

HTA-rapport 2018: 25

Pulverinhalatorer med fast kombinationsterapi vid astma och KOL

– en sammanställning av systematiska översikter kring
prestanda in vitro, användarvänlighet och klinisk effekt

Mei Li

HTA-enheten CAMTÖ

HTA-grupp:

Mei Li, MD, PhD¹

Linda Bejerstrand, bibliotekarie/ librarian²

¹ HTA-enheten CAMTÖ, Region Örebro Län

² Örebro Universitetsbibliotek/Örebro University Library

HTA-enheten CAMTÖ

Irène Pettersson

Box 1324

701 85 Örebro

irene.pettersson@regionorebrolan.se

www.regionorebrolan.se/camto

2018-11-26

Förkortningar

CI: confidence interval

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

DPIs: dry power inhalers

ICS: inhaled corticosteroids

KOL: kroniskt obstruktiv lungsjukdom

LABA: long-acting beta agonists

MDIs: metered dose inhalers

OR: odds ratio

RCTs: randomized controlled trials

RR: relative risk

SR: systematic review

SÖ: systematisk översikt

Sammanfattning

Bakgrund

En fast kombination av kortikosteroider (ICS) och långverkande beta-2-agonister (LABA) via inhalator är den viktigaste behandlingen för att kontrollera symtom och minska risken för exacerbation och dödsfall vid folksjukdomarna astma och KOL. Den kliniska effekten är beroende både av patienters inhalationsteknik och av följsamhet med behandlingen.

Det finns sju olika pulverinhalatorer med fast kombination av ICS + LABA tillgängliga i Sverige 2018. Det är oklart hur avgörande skillnaderna är mellan dem. Syftet var därför att kartlägga kunskapsläget kring teknisk prestanda, användarvänlighet och klinisk effekt hos dessa pulverinhalatorer.

Metod

Litteratursökningen efter enbart systematiska översikter (SÖ) gjordes i PubMed/MEDLINE, Cochrane Library och Embase för 2009–2018. Artiklar selekterades först utifrån titel och abstract och senare på fulltextnivå varefter data extraherades och tabellerades.

Resultat

Initialt påträffades 244 träffar och efter selektion kvarstod slutligen fyra relevanta SÖ med två meta-analyser baserat på totalt 161 primärstudier. Det påträffades inga SÖ om inhalatorers prestanda in vitro, patienters nöjdhet eller preferens för olika inhalatorer, eller följsamhet till inhalatorbehandlingen. Ingen SÖ som separat utvärderade Bufomix Easyhaler, Bero Ellipta, Airflusal Forspiro, Spiromax eller Salmex påträffades.

Tre SÖ påträffades om frekvens av felaktig inhalationsteknik för astma- och KOL-patienter. Endast en av dem visade att Diskus[®] har en lägre frekvens kritiska användarfel jämfört med Turbuhaler[®], men det var ingen signifikant skillnad mellan användarfel totalt. Ingen slutsats kunde dras angående skillnader mellan Turbuhaler[®] och Diskus[®].

En SÖ om kliniskt utfall för enbart KOL-patienter påträffades och den visade ingen skillnad mellan Diskus[®] och Turbuhaler[®] vad gäller exacerbation och mortalitet. Vid jämförelse med placebo ökade incidensen pneumoni signifikant vid behandling med Diskus[®] men ingen signifikant ökning sågs för Turbuhaler[®].

Det förelåg stor heterogenitet mellan de ingående primärstudierna, bland annat vad gäller checklistor för inhalatoranvändning och definition av vad som ska anses vara användarfel, olika läkemedelssubstanser och doser. Endast för en SÖ uppgav författarna att det inte förelåg någon intressekonflikt.

Sammanfattande bedömning

Mycket stor heterogenitet mellan primärstudierna, ett litet antal SÖ och i synnerhet oberoende SÖ gör att kunskapsläget kring eventuell skillnad mellan de olika pulverinhalatorerna bedöms som oklart.

Summary in English

Background

A fixed combination of inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta-2 agonists (LABA) is recommended to control symptoms and reduce the risk of exacerbation and death from asthma and COPD. The clinical effect of inhaler treatment is dependent on patient's technique proficiency and their compliance to treatment.

There are currently seven types of dry power inhalers (DPIs) with a fixed combination of ICS + LABA available in Sweden. However, it is not well known whether there are any crucial differences between the available DPIs. Our purpose was therefore to compile the data from systematic reviews (SR) on technical performance of inhalers in vitro, ease of use for patients and clinical effect of DPIs currently available in Sweden.

Method

A literature search for SRs was performed in PubMed/MEDLINE, Cochrane Library and Embase for 2009–2018. Titles and abstracts were screened, and articles for full-text reading were selected. Demographic and technical data were extracted and tabulated.

Results

In all, 244 hits were found initially. After careful selection, four systematic reviews remained including two meta-analyses, based on in all 161 primary studies. No SR focused on the technical performance of inhalers in vitro, nor on patients' satisfaction, preference or compliance to treatment. No SR that separately evaluated Bufomix Easyhaler, Bero Ellipta, Airflusal Forspiro, Spiromax or Salmex was found.

There were three SRs on handling errors among patients with asthma and COPD. One of them found that Diskus® had a lower frequency of critical errors than Turbuhaler®, but there was no significant difference in the frequency of errors overall. No firm conclusion could be drawn regarding any differences between Turbuhaler® and Diskus®.

One SR focused on the clinical outcome among COPD patients exclusively. There was no significant difference between Diskus® and Turbuhaler® concerning the incidence of exacerbation or mortality. The incidence of pneumonia increased significantly among patients that were treated with Diskus®, but not significantly among those treated with Turbuhaler.

The primary studies included in the SRs were highly heterogeneous concerning e.g. check lists, definition of handling errors, different drugs and doses, and conflict of interest.

Conclusion

Large heterogeneity between primary studies, a very limited number of SRs and in particular SRs reporting no conflict of interest, meant it was not possible to summarize whether there are any crucial differences between the DPIs currently available in Sweden.

Introduktion

Bakgrund

Prevalensen för astma i Sverige beräknas till 10 % och för KOL varierar den med framför allt ålder och rökvanor men brukar anges till 4–10 %. Omkring 900 000 individer beräknas ha diagnostiserats med astma och 500 000 med KOL i Sverige för närvarande¹.

Båda astma och KOL är ledande orsaker till sjuklighet och dödlighet globalt. De kan orsaka permanent invaliditet och begränsa fysiska aktiviteter, sociala och yrkesmässiga aspekter, samt innebär en försämrad livskvalitet².

Patienter med okontrollerad astma eller KOL har en högre frekvens av akutbesök och sjukhusvistelser samt högre förlust av funktionsjusterade levnadsår (DALYs)³⁻⁵. De totala direkta kostnaderna för astma och KOL i EU beräknades uppgå till 78 % av den totala hälsovårdsbudgeten för luftvägssjukdomar 2011⁶. Med rätt omhändertagande kan sjukdomen dämpas och göra det möjligt för patienterna att få en god livskvalitet. Inhalatorer är grundpelare i den dagliga behandlingen för att kontrollera symtom och minska risken för exacerbation och dödsfall.

Astma- och KOL- behandling med inhalator

Enligt globala kliniska riktlinjer som GINA 2018 (Global initiative for asthma)⁷ och GOLD 2018 (Global initiative for chronic obstructive lung disease)⁸ rekommenderas ICS + LABA för patienter med persistent astma och måttlig till allvarlig KOL (Evidens A) för att minska risken för exacerbation och förbättra lungfunktionen. I Region Örebro län rekommenderar läkemedelskommittén tre pulverinhalatorer med fasta kombinationssubstanser av ICS + LABA som första linjens behandling för både astma- och KOL (2018-2019)⁹.

