

Kort titel	RECOVERY
Fullständig titel	Randomiserad utvärdering av covid-19-behandling (Obs: RECOVERY startades i Storbritannien under 2020 som en covid-19-plattformsprövning och inkluderar nu andra orsaker för lunginflammation. Inga utvärderingar av covid-19-behandlingar planeras för närvarande i EU)
Registrering	EudraCT 2020-001113-21 Clinical Trials.gov NCT04381936 ISRCTN50189673
Webbsida	www.recoverytrial.net/eu
Bakgrund	Plattformsprövningar har haft en avgörande betydelse för att förbättra behandlingen av personer inlagda på sjukhus med covid-19. RECOVERY är den största av dessa prövningar och har inkluderat över 48 000 patienter. För närvarande är den öppen i fjorton länder världen över och sedan 2020 har den tillhandahållit tydliga resultat för femton covid-19-behandlingar. Av dessa har studien visat att fem var livräddande, medan andra var ineffektiva (www.recoverytrial.net/results). I motsats har det under de senaste decennierna gjorts små framsteg inom behandling av patienter inlagda på sjukhus med influensa eller samhällsförvärd lunginflammation orsakad av andra patogener. RECOVERY utvärderar nu behandlingar för tre typer av lunginflammation på utvalda kliniker i EU. RECOVERY och andra studier visade fördelar med kortikosteroider, såsom dexametason, hos hypoxiska patienter med covid-19. Att reducera immunmedierade lungskador med kortikosteroider kan ha liknande fördelar för patienter med influensa eller samhällsförvärd lunginflammation, men resultaten från tidigare studier är alltför otillräckliga för att kunna vägleda behandling. Neuraminidashämmare, såsom oseltamivir, är antivirala läkemedel som reducerar varaktigheten av influensasymtom när de ges tidigt efter debut av mild infektion. De används ofta hos patienter inlagda på sjukhus med allvarlig influensa, men det finns inga tillförlitliga bevis på att de förbättrar resultaten inom fältet för lunginflammation. Under pandemin visade randomiserade studier att antivirala läkemedel för covid-19 kunde vara effektiva vid tidig infektion, men de hade små eller inga fördelar hos sjukare, inlagda patienter. Baloxavir marboxil är ett nytt antiviralt läkemedel mot influensa med en ny verkningsmekanism som kan vara mer effektiv än neuraminidashämmare. I likhet med neuraminidashämmare reducerar baloxavir symtomens varaktighet vid tidig infektion, men dess effekter hos sjukhusinlagda patienter är okända. Bevis från adekvat genomförda, randomiserade, kontrollerade studier behövs för att besvara dessa frågeställningar samt för att vägleda vården av sjukhuspatienter med influensa och samhällsförvärd influensa.
Behandlingsjämförelser	<u>Influensa</u> 1) Oseltamivir* (75 mg oralt två gånger dagligen i 5 dagar) kontra vanlig vård utan en neuraminidashämmare 2) Baloxavir marboxil (40 eller 80 mg[†] oralt dag 1 och dag 4) kontra vanlig vård utan detta läkemedel 3) Dexametason[†] (6 mg oralt/intravenöst en gång dagligen i 10 dagar) kontra vanlig vård utan kortikosteroider <u>Samhällsförvärd lunginflammation</u> 1) Dexametason[†] (6 mg oralt/intravenöst en gång dagligen i 10 dagar) kontra vanlig vård utan kortikosteroider * Dosen reduceras vid njurskador enligt beskrivning i protokollet. [†] Högre dos används om vikten är ≥ 80 kg [†] Gravida och ammande kvinnor får prednisolon (40 mg oralt en gång dagligen) eller hydrokortison (80 mg intravenöst två gånger dagligen) istället för dexametason
Inklusionskriterier	1. Patienter ≥ 18 år inlagda på sjukhus

