

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020064268 (LMST)
Sagsnr. 2020072779 (MTN)
Den 09. september 2020

Medicintilskudsnetts indstilling – Bufomix Easyhaler

Orion Pharma A/S har den 24. juni 2020 ansøgt om ændring af tilskudsstatus for Bufomix Easyhaler inhalationspulver i alle markedsførte styrker.

Ansøger søger om generelt tilskud i stedet for det nuværende generelt klausulerede tilskud til denne klausul:

"Patienter med astma eller KOL-patienter med astmatisk komponent, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med inhalationssteroid alene. Patienter med KOL i GOLD C eller D, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med langtidsvirkende bronkodilatorer".

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 18. august 2020.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at:

Bufomix Easyhaler
inhalationspulver med indhold af formoterolfumaratdihydrat + budesonid
i styrken 4,5+80 µg/dosis,
(herefter Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis)

får generelt tilskud,

samt at tilskudsklausulen for

Bufomix Easyhaler
inhalationspulver med indhold af formoterolfumaratdihydrat + budesonid
i styrkerne 4,5+160 µg/dosis og 9+320 µg/dosis,
(herefter Bufomix Easyhaler, 4,5+160 µg/dosis og 9+320 µg/dosis)

ændres til:

"Patienter med astma og patienter med KOL med astmatisk komponent (ACOS). Patienter med KOL i GOLD C eller D, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med langtidsvirkende bronkodilatorer".

Godkendte indikationer

Bufomix Easyhaler indeholder formoterol, der er en langtidsvirkende β 2-agonister (LABA) samt budesonid som er et glukokortikoid til inhalation (ICS) og er godkendt i tre styrker. Alle styrker er godkendt til behandling af astma. De to højeste styrker er desuden godkendt til behandling af KOL.

Bufomix Easyhaler, 4,5+80 μ g/dosis, er godkendt til¹:

Voksne, unge og børn i alderen 6 år og ældre til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β 2-adrenoceptoragonist) er hensigtsmæssig:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede med inhalationskortikosteroider og korttidsvirkende β 2-adrenoceptoragonister ved behov, eller
- hos patienter, der allerede er velkontrollerede med både inhalationskortikosteroider og langtidsvirkende β 2-adrenoceptoragonister.

Bemærk: Bufomix Easyhaler, 4,5+80 μ g/dosis er ikke egnet til patienter med alvorlig astma.

Bufomix Easyhaler, 4,5+160 μ g/dosis og 9+320 μ g/dosis er godkendt til^{2,3}:

Astma

Til voksne og unge (fra 12 år) til behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β 2-adrenoceptoragonist) er hensigtsmæssig:

- hos patienter, der ikke er velkontrolleret på inhalationskortikosteroider og korttidsvirkende β 2-adrenoceptoragonister ved behov, eller
- hos patienter, der allerede er velkontrolleret på både inhalationskortikosteroider og langtidsvirkende β 2-adrenoceptoragonister.

KOL

Til voksne på 18 år og derover, til symptomatisk behandling af patienter med KOL med forceret ekspirationsvolumen i 1 sekund (FEV1) < 70 % af forventet normalværdi (postbronkodilatorisk) og tidligere gentagne eksacerbationer på trods af regelmæssig behandling med bronkodilatorer.

Dosis og behandlingspris

De anbefalede doser for Bufomix Easyhaler til behandling af astma og KOL afhænger af sygdomskontrol og -grad. Generelt er den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1-2 inhalationer 2 gange daglig^{1,2,3}. Behandlingsprisen for Bufomix Easyhaler pr. dag udgør 4,19 kr. – 12,81 kr.

Behandlingsprisen for andre tilskudsberettigede lægemidler med indhold af LABA + ICS udgør per 27. juli 2020 2,73 - 23,47 kr.

Behandlingsvejledninger

Anbefalingerne for behandling af astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) fremgår af følgende vejledninger:

- Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS), Astma – Behandling (2015)⁴.
- Dansk Lungemedicinsk Selskab, KOL – Vejledning (2017)⁵.
- Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) – KOL (2017)⁶.

- Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) – Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020)⁷.
- Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention (2020)⁸.
- Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen. National rekommandationsliste (NRL^a) Vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent (2017)⁹.
- Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) - Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL, 2016¹⁰.

Astma

Behandling med inhalationslægemidler er den primære behandling ved astma, men også orale leukotrien-receptorantagonister (LTRA), biologiske lægemidler og orale kortikosteroider (OCS) kan anvendes. Af inhalationslægemidler findes korttidsvirkende beta-2-agonister (SABA), inhalationssteroid (ICS), langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA^b) samt kombinationen af LABA+ICS^{4,8}.

Anbefalingerne fra DLS og GINA for den farmakologiske behandling af astma hos voksne og unge over 11 år fremgår af tabel 1. Vejledningen fra DLS tager udgangspunkt i GINAs vejledning fra 2015¹¹. Den farmakologiske behandling af astma inddeles traditionelt i 5 behandlingstrin afhængig af symptomer.

Tabel 1 Uddrag fra GINAs og DLS' vejledninger om den foretrukne farmakologiske behandling af astma^{4,8}

Tabel 1. Anbefalinger – Astma			
	GINA (2020) – Voksne og unge over 11 år		DLS (2015)
	Foretrukken behandling	Andre behandlingsmuligheder	
Trin 1	Kun pn behandling – lavdosis ICS+formoterol*	Lav dosis af ICS når SABA anvendes hvis ICS+SABA ikke er tilgængeligt (trin 1+2) eller LTRA (trin 2).	Kun pn behandling – SABA
Trin 2	Lavdosis ICS eller pn lavdosis ICS+formoterol*		Lav dosis ICS eller LTRA
Trin 3	Lavdosis ICS+LABA	Mellem dosis ICS eller lav dosis ICS+LTRA	Mellem/høj dosis ICS eller lav dosis ICS+LABA eller lav dosis ICS+LTRA eller lav dosis ICS+teofyllin
Trin 4	Mellem dosis ICS+LABA	Høj dosis ICS tilføjet tiotropium eller LTRA	Mellem/høj dosis ICS med tillæg af +LABA, +LTRA, +teofyllin
Trin 5	Høj dosis ICS+LABA ± tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R.	Tilføjelse af lav dosis OCS til den foretrukne behandling	Specialistopgave

DLS differentierer ikke i deres anbefalinger for børn og voksne⁴. GINA anbefaler for børn i alderen 6-11 år først tillæg af LABA+ICS fra trin 3⁸.

KOL med astmatisk komponent (ACOS)

Patienter med astma kan over tid udvikle irreversibelt obstruktiv lungefunktionsnedsættelse således, at de også opfylder diagnosekriterierne for KOL – Astma KOL overlapssyndrom (ACOS). Tilstanden optræder hyppigere med stigende alder og oftest hos rygere. DSAM og GOLD anbefaler begge anvendelse af LABA+ICS til patienter med ACOS^{6,7}. GINA anbefaler tilsvarende, at patienter med ACOS behandles efter principperne for astmabehandling⁸.

^a National Rekommandationsliste

^b Som enkeltstof er kun tiotropium godkendt og markedsført i Danmark til behandling af astma og glycopyronium i tripel behandling

KOL

Behandling med inhalationslægemidler er den primære behandling ved KOL, men også methylxantiner, fosfodiesterase-4-hæmmere og slimløsende lægemidler kan anvendes. Inhalationslægemidler omfatter korttidsvirkende beta-2-agonister (SABA), LABA, korttidsvirkende anticolinergikum (SAMA), LAMA, samt kombinationerne SABA+SAMA, LABA+LAMA, LABA+ICS og LABA+LAMA+ICS.

