

Position de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique sur les données d'évaluation clinique actuellement disponibles du bamlanivimab en monothérapie à 700 mg

Une ATU de cohorte a été octroyée au bamlanivimab le 22/02/2021, pour le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de COVID-19 étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave. La SFPT a mobilisé son expertise interne pour apporter un éclairage méthodologique en proposant une lecture commentée des données d'évaluation clinique disponibles.

Dans le traitement précoce des infections par SARS-Cov-2 symptomatiques légères à modérées, les données d'évaluation clinique du bamlanivimab publiquement disponibles sont celles d'une étude de phase 2 dénommée BLAZE-1 phase 2 (NCT04427501). Cet essai contrôlé randomisé évalue l'effet du bamlanivimab seul (à 3 doses différentes) ou en association à un autre anticorps monoclonal, l'etesevimab, sur la charge virale. Les résultats d'une analyse intermédiaire de cette étude ont été publiés en janvier 2021 dans le NEJM¹ et les résultats de l'analyse finale en février 2021 dans le JAMA².

Les données disponibles proviennent d'une étude de phase 2 et sont par nature purement exploratoires

Cette étude de phase 2 a été correctement conçue et réalisée mais, comme toutes les études de phase 2, sa finalité est purement exploratoire et n'est pas de démontrer l'intérêt clinique du traitement évalué. De ce fait les études de phase 2 ne mettent pas en œuvre tous les principes méthodologiques garantissant la fiabilité des résultats. Le but est d'obtenir des données préliminaires (comme la relation dose effet, l'étude de biomarqueurs...) afin de déterminer si le produit est suffisamment prometteur pour justifier la réalisation d'une étude de phase 3, qui sera l'étude à même d'apporter la démonstration de l'intérêt clinique du produit.

En particulier, ces études de phase 2 explorent l'effet du traitement sur de multiples critères de jugements afin de déterminer celui sur lequel le traitement aurait le plus de retentissement. Mais cette multiplicité induit une inflation du « risque de fausses découvertes ».

Cet aspect est parfaitement admis dans la publication du JAMA qui précise dans la description de la méthodologie : « Adjustments for multiple testing were not conducted for this study; therefore, the findings should be interpreted as exploratory. » et dans la description des limites de l'étude « This study had several limitations. First, the trial was originally designed as a safety and biomarker study ».

Ainsi il manque à cette étude les éléments classiques mis en œuvre dans les essais de phase 3 pour limiter le risque de conclure à tort à l'intérêt clinique du traitement : utilisation d'une méthode appropriée pour la réalisation de l'analyse intermédiaire, une méthode de gestion de la multiplicité

¹ Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):229-237. doi:10.1056/NEJMoa2029849

² Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(7):632-644. doi:10.1001/jama.2021.0202

des critères de jugement et des temps de mesure, utilisation d'un objectif principal sur critère clinique, et non pas intermédiaire comme la charge virale, etc.

Il a été montré qu'en général les résultats prometteurs des phases 2 ne sont confirmés en phase 3 qu'environ 1 fois sur 2³, ce qui illustre l'impossibilité de conclure à l'intérêt clinique des nouveaux traitements à partir de ce type d'études, ce qui n'est pas surprenant, ce n'est pas leur but. En d'autres termes, le risque que ce résultat ne soit pas retrouvé dans une étude adaptée de phase 3 est de 50%.

Les résultats obtenus ne suggèrent en rien un effet de la monothérapie

Indépendamment de leur inaptitude structurelle à apporter une démonstration compte tenu de la méthodologie utilisée (cf. point précédent), les résultats obtenus ne suggèrent en rien un effet de la monothérapie. Pour la monothérapie, aucune différence nominalement statistiquement significative n'a été obtenue sur le critère principal ou le critère le plus cliniquement pertinent (hospitalisation), et ce quelle que soit la dose.

En l'absence de différence statistiquement significative, il est impossible de conclure à un quelconque effet du traitement. En effet, en l'absence d'un réel effet du traitement, une fois sur deux, il y aura pourtant numériquement moins d'événements dans le groupe traité que dans le groupe contrôle. Une différence numérique observée peut ainsi être due au hasard et ne permet pas de faire des conclusions si elle n'est pas statistiquement significative.

Des résultats significatifs ont été obtenus sur d'autres critères de jugement, mais en l'absence de gestion de la multiplicité (il y avait au total 84 comparaisons dans cette étude, comme cela est mentionné dès l'abstract pour bien attirer l'attention sur ce point). Dans le pire des cas, le risque de trouver à tort un quelconque intérêt à un traitement à base de bamlanivimab est de 98%. Dans une phase 3 ce risque est contrôlé à moins de 5%. Avec autant de critères, on est quasi certain de pouvoir conclure à l'intérêt du traitement même si celui-ci n'a aucun effet en réalité.

