

Sinopse do Protocolo RECOVERY EU
Baseada no Protocolo principal V27.0 (2023-09-13) e
Anexo V1.0 específico para região da UE (2024-01-24)



Título breve	RECOVERY
Título completo	<u>Avaliação Aleatorizado COVID-19 Terapia</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	<p>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 doentes. Está neste momento aberto em dez países em todo o mundo e desde 2020 que tem vindo a fornecer resultados claros para 12 tratamentos à COVID-19, mostrando que quatro deles salvam vidas, e oito são ineficazes (www.recoverytrial.net/results).</p> <p>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.</p> <p>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 corticosteróides pode trazer benefícios semelhantes em doentes com gripe ou PAC, mas as provas de ensaios anteriores são inadequadas para orientar o tratamento.</p> <p>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 aleatórios mostraram que os antivirais para a COVID-19 podiam ser eficazes no início da infeção, mas tinham pouco ou nenhum benefício em doentes hospitalizados.</p> <p>São necessárias provas provenientes de ensaios clínicos aleatórios e controlados com a potência adequada para resolver estas questões e orientar os cuidados a prestar aos doentes hospitalizados com gripe e PAC.</p>
Comparações entre tratamentos	<p>Gripe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Oseltamivir* (75mg via oral duas vezes ao dia durante 5 dias) comparativamente com os cuidados habituais sem um INA 2) Dexametasona† (6mg via oral duas vezes ao dia durante 10 dias) comparativamente com os cuidados habituais sem um INA <p>Pneumonia adquirida na comunidade</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dexametasona† (6mg via oral duas vezes ao dia durante 10 dias) comparativamente com os cuidados habituais sem um INA <p>* 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 160 mg uma vez por dia) em vez de dexametasona</p>
Critérios de elegibilidade	<ol style="list-style-type: none"> 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, hipóxia ou exames de imagem ou clínicos compatíveis] e c) causas alternativas consideradas improváveis) 3. Um dos seguintes diagnósticos: <ol style="list-style-type: none"> a) Gripe A confirmada ou infeção B

	<p>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)</p> <p>4. Sem historial médico que possa, na opinião do médico do doente, pôr o doente em risco significativo se ele/ela participarem no estudo</p> <p>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)</p>	
Crítérios de elegibilidade específicos da comparação	<p>Comparação com oseltamivir</p> <ul style="list-style-type: none"> Doentes a quem foi administrado um INA (oseltamivir, zanamivir) para a doença atual são excluídos <p>Comparação com dexametasona para a gripe</p> <ul style="list-style-type: none"> Os doentes nesta comparação devem ser hipóxicos, com O₂ suplementar ou saturações de O₂ <92% Doentes com co-infecção SARS-CoV-2 são excluídos <p>Comparações entre a dexametasona para a gripe e a PAC</p> <ul style="list-style-type: none"> Doentes a quem foram administrados corticosteróides equivalentes a >10 mg de prednisolona durante >24 horas foram excluídos 	
Conceção do ensaio	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio aleatorizado, 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	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidade por todas as causas em 28 dias Tempo para a alta em 28 dias 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidade por todas as causas em 28 dias
Resultados secundários	<ul style="list-style-type: none"> Progressão para ventilação invasiva ou oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) ou morte 	<ul style="list-style-type: none"> Tempo para a alta em 28 dias Progressão para ventilação invasiva, ECMO ou morte
	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Aos 28 dias (a partir das notas médicas, mais uma chamada telefónica para o participante, se necessário, para confirmar os pormenores) Aos 6 meses (através de chamada telefónica para o participante) <p>Desnecessário outro contacto com os participantes durante o ensaio. Sem recolha de amostra biológica.</p>	
Dimensão da amostra	<p>O RECOVERY é um ensaio adaptativo e não tem uma dimensão de amostra fixa. As comparações individuais estão planeadas para continuar até:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	

	<ul style="list-style-type: none">• 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) <p>As comparações RECOVERY anteriores exigiram, normalmente, o recrutamento de 5.000 a 10.000 doentes.</p>
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	>100 centros de ensaio no Reino Unido, União Europeia (Países Baixos, França, Itália), Ásia (Índia, Nepal, Vietname, Indonésia) e África (África do Sul e Gana)
Considerações éticas e análise de benefícios-riscos	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 aleatórias, é possível que possam ter perigos atualmente não reconhecidos.</p> <p>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.</p> <p>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 aleatorizados em grande escala são susceptíveis de fornecer provas claras para informar o tratamento global destas doenças comuns.</p>