DLS grupperer anbefalingerne for behandling af KOL i Trin 1, 2 og 3:

Trin 1 - Patienter med få symptomer – ingen eksacerbationer/indlæggelse,

Trin 2 - Patienter med mange symptomer og/eller ≥ 1 eksacerbationer/indlæggelse

Trin 3 - Patienter, der trods behandling med LABA+LAMA har fortsatte symptomer og/eller gentagne eksacerbationer/indlæggelser⁵.

DLS anbefaler tillæg af ICS til LABA+LAMA til patienter på trin 3⁵.

De øvrige vejledninger grupperer anbefalingerne i GOLD gruppe A, B, C og D:

A: Få symptomer (vurderet på baggrund af MRC^c eller CAT^d) og højst én ikke-indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation det seneste år.

B: Mange symptomer (vurderet på baggrund af MRC eller CAT) og højst én ikkeindlæggelseskrævende KOL-eksacerbation det seneste år.

C: Få symptomer (vurderet på baggrund af MRC eller CAT) og mindst 2 eksacerbationer det sidste år eller én hospitalsindlæggelse på grund af eksacerbation.

D: Mange symptomer (vurderet på baggrund af MRC eller CAT) og mindst 2 eksacerbationer det sidste år eller én hospitalsindlæggelse på grund af eksacerbation^{6,7}.

Anbefalingerne for anvendelse af ICS til behandling af KOL er som følger:

DSAM anbefaler anvendelse af ICS i tillæg til LABA+LAMA som muligt 3. valg til patienter i GOLD C, og da kun til patienter med flere eksacerbationer trods behandling med LABA+LAMA. RADS anbefaler tillæg af ICS til LABA til behandling af patienter, hvor eksacerbationsraten ikke kan reduceres alene ved behandling med LAMA eller LABA (GOLD C). Både DSAM og RADS anbefaler tillæg af ICS til LABA+LAMA, som muligt andet valg ved flere eksacerbationer for patienter i GOLD D^{6,10}.

GOLD anbefaler, at der for patienter med gentagne eksacerbationer (GOLD C og D) trods behandling med enten LABA eller LAMA eskaleres til enten LABA/LAMA eller LABA+ICS. Ved fortsatte eksacerbationer ved behandling af LABA+LAMA anbefales tillæg af ICS.

IRF har udarbejdet en NRL for vedligeholdelsesbehandling af KOL uden astmakomponent. Heri rekommanderes LABA+ICS kun i særlige tilfælde, da få patienter med KOL uden astmakomponent har behov for behandling med ICS. IRF skriver, at ICS i moderat dosis kan tillægges behandlingen, hvis LABA/LAMA ikke har haft tilstrækkelig effekt, og/eller der er mange eksacerbationer (≥ 2 om året), idet ICS øger risikoen for pneumonier⁹.

Baggrund

Vi har revurderet tilskudsstatus for lægemidler til behandling af astma og KOL i 2018. I vores indstilling af 21. marts 2018 anbefalede vi Lægemedelstyrelsen, at lægemidler med indhold af LABA+ICS fik generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

^c Graden af åndenød bedømmes ved hjælp af Medical Research Council (MRC) åndenødsskala.

^d COPD assessment testen (CAT) benyttes til at få skøn over de daglige symptomer og aktivitetsniveauet samt ændringer over tid, f.eks. som respons på behandling.

"Patienter med astma eller KOL-patienter med astmatisk komponent, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med inhalationssteroid alene. Patienter med KOL i GOLD C eller D, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med langtidsvirkende bronkodilatorer".

Vores anbefaling var begrundet med følgende:

"Det er vores erfaring fra vores kliniske hverdag, at især mange patienter med KOL ikke behandles i overensstemmelse med behandlingsvejledningerne. Mange patienter med KOL overbehandles med ICS (ved behandling med kombinationerne af LABA + ICS), idet ICS kun bør anvendes til patienter i GOLD gruppe C og D, der ikke kan behandles tilstrækkeligt med LAMA og/eller LABA. Det understøttes af en analyse foretaget af Sundhedsdatastyrelsen, der viser, at blandt borgere med KOL behandles 70 % med ICS (15). Vi anbefaler på den baggrund, at tilskuddet til kombinationerne af LABA+ICS klausuleres til patienter med astma eller KOL-patienter med astmatisk komponent, som ikke kan behandles med ICS alene samt visse patienter med KOL i GOLD gruppe C og D. Vi ønsker med denne anbefaling at støtte op om indsatsen for at nedbringe forbruget af ICS til patienter med KOL."