Une analyse en sous-groupes, clairement reconnue dans la publication comme *post hoc*, obtient des résultats numériquement favorables à la monothérapie chez des patients à haut risque défini uniquement par « patients aged 65 years or older or with a BMI of 35 or greater ». Outre le fait que ces comparaisons portent sur un faible nombre de patients, son caractère *post hoc* augmente davantage le risque de conclure à tort à l'effet du traitement et, raisonnablement, le papier ne rapporte pas de p value nominale pour ces comparaisons.

Au total, compte tenu de ces éléments méthodologiques, les résultats observés ne suggèrent en rien un effet de la monothérapie qui pourrait potentiellement conduire à un bénéfice clinique et qui justifierait la réalisation d'un essai de phase 3.

³ Hwang TJ, Carpenter D, Lauffenburger JC, Wang B, Franklin JM, Kesselheim AS. Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results. JAMA Intern Med. 2016;176(12):1826-1833. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6008

Pour l'association bamlanivimab et etesevimab, les résultats observés suggèrent des effets justifiant la recherche de la démonstration d'un bénéfice clinique en phase 3

Contrairement à ceux obtenus avec la monothérapie, les résultats exploratoires obtenus avec la bithérapie (association bamlanivimab et etesevimab) suggèrent un éventuel effet avec des résultats nominalement significatifs sur le critère de jugement principal (charge virale) et le critère secondaire d'hospitalisation. Pour les mêmes raisons, ces résultats ne sont qu'exploratoires, exposent au même risque de conclure à tort à l'intérêt de l'association, mais suggèrent des effets pouvant potentiellement se traduire en bénéfice clinique et justifient une poursuite de l'évaluation de cette association en phase 3 (ce qui est actuellement en cours dans l'étude BLAZE-1 partie phase 3).

Conclusion

Au total, compte-tenu de la méthodologie employée qui est adaptée à l'objectif de phase 2 de l'étude mais pas à un objectif de démonstration du bénéfice, cette étude expose à un risque non contrôlé de recommander à tort un traitement.

Les résultats actuellement et publiquement disponibles pour une analyse dans le cadre d'une société savante regroupant des pharmacologues académiques et institutionnels ne permettent en rien de recommander l'intégration du bamlanivimab 700 mg en monothérapie dans la stratégie thérapeutique précoce des formes symptomatiques légères à modérées de COVID-19. Les résultats exploratoires obtenus avec la bithérapie ne permettent en rien, pour les mêmes raisons, d'utiliser le traitement en pratique courante, mais suggèrent davantage des effets pouvant se traduire potentiellement en bénéfice clinique, et justifient pleinement la réalisation d'un essai de phase 3, comme le conclut le résumé de la publication scientifique « Further ongoing clinical trials will focus on assessing the clinical benefit of antispike neutralizing antibodies in patients with COVID-19 as a primary end point. »

Cette évaluation de phase 3 est en cours sous la forme de la partie phase 3 de l'étude BLAZE-1. Aucun résultat public n'est aujourd'hui disponible, mais il semblerait que des données préliminaires soient disponibles pour les autorités de santé comme le témoigne leur mention dans le *fact sheet* de l'*Emergency Use Authorization* de la FDA en date du 09 février 2020⁴. La place de l'association dans la stratégie de traitement précoce pourra être déterminée lorsque ces résultats seront disponibles.

La gravité de la situation ne justifie pas l'abandon de la recherche de preuves

En marge de la problématique de cette étude, la SFPT rappelle, comme cela a déjà été fait à de nombreuses reprises⁵, que la gravité de cette pandémie et l'urgence à traiter les patients ne justifient en rien l'utilisation à but compassionnel de traitement dont le bénéfice n'est pas connu. Les mécanismes d'action documentés *in vitro* ou *in vivo* et les résultats des études préliminaires exploratoires ne garantissent pas que des candidats traitements apportent *in fine* un bénéfice clinique, comme l'ont montré les échecs de plusieurs molécules initialement prometteuses observés dans des

⁴ <https://www.fda.gov/media/145802/download>

⁵ Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. Covid-19 - A Reminder to Reason. N Engl J Med. 2020;383(3):e12.
doi:10.1056/NEJMp2009405

grands essais plateformes actuellement en cours (comme RECOVERY ou SOLIDARITY). En l'absence de preuve, les patients sont exposés à un risque d'effets indésirables ou d'effets délétères et des ressources de soins potentiellement mobilisées de manière induue tant que l'utilité du traitement est inconnue.

À propos de la SFPT

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique est une société scientifique dont l'objet est de contribuer au bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux par une amélioration des connaissances pharmacologiques et thérapeutiques.

Elle propose depuis près d'un an une FAQ 'médicaments et COVID-19' destinée principalement au grand public qui comprend près de 180 questions/réponses (<https://sfpt-fr.org/covid19>), et plus récemment, une FAQ 'vaccins COVID-19' (<https://sfpt-fr.org/faq-vaccins>)