Luftvägsregistrets årsrapport 2017 i Sverige visade att kombination av ICS + LABA används av cirka 33% av astmapatienterna mellan 12-17 år och av 50 % av vuxna patienter i öppenvården. Bland patienter med KOL används ICS + LABA hos 37 %, 40 %, 52 % och 63 % med tilltagande svårighetsgrad av sjukdomen (spirometristadier 1 till 4)¹⁰.

Inhalation av läkemedel via luftvägarna är mer komplext än via övriga administrationsätt. Effekten av behandling med inhalator är beroende av att patienten kan använda inhalatorn på ett korrekt sätt så att medicinen når fram till lungorna. Observationsstudier har identifierat ett signifikant samband mellan dålig inhalatoranvändning och sämre symtomkontroll hos patienter. I genomsnitt gör mer än 2/3 av patienterna ett fel vid användning av inhalator⁸. Dessutom har många patienter dålig följsamhet med behandlingen vilket medför sämre kontroll av sjukdomen och ökade sjukvårdskostnader.

De ekonomiska konsekvenserna av felaktig inhalationsteknik hos astma/KOL-patienter som använder

Turbuhaler® eller Diskus® har studerats i Spanien, Sverige och Storbritannien. I Sverige beräknades de direkta kostnaderna till £560 miljoner och de indirekta till £1,7 miljarder år 2015. Omkring en femtedel av alla oplanerade sjukvårdshändelser och kostnader för astma/KOL-patienter hänfördes till dålig inhalatoranvändning⁵.

Vid behandling av astma/KOL används tre olika typer av inhalatorer: dosinhalator (metered dose inhalers, MDIs), pulverinhalator (dry powder inhalers, PDIs) och nebulisator. DPIs är de vanligast förskrivna inhalatorerna för underhållsterapi av astma och KOL¹¹. Globalt sett finns det mer än 20 märken av DPIs på marknaden och nya märken utvecklas ständigt^{4,12}.

För DPIs med en fast kombinationsterapi av ICS + LABA är sju olika märken tillgängliga i Sverige för närvarande (Spiromax (DuoResp Spiromax och Aerivio Spiromax), Symbicort Turbuhaler®, Bufomix Easyhaler, Seretide Diskus®, Bero Ellipta/ RELVAR ELLIPTA, Airflusal Forspiro och Salmex). Det är oklart om det finns några avgörande skillnader vad gäller själva inhalatorns tekniska utformning som är av klinisk betydelse, och vilken roll användarvänligheten har för den kliniska effekten.

Salmex fick godkänt i Sverige först januari 2018¹³ och det finns ingen relevant litteratur i PubMed fram till september 2018 och därmed inkluderades Salmex inte i denna rapport.

Syfte

Syftet var att sammanställa data från systematiska översikter kring pulverinhalatorer för behandling av astma och KOL avseende teknisk prestanda in vitro, användarvänlighet och klinisk effekt.

Frågeställningar

Finns det någon avgörande skillnad mellan pulverinhalatorer med fast kombinationsterapi tillgängliga i Sverige avseende prestanda in vitro, användarvänlighet och klinisk effekt?

Material och metoder

PICO

Population

Patienter med astma/KOL som behandlas med fast kombination ICS + LABA via pulverinhalatorer.

Intervention

Behandling med fast kombination ICS + LABA (Budesonid/Formoterol, Flutikasonpropionat/Salmeterol eller Flutikasonfuroat/Vilanterol) via pulverinhalatorer.

- Symbicort Turbuhaler®
- Seretide Diskus®
- Bufomix Easyhaler
- Bero Ellipta
- Spiromax
- Airflusal Forspiro

Comparison

Intern jämförelse mellan ovanstående sex inhalatorer.

Outcome

1. Teknisk prestanda hos inhalatorn: stabilitet in vitro under simulerade verkliga förhållanden dvs, doskonsistens, inhalationsflöde och volym.
2. Användarvänlighet: frekvens av felaktig inhalatoranvändning, patientsnöjdhet, preferens och följsamhet till behandling.
3. Klinisk effekt: symtomkontroll och exacerbation, lungfunktion, mortalitet, biverkningar.

Inklusionskriterier

Systematiska översikter under de senaste 10 åren (från 2009 och framåt) som jämför mellan de sex inhalatorerna för behandling vid astma och/eller KOL. Vuxna ≥ 18 år, ungdomar ≥ 12 år.

Exklusionskriterier

Annat språk än engelska. Andra inhalatorer än dessa som beskrivs ovan. Andra publikationsformer än systematiska översikter.

Databaser: PubMed, Cochrane Library, Embase.

Litteratursökning

Sökningar har gjorts av informatiker i PubMed, Cochrane och Embase på Medicinska biblioteket, Örebro.

En kombination av sökuttrycken 'powder' OR 'powders' OR 'inhalation' OR 'inhaler' OR 'dry powder inhaler' OR 'turbuhaler' OR 'spiromax' OR 'diskus' OR 'easyhaler' OR 'ellipta' OR 'forspiro'. Sista sökdatum var 24 juli i PubMed och 27 juli 2018 i Embase, 31 augusti 2018 i Cochrane Library. Sökningen hade inga övriga begränsningar (Appendix 1).

Datainsamling

En granskare läste titlar och sammanfattningar och samtliga träffar som bedömdes relevanta valdes ut för läsning i fulltext. Vid läsning av artiklarna i fulltext selekterades de som uppfyllde inklusionskriterierna. Vid osäkerhet i bedömningen lästes artikeln på nytt vid senare tillfälle.

Bedömning av metodologisk kvalitet

Kvalitetsbedömning har inte gjorts.

Extraktion av data

Följande information extraherades från de inkluderade systematiska översikterna: titel, författare, publiceringsår, antal och typ av studier, diagnos, typ av inhalator och läkemedelssubstanser, samt utfall dvs frekvens av användarfel, klinisk effekt såsom symtomkontroll och exacerbation, lungfunktion, mortalitet, och biverkningar.

Resultat

Selektionsprocess

Litteratursökningarna efter systematiska översikter i PubMed, Cochrane Library och Embase resulterade i 216 träffar. Ytterligare 28 artiklar tillkom efter manuell sökning i referenslistor. Fyra systematiska översikter återstod efter fulltextläsning. Urvalsprocessen visas i Figur 1.

