



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

Publié dans [Covid19-FAQ](#).

#174 QUELLE EST L'EFFICACITÉ DES ANTICORPS IV THÉRAPEUTIQUES (EX. BAMLANIVIMAB, ÉTESEVIMAB) CONTRE LA COVID-19 ?

La réponse à cette question a fait l'objet d'un consensus d'experts

Des anticorps monoclonaux ont été développés récemment pour agir spécifiquement sur des cibles du SARS-Cov2 telles que la protéine Spike, s'opposant à l'arrimage du virus à la membrane cellulaire.

Bamlanivimab associé ou non à étesevimab

- Des résultats préliminaires d'une étude de phase 2/3 randomisée en double aveugle [1] testant l'efficacité d'un anticorps monoclonal reconnaissant la protéine spike : le bamlanivimab comparativement au placebo, en association à la prise en charge standard pour tous les patients ont été publiés. Trois concentrations (700 mg, 2800 mg et 7000 mg) en une administration chez 317 patients étaient comparées au placebo (150 patients). Une diminution de la charge virale du SARS-CoV-2, 11 jours après le traitement a été observée en moyenne sur l'ensemble des patients. Une diminution significative de la charge virale a été observée de façon significative par rapport au placebo pour le groupe de patients ayant reçu la dose de 2800 mg, sans relation dose-effet. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant la récupération clinique des patients.
- Le bamlanivimab a été ensuite testé étudié chez des patients hospitalisés à la dose unique de 7000 mg dans un essai randomisé contrôlé [2] incluant 314 patients en comparaison au placebo, associé dans les deux cas à une prise en charge 'standard' (remdesivir, glucocorticoïdes et oxygène). Le critère d'évaluation principal était le temps de récupération à 90 jours (basé sur le score de récupération de l'OMS). L'étude a été interrompue précocement car des résultats intermédiaires ont montré qu'il ne serait pas possible d'établir une différence d'efficacité entre les deux groupes.
- Enfin, sont parus les résultats définitifs [3] de l'étude préliminaire [1] incluant 592 patients atteint de formes légères à modérées de COVID-19 dans les premiers jours de l'apparition des symptômes. Le bamlanivimab a été administré à différentes doses (700mg, 2800 mg ou 7000 mg) en monothérapie ou en association avec un autre anticorps monoclonal l'etesevimab (LY-CoV016) aux doses de 2800 mg pour chaque anticorps comparativement au placebo. Le critère principal était la réduction de la charge virale à J11. Seule l'association des 2 anticorps a montré une réduction de la charge virale (-0.57 Log [95% CI, -1.00 to -0.14] ; avec une réduction du nombre de patients ayant des symptômes à J11 -0.60 [95% CI, -1.18 to -0.03] et une différence en nombre de jours d'hospitalisation à J29 -4.9 [95% CI, -8.9 to -0.8]. Il n'y avait de différence entre les effets indésirables graves en termes de fréquence 0% dans

#174 Quelle est l'efficacité des anticorps IV thérapeutiques (ex. b... <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1435-174-quelle-es...>
le groupe bamlanivimab en monothérapie, 0.9% dans le groupe bamlanivimab-etesevimab et 0.6% dans le groupe placebo. Enfin, la proportion de résistances (une ou plusieurs) du virus était plus importante en cas de monothérapie (bamlanivimab seul aux différentes doses) comparée à la bithérapie (bamlanivimab-etesevimab).

- Des données provenant d'un essai clinique de phase 3 ont par ailleurs été présentées sous forme de communication orale à la CROI le 09/03/2021 [4] et sont en attente de publication. L'association IV bamlanivimab 2800 mg et etesevimab 2800 mg entraîne une réduction de 70% du risque relatif de décès ou d'hospitalisation à J29, ainsi qu'une décroissance plus rapide de la charge virale SARS-CoV2 nasopharyngée chez des patients ayant une COVID d'intensité légère à modérée.

👉 Une ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte (voir la définition ici) a été mise en place pour le bamlanivimab (Laboratoires Lilly) chez des patients adultes ayant un test SARS-CoV-2 positif, symptomatiques (formes légères à modérées uniquement), et qui sont à haut risque de développer une forme grave de la maladie COVID-19 [5]. Il doit être administré dans les 5 jours qui suivent les premiers symptômes chez les personnes à risque de formes graves et les personnes âgées.

La Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique a émis un communiqué de presse pour indiquer que les résultats obtenus dans l'étude [3] avec le bamlanivimab 700 mg seul ne suggèrent en rien un effet de la monothérapie [6].

👉 Une ATU de cohorte a été mise en place pour l'association bamlanivimab 700 mg et etesevimab 1400 mg (laboratoire Lilly) chez des patients adultes ayant un test SARS-CoV-2 positif, symptomatiques (formes légères à modérées uniquement), et qui sont à haut risque de développer une forme grave de la maladie COVID-19 [7]. A ce jour, les données publiées (étude BLAZE-1) concernent l'évaluation de l'utilisation de 2800mg de bamlanivimab et 2800 mg d'etesevimab. La justification des doses inférieures à celles évaluées dans l'étude BLAZE-1 repose sur des données pré-cliniques, notamment des données de modélisation pharmacocinétique / pharmacodynamique. Ces données non publiées seraient en faveur d'une équivalence en termes d'activité antivirale in vitro des doses préconisées dans l'ATU par rapport à celles évaluées dans l'étude BLAZE-1.

