

ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'USAGE DU SOTROVIMAB ET DU REMDÉSIVIR DANS LES CHU DU QUÉBEC CHEZ LES PATIENTS AMBULATOIRES ATTEINTS DE LA COVID-19



Marie-Claude Michel^{1,8} • France Varin^{2,8} • Nicole Déry^{1,7} • Aurélie Benoit^{1,7} • Louise Deschênes^{1,8} • Maude Fortier²
 Mélanie Gilbert³ • Christian Héroux^{1,7} • Audrey-Anne Longpré³ • Christopher Marquis⁴ • Philippe Ovetchkine^{4,8} • Éline Pelletier^{4,8}
 Daniel Thirion^{5,6} • Ghislain Bérard^{3,8} • Chantal Guévremont^{5,8} • Daniel Froment^{2,8} • Raghu Rajan^{5,8} • Paul Farand^{3,8}

1 CHU de Québec – Université Laval 2 Centre hospitalier de l'Université de Montréal 3 Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
 4 CHU Sainte-Justine 5 Centre universitaire de Santé McGill 6 Université de Montréal 7 Unité pour l'usage optimal du médicament et la recherche du CHU de Québec – Université Laval
 8 Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

INTRODUCTION

Durant la vague Omicron, deux médicaments parentéraux, le sotrovimab et le remdésivir, étaient disponibles dans les centres hospitaliers universitaires du Québec (CHU) pour traiter une forme légère à modérée de la COVID-19, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus qui présentaient un risque élevé de progression de la maladie vers une forme nécessitant une hospitalisation ou vers le décès.

OBJECTIFS

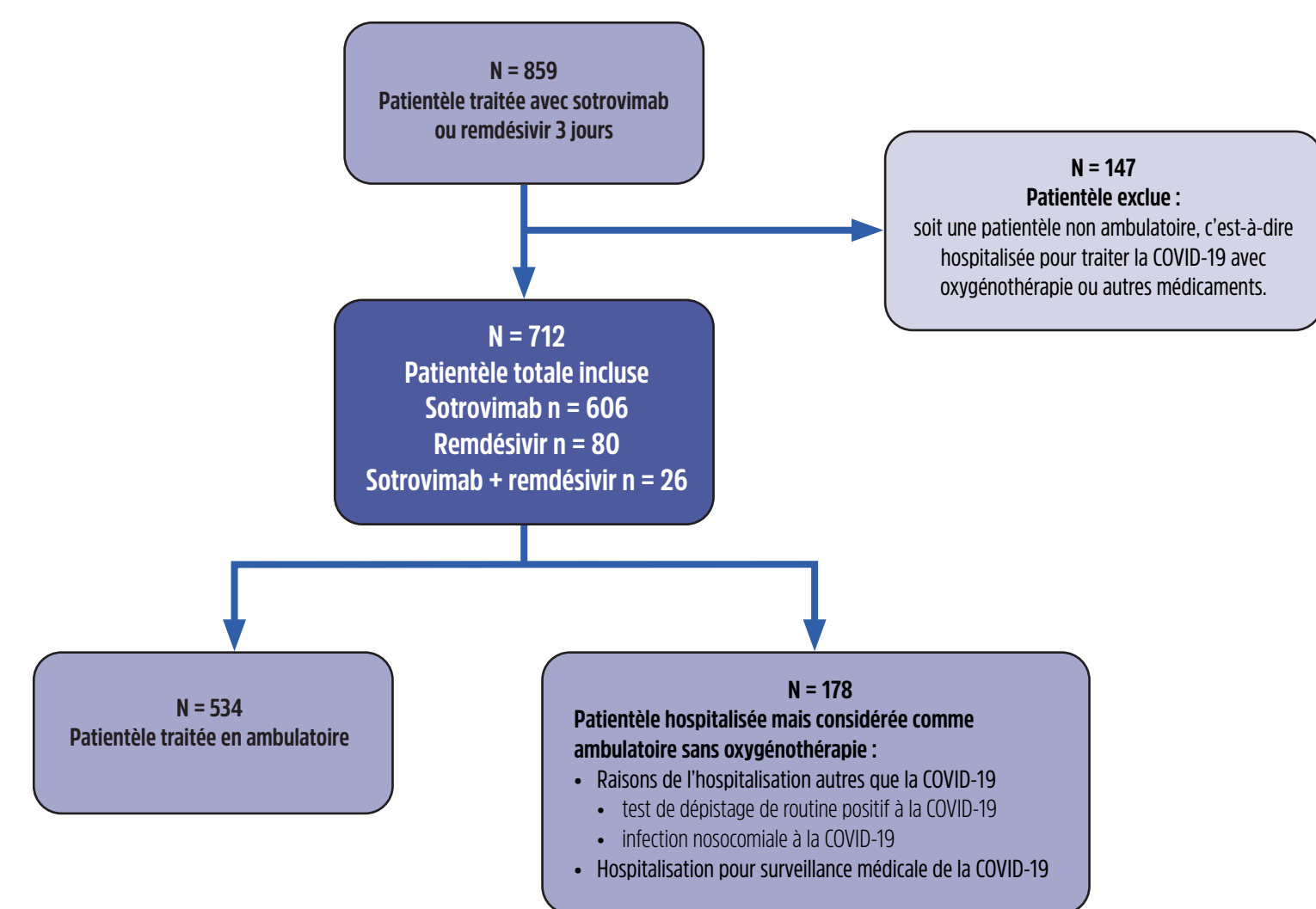
- Décrire l'usage du sotrovimab et du remdésivir pour la prévention des complications graves de la COVID-19 chez les patients traités en ambulatoire.
- Décrire les effets de ces médicaments sur l'évolution de la maladie (hospitalisation ou décès à 30 jours).
- Décrire la conformité aux critères établis au moment de l'étude.

