

Sinopse do Protocolo RECOVERY EU
Baseada no Protocolo principal V28.0 (2025-06-30) e
Anexo V2.0 específico para região da UE V2.0 (2025-06-30)



Título breve	RECOVERY
Título completo	<u>Avaliação Randomizada da Terapia contra a COVID-19</u> (Nota: o RECOVERY teve início no Reino Unido em 2020 como um ensaio da plataforma COVID-19 e inclui agora outras causas de pneumonia. Não estão atualmente programadas avaliações de tratamentos à COVID-19 na UE)
Registo	EudraCT 2020-001113-21 Clinical Trials.gov NCT04381936 ISRCTN50189673
Sítio Web	www.recoverytrial.net/eu
Contexto	Os ensaios em plataforma têm sido fundamentais para melhorar o tratamento das pessoas hospitalizadas com COVID-19 e o RECOVERY é o maior destes ensaios, tendo recrutado mais de 48 000 pacientes. Atualmente, está disponível em catorze países em todo o mundo e, desde 2020, forneceu resultados claros para quinze tratamentos da COVID-19, mostrando que cinco salvaram vidas, mas outros foram ineficazes (www.recoverytrial.net/results). Em contrapartida, os progressos foram exíguos nas últimas décadas no tratamento de doentes hospitalizados com gripe ou pneumonia adquirida na comunidade causada por outros agentes patogénicos (PAC). O RECOVERY está agora a avaliar tratamentos para estes tipos de pneumonia, incluindo em locais na UE. O RECOVERY e outros ensaios mostraram o benefício dos corticosteróides, como a dexametasona, em doentes hipóxicos com COVID-19. A redução da lesão pulmonar imunomediada com corticosteroides pode trazer benefícios semelhantes em doentes com gripe ou PAC, mas as provas de ensaios anteriores são inadequadas para orientar o tratamento. Os inibidores da neuraminidase (INA), como o oseltamivir, são antivirais que reduzem a duração dos sintomas da gripe quando administrados precocemente após o início de uma infeção ligeira. São frequentemente administrados a doentes hospitalizados com gripe severa, mas não há evidências fiáveis de que têm melhores resultados neste cenário. Durante a pandemia, ensaios randomizados mostraram que os antivirais para a COVID-19 podiam ser eficazes no início da infeção, mas tinham pouco ou nenhum benefício em doentes hospitalizados. O baloxavir marboxil é um novo antivirico contra a gripe com um novo mecanismo de ação, que pode ser mais eficaz do que os INA. Como os INA, o baloxavir reduz a duração dos sintomas no início da infeção, mas desconhecem-se os efeitos em doentes hospitalizados. São necessárias provas provenientes de ensaios clínicos randomizados e controlados com a potência adequada para resolver estas questões e orientar os cuidados a prestar aos doentes hospitalizados com gripe e PAC.
Comparações entre tratamentos	<u>Gripe</u> 1) Oseltamivir* (75 mg via oral duas vezes ao dia durante 5 dias) comparativamente com os cuidados habituais sem um NI 2) Baloxavir marboxil (40 ou 80 mg[†] via oral no dia 1 e no dia 4) comparativamente com os cuidados habituais sem este medicamento 3) Dexametasona[†] (6 mg via oral/via intravenosa uma vez por dia durante 10 dias) comparativamente com os cuidados habituais sem corticosteróides <u>Pneumonia adquirida na comunidade</u> 1) Dexametasona[†] (6 mg via oral/via intravenosa uma vez por dia durante 10 dias) comparativamente com os cuidados habituais sem corticosteróides * Dose reduzida em caso de insuficiência renal, tal como descrito no protocolo. [†] Dose superior de o peso for ≥80 kg [†] Grávidas ou mulheres a amamentar devem receber prednisolona (via oral 40 mg uma vez por dia) ou hidrocortisona (iv 80 mg duas vezes por dia) em vez de dexametasona
Crítérios de elegibilidade	1. Doentes hospitalizados com ≥18 anos 2. Síndrome da pneumonia (diagnóstico clínico, geralmente baseado em a) sintomas típicos de uma nova infeção respiratória, b) provas concretas de doença pulmonar aguda [por exemplo, hipoxia ou exames de imagem ou clínicos compatíveis] e c) causas alternativas consideradas improváveis)

Sinopse do Protocolo RECOVERY EU

Baseada no Protocolo principal V28.0 (2025-06-30) e

Anexo V2.0 específico para região da UE V2.0 (2025-06-30)



