



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla glikokortykosteroidów (GKS)
wziewnych w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

Data ukończenia 27.04.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa glikokortykosteroidów podawanych wziewnie (m.in. beklometazon, budesonid, cyklozonid, flutykazon, mometazon) u pacjentów z COVID-19. Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniły 2 badania:
 - STOIC (Ramakrishnan 2021) – wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy 2 z randomizacją, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wziewnego budesonidu (BUD) w dawce 2 wziewy po 400 µg dwa razy dziennie (dawka dobową: 1600 µg) względem opieki standardowej (SOC) u dorosłych, niehospitalizowanych pacjentów z objawami COVID-19, które pojawiły się w ciągu 7 dni;
 - PRINCIPLE (PRINCIPLE Collaborative Group / Yu 2021) – wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo budesonidu wziewnego w dawce 800 µg podawanego 2 razy dziennie przez 14 dni wraz z opieką standardową względem opieki standardowej u niehospitalizowanych pacjentów w wieku ≥65 lat lub ≥50 lat z chorobami współistniejącymi, z podejrzeniem lub potwierdzonym COVID-19 oraz objawami utrzymującymi się ≤14 dni.
- Wyniki badania STOIC, przeprowadzonego z udziałem 146 pacjentów wskazują na znamiennej redukcję ryzyka pilnej wizyty medycznej w postaci hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym (I-rzędowy punkt końcowy) w ramieniu BUD w stosunku do grupy kontrolnej.
- W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, zgodnie z analizą *per-protocol* uzyskano istotnie krótszy czas do wyzdrowienia raportowany przez pacjentów w grupie BUD w porównaniu do SOC. W ramieniu badanym zaobserwowano ponadto znamiennej niższy odsetek pacjentów raportujących objawy COVID-19 w 14. dniu w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Stosowanie budesonidu wiązało się także z istotnie mniejszą potrzebą stosowania leków przeciwgorączkowych, a także korzyścią w zakresie średniej zmiany (do dnia 14.) względem *baseline* w ogólnej punktacji kwestionariuszy FluPro oraz CCQ w grupie BUD w porównaniu do SOC.
- W badaniu PRINCIPLE, obejmującym śródterminowe wyniki 1 032 pacjentów w ramieniu BUD oraz 1 943 w ramieniu SOC (w ramach analizy Bayesowskiej – 751 pacjentów w ramieniu badanym i 1 028 w ramieniu kontrolnym), zaobserwowano znamiennej korzyść na rzecz ramienia BUD w zakresie czasu do pierwszego zgłoszonego wyzdrowienia (ang. *time to first reported recovery*), zarówno w przypadku pacjentów w pozytywnym wyniku testu w kierunku SARS-CoV-2, jak i wśród pacjentów zrandomizowanych. W przypadku hospitalizacji lub zgonu na skutek COVID-19, nie wykazano istotnej korzyści na rzecz któregośkolwiek z ramion.
- W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, wykazano istotną statystycznie korzyść w ramieniu BUD w porównaniu do SOC w zakresie wczesnego trwałego wyzdrowienia, oceny samopoczucia pacjenta, w dniu 7., 14. oraz 21. oraz kwestionariusza *WHO-5 Wellbeing Index*. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ramach: oceny samopoczucia pacjenta w 28. dniu obserwacji, konieczności kontaktu z placówką służby zdrowia, przepisania antybiotyków, oceny szpitalnej bez hospitalizacji, podania tlenu, wentylacji mechanicznej oraz przyjęcia na OIT.
- Ze względu na ograniczone dane (wyniki jedynie dla ramienia interwencji w 1 RCT) trudno wnioskować o profilu bezpieczeństwa wziewnego budesonidu, jednak zaobserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter przemijający (ból gardła, zawroty głowy, ustępujące po zaprzestaniu leczenia BUD).
- Wyniki włączonych do analizy badań wskazują, że wśród niehospitalizowanych pacjentów z COVID-19, leczenie wziewnym budesonidem może wiązać się z korzyścią kliniczną w postaci m.in. redukcji ryzyka hospitalizacji lub wizyt ratunkowych, skrócenia czasu do wyzdrowienia oraz redukcji częstości występowania objawów w dniu 14.
- Do ograniczeń włączonych badań należą m.in. niska liczebność próby (badanie STOIC), przedstawienie jedynie wyników analizy śródterminowej, brak szczegółowych informacji w zakresie terapii, jakie wchodziły w skład opieki standardowej, status publikacji pre-print oraz brak recenzji (PRINCIPLE Collaborative Group / Yu 2021).
- Brak zidentyfikowanych dowodów naukowych nie pozwala na wnioskowanie w zakresie innych glikokortykosteroidów wziewnych (poza budesonidem).

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa glikokortykosteroidów wziewnych (m.in. beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon) stosowanych u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data wyszukiwania 20.04.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org oraz www.researchsquare.com. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (<https://covid19.aotm.gov.pl/>). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia oraz wykluczenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu dla budezonidu

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów); z wyłączeniem populacji obejmującej wyłącznie pacjentów z chorobami układu oddechowego (tj. astma, POChP)
Interwencja	Glikokortykosteroidy wziewne (m.in. beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon)
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospektywne lub retrospektywne;• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies, case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych.

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>.

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 badania pierwotne (RCT) dla efektywności klinicznej wziewnych glikokortykosteroidów w COVID-19:

- Ramakrishnan 2021 [1];
- PRINCIPLE Collaborative Group / Yu 2021 [2].

12.04.2021 r. NHS^{2,3} (*National Health Service*) wydało oświadczenie o tymczasowym stanowisku (*Interim Position Statement*) oraz *Therapeutic Alert* w zakresie stosowania wziewnego budesonidu u dorosłych pacjentów (≥50 r.ż.) z COVID-19. Zgodnie z rekomendacją NHS, wziewny budesonid nie jest obecnie zalecany jako standardowe postępowanie, jednak może być rozważany (*off-label*) w indywidualnych przypadkach u pacjentów z objawowym COVID-19, ≥65 r.ż. lub ≥50 r.ż. z chorobami współistniejącymi.

