

Synopsis du protocole RECOVERY UE
Basé sur le protocole de base V28.0 (30-06-2025) et
l'annexe spécifique à la région de l'UE V2.0 (30-06-2025)



Titre abrégé	RECOVERY
Titre complet	Évaluation Randomisée du Traitement de la COVID-19 (Remarque : RECOVERY a débuté au Royaume-Uni en 2020 en tant qu'essai de plateforme portant sur e COVID-19, et inclut désormais d'autres causes de pneumonie. Aucune évaluation des traitements contre la COVID-19 n'est actuellement prévue dans l'UE)
Enregistrement	EudraCT 2020-001113-21 Clinical Trials.gov NCT04381936 ISRCTN50189673
Site Internet	www.recoverytrial.net/eu
Contexte	Les essais de plateforme ont été essentiels pour améliorer le traitement des personnes hospitalisées pour cause de COVID-19 et RECOVERY, qui a recruté plus de 48 000 patients, est le plus important d'entre eux. Il est désormais ouvert dans quatorze pays à travers le monde et, depuis 2020, il a fourni des résultats clairs pour quinze traitements contre le COVID-19, en établissant que cinq sauvaient des vies alors que les autres étaient inefficaces. (www.recoverytrial.net/results). En revanche, peu de progrès ont été réalisés au cours des dernières décennies dans le traitement des patients hospitalisés pour cause de grippe ou de pneumonie communautaire causée par d'autres agents pathogènes (PC). RECOVERY évalue à présent des traitements pour ces types de pneumonie, notamment sur des sites de l'UE. RECOVERY et d'autres essais ont établi l'utilité des corticostéroïdes, tels que la dexaméthasone, chez les patients hypoxiques atteints de COVID-19. La réduction des lésions pulmonaires d'origine immunitaire obtenue grâce aux corticostéroïdes pourrait avoir des effets bénéfiques similaires chez les patients atteints de grippe ou de PC, mais les données issues d'essais antérieurs sont insuffisantes pour orienter le traitement. Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA), tels que l'oséltamivir, sont des antiviraux qui réduisent la durée des symptômes de la grippe lorsqu'ils sont administrés peu de temps après le début d'une infection bénigne. Ils sont fréquemment utilisés chez les patients hospitalisés pour cause de grippe grave, mais il n'existe aucune donnée fiable établissant qu'ils améliorent le pronostic dans ce contexte. Pendant la pandémie, des essais randomisés ont montré que les antiviraux pouvaient être efficaces dans le traitement de la COVID-19 s'ils étaient utilisés à un stade précoce de l'infection précoce, mais avaient peu ou pas d'effets bénéfiques chez les patients hospitalisés les plus gravement atteints. Le baloxavir marboxil est un nouvel antiviral de la grippe doté d'un nouveau mécanisme d'action, qui pourrait être plus efficace que les INA. Comme les INA, le baloxavir réduit la durée des symptômes au début de l'infection, mais ses effets sur les patients hospitalisés sont inconnus. Des données issues d'essais randomisés contrôlés et suffisamment puissants sont nécessaires pour élucider ces questions et orienter la prise en charge des patients hospitalisés pour cause de grippe ou de PC.
Comparaisons des traitements	<u>Grippe</u> 1) Oséltamivir* (75 mg deux fois par jour pendant 5 jours par voie orale) comparé à la prise en charge habituelle par rapport aux soins habituels sans INA 2) Baloxavir marboxil (40 ou 80 mg[‡] par voie orale le jour 1 et le jour 4) par rapport aux soins habituels sans ce médicament 3) Dexaméthasone[†] (6 mg par voie orale/IV une fois par jour pendant 10 jours) par rapport aux soins habituels sans corticostéroïdes <u>Pneumonie communautaire</u> 1) Dexaméthasone[†] (6 mg par voie orale/IV une fois par jour pendant 10 jours) par rapport aux soins habituels sans corticostéroïdes * Posologie réduite en cas d'insuffisance rénale, comme décrit dans le protocole. [‡] Dose plus élevée employée si le poids est égal ou supérieur à 80 kg [†] Les femmes enceintes ou allaitantes devraient recevoir de la prednisolone (40 mg une fois par jour par voie orale) ou de l'hydrocortisone (80 mg deux fois par jour par voie intraveineuse) au lieu de la dexaméthasone.