MÉTHODOLOGIE

- Analyse descriptive rétrospective
- Période étudiée : 15 décembre 2021 au 30 avril 2022
- **Critères d'inclusion :**
 - Patient dont le test est positif à la COVID-19, traité avec le sotrovimab ou le remdésivir ou une combinaison des deux médicaments, et qui est soit :
 - Ambulatoire
 - Hospitalisé mais considéré comme ambulatoire
- **Critères d'exclusion :**
 - Patient hospitalisé en raison de la COVID-19, qui reçoit de l'oxygénothérapie ou des médicaments pour traiter la COVID-19, y compris le remdésivir, durant 5 ou 10 jours.

Résultats - Adultes

Sélection des traitements administrés



Caractéristiques des patients selon la patientèle

	Patientèle totale N = 712*	Patientèle ambulatoire N = 534*	Patientèle hospitalisée, mais considérée comme ambulatoire N = 178*
Âge (ans) médian min - max.	55 (18 - 97)	52 (18 - 94)	63 (18 - 97)
Sexe - masculin n (%)	358 (50.3)	268 (50.2)	90 (50.6)
IMC (kg/m²) médian min - max.	26.4 (12.8 - 74)	26.8 (12.8 - 74)	25.4 (13 - 59.8)
Statut vaccinal n (%)			
adéquatement vacciné	500 (70.2)	399 (74.7)	101 (56.7)
non adéquatement vacciné	167 (23.5)	99 (18.5)	68 (38.2)
Inconnu	45 (6.3)	36 (6.7)	9 (5.1)
Immunosuppression** n (%)	638 (89.6)	498 (93.3)	140 (78.7)
Greffe d'organe solide	314 (44.1)	269 (50.4)	75 (42.1)
Cancer	177 (24.9)	110 (20.6)	67 (37.6)
Maladie auto-immune	133 (18.7)	103 (19.3)	30 (16.9)
Médicament immunosuppresseur	573 (80.5)	450 (84.3)	123 (69.1)
Comorbidités** n (%)	493 (69.2)	356 (66.7)	137 (77)
Hypertension	331 (46.5)	239 (44.8)	92 (51.7)
Diabète	218 (30.6)	157 (29.4)	61 (34.3)
Insuffisance rénale chronique	142 (19.9)	89 (16.7)	53 (29.8)
Maladie cardiaque athérosclérotique	94 (13.2)	62 (11.6)	32 (17.8)
Maladie pulmonaire	93 (13.1)	57 (10.7)	36 (20.2)
Obésité	64 (9)	48 (9)	16 (9)
Décision par un comité du CMDP	617 (86.7 %)	460 (86.1 %)	157 (82.2 %)

* N correspond au nombre de traitements administrés à chacune des patientèles; 2 patients ont reçu deux épisodes de traitements.
 ** Un patient peut avoir plusieurs conditions.

Parmi les 69 % de patients qui présentent une comorbidité, 63 % souffrent de 2 conditions ou plus.