Rekomendacja została wydana w związku z pojawieniem się wyników badania PRINCIPLE, które wykazały skrócenie czasu do wyzdrowienia o medianę 3 dni oraz korzyść w zakresie wczesnego trwałego wyzdrowienia u pacjentów stosujących wziewny budesonid w dawce 800 µg dwa razy dziennie przez 14 dni.

15.04.2021 r. na stronie producenta (*Covis Pharma*)⁴ udostępniono wstępne wyniki podwójnie zaślepionego badania 3 fazy z randomizacją dla cyklezonidu (320 µg dwa razy dziennie przez 30 dni) stosowanego u niehospitalizowanych pacjentów ≥12 r.ż. z objawowym COVID-19. Wyniki wskazują na istotną korzyść wynikającą ze stosowania cyklezonidu względem placebo w zakresie kolejnych hospitalizacji lub wizyt na oddziale ratunkowym związanych z COVID-19 do 30. dnia (cyklezonid: 70% redukcja, placebo: 30% redukcja, p=0,031). Nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy ramionami badania w złagodzeniu objawów związanych z COVID-19.

²<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-position-statement-inhaled-budesonide-for-adults-50-years-and-over-with-covid-19/>

³<https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103154>

⁴<https://www.globenewswire.com/news-release/2021/04/15/2210630/11011/en/COVIS-PHARMA-GROUP-Announces-Top-line-Safety-and-Efficacy-Data-from-a-Phase-3-Placebo-Controlled-COVID-19-Study-Using-Inhaled-Corticosteroid-ciclesonide.html>

3.1. Badania pierwotne

W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w Aneksie dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa wziewnych glikokortykosteroidów w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	Ramakrishnan 2021	2 wziewy po 400 µg dwa razy dziennie (dawka dobową 1600 µg)	Do czasu ustąpienia objawów lub osiągnięcia I-rz. p.k.	Opieka standardowa (tj. leki przeciwgorączkowe)	I-rzędowy: pilna wizyta medyczna związane z COVID (hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym); II-rzędowe: wyzdrowienie kliniczne (czas do ustąpienia objawów raportowany przez pacjenta); objawy wirusowe mierzone kwestionariuszami CCQ oraz FLUPro; saturacja; temperatura ciała; miano wirusa.	C
2.	PRINCIPLE Collaborative Group / Yu 2021	800µg dwa razy dziennie + opieka standardowa	14 dni	Opieka standardowa (brak szczegółowych informacji)	I-rzędowe punkty końcowe – pierwsze zgłoszone wyzdrowienie; hospitalizacja lub zgon II-rzędowe punkty końcowe – wczesne trwałe wyzdrowienie, ocena samopoczucia pacjenta, ocena na podstawie WHO-5 Wellbeing Index, przyjęcie na OIT, wentylacja mechaniczna samodzielnie raportowana lub raportowana przez lekarza rodzinnego konieczność kontaktu z placówką służby zdrowia, przepisanie antybiotyków, ocena szpitalna bez hospitalizacji, podanie tlenu, ciężkie zdarzenia niepożądane	C

CCQ – Kwestionariusz kliniczny POChP (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), składający się z trzech subdomen: objawy, stan funkcjonalny i stan psychiczny; ocenianych w skali Likerta (zakres 0-60); FLUPro – kwestionariusz wyników raportowanych przez pacjenta w zakresie symptomów grypy i chorób grypopodobnych, składający się z 6 domen – nos, gardło, oczy, klatka piersiowa/układ oddechowy, układ pokarmowy, ciało/systemowa; p.k. – punkt końcowy;

Ramakrishnan 2021

Badanie STOIC (NCT04416399) stanowi otwartą (*open-label*) próbę 2 fazy, z randomizacją, oceniającą wziewny budezonid (BUD) w dawce 2 wziewy po 400 µg dwa razy dziennie (dawka dobową: 1600 µg) w porównaniu ze standardową opieką w postaci terapii wspomagającej (SOC) tj. leki przeciwgorączkowe. Budezonid był stosowany do czasu ustąpienia objawów lub osiągnięcia I-rzędowego punktu końcowego w postaci pilnej wizyty medycznej – hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym (mediana stosowania budezonidu: 7 dni; zakres: 4–10 dni).

Pacjentów przypisano losowo do grupy BUD lub SOC oraz stratyfikowano według wieku (≤ 40 r.ż. lub >40 r.ż.), płci oraz liczby chorób współtowarzyszących (≤ 1 lub ≥ 2).

Od 16 lipca do 9 grudnia 2020 r. do badania włączono 146 dorosłych (po 73 pacjentów do grupy BUD oraz SOC), niehospitalizowanych pacjentów z objawami COVID-19 (nowe objawy kaszlu i gorączki oraz/lub utraty węchu), które wystąpiły w ciągu 7 dni. U 1 pacjenta w grupie budezonidu doszło do zaprzestania leczenia ze względu na zbyt dużą uciążliwość. Analiza *per-protocol* obejmowała 70 pacjentów w grupie budezonidu oraz 69 pacjentów w grupie opieki standardowej.

9 grudnia 2020 roku zespół badawczy zwrócił się do Niezależnego Statystycznego Komitetu Monitorującego (*Independent Statistical Monitoring Committee*) o przeprowadzenie przeglądu z powodu zmniejszonej rekrutacji do badania (poprzez krajowy lockdown oraz wdrożenia planu szczepień w Wielkiej Brytanii) oraz rozważenie etyczne wczesnych wyników.

