

1	Promoteur : CHU de Montpellier	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé ; AZITHROMYCINE SANDOZ 250 mg, comprimé pelliculé	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Sulfate d'hydroxychloroquine ; Azithromycine	
4	Titre complet de la recherche : Etude multicentrique, randomisée, de l'efficacité et la sécurité de la Bithérapie Hydroxychloroquine + Azithromycine comparée à une Monothérapie par Hydroxychloroquine chez des adultes hospitalisés pour une infection COVID-19 avec une pneumonie non réanimatoire.	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Investigateur coordinateur : Pr Jacques Reynes, Dr Hugues Aumaître, Dr Eric Oziol, Pr Albert Sotto, Dr Bruno Guérin, Dr Pascal Pradier, Dr Flavien Bouchet, Dr Johan Courjon, Dr Stéphane Chapadaud, Dr Olivier Bylicki, Dr Matteo Vassallo	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : Hôpitaux Montpellier, Perpignan, Béziers, Nîmes, Rodez, Sète, Narbonne, Nice, Hyeres, Toulon, Cannes	
7	Publications <sup>3</sup> :	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique :
8.1	- date de la première inclusion : 11/04/2020	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 08/06/2020	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : <u>Principal</u> : efficacité d'une bithérapie hydroxychloroquine-azithromycine administrée pendant 10 jours, comparativement à l'hydroxychloroquine +placebo, sur l'amélioration clinique à J11  <u>Secondaires</u> : durée hospitalisation, amélioration radiologique J11, passage en réanimation, tolérance	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Etude randomisée (1 :1), en double aveugle sur azithromycine , stratifiée sur centre hospitalier et grade de la maladie (3 ou 4)	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 150	
12.2	- nombre de personnes analysées :	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Principaux critères d'inclusion - Adultes de 75 ans au plus - Infection par le SARS-CoV-2, documentée dans les 96 h précédant la randomisation - Début des symptômes de COVID-19 datant de moins de 10 jours au moment de la randomisation - Présence de symptôme(s) de COVID-19 : fièvre (température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) ou signe(s) respiratoires (toux, gêne respiratoire) ou anosmie récente (perte de l'odorat) - Présence de signes tomodensitométriques ou radiographiques de pneumonie (infiltrats) - Hospitalisation hors unité de réanimation pour un COVID-19  Principaux critères de non-inclusion - Taux de saturation en oxygène (SaO2 par gazométrie artérielle ou SpO2 par saturomètre-oxymètre de pouls) bas défini comme o $< 90\%$ en air ambiant o $< 94\%$ avec une oxygénothérapie $\geq 3$ l/min - Nécessité d'une oxygénothérapie $\geq 6$ l/min ou d'une ventilation mécanique - insuffisance rénale (DGF $< 430$ ml/min ) ou dialyse - Antécédents de troubles du rythme cardiaque ou d'allongement QT - Allongement de l'espace QT avec QTc $> 450$ ms - Hypokaliémie non corrigée - Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.


<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradycardie (&lt;50 bats/min)</li> <li>- Prise de médicaments contre-indiqués</li> <li>- Grossesse ou allaitement</li> </ul>
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé ; AZITHROMYCINE SANDOZ 250 mg, comprimé pelliculé
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : de J2 à J10
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité :
17.2	- Etat clinique (échelle ordinale) mesuré à J3, J5, J7, J11 J15, et J29
17.3	- Evolution du Score NEWS à J3, J5, J8, J11, J 15 et J29
	- Symptomatologie :
	o Température
	o Saturation en oxygène
	o Toux
	o Gêne respiratoire
	o Anosmie, Agueusie
	- Durée d'oxygénothérapie
	- Transfert en réanimation
	- Ventilation mécanique
	- Durée hospitalisation (jours) réelle et durée d'hospitalisation justifiée par le seul état clinique
	- Mortalité intra-hospitalière et mortalité à J29
	- Evolution des images tomodensitométriques pulmonaires entre J1 et J11, avec analyse centralisée en aveugle par lecteur expert indépendant
	- Evaluation virologique (PCR qualitative et quantitative) et immunologique à J5, J10, J15
	- de sécurité :
	- Arrêt du traitement pour intolérance ou évènement indésirable lié au traitement
	- Evénements indésirables cliniques, ECG et biologiques
	- Allongement de QTc à l'ECG (J1, J2, J3, J5,J8, J11)
	- Evolution paramètres biologiques de tolérance (bilan rénal standard et bilan hépatique standard)
	- autre(s) :
18	Analyses statistiques :
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Deux évènements indésirables graves ont été notifiés au promoteur, et revus par le comité de Surveillance Indépendant : un cas de non-respect du schéma d'administration (administration de 800mg d'hydroxychloroquine en une seule prise, et non en 2
19.3	comme spécifié dans le protocole, sans conséquence sur l'ECG, résolu sans séquelle), et un cas d'éruption cutanée sur l'avant-bras (de grade léger, résolu sans séquelle). Ces 2 évènements indésirables graves ne remettent pas en cause la balance bénéfice/risque de l'étude. De plus, en considérant que : L'hydroxychloroquine étant administrée dans les 2 bras de l'étude, et du fait de l'absence d'un 3ieme comparateur sans hydroxychloroquine, la toxicité intrinsèque de l'hydroxychloroquine, rapportée au cours des infections à Sars-CoV2 ne pourrait être évaluée de manière optimale Des données de la littérature confirment le caractère cumulatif de la toxicité de l'association hydroxychloroquine/azithromycine Le nombre d'inclusion était à ce stade faible et ne permettait pas d'envisager, dans le contexte épidémique actuel et anticipé pour les prochaines semaines, d'atteindre les objectifs d'inclusion dans les délais prévus par l'étude Le rapprochement à d'autres études en cours tel que suggéré par le comité ad hoc n'était pas ou peu envisageable compte tenu des caractéristiques spécifiques de l'essai COVIDOC Le CSI a recommandé l'interruption définitive de l'essai, avis suivi par le promoteur.
	- Conclusion :
	Arrêt prématuré de l'étude :

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	Après la suspension des inclusions dans l'essai COVIDOC en date du 22 mai 2020 et suite à l'avis du Comité Ad Hoc piloté par Reacting, aux recommandations du Comité indépendant de suivi de l'essai que nous avons réuni en date du 29 mai et au courrier électronique du Directeur Général de l'ANSM du 4 juin 2020, la Direction du CHU de Montpellier, promoteur de l'essai COVIDOC, après avis du porteur de projet Investigateur-coordonnateur de l'essai, le Professeur Jacques Reynes, a décidé de procéder à l'arrêt de l'essai COVIDOC.
20	Date du rapport : 21/09/2022
21	Numéro EudraCT : 2020-001406-27
22	Date de transmission du rapport : 21/09/2022 Signature :   Nom / qualité : Sandrine MAS – Coordonnatrice Promotion interne