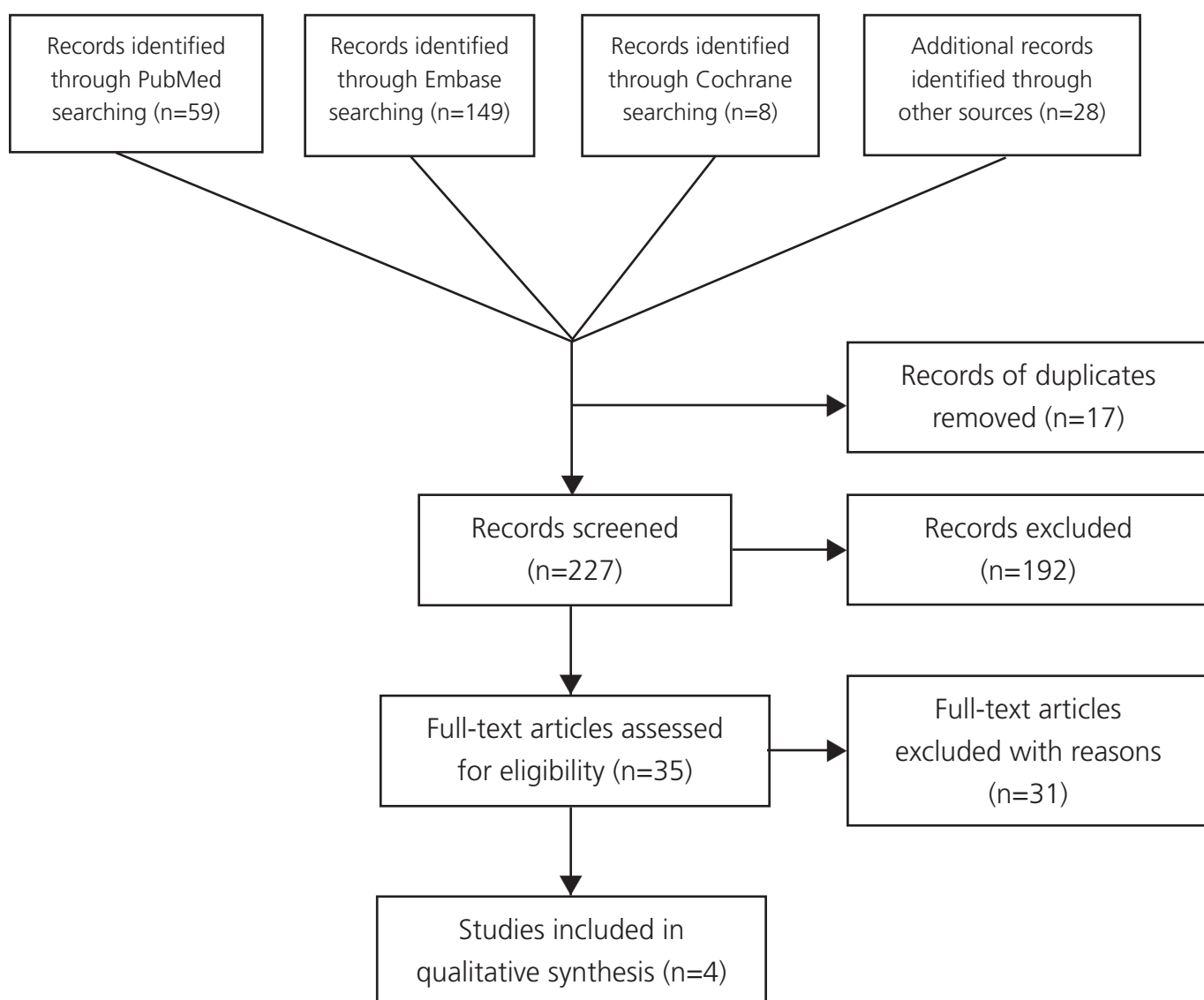


Figure 1 Study flow chart

Karaktäristik över de inkluderade systematiska översikterna återfinns i Tabell 1.

Det påträffades ingen SÖ som utvärderade Spiromax, Bufomix Easyhaler, Bero Ellipta eller Forspiro. Ingen SÖ påträffades som jämfört inhalatorers tekniska prestanda in vitro, patienters nöjdhet eller preferens för olika inhalatorer, eller patienters följsamhet till behandlingen.

Fyra SÖ kring Turbuhaler® och Diskus® påträffade¹⁴⁻¹⁷. I två av de fyra systematiska översikterna ingick också metaanalyser^{16,17}. De baserades på RCT-studier, och/eller observationsstudier för astma- och/eller KOL-patienter. Antalet primärstudier som inkluderats i de SÖ varierade från åtta till 32. Antalet patienter i de ingående primärstudierna varierade från fyra till 6512.

Tre av de fyra SÖ fokuserade på användarvänlighet i form av frekvens av felaktig inhalatoranvändning för astma- och KOL-patienter, och i en SÖ ingick en metaanalys (Tabell 2)¹⁴⁻¹⁶. Det enda signifikanta resultatet påträffades i metaanalysen och visade att Turbuhaler® hade en högre frekvens kritiska användarfel än Diskus® (OR 2.90, 95% CI 1.41-5.96). Vad gäller användarfel totalt var det dock ingen signifikant skillnad¹⁶. Övriga två systematiska översikter medgav inte någon slutsats. Därmed kunde ingen säker slutsats dras för skillnad på användarfel mellan Turbuhaler® och Diskus®.

En SÖ fokuserade på kliniskt utfall hos patienter med KOL och baserade sig på ett antal placebo-RCT, dvs en jämförelse mellan Turbuhaler® och Diskus® på ett indirekt sätt. Det förelåg ingen skillnad i kliniskt utfall i form av exacerbation och mortalitet mellan grupperna som behandlats med Turbuhaler® eller Diskus® och placebo-grupperna. Vid jämförelse med placebo ökade incidensen för pneumoni signifikant i grupperna som behandlades med Diskus® (RR 1.537, 95% CI 1.301, 1.815) men ingen signifikant ökning sågs för Turbuhaler® (1.134, 95% CI 0.44, 2.923)¹⁷.

Det förelåg en stor heterogenitet inom samtliga systematiska översikter. En gemensam bedömningsstandard saknades för samtliga (overall) respektive kritiska användarfel vid inhalatoranvändning. En mängd olika checklistor användes för samma inhalator i de olika studierna medan de skilde sig åt både i antalet användarsteg och i definition av dessa steg. Patienter som inkluderats i studierna kunde ha fått eller inte ha fått utbildning för sin inhalatoranvändning, vilket bedöms som mycket avgörande. En del inhalatorer förknippades med vissa enskilda läkemedels substanser med olika doser (Appendix 2). Därmed är det svårt att skilja mellan effekten av själva läkemedlet och effekten av inhalatorn. Slutligen angav författarna till tre av de fyra SÖ intressekonflikter med olika företag. Alla dessa faktorer leder till en hög heterogenitet, risk för bias och en låg kvalitet.

Table 1 Study characteristics of four included systematic reviews

Author Year Country	Year of data collection	Studies included in SR Number of patients (n) Design	Diagnosis, Age	Type of related inhaler (n) Patients in related trial (n)	Conflict of interest with company
Barbara S¹⁴, 2017, Australia	1979–2015	14 studies n= 59–3994 patients <ul style="list-style-type: none"> • Cross-section: 10 • Cohort: 2 • Intervention: 2 	Asthma COPD Asthma + COPD > 6 Yr	DPIs= 4 Turbuhaler= 4 Diskus= 4 Others	No.
Mahon J¹⁵, 2017, UK	2000–2015	38 studies <ul style="list-style-type: none"> • RCTs: 10 (52–200 patients) • Cross-section: 17 (25–467 patients) • Cohort: 7 (13–384 patients) • Case-series: 4 (30–6512 patients) 	Asthma COPD Asthma + COPD ≥ 18 Yr.	MDI DPI (Turbuhaler, Diskus and others)	Teva
Chrystyn H¹⁶, 2017, UK	1990–2014	72 studies <ul style="list-style-type: none"> • RCTs: 18 • Observation: 54 40/72 included in meta-analysis	Asthma COPD Asthma + COPD No age.	MDI DPI= 32 <ul style="list-style-type: none"> • Turbuhaler= 17 (13–868 patients) • Diskus= 15 (4–894 patients) • Others 	AstraZeneca, Boehringer, GSK, Ingelheim, Innovata Biomed, Chiesi, Zentiva, Napp Pharmaceuticals, Pfizer, Mundipharma, NorPharma, Teva, Meda, Novartis, Orion, Sanofi, Trudell Medical International, UCB, Bridge Medical, Aerocrine, Roche and Sandoz.
Fadda V¹⁷, 2016, Italy	1999–2011	37 studies <ul style="list-style-type: none"> • RCTs -placebo 37/37 included in meta-analysis	COPD No age.	Turbuhaler= 10 Diskus= 8 Others	Teva, Boehringer Ingelheim, Mundipharma, GSK, AstraZeneca, Pfizer.