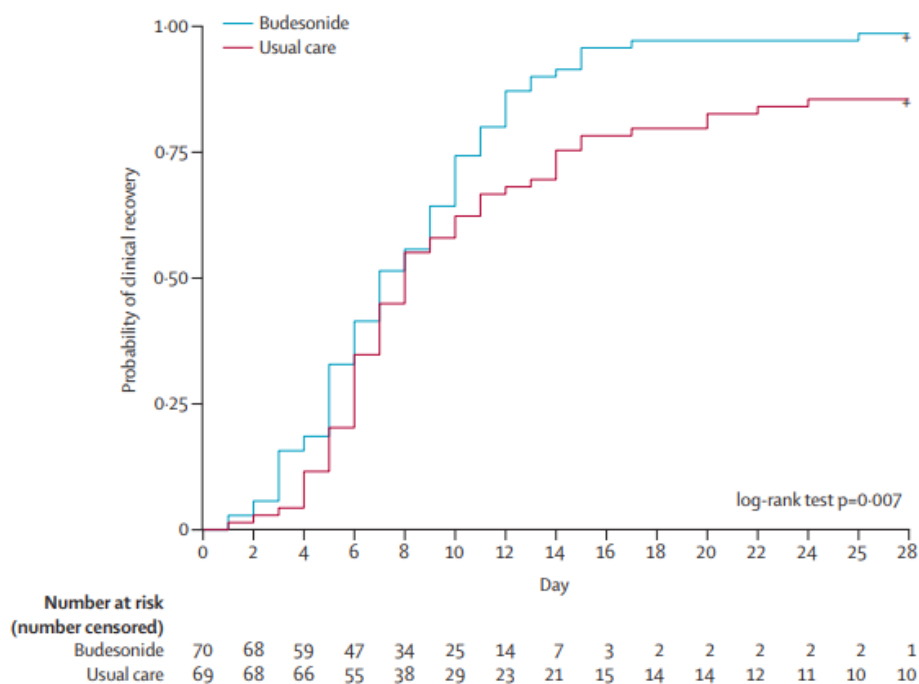
Z symulacji w celu oceny wczesnego zatrzymania badania wynikało, że estymowana moc (*power*) dla badania wynosiła powyżej 99% zarówno dla populacji całkowitej (N=124 pacjentów), jak i w czasie symulacji, analizy wrażliwości dla podgrupy pacjentów z SARS-CoV-2 (N=78 pacjentów). W związku z przeglądem stwierdzono, że wynik badania nie ulegnie zmianie przy dalszym włączaniu pacjentów do badania oraz podjęto decyzję o wczesnym zatrzymaniu badania.

W badaniu wykazano zamienną redukcję ryzyka występowania pierwszorzędnego punktu końcowego – pilnej wizyty medycznej (definiowanej jako hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym) u pacjentów stosujących budezonid:

- analiza ITT: 2,7% w grupie BUD vs 15,0% w grupie SOC; RR=0,18 (95% CI: 0,04; 0,79); NNT=8;
- analiza per-protocol: 1,4% w grupie BUD vs 14,5% w grupie SOC; RR=0,10 (95% CI: 0,01; 0,75); NNT=8;
- pacjenci z potwierdzonym COVID-19: 1,5% w grupie BUD vs 12,3% w grupie SOC; RR=0,12 (95% CI: 0,02; 0,96); NNT=9.

Ponadto, w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, zgodnie z analizą *per-protocol* uzyskano istotnie o 1 dzień krótszy czas do wyzdrowienia raportowany przez pacjenta w grupie BUD w porównaniu do SOC (mediana: 7 vs 8 dni, p=0,007) – Rysunek 1.

W analizie wrażliwości dla populacji pacjentów z potwierdzonym COVID-19 również wykazano znamiennej redukcję czasu do wyzdrowienia o 1 dzień (mediana: 7 vs 8 dni, p=0,012).



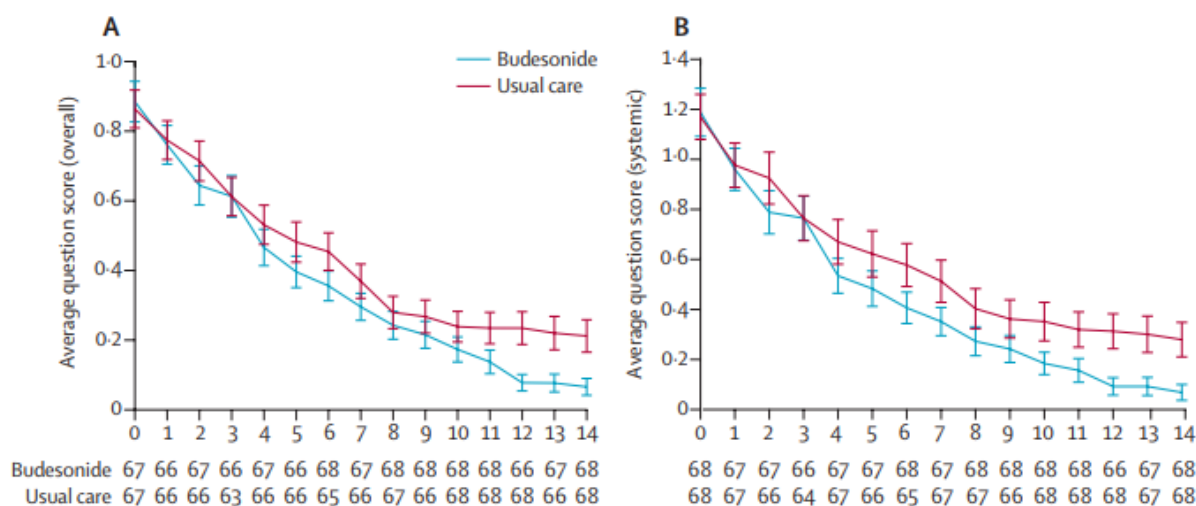
Rysunek 1. Czas do wyzdrowienia klinicznego raportowanego przez pacjenta w populacji *per-protocol*. [1]

Występowanie objawów COVID-19 w dniu 14. raportowało 10,1% pacjentów w grupie BUD oraz 29,6% pacjentów w grupie SOC, uzyskując 66% redukcję ryzyka w grupie BUD względem SOC (RR=0,34; 95% CI: 0,16; 0,75; NNT=5).

Stosowanie budezonidu wiązało się ze znamiennej mniejszą potrzebą stosowania leków przeciwgorączkowych – mediana odsetka dni, w których występowała potrzeba podania leków w grupie BUD: 27% vs SOC: 50% (p=0,025).

W badaniu wykazano istotną korzyść w zakresie średniej zmiany do dnia 14. względem *baseline* w ogólnej punktacji kwestionariuszy FluPro oraz CCQ w grupie BUD w porównaniu do SOC:

- FluPro *total score* (średnia zmiana): BUD: -0,65 (95% CI: -0,80; -0,50); SOC: -0,54 (95% CI: -0,69; -0,40); MD (średnia różnica) = -0,10 (95% CI: -0,21; -0,00);
- FluPro *systemic domain* (średnia zmiana): BUD: -0,94; SOC: -0,80; p=0,034;
- CCQ *total score* (średnia zmiana): BUD: -0,49 (95% CI: -0,63; -0,35); SOC: -0,37 (95% CI: -0,51; -0,24); MD = -0,12 (95% CI: -0,21; -0,02).



