

RECOVERY EU: rezumatul protocolului
Pe baza protocolului principal V28.0 (2025-06-30) și
a Anexei specifice regiunii UE V2.0 (2025-06-30)



Titlul scurt	RECOVERY
Titlul complet	Evaluare randomizată a terapiei împotriva COVID-19 (Notă: studiul RECOVERY a început în Regatul Unit în 2020 ca studiu clinic pe platforma pentru COVID-19, iar acum include și alte cauze ale pneumoniei. În UE nu sunt planificate în prezent evaluări ale tratamentelor pentru COVID-19)
Înregistrare	EudraCT 2020-001113-21 Clinical Trials.gov NCT04381936 ISRCTN50189673
Site web	www.recoverytrial.net/eu
Context	Studiile pe platformă au fost esențiale pentru îmbunătățirea tratamentului pacienților spitalizați cu COVID-19, iar RECOVERY este cel mai mare dintre acestea, recrutând până acum peste 48.000 de pacienți. Studiul este deschis în prezent în paisprezece țări din toată lumea, iar din 2020 a oferit dovezi clare cu privire la cincisprezece tratamente împotriva COVID-19, demonstrând că cinci dintre ele erau salvatoare de vieți, dar altele erau ineficace (www.recoverytrial.net/results). În schimb, în ultimele decenii s-au înregistrat progrese foarte mici în tratamentul pacienților spitalizați cu gripă sau pneumonie dobândită în comunitate cauzată de alți agenți patogeni (CAP). RECOVERY evaluează în prezent tratamente pentru aceste tipuri de pneumonie, inclusiv în centre medicale din UE. RECOVERY și alte studii au demonstrat beneficiul corticosteroizilor, cum ar fi dexametazona, la pacienții hipoxici cu COVID-19. Reducerea leziunilor pulmonare mediate imunologic folosind corticosteroizi poate oferi beneficii similare la pacienții cu gripă sau CAP, dar dovezile din studiile anterioare sunt inadecvate pentru a orienta tratamentul. Inhibitorii de neuraminidază (NAI), cum este oseltamivirul, sunt antivirale care reduc durata simptomelor gripale dacă sunt administrate la scurt timp după debutul unei infecții ușoare. Acești inhibitori sunt utilizați frecvent la pacienții spitalizați cu forme grave de gripă, dar nu există dovezi clare că ameliorează rezultatele în acest context. În timpul pandemiei, studiile randomizate au arătat că antiviralele pentru COVID-19 ar putea fi eficiente în stadiul timpuriu al infecției, beneficiile fiind însă reduse sau chiar inexistente în cazul pacienților spitalizați cu forme mai grave. Baloxavir marboxil este un antiviral nou folosit în cazurile de gripă, cu un mecanism de acțiune nou, care poate fi mai eficient decât NAI. La fel ca NAI, baloxavirul reduce durata simptomelor în stadiul timpuriu al infecției, dar nu se cunosc efectele sale la pacienții spitalizați. Pentru a răspunde la aceste întrebări și a orienta îngrijirea pacienților spitalizați cu gripă și CAP sunt necesare dovezi provenite din studii controlate randomizate de o anvergură adecvată.
Comparații între tratamente	Gripă 1) Oseltamivir* (75 mg oral de două ori pe zi timp de 5 zile) în comparație cu tratamentul obișnuit fără NAI 2) Baloxavir marboxil (40 sau 80 mg[†] oral în ziua 1 și ziua 4) în comparație cu tratamentul obișnuit fără acest medicament 3) Dexametazonă[†] (6 mg oral/IV o dată pe zi timp de 10 zile) în comparație cu tratamentul obișnuit fără corticosteroizi Pneumonie dobândită în comunitate 1) Dexametazonă[†] (6 mg oral/IV o dată pe zi timp de 10 zile) în comparație cu tratamentul obișnuit fără corticosteroizi * Doză redusă în caz de deficiențe renale, conform descrierii din protocol. [†] Doză mai mare utilizată dacă greutatea ≥80 kg [†] Pacientele însărcinate sau care alăptează trebuie să primească prednisolonă (oral 40 mg, o dată pe zi) sau hidrocortizon (IV 80 mg, de două ori pe zi) în loc de dexametazonă
Criterii de eligibilitate	1. Pacienți spitalizați cu vârsta ≥ 18 ani 2. Sindromul pneumoniei (diagnostic clinic, în general bazat pe a) simptome tipice unei infecții respiratorii noi, b) dovezi obiective de boală pulmonară acută [de exemplu, hipoxie sau examen imagistic sau clinic compatibil] și c) cauze alternative considerate puțin probabile) 3. Unul dintre următoarele diagnostice:

	a) Infecție confirmată cu virusul gripal A sau B b) Pneumonie dobândită în comunitate cu tratament antibiotic planificat (fără suspiciune sau confirmare de SARS-CoV-2, gripă, tuberculoză pulmonară activă sau <i>pneumocistoză</i>) 4. Nu există antecedente medicale care, în opinia medicului pacientului, ar putea supune pacientul unui risc semnificativ în cazul participării la studiu 5. Potrivit opiniei medicului pacientului, nu există niciun motiv pentru care tratamentul experimental ar trebui sau nu ar trebui administrat (acest lucru afectează doar eligibilitatea pentru comparația relevantă)	
Criterii de eligibilitate specifice comparației	Comparație cu oseltamivirul - Pacienții cărora li s-a administrat un NAI (de exemplu, oseltamivir, zanamivir) pentru boala actuală sunt excluși Comparație cu baloxavir marboxil - Pacienții cărora li s-a administrat baloxavir marboxil pentru boala actuală sunt excluși Comparație cu dexametazona pentru gripă - Pacienții din această comparație trebuie să fie hipoxici, cu O₂ suplimentar sau saturații de O₂ <92 % - Pacienții cu coinfecție cu SARS-CoV-2 sunt excluși Comparații privind dexametazona pentru gripă și CAP - Pacienții care au primit corticosteroizi echivalenți cu ≥10 mg prednisolonă pentru >24 h au fost excluși	
Tipul de studiu	- Studiu de platformă randomizat, deschis, faza 3 - Fiecare comparație are o alocare 1:1 la tratamentul studiat față de îngrijirea obișnuită fără tratamentul respectiv - Pacienții pot participa la ≥1 comparație dacă sunt eligibili, iar toate sunt independente (adică studiul este de tip factorial) - RECOVERY este un studiu adaptativ, putându-se adăuga în viitor noi comparații de tratament	
Populația	Pacienți cu gripă	Pacienți cu CAP
Rezultate principale	- Mortalitatea din orice cauză în termen de 28 de zile - Timpul până la externare în termen de 28 de zile	Mortalitatea din orice cauză în termen de 28 de zile
Rezultate secundare	Evoluția către ventilație invazivă sau oxigenare cu membrană extracorporală (ECMO) sau deces	- Timpul până la externare în termen de 28 de zile - Progresia către ventilație invazivă, ECMO sau deces
Rezultate subsidiare și de siguranță	- Rezultatele primare și secundare de mai sus evaluate la 6 luni - Mortalitatea atribuită unei anumite cauze - Utilizarea unui suport respirator neinvaziv - Infecții (clasificate în funcție de localizare și de tipul de organism infecțios) - Tromboză, sângerare, aritmie cardiacă nouă, convulsii - Leziuni hepatice acute, leziuni renale acute, terapie de substituție renală - Complicații metabolice (cetoacidoză, hiperglicemie/hipoglicemie)	
Verificarea ulterioară	- La externare, deces, sau la 28 de zile, în funcție de evenimentul care survine primul (din notele medicale) - La 6 luni (din evidențele medicale +/- convorbire telefonică cu participantul) Nu este necesar niciun alt contact cu participanții în timpul desfășurării studiului. Nu se recoltează probe biologice.	
Mărimea eșantionului	RECOVERY este un studiu adaptativ și nu are o dimensiune fixă a eșantionului. Se preconizează continuarea comparațiilor individuale până în momentul în care:	

	- Recrutarea a fost suficientă, pe baza revizuirii datelor codificate privind rezultatele, pentru a identifica sau a exclude în mod fiabil un beneficiu moderat al tratamentului; sau - Există dovezi puternice de beneficii sau dovezi inițiale de pericol, pe baza revizuirii de către Comitetul de monitorizare a datelor decodificate (conform descrierii din protocol și din planul de analiză statistică) Comparațiile anterioare din cadrul RECOVERY au necesitat, de obicei, recrutarea a 5.000-10.000 de participanți.
Durata studiului	Nu există o dată de încheiere a studiului planificată în prezent, deoarece RECOVERY este conceput ca studiu de platformă perpetuu
Instituții de desfășurare a studiului	>100 instituții de desfășurare a studiului din Regatul Unit, , UE (Belgia, Estonia, Țările de Jos, Franța, Italia, Portugalia, România, Spania, Suedia), Asia (Nepal, Indonezia) și Africa (Africa de Sud, Ghana)
Considerente etice și analiza raportului beneficii-riscuri	Tratamentele de studiu pentru gripă și CAP au autorizație de introducere pe piață în UE și au fost utilizate pentru tratamentul pacienților spitalizați. Cu toate acestea, utilizarea prezintă în continuare variații mari de la o țară la alta și de la un clinician la altul. Corticosteroizii au mai multe efecte secundare potențiale cunoscute, în special un risc crescut de infecții secundare și hiperglicemie. În ciuda acestui fapt, aceștia reprezintă tratamentul standard pentru pacienții spitalizați cu alte afecțiuni respiratorii acute, cum ar fi BPOC, astm și COVID-19. Medicii care îngrijesc pacienți internați în stare acută vor fi familiarizați cu riscurile corticosteroizilor și vor monitoriza pacienții conform practicii obișnuite. NAI sunt considerați a avea un profil de siguranță bun, cu puține efecte secundare grave. Nu există însă dovezi fiabile privind beneficiile la pacienții spitalizați și, în lipsa unor dovezi randomizate, este posibil ca aceștia să prezinte pericole care nu sunt recunoscute în prezent. Baloxavir marboxil este considerat a avea un profil de siguranță bun, cu puține efecte secundare grave. Cu toate acestea, experiența utilizării acestuia la pacienții internați este mai mică decât a altor tratamente în curs de testare, fiind deci necesare mai multe dovezi randomizate pentru a-i evalua efectele la această populație. Dacă medicul unui pacient consideră că un tratament din cadrul studiului este indicat sau contraindicat, indiferent de motiv, pacientul nu este eligibil pentru includerea în comparația respectivă. După înscriere, un medic poate să înceapă sau să oprească un tratament studiat dacă apare o modificare a echilibrului beneficii-riscuri pentru pacientul său. Pacienții internați cu gripă sau CAP prezintă un risc substanțial de deces, motiv pentru care este important să se identifice chiar și existența unui grad moderat de beneficii sau de pericol. Numai studiile clinice randomizate la scară largă prezintă probabilitatea de a oferi dovezi clare care să stea la baza tratamentului la nivel global al acestor boli obișnuite.