Table 2 Handling errors for asthma and COPD patients with different inhalers (including 95% CI)

Author, Year, Country	Checklists used	Overall handling errors % (≥ 1 error)	Critical handling errors	Authors' conclusions on overall and critical errors
Barbara S¹⁴, 2017, Australia	Standardized investigator-formulated or national inhalation technique checklists.	Turbuhaler (4 studies) Diskus (4 studies) DPIs (4 studies)	–	Association between inhaler technique proficiency and age: <ul style="list-style-type: none"> • Diskus or Turbuhaler (2 studies): ▼ Significant negative correlation with both inhalers • Diskus or Turbuhaler (1 study): no conclusion • Turbuhaler (1 study): ◆ Not significant positive correlation (0.182) • Diskus (1 study): ◆ Not significant negative correlation (-0.248)
Mahon J¹⁵, 2017, UK	Definitions of errors varied across studies or were absent in some studies.	DPI (1 study): 84% Turbuhaler <ul style="list-style-type: none"> • Asthma (2 studies): 5%, 68% • COPD (3 studies): 7–78% • AS + COPD (2 studies): 18%, 32% Diskus <ul style="list-style-type: none"> • Asthma (4 studies): 6–94% • COPD (3 studies): 3–94% • AS + COPD (5 studies): 0–75% 	–	–

Author, Year, Country	Checklists used	Overall handling errors % (≥ 1 error)	Critical handling errors	Authors' conclusions on overall and critical errors
Chrystyn H¹⁶, 2017, UK	A variety of checklists was used for the same device across studies, differed in both the number of steps and their definitions of these steps.	DPI (7 studies): 61 % (95% CI 39–79) Turbuhaler <ul style="list-style-type: none"> • Observation(4 studies): 56% (95% CI 25–83) • RCT (3 studies): 74 % (95% CI 56–86) Diskus <ul style="list-style-type: none"> • Observation (1 study): 49% • RCT (3 studies): 62% (95% CI 52–72) 	DPI (26 studies): 28% (95% CI 22–36) Turbuhaler <ul style="list-style-type: none"> • Observation (10 studies) 40% (95% CI 29–53) • RCT (1 study) 26% Diskus <ul style="list-style-type: none"> • Observation (9 studies): 21% (95% CI 14–31) • RCT (3 studies): 18% (95% CI 8–36) 	Turbuhaler was associated with more critical errors than Diskus but no significant difference for overall errors.

Diskussion

Endast fyra SÖ kring pulverinhalatorer med fasta kombinationer av ICS + LABA påträffades och de omfattade enbart Turbuhaler® och Diskus®. Tre SÖ handlade om användarfel men definitionen för användarfel skilde sig mellan studierna och det fanns ingen gemensam standard eller checklista för att bedöma felaktigheter. En SÖ kring klinisk effekt hos KOL-patienter påträffades men när det gäller klinisk effekt är det svårt att skilja mellan effekten av inhalatorn och effekten av de farmakologiska substanserna. Författarna för tre av de fyra SÖ uppgav intressekonflikter (Tabell 1) och sammanfattningsvis förelåg således risk för bias även för de områden där det fanns SÖ.

Ingen SÖ påträffades kring inhalatorns tekniska prestanda in vitro, patients nöjdhet och preferens för olika inhalatorer, patientsföljsamhet till behandling, eller påverkan av patientens lungfunktion eller förmåga till ”inhalation flow”.

Möjliga orsaker till det oklara kunskapsläget diskuteras nedan:

Inhalatorer har varit tillgängliga olika länge i olika länder

Pulverinhalatorer av olika märken blev tillgängliga i olika länder vid olika tidpunkter. Turbuhaler började tillverkas i 1987¹⁸ och Symbicort Turbuhaler® (ICS + LABA) fick godkänt i Sverige år 2000 och i USA år 2006¹⁹. Diskus kom senare och Seretide Diskus® (ICS + LABA) fick godkänt i USA år 2000²⁰ och i EU-länder år 2006²¹ (Appendix 2). De två är de vanligaste märkena som används i hela världen med de flesta publicerade primärstudier (Appendix 3). För de övriga fyra märkena, Spiromax som fick godkänt i EU år 2014 (DuoResp Spiromax)²² och 2016 (Aerivio Spiromax23)²³, samt både Easyhaler²⁴ och Forspiro²⁵ fick godkänt i EU 2014 och inte är godkänt i USA ännu finns det däremot få studier.

De fyra påträffade SÖ inkluderade primärstudier fram till 2015, 2014, respektive 2011 (Tabell 1). Studierna kring inhalatorerna Spiromax, Easyhaler, Forspiro och även Ellipta har därmed inte hunnit med att inkluderas i dessa systematiska översikter (Appendix 3).

Användarfel

Användarfel erkändes strax efter att inhalatorerna introducerats för decennier sedan. Det finns en mängd studier om påverkan av inhalatorrelaterade egenskaper på frekvensen av användarfel, uttryckt som att ett visst märke är ”ease of use” för patienter. Resultaten är inte konsekventa och det finns flera troliga orsaker:

Gemensamma kriterier för bedömning av användarfel saknas.

Det finns en stor variation i antalet steg i de checklistor som använts för att bedöma användningen för de olika eller till och med samma inhalator. I de ingående primärstudierna noteras mellan tre till 14 steg för att bedöma användarfel^{15-17,26}. Definitionen för användarfel och kritiskt fel är olika. Vissa författare

betonar inhalatorberoende fel som ”Öppna locket, kontrollera medicinen och skaka, håll inhalatorn ordentligt”¹⁵ osv och andra på inhalatorberoende-fel som ”Utandning före inandning, inandning kraftigt, hålla andan i några sekunder efter inandning”^{3,16,27} eller betonar de båda sorters fel^{26,28,29}. Därmed är det svårt att sammanställa resultaten.

Stora skillnader i patients användarutbildning.

Frekvensen av användarfel minskar påtagligt efter träning¹⁵. Upprepning av instruktionerna är signifikant korrelerad med bättre inhalationsteknik²⁷ och andelen patienter med korrekt inhalatorteknik kunde öka från 6 % till 83 % efter pedagogiska interventioner²⁹. Därmed anses det att patienterna i RCT-studier är utvalda då de fått bra träning för sin inhalator och att de därmed skiljer sig från patienter i observationsstudier som inte fått träning på samma sätt. Resultaten från RCT-studier kan därmed inte översättas fullt ut till kliniken⁸.

Bedömning av klinisk effekt

Endast en SÖ fokuserade på klinisk effekt hos KOL-patienter men inga signifikanta skillnader observerades mellan Symbicort Turbuhaler® och Seretide Diskus® på exacerbation och mortalitet, medan incidensen av pneumoni ökade signifikant i Seretide Diskus®-gruppen. De ingående studierna hade dock inte utformats med syftet att direkt jämföra olika inhalatorerna och resultaten från dessa placebo-kontrollerade RCT måste tolkas mycket försiktigt.

En stor majoritet av inhalatorerna förknippas dessutom med specifika läkemedelssubstanser (Appendix 2). Samma märke av inhalator kan innehålla olika substanser eller samma substans men olika dos. Därmed är det svårt att skilja effekten av inhalator från effekten av farmakologisk substans.

För övriga faktorer som kan påverka behandlingseffekten finns det mycket begränsade resultat kring betydelsen av ålder¹⁴. Inga SÖ kring inverkan av kön, sjukdom (astma eller KOL), lungfunktion eller förmåga till inhalation flow, patients preferens eller följsamhet till behandlingen påträffades. En SÖ visade att utvecklingen av inhalatorer kan förbättra patientnöjdhet men det leder inte till påtagliga förbättringar av klinisk effekt³⁰, dock fokuserade studien inte på inhalatorer som är tillgängliga i Sverige.