Rysunek 2. Dzienna średnia punktacja w zakresie kwestionariusza FLUPro przez 14 dni, A) ogółem (*total core*), B) domena systemowa (*systemic domain*). [1]

Nie osiągnięto natomiast istotnej korzyści na rzecz ramienia BUD w zakresie:

- ustąpienia objawów (zdefiniowanych w instrukcji kwestionariusza FLUPro);
- poszczególnych domen kwestionariusza FLUPro dotyczących: nosa, gardła, oczu, klatki piersiowej/układu oddechowego oraz układu pokarmowego;
- saturacji $\leq 94\%$;
- gorączki $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$.

W ciągu 28 dni obserwacji pacjentów, w badaniu odnotowano 5 zdarzeń niepożądanych w grupie budesonidu – u 4 pacjentów wystąpił ból gardła, a u 1 pacjenta zawroty głowy. Wszystkie zgłoszone AE ustąpiły po zaprzestaniu stosowania budesonidu.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania STOIC zawiera Tabela 5.

PRINCIPLE Collaborative Group / Yu 2021

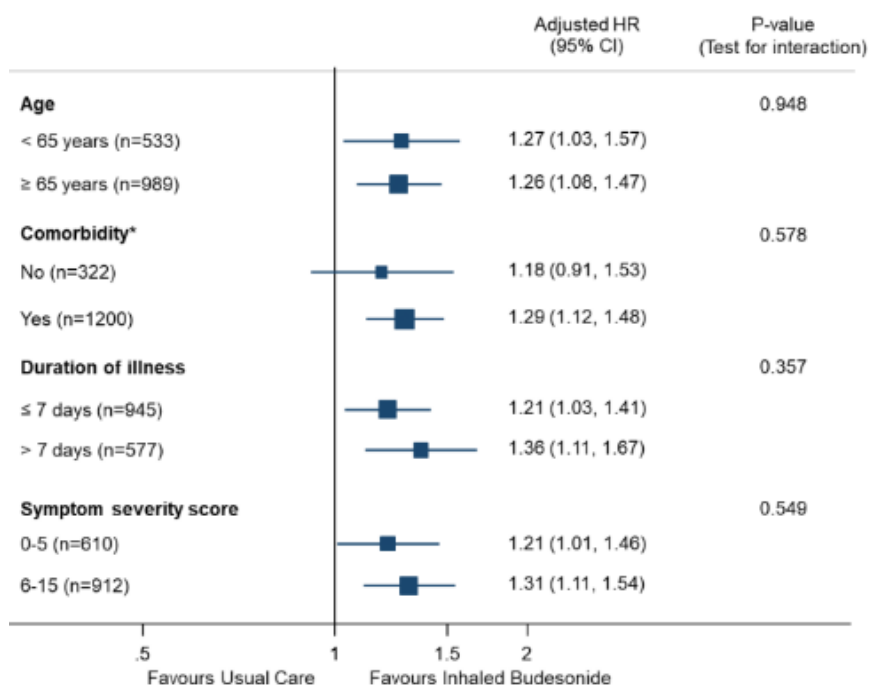
PRINCIPLE (ISRCTN86534580) stanowi wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne typu *adaptive platform trial*, z udziałem niehospitalizowanych pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub ≥ 50 lat z chorobami współistniejącymi, z podejrzeniem bądź potwierdzeniem COVID-19 z objawami utrzymującymi się ≤ 14 dni. Ramię badane stanowił BUD w dawce $800\mu\text{g}$ podawany wziewnie dwa razy dziennie przez 14 dni. Do grupy kontrolnej należeli pacjenci otrzymujący opiekę standardową.

Spośród 4663 włączonych do badania pacjentów, 1032 przydzielono do ramienia BUD, 1943 do ramienia SOC, natomiast 1688 do pozostałych ramion innych terapii. Podstawowy model analizy Bayesowskiej (ang. *Bayesian primary analysis model*) obejmował 2422 spośród 2617 (92,5%) pacjentów z dodatnim wynikiem testu w kierunku COVID-19, dla których dostępne były dane dla 28-dniowego okresu obserwacji i zostali przydzieleni do ramienia BUD (n=751), SOC (n=1028) lub innych grup leczenia (n=643).

W publikacji PRINCIPLE Collaborative Group / Yu 2021 przedstawiono podsumowanie wyników dla uczestników przydzielonych do ramienia BUD lub SOC. Do 25.03.2021 roku, 892 spośród 961 pacjentów (92,8%) zrandomizowanych do ramienia BUD, dla których dostępne były dane w ramach 28-dniowego okresu obserwacji.

W przypadku czasu do pierwszego zgłoszonego wyzdrowienia (ang. *time to first reported recovery*), stanowiącego pierwszorzędowny punkt końcowy, w populacji pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, w ramieniu BUD odnotowano 534/751 (71,1%) zdarzenia, w ramieniu kontrolnym 666/1028 (64,7%) – RR=1,10 (95%CI: 1,03; 1,17); NNT=16. W populacji pacjentów zrandomizowanych, zareportowano 703/961 (73,2%) zdarzenia w ramieniu BUD i 663/996 (66,6%) w ramieniu kontrolnym – RR=1,10 (95%CI: 1,04; 1,17), NNT=16. W oparciu o podstawową analizę Bayesowską, w populacji pacjentów z potwierdzonym COVID-19 wykazano znamienne korzyść w zakresie czasu do pierwszego zgłoszonego wyzdrowienia na rzecz BUD w porównaniu do SOC (HR=1,208, 95% BCI: 1,076; 1,356; *estimated median benefit* = 3,011 dni, 95%BCI=1,134; 5,410) Prawdopodobieństwo, że mediana czasu do wyzdrowienia była krótsza w przypadku BUD w porównaniu z SOC (ang. *probability of superiority*, Pr) wyniosło 0,999, przekraczając założony próg 0,99. Znamienne korzyść ze stosowania BUD wykazano także w populacji wszystkich pacjentów zrandomizowanych – HR=1,180 (95%BCI: 1,064; 1,309); *estimated median benefit*=2,401 (95%BCI= 0,755; 4,588, Pr=0,998)

W przypadku analizy w podgrupach dla pierwszego raportowanego wyzdrowienia, wykazano istotność statystyczną na rzecz BUD w subpopulacji pacjentów w wieku <65 r.ż. oraz ≥65 r.ż., pacjentów z chorobami współistniejącymi, pacjentów z długością choroby ≤7 dni oraz >7 dni i skalą oceny nasilenia objawów 0–5 oraz 6–15. Istotności statystycznej nie wykazano jedynie w przypadku subpopulacji pacjentów bez chorób współistniejących (Rysunek 3).



