

Sinopsis del protocolo de la UE de RECOVERY
Basada en el Protocolo básico V28.0 (30-06-2025) y en el
Apéndice específico para la región de la UE V2.0 (30-06-2025)



Título abreviado	RECOVERY
Título completo	Evaluación aleatorizada del tratamiento de la COVID-19 (Se debe tener en cuenta que RECOVERY comenzó en el Reino Unido en 2020 como un ensayo de la plataforma de COVID-19, y ahora incluye otras causas de neumonía. Actualmente no hay previstas evaluaciones de tratamientos de la COVID-19 en la UE)
Registro	EudraCT 2020-001113-21 Clinical Trials.gov NCT04381936 ISRCTN50189673
Sitio web	www.recoverytrial.net/eu
Antecedentes	Los ensayos de plataforma han sido esenciales para mejorar el tratamiento de personas hospitalizadas por COVID-19 y RECOVERY es el mayor de ellos, tras haber reclutado a más de 48.000 pacientes. Actualmente está abierto en catorce países de todo el mundo, y desde 2020 ha proporcionado resultados claros para quince tratamientos de la COVID-19, mostrando que cinco salvaron vidas, pero otros fueron ineficaces (www.recoverytrial.net/results). En cambio, en las últimas décadas apenas se ha avanzado en el tratamiento de pacientes hospitalizados por gripe o neumonía adquirida en la comunidad causada por otros patógenos (NAC). RECOVERY está evaluando tratamientos para estos tipos de neumonía, incluso en centros de la UE. RECOVERY y otros ensayos demostraron el beneficio de los corticosteroides, como la dexametasona, en pacientes hipóxicos con COVID-19. La reducción del daño pulmonar inmunomediado con corticosteroides puede ofrecer beneficios similares en pacientes con gripe o NAC, sin embargo, las pruebas de ensayos anteriores son inadecuadas para guiar el tratamiento. Los inhibidores de la neuraminidasa (NAI, por sus siglas en inglés), como el oseltamivir, son antivirales que reducen la duración de los síntomas de la gripe cuando se administran precozmente tras la aparición de una infección leve. Se utilizan con frecuencia en pacientes hospitalizados con gripe grave, pero no hay pruebas fiables de que mejoren los resultados en este contexto. Durante la pandemia, los ensayos aleatorizados mostraron que los antivirales para la COVID-19 podían ser eficaces en la infección temprana, pero tuvieron poco o ningún beneficio en los pacientes hospitalizados más enfermos. El baloxavir marboxil es un nuevo antiviral antigripal con un novedoso mecanismo de acción, que puede ser más eficaz que los NAI. Al igual que los NAI, el baloxavir reduce la duración de los síntomas en la infección temprana, pero se desconocen sus efectos en pacientes hospitalizados. Para resolver estas cuestiones y orientar el tratamiento de pacientes hospitalizados con gripe y NAC, se necesitan pruebas procedentes de ensayos controlados aleatorizados con un poder estadístico adecuado.
Comparación de tratamientos	<u>Gripe</u> 1) Oseltamivir* (75 mg por vía oral dos veces al día durante 5 días) frente al tratamiento habitual sin NAI 2) Baloxavir marboxil (40 u 80 mg[‡] por vía oral el día 1 y el día 4) frente al tratamiento habitual sin este fármaco 3) Dexametasona[†] (6 mg por vía oral/intravenosa una vez al día durante 10 días) frente al tratamiento habitual sin corticosteroides <u>Neumonía adquirida en la comunidad</u> 1) Dexametasona[†] (6 mg por vía oral/intravenosa una vez al día durante 10 días) frente al tratamiento habitual sin corticosteroides * Dosis reducida en insuficiencia renal, según se describe en el protocolo. [‡] Dosis mayor si el peso ≥80 kg [†] Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia deben recibir prednisolona (40 mg por vía oral una vez al día) o hidrocortisona (80 mg por vía intravenosa dos veces al día) en lugar de dexametasona
Criterios de participación	1. Pacientes hospitalizados de ≥18 años

Sinopsis del protocolo de la UE de RECOVERY
Basada en el Protocolo básico V28.0 (30-06-2025) y en el
Apéndice específico para la región de la UE V2.0 (30-06-2025)