HTA-rapporter

Vid sökning i 21 HTA-relaterade databaser (juli 2018) påträffades ingen relevant rapport i ämnet under de senaste tio åren.

Pågående forskning

Vid sökning i ClinicalTrials.gov (juli 2018) påträffades 43 relevanta studier (Appendix 4). Vid sökning i PROSPERO (juli 2018) påträffades tre pågående systematiska översikter (Appendix 5).

Kunskapslucka

Det saknas SÖ för fyra inhalatorer som introducerats under senare tid. Det saknas SÖ kring teknisk prestanda in vitro, patienters nöjdhet och preferens för olika inhalatorer, patienters följsamhet till behandlingen, eller klinisk effekt beroende lungfunktion/inhalation flow. Standardisering av både checklistor och definiering av användarfel vid inhalatoranvändning saknas också.

Det finns ett mycket begränsat antal SÖ kring användarfel och särskilt kring klinisk effekt som helt saknas för astma. En mängd angelägna kunskapsluckor för två allvarliga folksjukdomar har därmed identifierats.

Sammanfattande slutord

Kartläggning av systematiska översikter kring skillnad mellan sex pulverinhalatorer tillgängliga i Sverige avseende prestanda in vitro, användarvänlighet och klinisk effekt visade på många svagheter i kunskapsläget.

Endast Symbicort Turbuhaler® och Seretide Diskus® har inkluderats i fyra systematiska översikter för separat utvärdering men ingen säker slutsats avseende teknisk överlägsenhet, användarvänlighet eller klinisk effekt kunde dras.

Projektgrupp

HTA-grupp:

Mei Li, MD, PhD¹

Linda Bejerstrand, bibliotekarie/ librarian²

¹ HTA-enheten CAMTÖ, Region Örebro Län

² Örebro Universitetsbibliotek/Örebro University Library

Författarnas bidrag:

- Litteratursökning: ML, Linda B,
- Urval av artiklar: ML
- Metodologisk granskning: ML
- Sammanställning av manus: samtliga

Frågeställare:

Annika Braman-Eriksson, Läkemedelskommittén Dalarna.

Ulf Rothelius, informationsläkare primärvården, Läkemedelskommittén, Läkemedelscentrum, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Universitetssjukhuset.

Intern granskare:

Louise Olsson, docent, överläkare, HTA-enheten CAMTÖ, Region Örebro Län.

Potentiella intressekonflikter

Inga rapporterade.

Bindningar och jäv

Inga uppgivna.

Tack

Vi tackar Birgitta Lernhage, leg. apotekare, Läkemedelskommittén, Läkemedelscentrum, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Universitetssjukhuset, för hennes professionella rådgivning och information.

Referenser

1. Om Luftvägsregistret. 2018; <https://lvr.registercentrum.se/om-registret/om-luftvagsregistret/p/BJ-GNnV3Zl>. Accessed Sept. 20, 2018.
2. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res.* 2018;19(1):10.
3. Price DB, Roman-Rodriguez M, McQueen RB, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2017;5(4):1071-1081.e1079.
4. Andrzej Emeryk MP, Justyna Emeryk-Maksymiuk. Dry power inhalers - between the doctor and the patient. *Adv Respi Med.* 2018;86:9.
5. Lewis A, Torvinen S, Dekhuijzen PN, et al. The economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and the impact of poor inhalation technique with commonly prescribed dry powder inhalers in three European countries. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:251.
6. Society ER. European Lung White Book. The economic burden of lung disease 2018; <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>. Accessed september 10, 2018.
7. Committees G. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2018. 2018.
8. Committee GS. Global initiative for chronic obstructive lung disease GOLD-2018. 2018.
9. Län LRÖ. Rekommenderade läkemedel 2018-2019 Läkemedelskommittén region Örebro län. 2018.
10. Alf Tunsäter AE-J, Ann Lindberg, Claes-Göran Löfdahl, Kerstin Fjällman Schärberg, Jonas Binnmyr, Peter Edfelt, . 2017 luftvägsregistret årsrapport. 2018.
11. Ding B, Small M, Scheffel G, Holmgren U. Maintenance inhaler preference, attribute importance, and satisfaction in prescribing physicians and patients with asthma, COPD, or asthma-COPD overlap syndrome consulting for routine care. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2018;13:927-936.
12. Berkenfeld K, Lamprecht A, McConville JT. Devices for dry powder drug delivery to the lung. *AAPS PharmSciTech.* 2015;16(3):479-490.
13. Lakemedelsverk. Summary Public Assessment Report SALMEX. 2018.
14. Barbara S, Kritikos V, Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique: does age matter? A systematic review. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146).
15. Mahon J, Fitzgerald A, Glanville J, et al. Misuse and/or treatment delivery failure of inhalers among patients with asthma or COPD: A review and recommendations for the conduct of future research. *Respiratory medicine.* 2017;129:98-116.
16. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ primary care respiratory medicine.* 2017;27(1):22.

17. Fadda V, Maratea D. Long-term outcomes in chronic obstructive pulmonary disease patients: exploring the effects of inhalatory devices and their influence on the outcome. *ClinicoEconomics and outcomes research* : CEOR. 2016;8:87-95.
18. Smith IJ, Parry-Billings M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;16(2):79-95.
19. Symbicort FDA approval history 2006. FDA professional drug information <https://www.drugs.com/pro/symbicort.html>. Accessed August 24, 2018.
20. FDA USFDA. ADVAIR DISKUS (Fluticasone Propionate and Salmeterol Xinafoate) Inhalation Powder Drug Approval Package. 2000; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21077_AdvairDiskus.cfm. Accessed September 21, 2018.
21. Agency EM. Seretide Diskus European Commission final decision. 2006; <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/seretide-diskus>. Accessed September 21, 2018.
22. DuoResp Spiromax approval 2014 EU. 2014; <https://www.drugs.com/uk/duoresp-spiromax.html>. Accessed October 2nd, 2018.
23. Aerivio Spiromax approval 2016 EU. Drug information 2016; <https://www.drugs.com/uk/aerivio-spiromax.html>. Accessed October 2, 2018.
24. First EU approvals for Bufomic Easyhaler for Asthma and COPD - Orion Pharma. 2014; <https://www.epgonline.org/uk/news/first-eu-approvals-for-bufomic-easyhaler-for-asthma-and-copd---orion-pharma.html>. Accessed August 24, 2018.
25. Belgium approves Sandoz's Airflusal® Forspiro. 2014; <https://www.sandoz.com/news/media-releases/belgium-approves-sandozs-airflusalr-forspiror>. Accessed 24, September, 2018.
26. Basheti IA, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Reddel HK. Checklists for powder inhaler technique: a review and recommendations. *Respiratory care*. 2014;59(7):1140-1154.
27. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respiratory medicine*. 2008;102(4):593-604.
28. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory medicine*. 2011;105(6):930-938.
29. Toumas-Shehata M, Price D, Basheti IA, Bosnic-Anticevich S. Exploring the role of quantitative feedback in inhaler technique education: a cluster-randomised, two-arm, parallel-group, repeated-measures study. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2014;24:14071.
30. Ninane V, Vandevoorde J, Cataldo D, et al. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: A systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. *Respiratory medicine*. 2015;109(11):1430-1438.

