

Synopsis du protocole RECOVERY UE
Basé sur le protocole principal V27.0 (13/09/2023) et
l'annexe spécifique à la région de l'UE V1.0 (24/01/2024)



Titre abrégé	RECOVERY (<u>R</u> andomised <u>E</u> valuation of <u>C</u> OVID-19 <u>T</u> herapy)
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 la 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
Contexte	<p>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 sept pays à travers le monde et, depuis 2020, il a fourni des résultats clairs pour douze traitements contre la COVID-19, en établissant que quatre sauvent des vies alors que huit sont inefficaces. (www.recoverytrial.net/results).</p> <p>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 (PAC) causée par d'autres agents pathogènes. RECOVERY évalue à présent des traitements pour ces types de pneumonie, notamment sur des sites de l'UE.</p> <p>RECOVERY et d'autres essais ont montré le bénéfice des corticostéroïdes, tels que la dexaméthasone, chez les patients hypoxiques atteints de COVID-19. La réduction des lésions pulmonaires d'origine immunitaire à l'aide des corticostéroïdes pourrait avoir des effets bénéfiques similaires chez les patients atteints de grippe ou de PAC, mais les données issues d'essais antérieurs sont insuffisantes pour orienter le traitement.</p> <p>Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA), tels que l'oseltamivir, 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 légère. 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, mais avaient peu ou pas d'effets bénéfiques chez les patients hospitalisés les plus gravement atteints.</p> <p>Des données issues d'essais randomisés contrôlés et suffisamment puissants sont nécessaires pour répondre à ces questions et orienter la prise en charge des patients hospitalisés pour cause de grippe ou de PAC.</p>
Comparaisons des traitements	<p>Grippe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Oseltamivir* (75 mg deux fois par jour pendant 5 jours par voie orale) comparé à la prise en charge habituelle 2) Dexaméthasone† (6 mg une fois par jour pendant 10 jours par voie orale/intraveineuse) comparé à la prise en charge habituelle <p>Pneumonie communautaire</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dexaméthasone† (6 mg une fois par jour pendant 10 jours par voie orale/intraveineuse) comparé à la prise en charge habituelle <p>* Posologie réduite en cas d'insuffisance rénale, comme décrit dans le protocole † Les femmes enceintes ou allaitantes devraient recevoir de la prednisolone (40 mg une fois par jour par voie orale) ou de l'hydrocortisone (160 mg une fois par jour par voie intraveineuse) au lieu de la dexaméthasone.</p>
Critères d'éligibilité	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patients hospitalisés âgés de ≥18 ans 2. Syndrome de Pneumopathie : diagnostic clinique, généralement basé sur <ol style="list-style-type: none"> 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] c) l'exclusion d'autres causes considérées comme peu probables)

Synopsis du protocole RECOVERY UE
Basé sur le protocole principal V27.0 (13/09/2023) et
l'annexe spécifique à la région de l'UE V1.0 (24/01/2024)



	<p>3. Présence de L'un des diagnostics suivants :</p> <p>a) Infection confirmée par la grippe A ou B</p> <p>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>)</p> <p>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</p> <p>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)</p>	
Critères d'éligibilité spécifiques à la comparaison	<p>Comparaison avec l'oseltamivir</p> <ul style="list-style-type: none"> Les patients auxquels un INA (par exemple oseltamivir ou zanamivir) a été administré pour traiter leur maladie actuelle sont exclus <p>Comparaison avec la dexaméthasone pour le traitement de la grippe</p> <ul style="list-style-type: none"> Les patients pris en compte pour cette comparaison doivent être hypoxiques, avoir reçu une supplémentation en O₂ ou présenter une saturation en O₂ <92 % Les patients présentant une co-infection par le SRAS-CoV-2 sont exclus 	
Conception de l'essai	<ul style="list-style-type: none"> Essai de plateforme randomisé en 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	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité toutes causes confondues dans les 28 jours Délai de sortie dans les 28 jours 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité toutes causes confondues dans les 28 jours
Critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> Progression vers une ventilation invasive, une oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) ou le décès 	<ul style="list-style-type: none"> Délai de sortie dans les 28 jours Progression vers une ventilation invasive, une ECMO ou le décès
Critères d'évaluation supplémentaires et de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> Les critères d'évaluation principaux et secondaires ci-dessus sont évalués à 6 mois Mortalité par cause spécifique 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	<ul style="list-style-type: none"> À 28 jours (à partir des données médicales, plus appel téléphonique au participant si nécessaire pour confirmer les informations) À 6 mois (par appel téléphonique au participant) <p>Aucun autre contact avec les participants n'est requis pendant l'essai. Pas de prélèvement d'échantillons biologiques.</p>	
Taille de l'échantillon	<p>RECOVERY est un essai adaptatif et n'a pas de taille d'échantillon fixe. Les comparaisons individuelles devraient se poursuivre jusqu'à ce que :</p> <ul style="list-style-type: none"> Un recrutement suffisant ait eu lieu, sur la base de l'examen des données de résultats en aveugle, 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 	

Synopsis du protocole RECOVERY UE
Basé sur le protocole principal V27.0 (13/09/2023) et
l'annexe spécifique à la région de l'UE V1.0 (24/01/2024)



	<p>données sur les données en aveugle (comme décrit dans le protocole et le plan d'analyse statistique).</p> <p>Les comparaisons précédemment effectuées dans le cadre de RECOVERY nécessitent généralement le recrutement de 5 000 à 10 000 participants.</p>
Durée de l'essai	Actuellement, aucune date de fin d'essai n'a été fixée, car RECOVERY est conçu comme un essai de plateforme permanent.
Sites de l'essai	>200 sites d'essais au Royaume-Uni, dans l'Union européenne (Pays-Bas, France, Italie), en Asie (Inde, Népal, Vietnam, Indonésie) et en Afrique (Afrique du Sud et Ghana)
Considérations éthiques et analyse bénéfice-risque	<p>Les traitements à l'étude contre la grippe et la PAC disposent d'une autorisation de mise sur le marché dans l'UE et sont utilisés depuis des décennies dans le traitement des patients hospitalisés. Cependant, leurs utilisations restent très variable selon les pays et selon les cliniciens.</p> <p>Les corticostéroïdes présentent plusieurs effets secondaires potentiels connus, notamment un risque accru d'infections secondaires et d'hyperglycémie. Malgré cela ils constituent un traitement 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.</p> <p>On considère que les IAN 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 qui n'ont pas encore été identifiés.</p> <p>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 l'inclusion d'un patient, son médecin peut commencer ou arrêter un traitement à l'étude s'il y a eu un changement dans la balance bénéfices-risques pour son patient..</p> <p>Les patients hospitalisés pour cause de grippe ou de PAC 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.</p>