	2. Pneumonisyndrom (klinisk diagnos, i allmänhet baserad på a) typiska symtom på ny luftvägsinfektion, b) objektiva bevis på akut lungsjukdom [t.ex. hypoxi eller kompatibel bildtagning eller klinisk undersökning] och c) alternativa orsaker anses osannolika) 3. En av följande diagnoser: a) Bekräftad influensa A- eller B-infektion b) Samhällsförvärd lunginflammation med planerad antibiotikabehandling (utan misstänkt eller bekräftad SARS-CoV-2, influensa, aktiv tuberkulos eller pneumoni orsakad av <i>Pneumocystis jirovecii</i>) 4. Ingen medicinsk historik som kan, enligt läkaren, utsätta patienten för väsentlig risk om patienten skulle delta i studien 5. Ingen anledning att studiebehandlingen absolut, eller absolut inte, ska ges enligt läkarens bedömning (detta gäller enbart lämplighet för aktuell jämförelse)	
Jämförelsespecifika lämplighetskriterier	Oseltamivirjämförelse • Patienter som får en neuraminidashämmare (t.ex. oseltamivir, zanamivir) för den aktuella sjukdomen exkluderas Baloxavir marboxil-jämförelse • Patienter som får baloxavir marboxil för den aktuella sjukdomen exkluderas Dexametason-jämförelse för influensa • Patienter i denna jämförelse måste vara hypoxiska, med syrgastillförsel O₂ eller O₂-mättnad < 92 % • Patienter med samtidig SARS-CoV-2-infektion exkluderas Dexametason-jämförelser för influensa och samhällsförvärd lunginflammation • Patienter som fått kortikosteroider motsvarande ≥10 mg prednisolon under >24 timmar exkluderas	
Studiedesign	• Randomiserad, öppen plattformsprövning i fas 3 • Varje jämförelse har 1:1-fördelning till studiebehandling kontra vanlig vård utan den aktuella behandlingen • Patienter kan delta i ≥ 1 jämförelse om de är kvalificerade, och alla är oberoende (dvs. en faktoriell design) • RECOVERY är en adaptiv studie, så nya behandlingsjämförelser kan komma att läggas till i framtiden	
Population	Patienter med influensa	Patienter med samhällsförvärd lunginflammation
Primära resultat	• Dödlighet av alla orsaker inom 28 dagar • Tid till utskrivning inom 28 dagar	• Dödlighet av alla orsaker inom 28 dagar
Sekundära resultat	• Progression till invasiv ventilation eller extrakorporeal membranoxygnering (ECMO) eller dödsfall	• Tid till utskrivning inom 28 dagar • Progression till invasiv ventilation, ECMO eller dödsfall
Underordnade och säkerhetsresultat	• Primära och sekundära resultat ovan utvärderas efter 6 månader • Orsaksspecifik dödlighet • Användning av icke-invasivt ventilationsstöd • Infektioner (klassificeras efter plats och typ av infektionsmekanism) • Trombos, blödning, ny hjärtarytmi, anfall • Akut leverskada, akut njurskada, njurbytesterapi • Metaboliska komplikationer (ketoacidosis, hyper-/hypoglykemi)	
Uppföljning	• Vid utskrivning, dödsfall eller vid 28 dagar, det som sker först (från medicinska journaler) • Efter 6 månader (från medicinska journaler +/- via telefonsamtal till deltagaren)	

	Ingen annan kontakt krävs med deltagarna under studien. Ingen insamling av biologiska prover.
Provstorlek	RECOVERY är en adaptiv studie och har ingen fast provstorlek. Individuella jämförelser planeras att fortsätta tills: • Tillräckligt deltagande uppnåts, baserat på granskning av kodade resultatdata, för att tillförlitligt identifiera eller exkludera en måttlig fördel av behandlingen, eller • det finns starkt bevis om fördelar, eller bevis om fara framkommer, baserat på dataövervakningskommitténs granskning av avkodade data (enligt beskrivningen i protokollet och statistisk analysplan) Tidigare RECOVERY-jämförelser har typiskt krävt rekrytering av 5 000–10 000 deltagare.
Studiens varaktighet	Det finns i nuläget inget planerat slutdatum eftersom RECOVERY är designad som en oavbruten plattformsprövning
Studieplatser	>100 studieplatser i Storbritannien, EU (Belgien, Estland, Nederländerna, Frankrike, Italien, Portugal, Rumänien, Spanien, Sverige), Asien (Nepal, Indonesien) och Afrika (Sydafrika, Ghana)
Etiska överväganden och nytta-riskanalys	Studiebehandlingarna för influensa och samhällsförvärdad lunginflammation är godkända för försäljning i EU och har använts för behandling av patienter inlagda på sjukhus. Däremot skiljer sig användningarna åt mellan länder och mellan individuella kliniker. Kortikosteroider har flera kända potentiella biverkningar, i synnerhet ökad risk för sekundära infektioner och hypoglykemi. Trots detta används de i standardvård av sjukhuspatienter med andra akuta luftvägssjukdomar såsom KOL, astma och covid-19. Läkare som behandlar akuta slutenvårdspatienter är bekanta med riskerna hos kortikosteroider och kommer att övervaka patienterna enligt vanlig praxis. Neuraminidashämmare anses ha en god säkerhetsprofil med några få allvarliga biverkningar. Det finns dock inga tillförlitliga bevis om fördelar med dessa för sjukhuspatienter, och utan randomiserade bevis är det möjligt att de kan utgöra fara som ännu inte upptäckts. Baloxavir marboxil anses ha en god säkerhetsprofil med några få allvarliga biverkningar. Däremot finns mindre erfarenhet av dess användning hos sjukhuspatienter än för de andra behandlingarna som testas, vilket innebär att mer randomiserade bevis behövs för att utvärdera dess effekt hos denna population. Om en patients läkare anser att en studiebehandling är indicerad eller kontraindicerad av någon anledning är patienten inte kvalificerad att ingå i den jämförelsen. Efter antagningen kan en läkare starta eller avbryta ett studieläkemedel om en förändring av nytta-riskbalansen för en patient uppstår. Patienter som lagts in på sjukhus med influensa eller samhällsförvärdad lunginflammation löper en betydande risk för dödsfall. Detta innebär att det är viktigt att identifiera en måttlig nytta, eller fara, med behandlingen. Endast storskaliga randomiserade studier kan sannolikt ge tydliga bevis för att hitta en global behandling för dessa vanliga sjukdomar.