Appendix 1 Litteratursökning

Search strategies

Pubmed: 180724

Söktermer		Antal träffar
Inhalers		
1.	((((((((("Powders"[Mesh] OR Powder[Title/Abstract]) OR Powders[Title/Abstract])) AND (((("Inhalation"[Mesh] OR Inhalation[Title/Abstract]) OR Inhaler[Title/Abstract]) OR Inhalers[Title/Abstract]))) OR (((("Dry Powder Inhalers"[Mesh] OR Dry Powder Inhaler[Title/Abstract]) OR Dry Powder Inhalers[Title/Abstract])) AND ("2009/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND English[lang])) OR (((((((turbuhaler[Title/Abstract] OR spiromax[Title/Abstract] OR easyhaler[Title/Abstract] OR diskus[Title/Abstract] OR ellipta[Title/Abstract] OR forspiro[Title/Abstract]) AND ("2009/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND English[lang]))	1965 (begränsat med årtal 2009- och engelska)
Limits		
2.	2009-, engelska, systematic reviews	59

Embase 180727

Söktermer		Antal träffar
Inhalers		
1.	(((powder OR 'powders':ab,ti) OR 'powder'/exp) AND (('inhalation'/exp OR inhalation OR 'inhaler'/exp OR inhaler OR inhalers:ab,ti) OR ('inhaler'/exp OR 'inhaler')) OR (('dry powder inhaler'/exp OR 'dry powder inhaler') OR ('metered dose inhaler'/exp OR 'metered dose inhaler') OR (turbuhaler:ab,ti OR spiromax:ti,ab OR diskus:ti,ab OR easyhaler:ti,ab OR ellipta:ti,ab OR forspiro:ab,ti)))	12870
Limits		
5.	2009-, engelska, systematic reviews, meta-analysis	149

Cochrane Library: 180831

Söktermer			Antal träffar
Inhalers			
1.	(Turbuhaler or easyhaler or spiromax or diskus or ellipta or for-spiro):ti,ab,kw		1445
2.	(Powder or powders):ti,ab,kw		5611
3.	(Inhalation or inhaler or inhalers):ti,ab,kw		19621
4.	MeSH descriptor: [Powders] explode all trees		649
5.	MeSH descriptor: [Inhalation] in all MeSH products		295
6.	MeSH descriptor: [Dry Powder Inhalers] explode all trees		120
7.	MeSH descriptor: [Metered Dose Inhalers] explode all trees		383
8.	2. or 4.		5611
9.	3. or 5.		19621
10.	8. and 9		2179
11.	1. or 6. or 7. or 10.		3386
Limits			
12.	2009-, engelska, systematic reviews		8

Appendix 2 Table 4. Dry powder inhalers with fixed combination (ICS + LABA) available in Sweden 2018.

Name	Substance	Dose (mikrogram)	Type	Technique	Company	Time of produce/ approval
Turbuhaler						1987
Symbicort® forte Turbuhaler® Symbicort® mite Turbuhaler® Symbicort® Turbuhaler®	Budesonid/ Formoterol	320 /9 x 60 80 /4,5 x120 60 /4,5 x120	Multiple-dose reservoir	No shaking. Be loaded upright position > 45°, then may be used at any angle. No special storage instructions.	Astra Zeneca, Sweden	2000, Sweden 2006, FDA
Diskus/Accuhaler						1987
Seretide® Diskus® Seretide® Diskus® forte Seretide® Diskus® mite	Flutikasonpropionat/ Salmeterol	50 /250 x 60 50 /500 x 60 50 /100 x 60	Multiple unit-dose strip.	No shaking. Device used in the horizontal plane. Store < 30 ° C.	GlaxoSmithKline AB, Sweden	2000, FDA 2006, EU
Easyhaler						
Bufomix Easyhaler	Budesonid/ Formoterol	80 /4,5 x x120 160 /4,5 x 120 320 /9 x 60	Multiple-dose reservoir	Shake vigorously up and down three to five times firstly. Keep upright during loading and inhalation. Store < 25 ° C. Protected from moisture.	Orion Pharma, Finland	2014, EU
Ellipta						
Bero Ellipta/ RELVAR ELLIPTA	Flutikasonfuroat/Vi-lanterol	92 /22 x 30 184/22 x 30	Multiple-dose reservoir	No shaking. Store < 25 ° C.	GlaxoSmithKline AB, Sweden	2013, FDA 2013, EU

Name	Substance	Dose (mikrogram)	Type	Technique	Company	Time of produce/ approval
Spiromax						
DuoResp Spiromax	Budesonid/ Formoterol	160 /4,5 x 120 320 /9 x 60	Multiple-dose reservior	No shaking. Store < 25 ° C.	TEVA/ Pharmaceutical, Israel	2014, 2016 EU
Aerivio Spiromax	Flutikasonpropionat/ Salmeterol	50 /500 x 60				
Forspiro						
Airflusal Forspiro	Flutikasonpropionat/ Salmeterol	50 /250 x 60 50 /500 x 60 50 /100 x 60	Multiple-dose reservior	No shaking. Store < 25 ° C.	Sandoz AS, Danmark	2014, EU
Salmex						
Salmex	Flutikasonpropionat/ Salmeterol	50 /100 x 60 50 /250 x 60 50 /500 x 60	Multiple-dose reservior	No shaking. Store < 30 ° C. Protected from moisture.	Glenmark Pharmaceuticals Nordic	2012, Poland 2018-01, Sweden