Statut vaccinal

Statut vaccinal	Patients immunosupprimés N = 638	Patients non immunosupprimés N = 74
Adéquatement vaccinés	458 (71.8 %)	42 (56.8 %)
Non adéquatement vaccinés	140 (21.9 %)	27 (36.5 %)
Statut inconnu	40 (6.3 %)	5 (6.8 %)

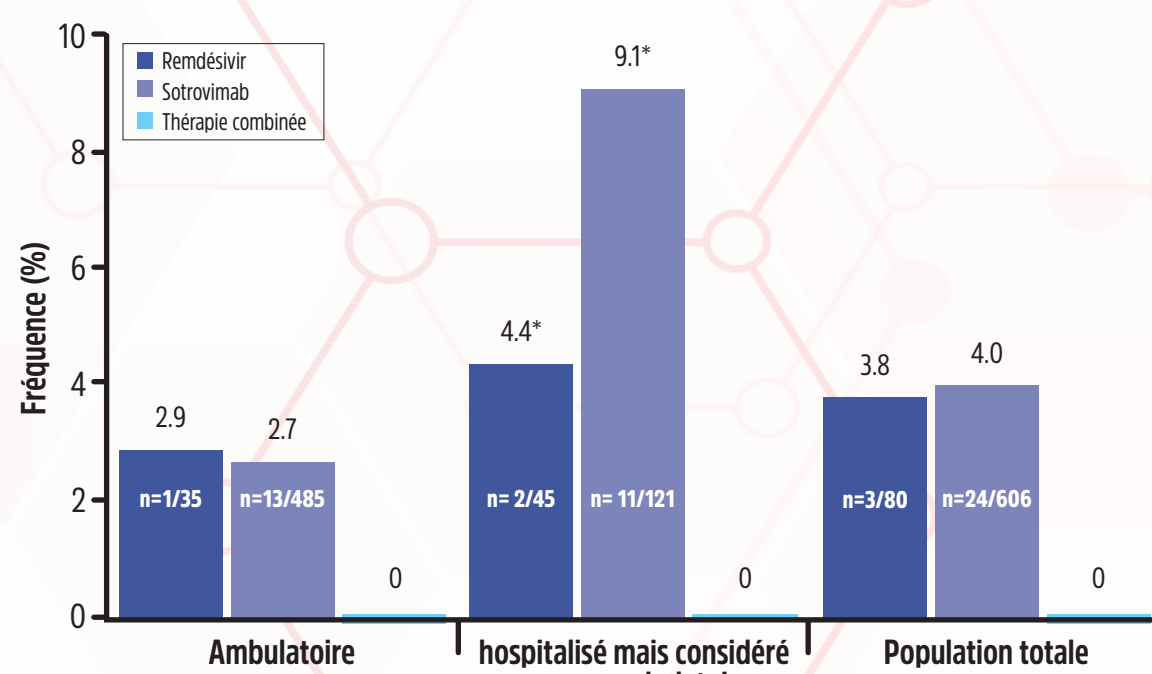
Symptôme, médicament reçu et délai

	N = 712*	
Symptôme		
Asymptomatique	22 (3.1 %)	
Léger	300 (42.1 %)	
Modéré	78 (10.9 %)	
Inconnu	312 (43.8 %)	
Médicament reçu		
Sotrovimab en monothérapie	606 (85.1 %)	
Dose 500 mg	573 (95 %)	
Dose 1000 mg	33 (5.4 %)	
Remdésivir en monothérapie	80 (11.2 %)	
Combinaisons	26 (3.7 %)	
Sotrovimab 500 mg et remdésivir	10/26 (38.5 %)	
Sotrovimab 1000 mg et remdésivir	16/26 (61.5 %)	
Remdésivir***	106	
2 doses administrées	3 (2.8 %)	
3 doses administrées	103 (97.1 %)	
Délai entre les symptômes et le traitement		
Médian - jours (écart interquartile)	4 (2-5)	
Inconnu	86 (12 %)	
	Sotrovimab (N=632) ***	Remdésivir (N=106) ***
0-1 jour	58	11
2 jours	91	16
3 jours	107	15
4 jours	111	20
5 jours	64	6
6 jours	52	6
7 jours	42	4
>7 jours	38	6
Inconnu	69	22