"Som nævnt i afsnittet med vores overordnede synspunkter overbehandles mange patienter med KOL med ICS i form af kombinationerne af LABA og ICS, hvilket er meget uhensigtsmæssigt. Vi vurderer derfor, at lægemidlerne ikke opfylder kriterierne for generelt tilskud for alle patienter med KOL. ICS bør som nævnt kun anvendes til nogle patienter med KOL i GOLD gruppe C og D, nemlig de patienter, der ikke kan behandles med LABA og/eller LAMA.

Kombinationerne har derimod en veldefineret plads i behandlingen af astma, hvor vi vurderer, at behandlingen i dag i høj grad er rationel, til trods for at de heller ikke her er 1.valg. For patienter med Astma-KOL overlapssyndrom (ACOS) er behandlingsstrategien lig behandlingsstrategien for astmatikere. Her indledes behandlingen med ICS eventuelt i kombination med LABA og/eller LAMA afhængig af symptomer (18).

På den baggrund anbefaler vi, at tilskuddet til kombinationerne af LABA + ICS klausuleres til patienter med astma eller KOL-patienter med astmatisk komponent, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med ICS alene samt patienter med KOL i GOLD gruppe C eller D, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med langtidsvirkende bronkodilatorer alene."

Lægemiddelstyrelsen tildelte, med virkning fra 19. november 2018, generelt klausuleret tilskud til lægemidler med LABA+ICS til ovenstående klausul med henvisning til vores anbefaling.

Siden vores anbefaling i 2018 er der sket væsentlige ændringer i GINAs anbefalinger for behandling af astma, hvad angår anvendelsen af ICS+LABA. Lav dosis ICS+formoterol er nu anbefalet som foretrukken behandling ved akutte anfald (trin 1) i stedet for SABA og som vedligeholdelsesbehandling.

Data

I forbindelse med vores behandling af denne ansøgning har vi indhentet forbrugstal fra Sundhedsdatastyrelsen om forbruget af ICS til KOL patienter. Se tabellen nedenfor.

Tabel 2.

ANTAL BORGERE MED KOL*, SOM HAR INDLØST RECEPT PÅ INHALATIONSSTEROID.				
2014	2015	2016	2017	2018
70%	67%	64%	61%	57%

ANTAL NYE BORGERE MED KOL*, SOM HAR FØRSTE RECEPINDLØSNING PÅ INHALATIONS-STEROID 2017-2018				
2014	2015	2016	2017	2018
-	-	-	15%	12%

* To receptindløsninger på tiotropium (Spiriva) er et inklusionskriterium for at indgå i KOL-populationen. Tiotropium var tidligere specifikt til behandling af KOL, men er i den senere tid også blevet brugt til behandling af borgere med svær astma. Det kan derfor ikke udelukkes, at der også er en mindre andel astmatikere blandt nogle af de inkluderede borgere med KOL.

Begrundelse

Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis

Vi anbefaler, at Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis, får generelt tilskud.

Vi begrundes vores anbefaling med, at vi vurderer, at Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis, har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter med astma, som denne styrke er godkendt til.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis er godkendt til behandling af voksne, unge og børn i alderen 6 år og ældre til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonist) er hensigtsmæssig. Vi lægger endvidere vægt på de nyeste anbefalinger fra GINA (2020), hvori anvendelse af lav dosis ICS+formoterol anbefales som førstevalg til behandling af astma - fra trin 1 til voksne og unge over 12 år og fra trin 3 for børn i alderen 6-11 år.

Vi vurderer fortsat, at anvendelse af ICS+LABA til astmapatienter i høj grad er rationel og at der ikke er risiko for en uhensigtsmæssig anvendelse.