Appendix 3

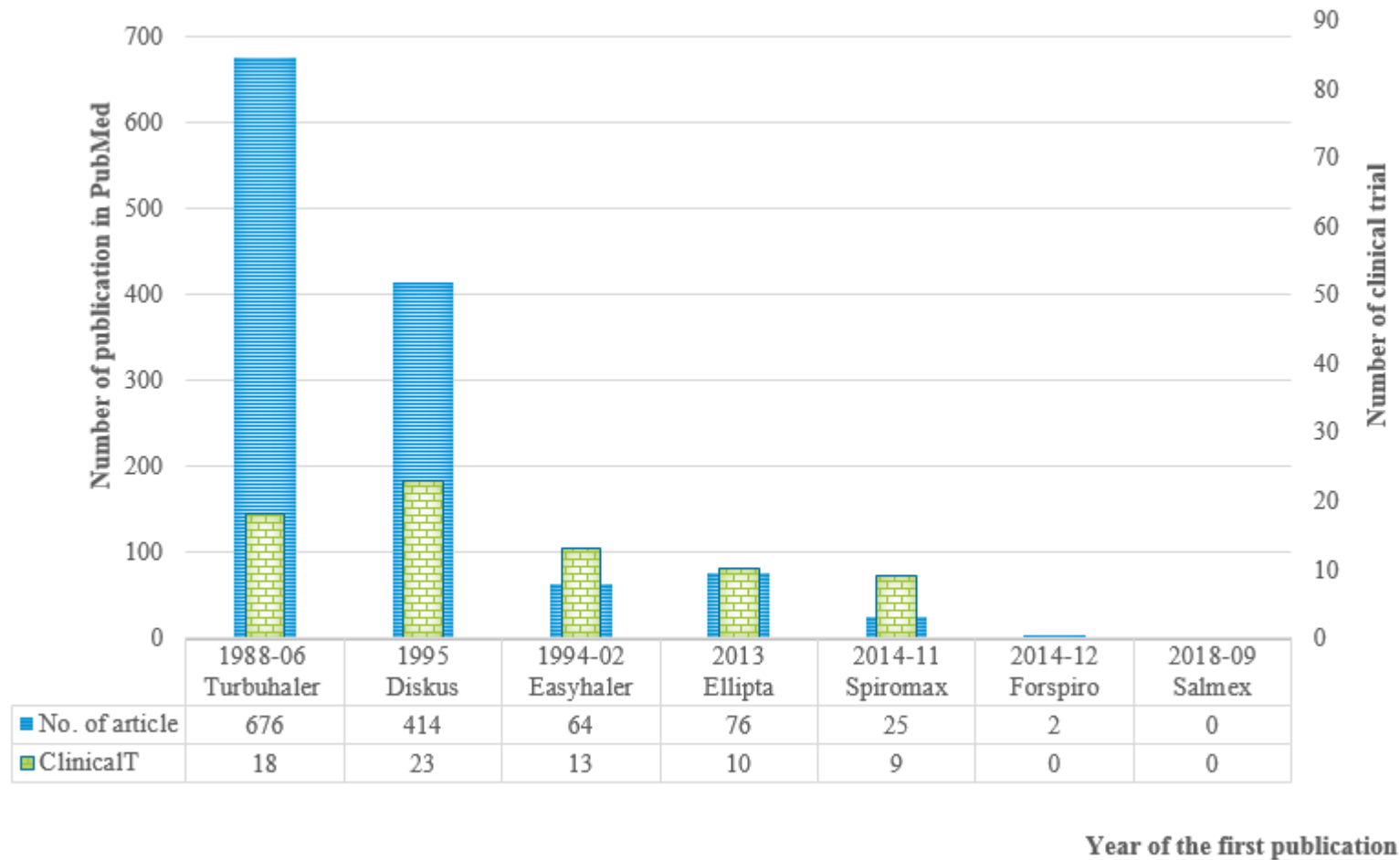


Figure 2 Inhaler and numbers of related articles/trials in Pubmed/ClinicalTrial registry (2018-09-07)

Appendix 4 Table 5. Studies on fixed combination DPIs registered in ClinicalTrials.gov (2018-06).

NO.	Title	Disease	Interventions	Design	Country	Sponsor
Completed Studies						
NCT00479739	CONCEPT: A 1-Year Comparison Of A Stable Dose Of SERETIDE® Inhaler With An Adjustable Maintenance Dose Of SYMBICORT® Inhaler.	Asthma	Salmeterol/fluticasone Formoterol/budesonide	RCT	Multicenter	GSK
NCT01141465	A Retrospective Evaluation of the Effectiveness of Fixed-dose Combination Inhaled Corticosteroid / Long-acting Beta Agonist (ICS/LABA) Therapy in the Management of Asthma in a Representative UK Primary Care Population	Asthma	Fluticasone / formoterol, MDI Fluticasone / salmeterol, DPI Budesonide / formoterol DPI Fluticasone / salmeterol	Observational Cohort	UK	Research in Real-Life Ltd
NCT00646620	Symbicort Onset of Action 1 Evaluate the Bronchodilating Effect of SYMBICORT pMDI Versus Advair Diskus and Ventolin HFA.	Asthma	Budesonide/formoterol (Symbicort) Fluticasone/salmeterol (Advair Diskus) Albuterol (Ventolin)	Randomized Crossover Triple Treatment	Multicenter	AstraZeneca
NCT00646009	Symbicort Onset of Action 2 A Randomized, Multicenter, Placebo and Active-controlled, Single-dose, 4-period, Crossover Study to Evaluate the Bronchodilating Effect of SYMBICORT pMDI Versus Advair Diskus and Ventolin HFA.	Asthma	Budesonide/formoterol (Symbicort) Fluticasone/salmeterol (Advair Diskus) Albuterol (Ventolin)	Randomized Crossover Triple Treatment	Multicenter	AstraZeneca

NO.	Title	Disease	Interventions	Design	Country	Sponsor
NCT00479739	CONCEPT: A 1-Year Comparison Of A Stable Dose Of SERETIDE® Inhaler With An Adjustable Maintenance Dose Of SYMBICORT® Inhaler. SERETIDE® Inhaler is a Trademark of GSK Group of Companies. SYMBICORT® Inhaler is a Trademark of Astra Zeneca.	Asthma	Salmeterol/fluticasone SERETIDE® Formoterol/budesonide Symbicort®	RCT	Multicenter	GSK
NCT00646594	Atlantis Symbicort	Asthma	Formoterol/budesonide Symbicort® Fluticasone/salmeterol Advair	Randomized Open Label Treatment	Multicenter	AstraZeneca
NCT00242775	Comparison of the Efficacy/ Safety of Symbicort® Turbuhaler®, Seretide™ Diskus™ 50/500 µg & Terbutaline Turbuhaler® 0.4 mg	Asthma	Budesonide/formoterol Symbicort® Salmeterol/fluticasone Diskus	Randomized Double Treatment	Argentina, Multicenter	AstraZeneca
NCT00964535	Bioequivalence Study of Budesonide/Formoterol Easyhaler and Symbicort Turbohaler in Asthmatics (KINECO)	Asthma	Budesonide/formoterol Easyhaler Symbicort®	Randomized Crossover Quadruple Treatment	UK	Orion
NCT01181063	Pharmacokinetic Pilot Study on Budesonide/Formoterol Device-metered Dry Powder Inhalers (Reco-Pilot)	Asthma	Budesonide/Formoterol Easyhalers Symbicort Turbuhaler	Randomized Crossover Treatment	Finland	Orion

NO.	Title	Disease	Interventions	Design	Country	Sponsor
NCT01386996	Comparison of Budesonide and Formoterol Absorption From Budesonide/Formoterol Easyhaler and Symbicort Turbuhaler	Healthy Subjects	Budesonide/formoterol Easyhaler Symbicort Turbuhaler forte	RCT	Finland	Orion
NCT01593826	Comparison of Absorption of Budesonide and Formoterol From Budesonide/Formoterol Easyhaler and Symbicort Turbuhaler	Healthy Subjects	Charcoal Budesonide/formoterol Easyhaler Symbicort Turbuhaler forte	RCT	Finland	Orion
NCT01627158	Pharmacokinetic Study Comparing Budesonide/Formoterol Easyhaler and Symbicort Turbuhaler Forte	Asthma	Budesonide/formoterol Easyhaler Symbicort Turbuhaler Charcoal	Randomized Crossover Treatment	Germany	Orion
NCT01668121	Pharmacokinetic Study on Budesonide/Formoterol Device-metered Dry Powder Inhalers (REFLI)	Healthy Subjects	Symbicort Turbohaler Budesonide/formoterol Easyhaler	RCT	Germany	Orion
NCT01766843	Comparison of Salmeterol and Fluticasone Propionate Absorption From Salmeterol/Fluticasone Easyhaler and Seretide Diskus	Healthy Subjects	Seretide Diskus SF Easyhaler Charcoal	RCT	Finland	
NCT01856621	Comparison of Salmeterol and Fluticasone Propionate Absorption From Salmeterol/Fluticasone Easyhaler With Seretide Diskus	Healthy Subjects	Seretide Diskus Charcoal SF Easyhaler	RCT	Finland	Orion

NO.	Title	Disease	Interventions	Design	Country	Sponsor
NCT01794390	Handling Inhalers - Technique Error Comparison (HI-TEC) (HI-TEC)	Asthma COPD	Diskus Turbohaler	Randomised, crossover, open-label	UK	Research in Real-Life Ltd, Sanofi
NCT01803555	Efficacy and Safety Evaluation of Budesonide/Formoterol SPIROMAX® Inhalation Powder Versus SYMBICORT® TURBOHALER®	Asthma	Budesonide/formoterol fumarate Spiromax Symbicort Turbohaler	Randomized Parallel Treatment	Austria	Teva
CT02062463	A 12 Week, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Mastery of Inhaler Technique for Budesonide Formoterol (BF) SPIROMAX® (160/4.5 and 320/9 mcg) as Compared to SYMBICORT® TURBOHALER® (200/6 and 400/12 mcg) as Treatment for Adult Patients With Asthma	Asthma	Budesonide/formoterol fumarate Spiromax Symbicort Turbohaler	Randomized, Open Label Treatment	UK	Teva
NCT02570425	Comparing Maintenance of Device Mastery With Turbohaler® vs. Spiromax® in Healthcare Professionals naïve to Both Devices (HCP-ELIOT)	Healthy Subjects	BF Spiromax Symbicort Turbohaler	Randomized Crossover Open Label Treatment	Australia	Teva
NCT02308098	To Confirm Equivalent Bronchodilator Efficacy of the Test Product Compared to the Reference Product (BUFODIL)	Asthma	Budesonide/Formoterol Easyhaler Symbicort Turbuhaler	RCT	Bulgaria	Orion