Synopsis du protocole RECOVERY UE
Basé sur le protocole de base V28.0 (30-06-2025) et
l'annexe spécifique à la région de l'UE V2.0 (30-06-2025)



Critères d'éligibilité	1. Patients hospitalisés âgés de ≥ 18 ans 2. Pneumopathie (diagnostic clinique, généralement basé sur a) des symptômes typiques d'une infection respiratoire récente, b) des données objectives établissant la présence d'une maladie pulmonaire aiguë [par ex. hypoxie, imagerie ou examen clinique compatible], et c) l'exclusion d'autres causes considérées comme peu probables) 3. L'un des diagnostics suivants : a) Infection confirmée par la grippe A ou B b) Pneumonie communautaire avec traitement antibiotique planifié (sans présence suspectée ou confirmée du SRAS-CoV-2, d'une grippe, d'une tuberculose pulmonaire active ou d'une pneumonie à <i>Pneumocystis</i>) 4. Aucun antécédent médical qui pourrait, de l'avis du médecin du patient, faire courir un risque important à ce dernier s'il participait à l'essai 5. Aucune raison pour laquelle le traitement étudié dans le cadre de l'essai devrait ou ne devrait pas être administré de l'avis du médecin du patient (cela n'affecte que l'éligibilité à la comparaison pertinente)	
Critères d'éligibilité spécifiques à la comparaison	Comparaison avec l'oséltamivir • Les patients auxquels un INA (par exemple oséltamivir ou zanamivir) a été administré pour traiter leur maladie actuelle sont exclus Comparaison avec le baloxavir marboxil • Les patients ayant reçu du baloxavir marboxil pour la maladie en cours sont exclus. Comparaison avec la dexaméthasone pour le traitement de la grippe • Les patients pris en compte pour cette comparaison doivent être hypoxiques, avoir reçu une supplémentation en O_2 ou présenter une saturation en $O_2 < 92\%$ • Les patients présentant une co-infection par le SRAS-CoV-2 sont exclus Comparaisons de la dexaméthasone pour la grippe et la PAC • Les patients ayant reçu des corticostéroïdes équivalents à ≥ 10 mg de prednisolone pendant > 24 h ont été exclus.	
Conception de l'essai	• Essai de plateforme randomisé et ouvert de phase 3 • Chaque comparaison comporte une allocation basée sur un ratio de 1:1 pour étudier le traitement par rapport à la prise en charge habituelle sans ce traitement. • Les patients peuvent participer à ≥ 1 comparaison s'ils sont éligibles, et toutes sont indépendantes (c'est-à-dire qu'il s'agit d'une conception factorielle) • Comme RECOVERY est un essai adaptatif, de nouvelles comparaisons de traitements sont susceptibles d'être ajoutées à l'avenir.	
Population	Patients atteints d'une grippe	Patients atteints d'une PC
Critères d'évaluation principaux	• Mortalité toutes causes confondues dans les 28 jours • Délai de sortie dans les 28 jours	• Mortalité toutes causes confondues dans les 28 jours
Critères d'évaluation secondaires	• Progression vers une ventilation invasive, une oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) ou le décès	• Délai de sortie dans les 28 jours • Progression vers une ventilation invasive, une ECMO ou le décès
Critères d'évaluation supplémentaires et de sécurité	• Les critères d'évaluation principaux et secondaires ci-dessus sont évalués à 6 mois • Mortalité par cause • Utilisation d'une assistance respiratoire non invasive • Infections (classées par site et type d'organisme infectieux) • Thrombose, saignement, arythmie cardiaque récente, convulsions • Lésion hépatique aiguë, lésion rénale aiguë, thérapie de remplacement rénal • Complications métaboliques (acidocétose, hyper/hypoglycémie)	
Suivi	• À la sortie de l'hôpital, au décès ou à 28 jours, selon la première de ces éventualités (voir notes médicales)	

