

Sinossi del protocollo RECOVERY UE
In base al Protocollo principale V28.0 (30-06-2025) e
Appendice V2.0 specifica per la regione UE (30-06-2025)



Titolo breve	RECOVERY
Titolo completo	Valutazione randomizzata della terapia COVID-19 (Nota RECOVERY è iniziato nel Regno Unito nel 2020 come studio della piattaforma COVID-19 e ora include altre cause di polmonite. Nell'UE non sono attualmente previste valutazioni dei trattamenti COVID-19)
Registrazione	EudraCT 2020-001113-21 Clinical Trials.gov NCT04381936 ISRCTN50189673
Sito internet	www.recoverytrial.net/eu
Panoramica	Gli studi sulla piattaforma sono stati essenziali per migliorare il trattamento delle persone ricoverate in ospedale con COVID-19 e RECOVERY è il più grande di questi, avendo reclutato oltre 48.000 pazienti. Ora è aperto in quattordici Paesi in tutto il mondo e, dal 2020, ha fornito risultati chiari per quindici trattamenti COVID-19, dimostrando che cinque erano salvavita, mentre altri si sono rivelati inefficaci (www.recoverytrial.net/results). Al contrario, negli ultimi decenni ci sono stati pochi progressi nel trattamento dei pazienti ricoverati in ospedale con influenza o polmonite acquisita in comunità causata da altri agenti patogeni (CAP). RECOVERY sta ora valutando trattamenti per questi tipi di polmonite, anche in centri situati nell'UE. RECOVERY e altri studi hanno mostrato il beneficio dei corticosteroidi, come il desametasone, nei pazienti ipossici con COVID-19. La riduzione del danno polmonare immunomediato con i corticosteroidi può fornire benefici simili nei pazienti con influenza o CAP, ma le evidenze provenienti da studi precedenti sono inadeguate per guidare il trattamento. Gli inibitori della neuraminidasi (NAI), come l'oseltamivir, sono antivirali che riducono la durata dei sintomi influenzali se somministrati subito dopo l'insorgenza di un'infezione lieve. Sono frequentemente utilizzati in pazienti ricoverati in ospedale con influenza grave, ma non ci sono prove attendibili che migliorino i risultati in questo contesto. Durante la pandemia, studi randomizzati hanno dimostrato che gli antivirali per COVID-19 potevano essere efficaci nelle fasi iniziali dell'infezione, ma avevano poco o nessun beneficio nei pazienti più malati e ospedalizzati. Baloxavir marboxil è un nuovo antivirale influenzale con un meccanismo di azione innovativo che potrebbe essere più efficace dei NAI. Come i NAI, baloxavir riduce la durata dei sintomi nelle fasi iniziali dell'infezione, ma i suoi effetti sui pazienti ospedalizzati non sono noti. Sono necessarie prove provenienti da studi controllati randomizzati, di adeguata potenza, per risolvere queste domande e guidare la cura dei pazienti ospedalizzati con influenza e CAP.
Confronti del trattamento	<u>Influenza</u> 1) Oseltamivir* (75 mg per via orale due volte al giorno per 5 giorni) rispetto alle cure abituali senza un NAI 2) Baloxavir marboxil (40 o 80 mg[‡] per via orale il giorno 1 e il giorno 4) rispetto alle cure abituali senza questo farmaco 3) Desametasone[†] (6 mg per via orale/endovenosa una volta al giorno per 10 giorni) rispetto alle cure abituali senza corticosteroidi <u>Polmonite acquisita in comunità</u> 1) Dexamethasone[†] (6 mg per via orale/endovenosa una volta al giorno per 10 giorni) rispetto alle cure abituali senza corticosteroidi * Dose ridotta in caso di insufficienza renale, come descritto nel protocollo. [‡] Dosaggio maggiore se il peso è ≥80 kg [†] Le donne in gravidanza o in allattamento dovrebbero ricevere prednisolone (40 mg per via orale una volta al giorno) o idrocortisone (80 mg due volte al giorno per via endovenosa) invece del desametasone
Criteri di idoneità	1. Pazienti ospedalizzati di età ≥18 anni 2. Sindrome polmonare (diagnosi clinica, in generale basata su a) sintomi tipici di una nuova infezione respiratoria, b) evidenza oggettiva di malattia polmonare acuta [ad es. ipossia o imaging o esame clinico compatibili], e c) cause alternative considerate improbabili) 3. Una delle seguenti diagnosi:

	a) Infezione confermata da influenza A o B b) Polmonite acquisita in comunità con trattamento antibiotico programmato (senza SARS-CoV-2 sospetta o confermata, influenza, tubercolosi polmonare attiva o polmonite da <i>Pneumocystis</i>) 4. Nessuna storia medica che potrebbe, secondo il parere del medico del paziente, esporre il paziente a rischi significativi qualora partecipasse allo studio 5. Nessun motivo per cui il trattamento in studio debba essere somministrato o meno, secondo l'opinione del medico curante (questo influisce solo sull'ammissibilità per il confronto pertinente)	
Criteri di ammissibilità specifici per il confronto	Confronto con oseltamivir - Sono esclusi i pazienti che hanno ricevuto una NAI (ad es. oseltamivir, zanamivir) per la malattia in corso Confronto con baloxavir marboxil - Sono esclusi i pazienti che hanno ricevuto baloxavir marboxil per la malattia in corso Confronto tra desametasone e influenza - I pazienti in questo confronto devono essere ipossici, con O₂ supplementare o saturazioni di O₂ <92% - Sono esclusi i pazienti con coinfezione da SARS-CoV-2 Confronto desametasone con influenza e CAP - I pazienti che hanno ricevuto corticosteroidi equivalenti a ≥10mg di prednisolone per >24h sono esclusi	
Progettazione dello studio	- Studio su piattaforma randomizzata, in aperto, di fase 3 - Ciascun confronto prevede un'assegnazione 1:1 al trattamento in studio rispetto alle cure abituali senza tale trattamento - I pazienti possono inserire un confronto ≥1 se idonei e tutti sono indipendenti (ovvero un disegno fattoriale) - RECOVERY è uno studio adattivo, pertanto in futuro potrebbero essere aggiunti nuovi confronti tra i trattamenti	
Popolazione	Pazienti con influenza	Pazienti con CAP
Esiti primari	- Mortalità per tutte le cause entro 28 giorni - Tempo di dimissione entro 28 giorni	Mortalità per tutte le cause entro 28 giorni
Esiti secondari	Progressione alla ventilazione invasiva o all'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) o morte	- Tempo di dimissione entro 28 giorni - Progressione alla ventilazione invasiva, ECMO o morte
Esiti sussidiari e di sicurezza	- Esiti primari e secondari sopra valutati a 6 mesi - Mortalità per causa specifica - Utilizzo di supporto ventilatorio non invasivo - Infezioni (classificate in base alla sede e al tipo di organismo infettante) - Trombosi, sanguinamento, nuova aritmia cardiaca, convulsioni - Danno epatico acuto, danno renale acuto, terapia sostitutiva renale - Complicazioni metaboliche (chetoacidosi, iper/ipoglicemia)	
Follow-up	- Alla dimissione, al decesso o al giorno 28, a seconda di quale evento si verifichi per primo (da cartelle cliniche) - A 6 mesi (da cartelle cliniche con o senza telefonata al partecipante) Non è richiesto alcun altro contatto con i partecipanti durante lo studio. Nessuna raccolta di campioni biologici.	
Dimensione del campione	RECOVERY è uno studio adattivo e non prevede una dimensione del campione fissa. È previsto che i confronti individuali continuino fino a:	

Sinossi del protocollo RECOVERY UE
In base al Protocollo principale V28.0 (30-06-2025) e
Appendice V2.0 specifica per la regione UE (30-06-2025)



	• Si è verificato un reclutamento sufficiente, sulla base della revisione dei dati sugli esiti in cieco, per identificare o escludere in modo affidabile un beneficio moderato del trattamento, o • Esiste una forte evidenza di beneficio, o evidenza emergente di pericolo, sulla base della revisione dei dati in cieco da parte del Comitato di monitoraggio dei dati (come descritto nel protocollo e nel piano di analisi statistica) I precedenti confronti RECOVERY hanno generalmente richiesto il reclutamento di 5.000-10.000 partecipanti.
Durata dello studio	Al momento non è prevista una data di fine dello studio, poiché RECOVERY è concepito come studio perpetuo della piattaforma
Centri di studio	>100 centri di studio nel Regno Unito, nell'UE (Belgio, Estonia, Paesi Bassi, Francia, Italia, Portogallo, Romania, Spagna, Svezia), Asia (Nepal, Indonesia) e Africa (Sudafrica, Ghana)
Considerazioni etiche e analisi rischi-benefici	I trattamenti in studio per l'influenza e la CAP hanno l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE e sono utilizzati nel trattamento dei pazienti ospedalizzati. Tuttavia, l'utilizzo resta molto variabile tra i paesi e tra i singoli medici. I corticosteroidi hanno diversi effetti collaterali potenziali noti, in particolare un aumento del rischio di infezioni secondarie e iperglicemia. Nonostante ciò, rappresentano l'assistenza standard per i pazienti ospedalizzati con altre patologie respiratorie acute come BPCO, asma e COVID-19. I medici che si prendono cura dei pazienti ricoverati acuti avranno familiarità con i rischi dei corticosteroidi, e monitoreranno i pazienti secondo la pratica abituale. Si ritiene che i NAI abbiano un buon profilo di sicurezza, con pochi effetti collaterali gravi. Tuttavia, non esistono prove attendibili di beneficio nei pazienti ospedalizzati e senza prove randomizzate è possibile che possano presentare rischi attualmente non riconosciuti. Si ritiene che baloxavir marboxil abbia un buon profilo di sicurezza, con pochi effetti collaterali gravi. Tuttavia, l'esperienza nel suo utilizzo in pazienti ospedalizzati è minore rispetto ad altri trattamenti sperimentati, pertanto sono necessarie maggiori evidenze randomizzate per valutarne gli effetti in questa popolazione. Se il medico di un paziente ritiene che un trattamento in studio sia indicato o controindicato per qualsiasi motivo, il paziente non potrà essere incluso in tale confronto. Dopo l'arruolamento, un medico può avviare o interrompere un trattamento in studio se si è verificato un cambiamento nel rapporto rischi/benefici per il suo paziente. I pazienti ricoverati in ospedale con influenza o CAP hanno un rischio sostanziale di morte, quindi è importante identificare anche un beneficio o un rischio moderato del trattamento. È probabile che solo studi randomizzati su larga scala forniscano prove chiare per orientare il trattamento globale di queste malattie comuni.