	2. Síndrome de neumonía (diagnóstico clínico, en general basado en a) síntomas típicos de infección respiratoria nueva, b) pruebas objetivas de enfermedad pulmonar aguda [por ejemplo, hipoxia o examen clínico o imagen compatible], y c) causas alternativas consideradas improbables) 3. Uno de los siguientes diagnósticos: a) Infección confirmada por gripe A o B b) Neumonía adquirida en la comunidad con tratamiento antibiótico planificado (sin sospecha ni confirmación de SARS-CoV-2, gripe, tuberculosis pulmonar activa o neumonía por <i>Pneumocystis</i>) 4. Ningún antecedente médico que, en opinión del médico del paciente, pueda suponer un riesgo significativo para el paciente en caso de que participe en el ensayo 5. Ningún motivo por el que, en opinión del médico del paciente, deba o no deba administrarse el tratamiento del ensayo (esto solo afecta a la elegibilidad para la comparación pertinente)	
Criterios de elegibilidad específicos de la comparación	Comparación con oseltamivir - Quedan excluidos los pacientes que hayan recibido un NAI (por ejemplo, oseltamivir, zanamivir) para la enfermedad actual Comparación con baloxavir marboxil - Quedan excluidos los pacientes que hayan recibido baloxavir marboxil para la enfermedad actual Comparación con dexametasona antigripal - Los pacientes de esta comparación deben ser hipóxicos, con O₂ suplementario o saturación de O₂ <92 % - Quedan excluidos los pacientes con coinfección por SARS-CoV-2 Comparaciones con dexametasona antigripal y NAC - Quedan excluidos los pacientes que recibieron corticosteroides equivalentes a ≥10 mg de prednisona durante >24 h	
Diseño del ensayo	- Ensayo de plataforma de fase 3 aleatorizado y abierto - Cada comparación tiene una asignación 1:1 al tratamiento del estudio frente a la atención habitual sin ese tratamiento - Los pacientes pueden entrar en comparación ≥1 si son elegibles, y todos son independientes (es decir, un diseño factorial) - RECOVERY es un ensayo adaptativo, por lo que pueden añadirse nuevas comparaciones de tratamientos en el futuro	
Población	Pacientes con gripe	Pacientes con NAC
Resultados primarios	- Mortalidad por cualquier causa en 28 días - Tiempo hasta el alta en 28 días	Mortalidad por cualquier causa en 28 días
Resultados secundarios	Progresión a ventilación invasiva u oxigenación por membrana extracorporea (OMEC) o muerte	- Tiempo hasta el alta en 28 días - Progresión a ventilación invasiva, OMEC o muerte
Resultados secundarios y de seguridad	- Resultados primarios y secundarios anteriores evaluados a los 6 meses - Mortalidad por causa específica - Uso de asistencia ventilatoria no invasiva - Infecciones (clasificadas por localización y tipo de organismo infeccioso) - Trombosis, hemorragias, nuevas arritmias cardíacas, convulsiones - Lesión hepática aguda, lesión renal aguda, tratamiento renal sustitutivo - Complicaciones metabólicas (cetoacidosis, hiper/hipoglucemia)	
Seguimiento	- Al alta, fallecimiento o a los 28 días, lo que ocurra primero (a partir de las notas médicas) - A los 6 meses (a partir de las notas médicas +/- llamada telefónica al participante)	

Sinopsis del protocolo de la UE de RECOVERY
Basada en el Protocolo básico V28.0 (30-06-2025) y en el
Apéndice específico para la región de la UE V2.0 (30-06-2025)



	No es necesario ningún otro contacto con los participantes durante el ensayo. No se recogen muestras biológicas.
Número de pacientes	RECOVERY es un ensayo adaptativo y no tiene un número de pacientes fijo. Está previsto que las comparaciones individuales continúen hasta que: • Se hayan reclutado suficientes pacientes, en base a la revisión de los datos de resultados enmascarados, para identificar o excluir de forma fiable un beneficio moderado del tratamiento, o • Existan pruebas sólidas de beneficio, o pruebas emergentes de peligro, basadas en la revisión de los datos sin enmascaramiento por parte del Comité de supervisión de datos (como se describe en el protocolo y en el plan de análisis estadístico) Las comparaciones anteriores de RECOVERY han requerido normalmente el reclutamiento de entre 5.000 y 10.000 participantes.
Duración del ensayo	No hay una fecha prevista de finalización del ensayo, ya que RECOVERY está diseñado como un ensayo de plataforma perpetuo
Centros participantes en el ensayo	>100 centros participantes en el ensayo en el Reino Unido, la UE (Bélgica, Estonia, Países Bajos, Francia, Italia, Portugal, Rumanía, España, Suecia), Asia (Nepal, Indonesia) y África (Sudáfrica, Ghana)
Consideraciones éticas y análisis beneficio-riesgo	Los tratamientos del estudio para la gripe y la NAC tienen autorización para comercializarse en la UE y se han utilizado para tratar a pacientes hospitalizados. Sin embargo, su uso sigue siendo muy variable entre países y entre médicos que realizan el ensayo. Los corticosteroides tienen varios efectos secundarios potenciales conocidos, concretamente un mayor riesgo de infecciones secundarias e hiperglucemia. A pesar de ello, son un tratamiento estándar para pacientes hospitalizados con otras afecciones respiratorias agudas como EPOC, asma y COVID-19. Los médicos que atienden a pacientes hospitalizados graves estarán familiarizados con los riesgos de los corticosteroides y controlarán a los pacientes según la práctica habitual. Se considera que los NAI tienen un buen perfil de seguridad, con pocos efectos secundarios graves. Sin embargo, no existen pruebas fiables de su beneficio en pacientes hospitalizados, y sin pruebas aleatorizadas es posible que puedan tener peligros que actualmente no se reconocen. Se considera que el baloxavir marboxil tiene un buen perfil de seguridad, con pocos efectos secundarios graves. Sin embargo, hay menos experiencia de su uso en pacientes hospitalizados que de los otros tratamientos que se están probando, por lo que se necesitan más pruebas aleatorizadas para evaluar sus efectos en esta población. Si el médico de un paciente considera que un tratamiento del estudio está indicado o contraindicado por cualquier motivo, el paciente no podrá ser incluido en esa comparación. Una vez inscrito, un médico puede iniciar o interrumpir un tratamiento del estudio si se ha producido un cambio en el equilibrio beneficio-riesgo para su paciente. Los pacientes ingresados en el hospital con gripe o NAC tienen un riesgo sustancial de muerte, por lo que es importante identificar incluso un beneficio, o peligro, moderado del tratamiento. Es probable que únicamente los ensayos aleatorizados a gran escala aporten pruebas claras que sirvan de base para el tratamiento global de estas enfermedades comunes.