

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

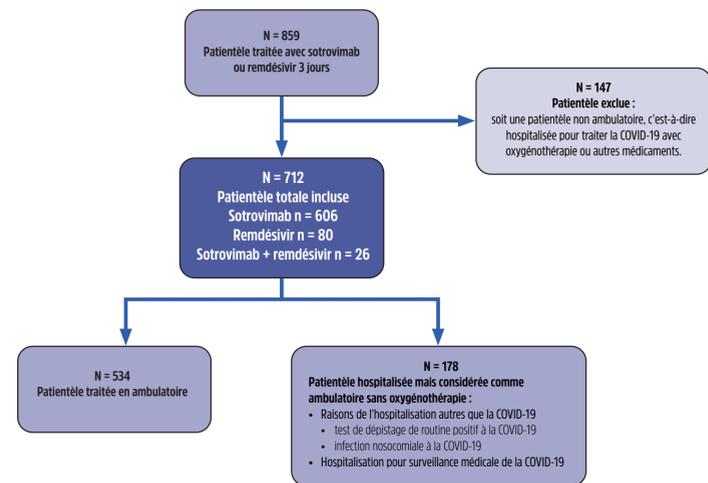
- Décrire l'usage du sotrovimab et du remdésivir pour la prévention des complications graves de la COVID-19 chez les patients traités en ambulatoire.
- Décrire les effets de ces médicaments sur l'évolution de la maladie (hospitalisation ou décès à 30 jours).
- Décrire la conformité aux critères établis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

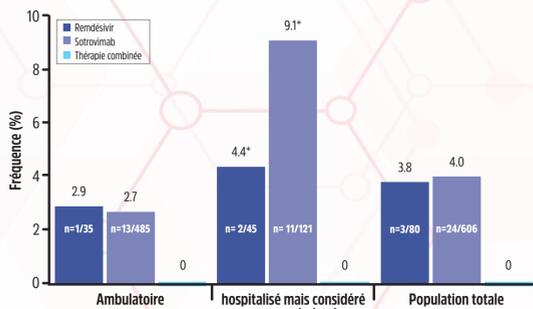
Symptôme, médicament reçu et délai

| | 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 |

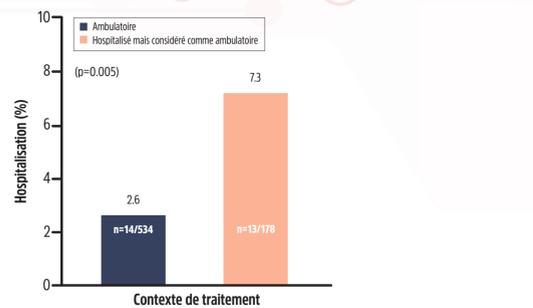
* N correspond au nombre de traitements administrés à chacune des patientèles; 2 patients ont reçu deux traitements.
 ** Le chiffre total des inconnus diffère car 5 patients ont reçu une combinaison.
 *** Inclut les monothérapies et les combinaisons.

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 |

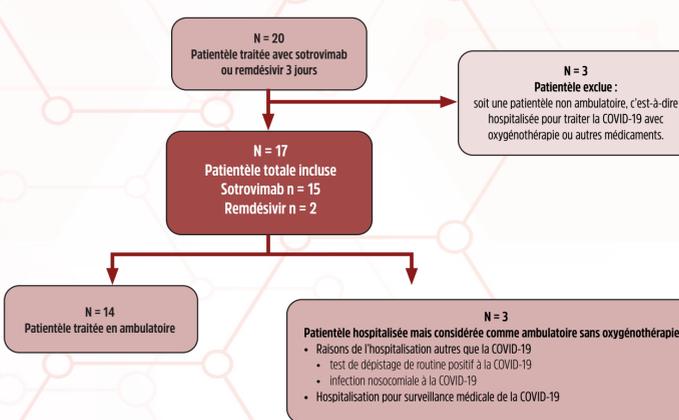
* Les patients avec un statut « inconnu » ont été considérés adéquatement vaccinés
 La multicollinéarité a été évaluée selon le facteur d'inflation de la variance. Aucune corrélation n'a été observée.

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 (%) | | | |
| Maladie auto-immune | 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 (%) | | | |
| Obésité (indice de masse corporelle (> 97 ^e percentile) | 8 (47.1) | 8 (57.1) | 0 |
| Hypertension artérielle | 4 (23.5) | 4 (28.6) | 0 |
| Insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min) | 3 (17.6) | 3 (21.4) | 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