Synopsis du protocole RECOVERY UE
Basé sur le protocole de base V28.0 (30-06-2025) et
l'annexe spécifique à la région de l'UE V2.0 (30-06-2025)



	• À 6 mois (voir dossiers médicaux +/- appel téléphonique au participant) Aucun autre contact avec les participants n'est requis pendant l'essai. Pas de prélèvement d'échantillons biologiques.
Taille de l'échantillon	RECOVERY est un essai adaptatif et n'a pas de taille d'échantillon fixe. Les comparaisons individuelles devraient se poursuivre jusqu'à ce que : • Un recrutement suffisant ait eu lieu, sur la base de l'examen des données de résultats en insu, pour identifier ou exclure de manière fiable un effet bénéfique modéré du traitement, ou • La mise en évidence de données solides établissant des effets bénéfiques ou des données émergentes indiquant un danger, sur la base de l'examen par le Comité de surveillance des données des données sans insu (comme décrit dans le protocole et le plan d'analyse statistique). Les comparaisons précédemment effectuées dans le cadre de RECOVERY nécessitaient généralement le recrutement de 5 000 à 10 000 participants.
Durée de l'essai	Actuellement, aucune date de fin d'essai n'a été fixée, car RECOVERY est conçu comme un essai de plate-forme permanent.
Sites de l'essai	>100 sites d'essai à travers le Royaume-Uni, l'UE (Belgique, Estonie, Pays-Bas, France, Italie, Portugal, Roumanie, Espagne, Suède), l'Asie (Népal, Indonésie) et l'Afrique (Afrique du Sud, Ghana)
Considérations éthiques et analyse bénéfice-risque	Les traitements à l'étude contre la grippe et la PC disposent d'une autorisation de mise sur le marché dans l'UE et sont utilisés dans le traitement des patients hospitalisés. Cependant, son utilisation reste très variable selon les pays et selon les cliniciens. Les corticostéroïdes présentent plusieurs effets secondaires potentiels connus, notamment un risque accru d'infections secondaires et d'hyperglycémie. Malgré cela, il s'agit d'une prise en charge standard pour les patients hospitalisés souffrant d'autres pathologies respiratoires aiguës, telles que la BPCO, l'asthme et la COVID-19. Les médecins qui prennent en charge des patients hospitalisés en phase aiguë connaissent les risques associés aux corticostéroïdes et surveillent les patients conformément à la pratique habituelle. On considère que les INA présentent un bon profil d'innocuité, avec peu d'effets secondaires graves. Cependant, il n'existe aucune donnée fiable établissant un effet bénéfique chez les patients hospitalisés et, en l'absence de données randomisées, il est possible qu'ils présentent des risques encore ignorés à ce jour. Le baloxavir marboxil est considéré comme ayant un bon profil de sécurité, avec peu d'effets secondaires graves. Cependant, l'expérience de son utilisation chez les patients hospitalisés est plus limitée que celle des autres traitements testés, de sorte que des données randomisées supplémentaires sont nécessaires pour évaluer ses effets dans cette population. Si le médecin d'un patient estime qu'un traitement à l'étude est indiqué ou contre-indiqué pour quelque raison que ce soit, le patient n'est pas éligible pour être inclus dans cette comparaison. Après le recrutement d'un patient, son médecin peut commencer ou arrêter un traitement à l'étude en cas de changement dans la balance bénéfice-risque pour son patient. Les patients hospitalisés pour cause de grippe ou de PC présentent un risque important de décès. Par conséquent, il est important d'identifier tout effet bénéfique ou risque même modéré du traitement. Seuls des essais randomisés à grande échelle sont susceptibles de fournir des données claires qui orienteront le traitement mondial de ces maladies courantes.