	3. Um dos seguintes diagnósticos: a) Gripe A confirmada ou infeção B b) Pneumonia adquirida na comunidade com tratamento antibiótico planeado (sem suspeita ou confirmação de SARS-CoV-2, gripe, tuberculose pulmonar ativa ou pneumonia por Pneumocystis) 4. Sem historial médico que possa, na opinião do médico do doente, pôr o doente em risco significativo se ele/ela participarem no estudo 5. Nenhuma razão para que o tratamento do ensaio deva, ou não deva, definitivamente ser administrado na opinião do médico do doente (isto só afeta a elegibilidade para efeitos de comparação)	
CrITÉRIOS de elegibilidade específicos da comparação	Comparação com oseltamivir - Doentes a quem foi administrado um INA (oseltamivir, zanamivir) para a doença atual são excluídos Comparação com baloxavir marboxil - Doentes a quem foi administrado baloxavir marboxil para a doença atual são excluídos Comparação com dexametasona para a gripe - Os doentes nesta comparação devem ser hipóxicos, com O₂ suplementar ou saturações de O₂ <92% - Doentes com co-infeção SARS-CoV-2 são excluídos Comparações entre a dexametasona para a gripe e a PAC - Doentes a quem foram administrados corticosteróides equivalentes a ≥10 mg de prednisolona durante >24 horas foram excluídos	
Conceção do ensaio	- Ensaio randomizado, aberto, de fase 3 em plataforma - Cada comparação tem uma afetação 1:1 ao tratamento em estudo comparativamente com os cuidados habituais sem esse tratamento - Os doentes podem participar em ≥1 comparação, se forem elegíveis, e todas são independentes (ou seja, uma conceção factorial) - O RECOVERY é um ensaio adaptativo, podendo ser acrescentadas novas comparações de tratamentos no futuro	
População	Doentes com gripe	Doentes com PAC
Resultados primários	- Mortalidade por todas as causas em 28 dias - Tempo para a alta em 28 dias	Mortalidade por todas as causas em 28 dias
Resultados secundários	Progressão para ventilação invasiva ou oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) ou morte	- Tempo para a alta em 28 dias - Progressão para ventilação invasiva, ECMO ou morte
Resultados subsidiários e de segurança	- Os resultados primários e secundários acima indicados foram avaliados em 6 meses - Mortalidade por causas específicas - Utilização de suporte ventilatório não invasivo - Infeções (categorizadas por local e tipo de organismo infetante) - Trombose, hemorragia, nova arritmia cardíaca, convulsões - Lesão hepática aguda, lesão renal aguda, terapia de substituição renal - Complicações metabólicas (cetoacidose, hiper/hipoglicemia)	
Acompanhamento	- Na alta, morte ou aos 28 dias, o que ocorrer primeiro (das notas médicas) - Aos 6 meses (das notas médicas +/- telefonema ao participante) Desnecessário outro contacto com os participantes durante o ensaio. Sem recolha de amostra biológica.	
Dimensão da amostra	O RECOVERY é um ensaio adaptativo e não tem uma dimensão de amostra fixa. As comparações individuais estão planeadas para continuar até:	

Sinopse do Protocolo RECOVERY EU

Baseada no Protocolo principal V28.0 (2025-06-30) e

Anexo V2.0 específico para região da UE V2.0 (2025-06-30)



	• ter havido um recrutamento suficiente, com base na revisão dos dados de resultados cegos, para identificar ou excluir de forma fiável um benefício moderado do tratamento, ou • haver fortes evidências de benefício, ou evidências emergentes de perigo, com base na análise do Comité de Monitorização de Dados de dados não cegos (conforme descrito no protocolo e no plano de análise estatística) As comparações RECOVERY anteriores exigiram, normalmente, o recrutamento de 5000 a 10 000 participantes.
Duração do ensaio	Não existe atualmente uma data prevista para o fim do ensaio, uma vez que o RECOVERY foi concebido como um ensaio de plataforma perpétua
Centros de ensaio	Mais de 100 locais de ensaio no Reino Unido, UE (Bélgica, Estónia, Países Baixos, França, Itália, Portugal, Roménia, Espanha, Suécia), Ásia (Nepal, Indonésia) e África (África do Sul, Gana)
Considerações éticas e análise de benefícios-riscos	Os tratamentos em estudo para a gripe e a PAC têm autorização de comercialização na UE e têm sido utilizados para o tratamento de doentes hospitalizados. No entanto, a utilização continua a ser muito variável entre países e entre clínicos individuais. Os corticosteróides têm vários efeitos secundários potenciais conhecidos, em particular um risco acrescido de infeções secundárias e hiperglicemia. Apesar disso, são o tratamento habitual para os doentes hospitalizados com outras doenças respiratórias agudas, como a DPOC, a asma e a COVID-19. Os médicos que cuidam de doentes agudos internados estão familiarizados com os riscos de corticosteróides, e controlarão os doentes de acordo com as práticas habituais. Considera-se que os INA têm um bom perfil de segurança, com poucos efeitos secundários graves. Não existem, contudo, provas fiáveis de benefícios em doentes hospitalizados e, na ausência de provas randomizadas, é possível que possam ter perigos atualmente não reconhecidos. Considera-se que o baloxavir marboxil tem um bom perfil de segurança, com poucos efeitos secundários graves. No entanto, a experiência da sua utilização em pacientes hospitalizados é inferior do que a dos outros tratamentos que estão a ser testados, pelo que são necessárias mais evidências randomizadas para avaliar os seus efeitos nesta população. Se o médico de um doente considerar que um tratamento do estudo está indicado ou contraindicado por qualquer razão, o doente não é elegível para inclusão nessa comparação. Após a inscrição, um médico pode iniciar ou interromper um tratamento do estudo se houver uma alteração na relação benefício-risco para o seu doente. Os doentes admitidos em hospital com gripe ou PAC correm substancial risco de vida, pelo que é importante identificar mesmo um benefício ou risco moderado do tratamento. Apenas os ensaios randomizados em grande escala são suscetíveis de fornecer provas claras para informar o tratamento global destas doenças comuns.