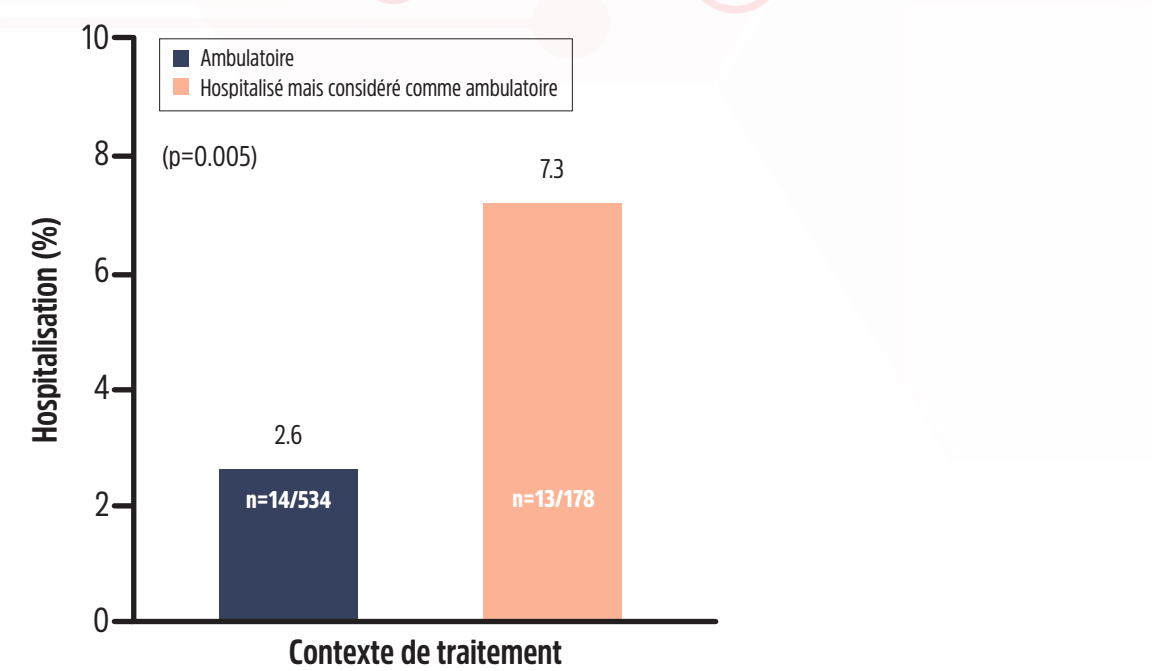
* N correspond au nombre de traitements administrés à chacune des patientèles; 2 patients ont reçu deux traitements.
 ** Le chiffre total des inconnus diffère car 5 patients ont reçu une combinaison.
 *** Inclut les monothérapies et les combinaisons.

HOSPITALISATION

Taux d'hospitalisation par médicament et patientèle



Taux d'hospitalisation selon les patientèles



DÉCÈS

Facteurs de risque d'hospitalisation ou de décès

Facteurs	rapport de cotes	IC 95 %		p
		supérieur	inférieur	
Âge 65 ans +	3.312	1.401	7.830	0.006
Adéquatement vacciné	0.305	0.134	0.696	0.05
Immunosupprimé	2.021	0.547	7.467	0.291
Nombre de comorbidités				
1	0.945	0.153	5.817	0.951
2	2.912	0.715	11.851	0.136
3+	6.253	1.661	23.538	0.007