⚠️ Bien qu'il s'agisse d'une association d'anticorps, leur utilisation à des doses n'étant probablement pas celles conduisant à une activité antivirale maximale pourrait entraîner un risque d'émergence de variants résistants.

Casirivimab et imevimab

- Une étude de phase 1-3 [8] en double aveugle randomisée et contrôlée testant deux autres anticorps monoclonaux REGN-COV2 (casirivimab et imevimab) dirigés contre la protéine Spike à 2 doses différentes 2,4g (80 patients) ou 8 g (84 patients) contre placebo (88 patients) a été réalisée chez des patients non hospitalisés infectés par le SARS-CoV-2. Des effets significatifs sur la diminution de la charge virale ont été montrés uniquement dans le sous-groupe de patients infectés n'ayant pas d'anticorps dirigés contre la protéine Spike (97 sur 252 patients). Pour ces patients, il y avait une différence significative de diminution de la charge virale de $-0.52 \log_{10} \text{copies/mL}$ $[-1.04 ; 0.00]$ dans le groupe 2,4 g et de $-0.60 \log_{10} \text{copies/mL}$ $[-1.12 ; -0.08]$ dans le groupe 8g comparativement au placebo.

Il n'a pas été mis en évidence de différence par rapport au placebo concernant les consultations à l'hôpital : 6% dans le groupe placebo contre 3% dans le groupe avec anticorps. Les effets indésirables n'étaient pas différents en termes de fréquences entre les 2 groupes (2% dans le groupe placebo et 1% dans le groupe REGN-COV2).

Cette étude présente des limites méthodologiques puisque aucune hypothèse n'a été faite à priori. En effet l'interprétation des résultats s'est faite à postériori. D'autre part, la population d'intérêt est celle de patient non hospitalisés (donc les moins graves) qui devront venir à l'hôpital pour recevoir une perfusion d'anticorps dans un délai très court.. Enfin l'effet est observé uniquement pour les patients n'ayant pas encore développé une réponse immunitaire (absence d'anticorps) contre la COVID 19. Pour toutes ses raisons, l'utilisation de ces médicaments en pratique paraît difficile à mettre en œuvre. Les résultats intermédiaires d'une étude de phase 3 évaluant l'association casirivimab 1200mg + imdevimab 1200mg ont été présentés sous forme de communication orale à la CROI le 09/03/2021 [9]. Une réduction de 51% du risque de développer une COVID symptomatique ou non, ainsi qu'une décroissance plus rapide de la charge virale SARS-CoV2 nasopharyngée a été observée chez des patients asymptomatiques avec PCR négative ayant été contact avec un cas index de leur entourage. Aucune donnée sur le risque de sélection de variant résistant n'a été présentée. Il n'y a pas de données cliniques montrant un effet chez des patients ayant un test SARS-CoV2 positif.

👉 Une ATU de cohorte a été mise en place pour l'association casirivimab 1200 mg et imdevimab (REGN-COV2) 1200 mg (laboratoire Roche) chez des patients adultes ayant un test SARS-CoV-2 positif, symptomatiques (formes légères à modérées uniquement), et qui sont à haut risque de développer une forme grave de la maladie COVID-19 [10]. Les patients susceptibles de recevoir l'association dans le cadre de cette ATU ne sont pas les mêmes que ceux pour lesquels des données cliniques ont été communiquées.

L'administration dans une structure hospitalière dans les 5 premiers jours de l'infection nécessite une organisation spécifique pour être disponible dès qu'un patient se présente avec, dans les territoires où la circulation des variants porteurs de la mutation E484K (ou d'autres variants selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) est >10%, un résultat d'un test de criblage obligatoire avant l'administration du traitement.


⚠️ A ce jour, il n'existe pas de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité des anticorps monoclonaux dans le cadre des ATU dont disposent ces médicaments (posologie ou population cible différente).

Références:

1. Chen P et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. Janvier 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>
2. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. Décembre 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033130>
3. Gottlieb R et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. Janvier 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
4. <https://ww2.aievolution.com/cro2101/index.cfm?do=abs.viewAbs&abs=2585>
5. <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/BAMLANIVIMAB-700-mg-20-mL-35mg-mL-solution->

6. <https://sfpt-fr.org/images/documents/communiques/bamlanivimabcommuniqu%C3%A9%81depresseSFPT.pdf>
7. <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/BAMLANIVIMAB-700-mg-20-mL-35-mg-mL-solution-a-diluer-pour-perfusion-nbsp-ETESEVIMAB-nbsp-700-mg-20-mL-35-mg-mL-solution-a-diluer-pour-perfusion-nbsp-en-association>
8. Weinreich et al. EGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. Janvier 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>
9. <https://ww2.aievolution.com/cro2101/index.cfm?do=abs.viewAbs&abs=2542>
10. <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/CASIRIVIMAB-IMDEVIMAB-120-mg-mL-solution-a-diluer-pour-perfusion>

Dernière mise à jour le 17 mars 2021.

 [Imprimer](#)

Conception Internet Bordeaux



- Webmaster [Vincent RICHARD](#)