Rysunek 3. Analiza w podgrupach dla czasu do wyzdrowienia (data odcięcia 25.03.2021 r.)

Dla równorzędnego pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. hospitalizacji lub zgonu na skutek COVID-19, w przypadku pacjentów z potwierdzonym COVID-19, podstawowa analiza Bayesowska wykazała nieistotnie statystycznie niższy odsetek chorych w ramieniu BUD, u których odnotowano powyższy punkt końcowy (59/692, 8,5%), niż w ramieniu kontrolnym (100/968, 10,3%) – RR=0,83 (95%CI: 0,61; 1,12); *estimated percentage difference*=2,1% (95%CI= -0,7; 4,8), Pr=0,928. W przypadku populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów również nie wykazano istotności statystycznej na rzecz któregoś z ramion (7,6% vs. 9,8%; RR=0,77 (95%CI: 0,58; 1,05); *estimated percentage difference*= 2,2% (95%CI: -0,4; 4,8); Pr=0,954). Należy jednak zaznaczyć, że autorzy podkreślają, iż badanie nie posiada aktualnie dostatecznej mocy w zakresie powyższego punktu końcowego i należy oczekiwać na wyniki końcowe.

W przypadku drugorzędownych punktów końcowych, wykazano istotną statystycznie korzyść w ramieniu BUD w porównaniu do SOC w zakresie następujących punktów końcowych:

- Wczesne trwałe wyzdrowienie (ang. *early sustained recovery*) – RR=1,46 (95%CI: 1,23; 1,74), p<0,0001; NNT=10;
- Ocena samopoczucia pacjenta (w skali 1-10) w dniu 7. (*estimated treatment effect*=0,35 (95%CI: 0,16; 0,54), p<0.0001), 14. (*estimated treatment effect*=0,38 (95%CI: 0,17; 0,59); p<0.0001) oraz 21. (*estimated treatment effect*=0,43 (95%CI: 0,19; 0,67), p<0,0001)
- ocena wg kwestionariusza WHO-5 Wellbeing Index w dniu 14. (*estimated treatment effect*=3,37 (95%CI: 0,97; 5,76), p=0,006) oraz 28. (*estimated treatment effect*=3,34 (95%CI: 0,87; 5,81), p=0,008)

Nie wykazano istotnej korzyści w przypadku oceny samopoczucia pacjenta w 28. dniu obserwacji, samodzielnie raportowanej lub raportowanej przez lekarza rodzinnego konieczności kontaktu z placówką służby zdrowia, przepisania antybiotyków, oceny szpitalnej bez hospitalizacji, podania tlenu, wentylacji mechanicznej oraz przyjęcia na OIT.

W zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych, dwóch uczestników zgłosiło hospitalizację niezwiązaną z COVID-19, obie w grupie budezonidu.

Analizując wyniki badania PRINCIPLE, należy mieć na uwadze ograniczenia próby:

- Publikacja dotyczy zaktualizowanych wyników analizy śródterminowej (ang. *interim analysis*), uwzględniając dane uzyskane do 25.03.2021 r,
- Ze względu na trwający proces szczepień w Wielkiej Brytanii oraz lockdown, dla 28-dniowego okresu obserwacji odnotowano zbyt mało zdarzeń w zakresie hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19, aby osiągnąć moc statystyczną,
- Nie podano szczegółowych danych dotyczących opieki standardowej,
- Publikacja stanowi pre-print – jest obecnie rozpatrywana przez czasopismo Nature Portfolio Journal i nie przeszła jeszcze recenzji.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 6.

3.2. Badania wtórne

W ramach przeglądu doniesień naukowych nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wziewnych glikokortykosteroidów u pacjentów z COVID-19.

ANEKS

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania Ramakrishnan 2021

Ramakrishnan 2021 (STOIC)							
Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial (The Lancet Respiratory Medicine, 09.04.2021)							
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations		
Randomized, open-label, phase 2 trial Randomization 1:1, stratified by patients age (≤ 40 years or >40 years), sex, and number of comorbidities (≤ 1 or ≥ 2) Study: 16/07/2020 – 9/12/2020	N=146 (randomized) N=139 (per-protocol) <u>Inclusion criteria:</u> adults with symptoms of COVID-19 (new onset cough and fever or anosmia, or both) within 7 days. <u>Exclusion criteria:</u> recent use (within 7 days) of inhaled or systemic glucocorticoids; known allergy or contraindication to inhaled budesonide; need of hospitalization at time of study consent*.		Ni=73 (Ni=70 per-protocol) Budesonide dry powder inhaler: 2x2 puffs (400 μ g); total dose: 1600 μ g, until symptom recovery or primary outcome hit median budesonide administration: 7 days (4–10)	Nc=73 (Nc=69 per-protocol) Usual care: supportive therapy (anti-pyretics for symptoms of fever and honey for symptoms of cough)	– Small population size;		
	Mean age (IQR) — yr		44 (19–71)	46 (19–79)			
	Female sex (%)		56	59			
	Duration of symptoms (range), days		2–5	2–4			
Results							
Outcome			Intervention	Control	Statistical significance of differences		
Event	follow-up (days)	Relative parameter (95% CI)			Absolute parameter (95% CI)		
Primary endpoint							
COVID-19-related urgent care visits (hospitalization or emergency department assessment) – n/N (%)	ITT	28	2/73 (2,7)	11/73 (15,0)	\wedge RR=0,18 (0,04; 0,79)	\wedge NNT= 8 (4; 30)	
	Per-protocol		1/70 (1,4)	10/69 (14,5)	\wedge RR=0,10 (0,01; 0,75)	\wedge NNT=8 (5; 23)	
	Confirmed COVID-19		1/66 (1,5)	8/65 (12,3)	\wedge RR=0,12 (0,02; 0,96)	\wedge NNT=9 (5; 43)	
Secondary endpoints							
Self-reported clinical recovery	Overall (per-protocol)	Median time (95% CI), days	-	7 (6; 9)	8 (7; 11)	#p=0,007	-
		Mean time (SD), days	-	8 (5)	12 (8)	-	-
	Confirmed COVID-19	Median time (95% CI), days	-	7 (6; 9)	8 (7; 10)	#p=0,012	-
Self-reported symptoms – n/N (%)		14	7/69 (10,1)	21/71 (29,6)	\wedge RR=0,34 (0,16; 0,75)	\wedge NNT=5 (3; 15)	

