

Acronimo dello studio	RECOVERY
Titolo completo	Valutazione randomizzata della terapia COVID-19 (Nota: RECOVERY è iniziato nel Regno Unito nel 2020 come studio clinico adattivo del 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
Background	<p>Gli studi clinici adattivi 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 attivo in sette paesi in tutto il mondo e dal 2020 ha fornito evidenti risultati per dodici trattamenti della malattia COVID-19, dimostrando come quattro di questi siano salvavita e come otto siano risultati inefficaci (www.recoverytrial.net/results).</p> <p>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 diversi trattamenti per questi tipi di polmonite, anche in centri dell'UE.</p> <p>RECOVERY e altri studi hanno mostrato i benefici dei corticosteroidi, come il desametasone, nei pazienti ipossiemici con COVID-19. La riduzione del danno polmonare immuno-mediato con i corticosteroidi può fornire benefici simili nei pazienti con influenza o CAP, ma le prove provenienti da studi precedenti sono inadeguate per guidare il trattamento.</p> <p>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 questi migliorino i risultati in questo contesto. Durante la pandemia, studi randomizzati hanno dimostrato che gli antivirali per COVID-19 potrebbero essere efficaci nelle fasi iniziali dell'infezione, ma apportare poco o nessun beneficio ai pazienti più gravi e ospedalizzati. Sono necessarie prove provenienti da studi controllati randomizzati, di potenza adeguata, per rispondere a queste domande e portare alla cura dei pazienti ospedalizzati con influenza e CAP.</p>
Confronti del trattamento	<p><u>Influenza</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Oseltamivir* (75mg per via orale due volte al giorno per 5 giorni) rispetto alle cure abituali 2) Desametasone† (6 mg per via orale/e.v. una volta al giorno per 10 giorni) rispetto alle cure abituali <p><u>Polmonite acquisita in comunità</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Desametasone† (6 mg per via orale/e.v. 6 una volta al giorno per 10 giorni) rispetto alle cure abituali <p>* Dose ridotta in caso di insufficienza renale, come descritto nel protocollo † Le donne in gravidanza o in allattamento dovrebbero ricevere prednisolone (40 mg per via orale una volta al giorno) o idrocortisone (160 mg e.v. una volta al giorno) invece del desametasone</p>
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti ospedalizzati di età ≥ 18 anni 2. Polmonite (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: <ol style="list-style-type: none"> 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 curante, esporre il paziente a rischi significativi qualora partecipasse allo studio s

	5. Nessun motivo per cui il trattamento in studio debba o non debba essere assolutamente somministrato secondo l'opinione del medico curante (questo influisce solo sull'ammissibilità per il confronto pertinente)	
Criteri di inclusione specifici per il confronto	Confronto con oseltamivir <ul style="list-style-type: none"> • Sono esclusi i pazienti che hanno ricevuto una NAI (ad es. oseltamivir, zanamivir) per la malattia in corso Confronto tra desametasone e influenza <ul style="list-style-type: none"> • I pazienti in questo confronto devono essere ipossiemicici, con saturazione di O₂ o O₂ supplementare <92% • Sono esclusi i pazienti con coinfezione da SARS-CoV-2 	
Disegno dello studio	<ul style="list-style-type: none"> • Studio clinico adattivo, 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 essere inseriti in un confronto ≥ 1 se idonei, e sono tutti indipendenti (per esempio un disegno fattoriale) • RECOVERY è uno studio adattivo, pertanto in futuro potrebbero essere aggiunti nuovi confronti tra i trattamenti 	
Popolazione in studio	Pazienti con influenza	Pazienti con CAP
Obiettivi primari	<ul style="list-style-type: none"> • Cause di morte entro 28 giorni • Tempo di dimissione entro 28 giorni 	<ul style="list-style-type: none"> • Cause di morte entro 28 giorni
Obiettivi secondari	<ul style="list-style-type: none"> • Progressione alla ventilazione invasiva o all'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) o morte 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo di dimissione entro 28 giorni • Progressione alla ventilazione invasiva, ECMO o morte
Obiettivi supplementari e di sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> • Obiettivi primari e secondari descritti 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	<ul style="list-style-type: none"> • A 28 giorni (dalle note mediche, più telefonata al partecipante, se necessario, per confermare i dettagli) • A 6 mesi (tramite telefonata al partecipante) <p>Non è richiesto alcun altro contatto con i pazienti durante lo studio. Nessuna raccolta di campioni biologici.</p>	
Dimensione del campione	<p>RECOVERY è uno studio adattivo e non prevede una dimensione del campione fissa. È previsto che i confronti individuali continuino fino a quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si verifica 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) <p>I precedenti confronti in RECOVERY hanno generalmente richiesto il reclutamento di 5.000-10.000 pazienti.</p>	
Durata dello studio	Al momento non è prevista una data di fine dello studio, poiché RECOVERY è concepito come studio adattivo perpetuo	
Centri di studio	>200 centri di studio nel Regno Unito, Unione Europea (Paesi Bassi, Francia, Italia), Asia (India, Nepal, Vietnam, Indonesia) e Africa (Sudafrica e Ghana)	

Considerazioni etiche e analisi rischi-benefici	<p>I trattamenti in studio per l'influenza e la CAP hanno l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE e sono utilizzati da decenni nel trattamento dei pazienti ricoverati. Tuttavia, l'utilizzo resta molto variabile tra i vari paesi e tra i singoli medici.</p> <p>I corticosteroidi hanno diversi effetti collaterali potenziali noti, in particolare un aumento del rischio di infezioni secondarie e iperglicemia. Nonostante ciò, rappresentano il trattamento 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 avranno familiarità con i rischi dei corticosteroidi e monitoreranno i pazienti secondo la pratica abituale.</p> <p>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 ricoverati e senza prove randomizzate è possibile che possano presentare rischi attualmente non riconosciuti.</p> <p>Se il medico curante 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.</p> <p>I pazienti ricoverati in ospedale con influenza o CAP hanno un rischio sostanziale di morte, quindi bisogna valutare anche moderati rischi, o benefici, del trattamento. È probabile che solo studi randomizzati su larga scala forniscano prove chiare per orientare il trattamento globale di queste malattie comuni.</p>
--	---