as soon as possible within 24 hours after randomization.

preparation by the local pharmacist according

- 4 vials of each phages (1 mL)
- Reconstitution in a total of 10 mL
- Could stay 5 days at 5° c

Biobanking

- Serum, plasma, respiratory and stool samples taken as part of the study will be stored in a biological sample collection.
- During the study, the sample collection(s) will be stored at the:
 - Biological resource center of Hospital Pitié Salpêtrière
 - Respiratory, serum, plasma samples for Metabolite analysis), Paris under the supervision of Pr. Jean-Marc LACORTE and
 - biological resource center of Hospital Saint-Antoine (stool samples Microbiota analysis), Paris under the supervision of Pr. Tabassome SIMON
 - *P. aeruginosa* strains send for phagogram at Pherecydes pharma will be kept under the supervision of Cindy Fevre. for a period of 3 years
- At the end of the study, the samples may be used for further analysis not described in the initial protocol but which may be useful for investigation of the condition /in light of advances in scientific knowledge, provided the participant is informed and does not oppose this, as stated in the information note/consent form.