Ramakrishnan 2021 (STOIC)

Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial (The Lancet Respiratory Medicine, 09.04.2021)

Symptoms resolution (defined by the FLUPro user manual)		n/N (%)	14	55/73 (75,3)	49/73 (67,1)	^RB=1,12 (0,91; 1,38)	-
		Median time (95% CI), days		3 (2; 5)	4 (3; 6)	#p=0,080	-
FLUPro total score ^a	Overall	Mean change to day 14. from baseline (95% CI)	14	-0,65 (-0,80; -0,50)	-0,54 (-0,69; -0,40)	-	MD= -0,10 (-0,21; -0,00)
	Systemic domain	Mean change to day 14. from baseline		-0,94	-0,80	#p=0,034	-
	Nose domain			-0,72	-0,56	#p=0,093	-
	Chest/Respiratory domain			-0,48	-0,37	#p=0,165	-
	Eyes domain			-0,28	-0,23	#p=0,325	-
	Throat domain			-0,61	-0,57	#p=0,542	-
	Gastrointestinal domain			-0,30	-0,30	#p=0,973	-
CCQ total score ^b		Mean change to day 14. from baseline (95% CI)	14	-0,49 (-0,63; -0,35)	-0,37 (-0,51; -0,24)	-	MD= -0,12 (-0,21; -0,02)
Oxygen saturations of ≤94%		Mean % of days (SD)	14	19 (24)	22 (27)	#p=0,627	-
		≥1 day with oxygen saturations of ≤94% - n/N (%)		41/73 (56)	40/73 (54)	^RR=1,03 (0,77; 1,37)	-
Fever ≥37,5°C		Mean % of days (SD)	14	2 (6)	8 (18)	#p=0,051	-
		≥1 day with fever - n/N (%)		8/73 (11,0)	16/73 (21,9)	^RR=0,50 (0,23; 1,10)	-
Required as-needed antipyretics		Median % of days (IQR)	14	27 (0; 50)	50 (15; 71)	#p=0,025	-
AE – n/N (%)			28	5/73 (6, 8) ^c	nd	-	-
<p>Authors' conclusions: Early administration of inhaled budesonide reduced the likelihood of needing urgent medical care and reduced time to recovery after early COVID-19. Budesonide appears to be an effective treatment for early COVID-19 infection, which could be applicable to global health-care systems.</p>							

*data from clinicaltrials.gov; #Author's estimation;

^aInFLUenza Patient-Reported Outcome - 32-item daily diary assessing influenza signs and symptoms across 6 body systems: Nose (4 items), Throat (3 items), Eyes (3 items), Chest/Respiratory (7 items), Gastrointestinal (4 items), and Body/Systemic (11 items).

^bClinical COPD Questionnaire, consists of three subdomains: symptoms, functional state and mental state. Items are scored on a Likert scale (range 0–60).

^c4 patients had sore throat and 1 had dizziness. Each of AE were all self-limiting and fully resolved on cessation of budesonide.

AE – adverse events, ND – no data, RB – relative benefit, RR – relative risk.

Tabela 6. Opis metodyki i wyników badania Yu 2021 / PRINCIPLE Collaborative Group 2021

Yu 2021 / PRINCIPLE Collaborative Group 2021					
Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial (medRxiv - preprint, 12.04.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
RCT (1:1, stratified by age, and comorbidity), open-label, phase 3 Study: 2/04/2020 (budesonide arm: 27/11/2020) – 25/03/2021	N=4663† 2617 - mITT <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥65 years OR ≥50 years with comorbidities (known: weakened immune system, heart disease or high blood pressure, asthma or lung disease, diabetes, mild hepatic impairment, stroke or neurological problem); • symptoms ≤14 days from PCR confirmed or suspected COVID-19. <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • currently hospitalized; • almost recovered (much improved and symptoms now mild / almost absent); • already taking inhaled or systemic corticosteroids or other macrolides or ketolides. 	N=1032 751 – mITT Inhaled budesonide (Pulmicort Turbohaler) 800µg twice daily for 14 days + Usual care	N=1943 1028 – mITT Usual care	– mITT – patients tested SARS-CoV-2 positive and contributed data; – Interim analysis not powered for COVID-19-related hospitalization and/or death outcome (due to: decreases in hospitalization - UK lockdown, vaccination program, not yet completed 28 day follow-up data for all participants); – No detailed information about usual care; – Differences in baseline characteristics between groups (age, asthma, COPD or lung disease) – Publication status - <i>preprint</i>	
	Age (%)	<65 years	40.5		52.5
		≥65 years	59.5		47.5
	Male (%)		47.7		45.5
	Duration of illness prior to randomisation, median (IQR)		6.0 (4.0; 9.0)		6.0 (4.0; 9.0)
	Swab result within 14 before to 7 after days of randomisation (%)	Negative	12.5		28.2
		Positive	78.0		56.6
		No result	1.2		0.6
		Missing	8.3		14.7
	Comorbidity (%)	Asthma, COPD or lung disease	8.5		23.5
		Diabetes	19.6		20.9
		Heart problems (e.g. angina, heart attack, heart failure, atrial fibrillation)	16.8		14.6
		Medication high blood pressure	45.2		43.2
		Liver disease	2.1		2.8
Stroke or other neurological problem		6.8	5.8		
Taking ACE inhibitor (%)		23.4	21.0		
Taken antibiotics since illness started (%)		6.3	6.0		