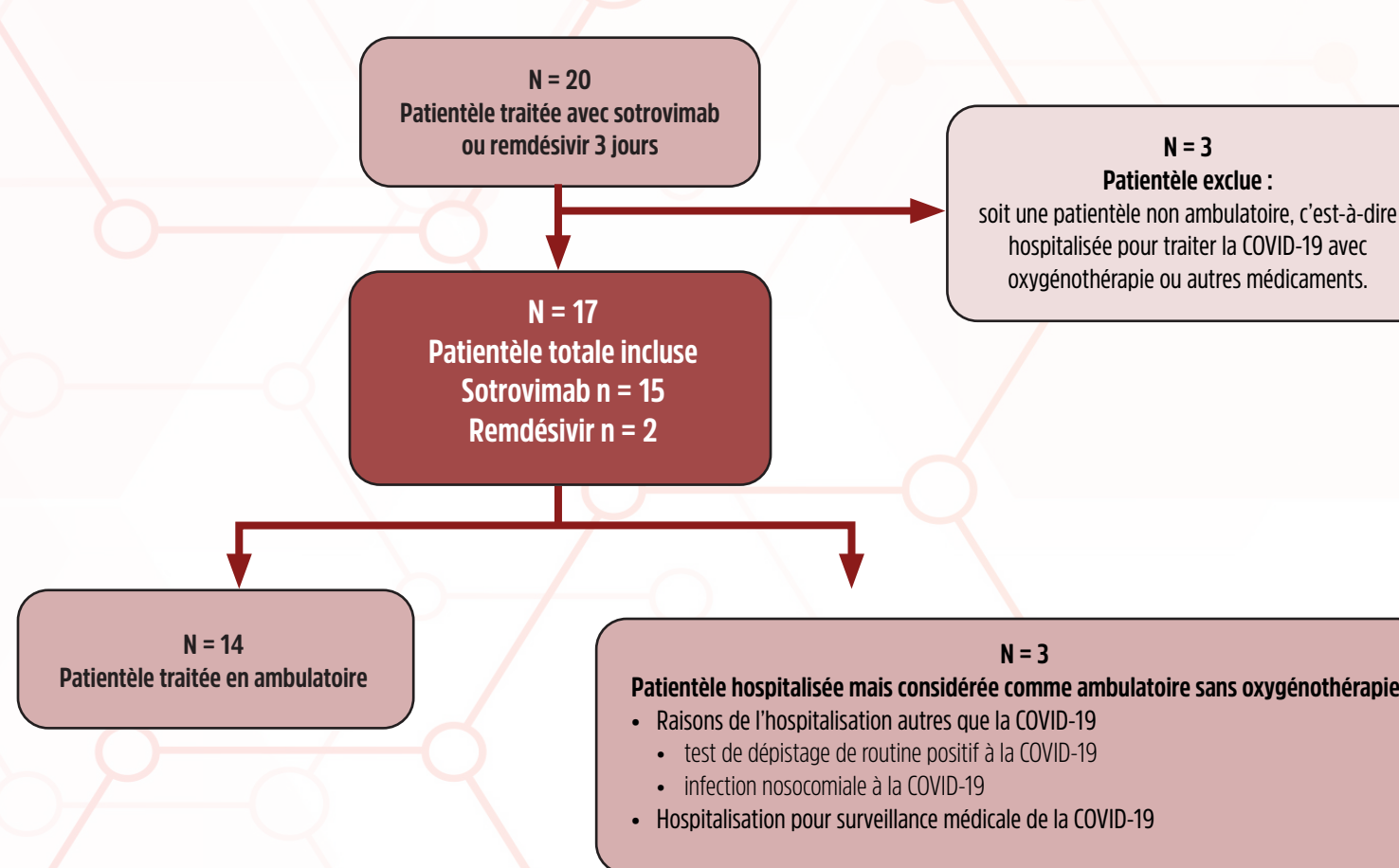
* Les patients avec un statut « inconnu » ont été considérés adéquatement vaccinés
 La multicollinéarité a été évaluée selon le facteur d'inflation de la variance. Aucune corrélation n'a été observée.

NON CONFORMITÉ AUX CRITÈRES (N = 712)

- 19 % (n=138) n'ont pas reçu le traitement dans le délai recommandé
- 6 % (n=45) : 42 étaient adéquatement vaccinés et non immunosupprimés; 3 étaient non adéquatement vaccinés, non immunosupprimés, âgés de moins de 55 ans sans comorbidité.
- 3,7 % (n=26) ont reçu une thérapie combinée
- 3 % (n=22) étaient asymptomatiques

Résultats - Enfants

Sélection des traitements administrés



Caractéristiques cliniques, traitements, hospitalisations et décès selon la patientèle