NO.	Title	Disease	Interventions	Design	Country	Sponsor
NCT02162485	Pharmacokinetic Study Comparing Salmeterol/Fluticasone Easyhaler Products and Seretide Diskus	Healthy Subjects	Salmeterol/fluticasone Easyhaler Charcoal Seretide Diskus	Randomised, Open Crossover Study	Finland	Orion
NCT02195284	To Study Device Attributes by Investigating Errors Made in Use, Ease of Use and Preference Among Different Inhalers in Subjects With Asthma	Asthma	ELLIPTA Diskus MDI Symbicort Turbuhaler	Randomized Crossover Open Label	Netherlands UK	GSK
NCT02586493	An Open-label Study of the Correct Use and Ease of Use of Placebo ELLIPTA Dry Powder Inhaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	COPD	Placebo Questionnaire	Single Group Open Label	USA.	GSK
NCT02301975	An Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 Microgram (mcg) Inhalation Powder, Fluticasone Propionate/Salmeterol 250/50 mcg Inhalation Powder, and Fluticasone Propionate 250 mcg Inhalation Powder in Adults and Adolescents With Persistent Asthma	Asthma	Fluticasone/Vilanterol ELLIPTA Placebo Fluticasone /Salmeterol Diskus	RCT	USA.	GSK
NCT02757209	Comparative Study on Usability of Inhaler Devices in Adults With Asthma or COPD (PMC-101-APT)	Asthma COPD	Spiromax Turbohaler (budesonide/formoterol) Diskus (salmeterol/fluticasone)	Randomized, active-controlled	Italy	Consorzio Futuro in Ricerca

NO.	Title	Disease	Interventions	Design	Country	Sponsor
NCT02983994	Errors in the Use of Turbuhaler and Spiromax Devices Patients With Asthma	Asthma	Symbicort Turbuhaler Spiromax	Observational, Prospective	Spain	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud
NCT02384577	Study to Evaluate Satisfaction and Usability of DuoResp® SPI-ROMAX® in Asthma and COPD Treatment	Asthma COPD	Budesonide/ Formoterol Fumarate Spiromax	Observational Cohort Prospective	Germany	Teva GmbH
NCT02570425	Comparing Maintenance of Device Mastery With Turbohaler® vs. Spiromax® in Healthcare Professionals naïve to Both Devices (HCP-ELIOT)	Asthma	Spiromax	Randomized Intervention Crossover Assignment	Australia	Teva.
NCT02586506	An Open-label Study of the Ease of Use and Correct Use of Placebo ELLIPTA Dry Powder Inhaler in Subjects With Asthma	Asthma	Placebo ELLIPTA	Randomised Open-label	USA.	GSK
NCT03073057	Pharmacokinetic Study to Compare Absorption of Budesonide/Formoterol Easyhaler and Symbicort Turbuhaler	Healthy Subjects	Budesonide/Formoterol Easyhaler Symbicort Turbuhaler	Randomised Open Crossover	Finland	Orion
NCT03060044	Pharmacokinetic Study Comparing Salmeterol/ Fluticasone Easyhaler and Seretide Diskus	Healthy Subjects	Salmeterol/fluticasone Easyhaler Charcoal Seretide Diskus	Randomised, Open Crossover Study	Finland	Orion
NCT03238482	Comparing Salmeterol/Fluticasone Easyhaler and Seretide Diskus (SAIMI)	Healthy Subjects	Easyhaler Seretide Diskus	Randomized Crossover Assignment	Finland	Orion

NO.	Title	Disease	Interventions	Design	Country	Sponsor
NCT02757209	Comparative Study on Usability of Inhaler Devices in Adults With Asthma or COPD	Asthma COPD	Spiromax Turbohaler (budesonide/formoterol) Diskus(salmeterol/fluticasone)	Randomized Crossover Assignment	Italy	Conorzio Futuro in Ricerca
NCT00379028	Airway Clearance Study	COPD Healthy Volunteers	Budesonide/Formoterol Turbuhaler Salmeterol/Fluticasone Diskus	RCT	Sweden UK	AstraZeneca
NCT00542880	Evaluation of Onset of Effect in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With Symbicort® Compared to Seretide® SPEED)	COPD	Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol) Seretide Diskus (salmeterol/fluticasone)	RCT	Multicenter	AstraZeneca
NCT01424137	Inspiratory Flow Parameters of Easyhaler and Diskus Inhalers (SALIF)	Asthma COPD	Easyhaler type A Easyhaler type B Diskus	Randomized Intervention Crossover	Estonia	Orion
NCT01868009	DISKUS vs. ELLIPTA Device Preference Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	COPD	ELLIPTA Diskus	Randomized Crossover	USA.	GSK
NCT02184624	Study of Inhaler Device Attributes Investigating Critical and Overall Errors, Ease of Use, and Preference Between a Number of Inhaler Devices	COPD	ELLIPTA Diskus MDI Turbuhaler Handihaler Breezehaler	Randomised, open-label, placebo, crossover	Netherlands	GSK

NO.	Title	Disease	Interventions	Design	Country	Sponsor
NCT02982187	A Clinical Study Assessing Critical Errors, Training/Teaching Time, and Preference Attributes of the ELLIPTA® Dry Powder Inhaler, in Comparison to Combinations of Dry Powder Inhalers Used to Provide Triple Therapy, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	COPD	Placebo ELLIPTA Diskus Turbuhaler Handihaler	Randomized Open-label, Cross-over	Netherlands	GSK
NCT03114969	Comparative Study of Error Rates Between ELLIPTA® Dry Powder Inhaler (DPI) and Other DPIs	COPD	ELLIPTA Diskus Turbuhaler Handihaler Breezehaler	Observational Open-label Cohort Prospective	Netherlands	GSK
NCT03227445	Comparative Study of ELLIPTA Dry Powder Inhaler (DPI) Versus DISKUS DPI Used With HandiHaler DPI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	COPD	ELLIPTA Placebo Diskus HandiHaler	Randomized Crossover As- signment	USA.	GSK
Recruiting Studies						
NCT02477397	Symptom-driven Maintenance and Reliever Treatment to Prevent Exacerbations in COPD	COPD	Spiromax Budesonide/formoterol Diskus Fluticasone/salmeterol	Randomized Parallel Open Label	Netherlands	University Medical Center Groningen
Not recruiting studies						
NCT03175926	Description of the Ability to Learn How to Handle Inhaler Devices in Asthma	Asthma	Placebo Diskus® Ellipta® Pulmicort® Turbuhaler®	Randomized Crossover Open Label	France	University Hospital, Bordeaux

Appendix 5 Table 6. Systematic reviews on inhaler registered in PROSPERO (2018-06).

NO.	Title	Registered time	Country
CRD42014009347	Systematic review of articles (1975-2014) on correctness of inhaler use by patients with asthma and COPD: analysis of errors in inhalation technique	14/04/2014	Spain
CRD42016036118	Critical inhaler handling errors in asthma and COPD: a systematic review and impact on health outcomes	16/03/2016	UK
CRD42016038738	Educational interventions for inhaler technique in people with asthma and chronic obstructive pulmonary disease	30/05/2016	Australia