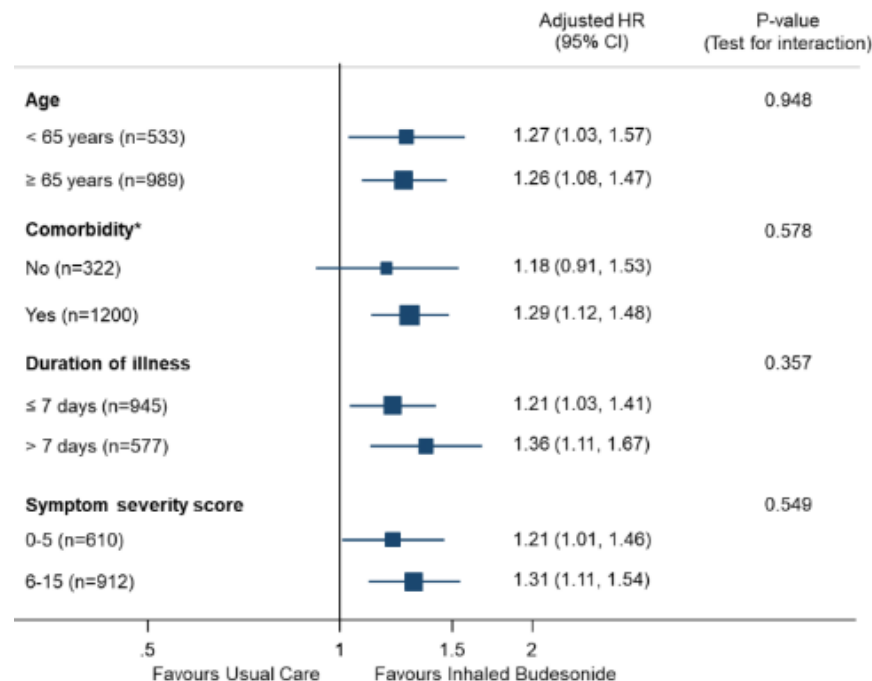
Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial (medRxiv - preprint, 12.04.2021)

Results						
Outcome		follow-up (days)	Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event					Relative parameter (95% BCI / CI)	Absolute parameter (95% CI)
Primary endpoints						
First reported recovery, n/N (%)	SARS-CoV-2 positive population	28	534/751 (71.1)	666/1028 (64.7)	RR=1,10 (1,03; 1,17)^	NNT=16 (9; 52)^
	Randomised population		703/961 (73.2)	663/996 (66.6)	RR=1,10 (1,04; 1,17)^	NNT=16 (9; 40)^
Time to first reported recovery, median (IQR)	SARS-CoV-2 positive population	28	11 (5; 27)	14 (6; -)	HR=1.208 (1.076; 1.356)	-
	Randomised population		10 (4; 25)	13 (4; -)	estimated median benefit=3.011 (1.124; 5.410)* / Pr=0,999**	-
Hospitalization / death, n/N (%)	SARS-CoV-2 positive population	28	59/692 (8.5)	100/968 (10.3)	RR=0,83 (0,61; 1,12)^	estimated percentage difference=2.1% (-0.7; 4.8)# / Pr=0.928##
	Randomised population		68/892 (7.6)	91/928 (9.8)	RR=0,77 (0,58; 1,05)^	estimated percentage difference=2.2% (-0.4; 4.8)# / Pr=0.954##
Secondary endpoints						
Early sustained recovery, n/N (%)		nd	221/687 (32.2)	156/709 (22.0)	RR=1.46 (1.23; 1.74) / p<0.0001 \$	NNT=10 (7; 18)^
Rating of how well participant feels (1 worst, 10 best), mean (SD) [n]		7	7.0 (1.8) [714]	6.6 (1.9) [730]	-	0.35 (0.16; 0.54) / p<0.0001 \$\$
		14	7.9 (1.7) [701]	7.5 (1.7) [723]	-	0.38 (0.17; 0.59) / p<0.0001 \$\$
		21	8.4 (1.5) [572]	7.9 (1.6) [568]	-	0.43 (0.19; 0.67) / p<0.0001 \$\$
		28	8.4 (1.5) [649]	8.2 (1.5) [662]	-	0.21 (-0.06; 0.48) / p=0.120 \$\$
Well-being (WHO5 Questionnaire), mean (SD)[n]		14	42.6 (24.9) [673]	39.1 (24.6) [689]	-	3.37 (0.97; 5.76) / p=0.006 \$\$
		28	54.9 (25.2) [612]	51.2 (24.9) [620]	-	3.34 (0.87; 5.81) / p= 0.008 \$\$
Self-reported contact with ≥1 healthcare service, n/N (%)		nd	400/746 (53.6)	440/763 (57.7)	RR=0.93 (0.85; 1.01)^	-
GP reported contact with ≥1 healthcare service, n/N (%)			167/344 (48.5)	186/341 (54.5)	RR=0.89 (0.77; 1.03)^	-
Prescription of antibiotics, n/N (%)			31/330 (9.4)	28/320 (8.8)	RR=1.07 (0.66; 1.75)^	-
Hospital assessment without admission, n/N (%)			20/750 (2.7)	18/771 (2.3)	RR=1.14 (0.61; 2.14)^	-
Oxygen Administration, n/N (%)			43/742 (5.8)	64/764 (8.4)	RR=0.69 (0.48; 1.00)^	-

Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial (medRxiv - preprint, 12.04.2021)

Mechanical ventilation, n/N (%)		11/743 (1.5)	11/760 (1.4)	RR=1.02 (0.45; 2.34) ^{^^}	-
ICU admission, n/N (%)		9/735 (1.2)	17/756 (2.2)	RR=0.54 (0.24; 1.21) ^{^^}	-

Forest plot of subgroup analysis on time-to-recovery outcome (concurrent randomisation and eligible analysis population in participant with SARS-CoV-2 positive) at time of data extracted on March 25, 2021



Authors' conclusions: In this updated interim analysis, inhaled budesonide reduced time to recovery by a median of 3 days in people with COVID-19 with risk factors for adverse outcomes. Once 28 day follow up is complete for all participants randomized to budesonide, final analyses of time to recovery and hospitalization/death will be published.

† including 1688 randomized to other treatment group.

* Estimated benefit in median time to recovery derived from a Bayesian piecewise exponential model adjusted for age and comorbidity at baseline, with 95% Bayesian credible interval. A positive value corresponds to a reduction in time to recovery in days.