	Patientèle totale N = 17	Patientèle ambulatoire n = 14	Patientèle hospitalisée, mais considérée comme ambulatoire n = 3
Âge (ans) médian (min - max)	14 (12 - 16)	14 (12 - 16)	12 (12 - 16)
Sexe - masculin n (%)	10 (58.8)	8 (57.1)	2 (66.7)
Poids < 40 kg n (%)	3 (17.6)	2 (14.3)	1 (33.3)
IMC (kg/m²) médian min - max	18.7 (16 - 41.3)	19.2 (16.5 - 41.3)	18.1 (16.0 - 19.1)
Statut vaccinal n (%)			
adéquatement vacciné	7 (41.2)	6 (42.9)	1 (33.3)
non adéquatement vacciné	8 (47.1)	6 (42.9)	2 (66.7)
Inconnu	2 (11.8)	2 (14.3)	0
Immunosuppression* n (%)	17 (100)	14 (100)	3 (100)
Maladie auto-immune	5 (29.4)	4 (28.6)	1 (33.3)
Hypogammaglobulinémie / agammaglobulinémie	3 (17.6)	3 (21.4)	0
Cancer actif	2 (11.8)	2 (14.3)	0
Désordre immunitaire ou immunodéficience primaire	2 (11.8)	2 (14.3)	0
Greffe de cellules souches (< 1 an)	2 (11.8)	1 (7.1)	1 (33.3)
Greffe d'un organe solide	1 (5.9)	0	1 (33.3)
Syndrome néphrotique	3 (17.6)	3 (21.4)	0
Médicament immunosuppresseur	13 (76.5)	10 (71.4)	3 (100)
Comorbidités* n (%)	8 (47.1)	8 (57.1)	0
Obésité (indice de masse corporelle (> 97 ^e percentile)	4 (23.5)	4 (28.6)	0
Hypertension artérielle	3 (17.6)	3 (21.4)	0
Insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min)	1 (5.9)	1 (7.1)	0
Maladie pulmonaire	1 (5.9)	1 (7.1)	0
Insuffisance hépatique chronique	1 (10)	1 (7.1)	0
Délai médian entre les symptômes et le traitement min - max	3 (1 - 7)	3 (1 - 7)	2 (2 - 3)
Traitement reçu n (%)			
Sotrovimab - 500 mg	15 (88.2)	12 (85.7)	3 (100)
Remdésivir (3 doses)	2 (11.8)	2 (14.3)	0
Hospitalisation	0	0	0
Décès	0	0	0
Décision par un comité du CMDP n (%)	17 (100)	14 (100)	3 (100)

* Un patient peut avoir plusieurs conditions d'immunosuppression ou présenter plusieurs comorbidités.

NON CONFORMITÉ AUX CRITÈRES (N = 17)

- 3 enfants ont été traités et avaient un poids inférieur à 40 kg

DISCUSSION

Chez les adultes :

- Un grand nombre de patients (N=147) ont été exclus car ils étaient hospitalisés et traités en raison de la COVID-19 au moment où ils ont reçu le sotrovimab ou le remdésivir.
- 90 % de la population était immunosupprimée et 69 % avait au moins une comorbidité.
- 89 % des patients hospitalisés à la suite du traitement étaient aussi immunosupprimés.
- Taux d'hospitalisation et de décès bas.
- Le taux d'hospitalisation des patients ambulatoires est significativement plus bas que pour ceux hospitalisés mais considéré comme ambulatoire au moment du traitement (p=0.005).
- Trois conditions influencent significativement le risque d'hospitalisation ou de décès :
 - Être âgé de 65 ans ou plus (risque ↑ 3.3; p=0.006).
 - Avoir 3 comorbidités ou plus (risque ↑ 6.3; p=0.007).
 - Être adéquatement vacciné (risque ↓ 70 %; p=0.05).
- Une bonne conformité aux critères de l'INESSS est observée.

Chez les enfants :

- Tous les enfants inclus étaient immunosupprimés et 47 % présentaient au moins une comorbidité.
- La gravité des symptômes (léger, modéré, sévère) n'était pas précisée au dossier pour le tiers des enfants.
- Tous les traitements répondaient aux critères, sauf pour 3 patients avec un poids inférieur à 40 kg.
- Aucun traitement n'est reconnu pour les enfants de moins de 12 ans ou de moins de 40 kg.

RECOMMANDATIONS

Le PGTM recommande aux centres hospitaliers universitaires de :

- Diffuser les résultats.
- Revoir les raisons qui expliquent l'usage de ces médicaments chez la population adulte hospitalisée qui avait été exclue de l'analyse.
- Revoir les cas de non-conformité aux critères de l'étude.
- Maintenir des directives émanant d'un groupe d'experts local et appliquer des mesures assurant le respect de critères explicites. En pédiatrie, maintenir une évaluation au cas par cas.
- Favoriser les liens entre les établissements et proposer qu'un mécanisme de concertation permette la prise de décision rapide concernant les critères d'utilisation ou d'usage optimal des médicaments destinés à prévenir ou à traiter la COVID-19, surtout sans recommandations de l'INESSS ou sur des questions ne relevant pas de sa compétence.
- Sensibiliser les cliniciens à l'importance de la tenue des dossiers pour que soient consignés tous les renseignements nécessaires. Encourager les CHU à développer un dossier médical électronique.

www.pgtm.qc.ca