**Pr(Superiority) is the probability of superiority and treatment superiority is declared if Pr(superiority) ≥ 0.99 versus usual care.

\$ Estimated relative risk derived from a logistic regression model adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness, at baseline

^Agency's own calculations

^^Relative risk adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness at baseline

^^^Relative risk without adjustment of baseline covariates due to low event rate.

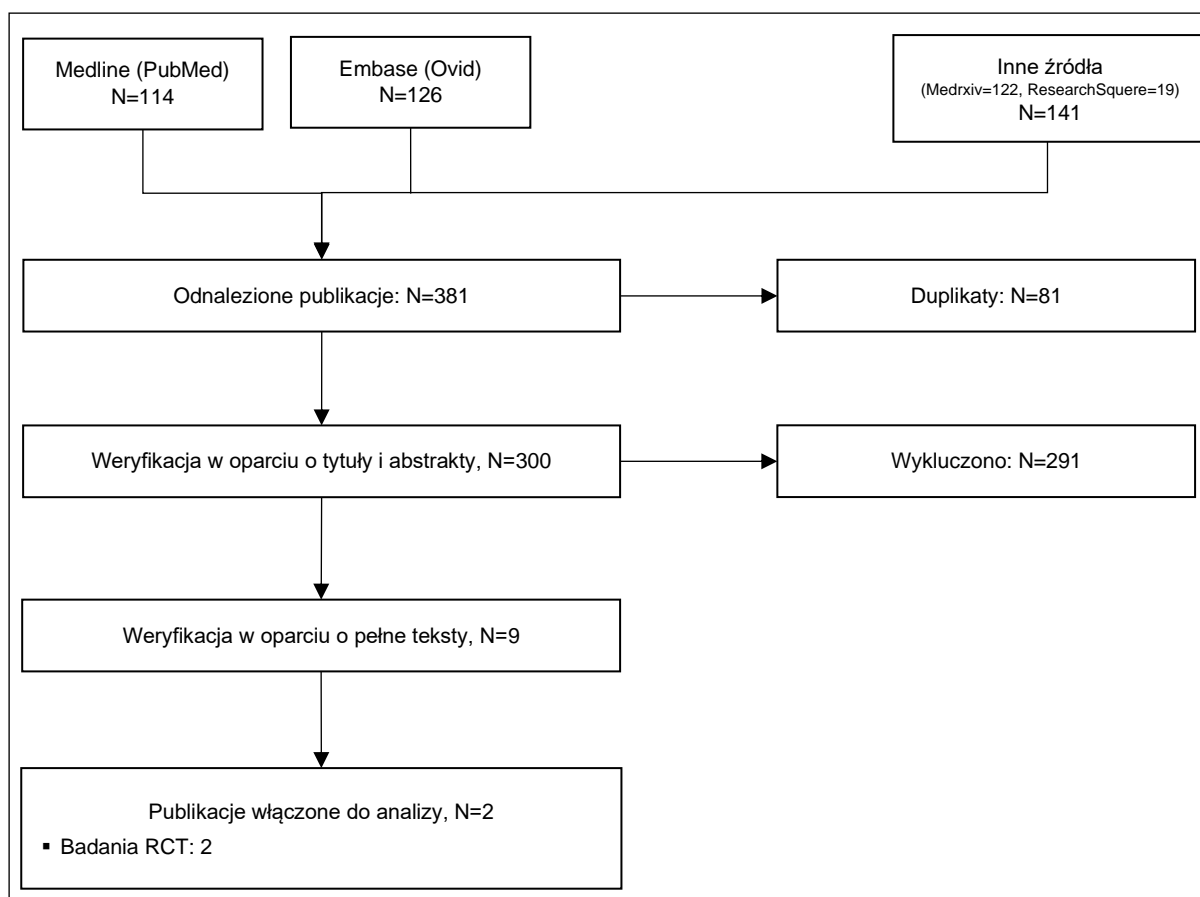
#Estimated percentage benefit in hospitalization/death rate derived from a Bayesian logistic regression model adjusted for age and comorbidity at baseline, with 95% Bayesian credible interval. A positive value favors inhaled budesonide.

##Pr(Superiority) is the probability of superiority and treatment superiority is declared if Pr(superiority) ≥ 0.975 versus usual care

BCI – Bayesian Credible Interval; HR=hazard ratio; nd – no data; RR – relative risk

Tabela 7. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed	20.04.2021
1. "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2	127 990
2. "inhaled glucocortico*" OR "inhaled cortico*" OR ciclesonide OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR mometasone	22 134
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish	114
Embase	20.04.2021
1. ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2).ab,kw,ti.	120 010
2. "inhaled glucocortico*" OR "inhaled cortico*" OR ciclesonide OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR mometasone ab,kw,ti.	33 659
3. 1 and 2	126



Rysunek 4. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 20.04.2021)

Tabela 8. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	Ramakrishnan 2021	Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial
2.	PRINCIPLE Collaborative Group / Yu 2021	Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial

Tabela 9. Badania pierwotne wykluczone z przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
1.	Agusti 2021	Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19	Opis wyników badania pierwotnego Ramakrishnan 2021, włączonego do przeglądu
2.	Jordan 2021	Does inhaled corticosteroid use affect the risk of COVID-19-related death?	Populacja
3.	Singh 2020	Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying?	Populacja

Tabela 10. Badania wtórne wykluczone z przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
1.	Halpin 2020	Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective	Brak zidentyfikowanych publikacji w ramach przeglądu systematycznego
2.	Kow 2021	Preadmission use of inhaled corticosteroids and risk of fatal or severe COVID-19: a meta-analysis	Uwzględnione badania pierwotne nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu (populacja)
3.	Lu 2020	Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis	Interwencja
4.	Sitek 2021	COVID-19-Associated Hospitalization and Outcomes in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis	Interwencja

Piśmiennictwo

1. Ramakrishnan S., Nicolau DV., Langford B., et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr 9:S2213-2600(21)00160-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Apr 14;: PMID: 33844996; PMCID: PMC8040526.
2. PRINCIPLE Collaborative Group, Yu L-M., Bafadhel M., et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv* 2021.04.10.21254672; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21254672>