For patienter med ACOS lægger vi vægt på, at DSAM, GOLD og GINA alle anfører, at disse patienter bør behandles i overensstemmelse med principperne for behandling af astma.

Behandlingsprisen per dag for vedligeholdelsesbehandling med Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis er 10,77 kr. Behandlingsprisen for andre lægemidler med indhold af lav dosis ICS+LABA er 6,40 kr. – 12,81 kr. Behandlingsprisen for Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis ligger således indenfor det prisspænd for andre lavdosis ICS+LABA, som der ydes generelt (klausuleret) tilskud til. På denne baggrund og med henvisning til ovennævnte anbefalinger vurderer vi, at den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen.

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis og som kunne betyde, at Bufomix Easyhaler ikke kan få generelt tilskud. Herunder har vi vurderet, om der er risiko for, at Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis anvendes uhensigtsmæssigt til KOL patienter. Det vurderer vi ikke er tilfældet, da der til behandling af KOL anvendes andre styrker af LABA+ICS end det er muligt at opnå med Bufomix Easyhaler, 4,5+80 µg/dosis.

Bufomix Easyhaler, 4,5+160 µg/dosis og 9+320 µg/dosis

Vi anbefaler, at Bufomix Easyhaler, 4,5+160 µg/dosis og 9+320 µg/dosis ændrer tilskudsklausul til:

”Patienter med astma og patienter med KOL med astmatisk komponent (ACOS).
Patienter med KOL i GOLD C og D, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med langtidsvirkende bronkodilatorer.”

Vi begrundes vores anbefaling med, at vi vurderer, at Bufomix Easyhaler, 4,5+160 µg/dosis og 9+320 µg/dosis, har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den

behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter omfattet af klausulen.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Bufomix Easyhaler, 4,5+160 µg/dosis og 9+320 µg/dosis, er godkendt til voksne og unge (fra 12 år) til behandling af astma, hvor anvendelse af en kombination (inhalationskortikosteroid og langtidsvirkende β2-adrenoceptoragonist) er hensigtsmæssig og til voksne på 18 år og derover, til symptomatisk behandling af patienter med KOL med forceret ekspirationsvolumen i 1 sekund (FEV1) < 70 % af forventet normalværdi (postbronkodilatatorisk) og tidligere gentagne eksacerbationer på trods af regelmæssig behandling med bronkodilatorer.

I relation til patienter med astma og ACOS lægger vi endvidere vægt på, at det af GINA (2020), fremgår, at lav dosis ICS+formoterol anbefales som førstevalg til både akutte anfald og som vedligeholdelsesbehandling. Vi lægger endvidere vægt på, at DSAM, GOLD og GINA alle anfører, at patienter med ACOS bør behandles i overensstemmelse med principperne for behandling af astma.

I relation til KOL uden astmatisk komponent lægger vi vægt på, at ICS anbefales af GOLD, DSAM og RADS som muligt tillæg til patienter med KOL i GOLD C og D og at beslutningen om tillæg af ICS til KOL-patienter i særlig grad beror på symptombilledet for den enkelte patient og overvejende anbefales til patienter med eksacerbationer trods behandling med LABA og/eller LAMA.

Vi vurderer, at ovennævnte data fra Sundhedsdatastyrelsen viser, at der fortsat finder overbehandling af KOL-patienter med ICS, sted, men anerkender dog, at der ses en faldende tendens. Denne vurdering gælder uanset, at der kan være en mindre del af de patienter, der indgår i KOL populationen som behandles for astma.

Overbehandling af KOL-patienter med ICS er meget uhensigtsmæssig, idet ICS øger risikoen for pneumonier. For at støtte op om anbefalingerne om, at ICS først skal anvendes til patienter med svær KOL, anbefaler vi, at det generelle tilskud til Bufomix Easyhaler, 4,5+160 µg/dosis og 9+320 µg/dosis, fortsat klausuleres til patienter med KOL i GOLD C og D, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med langtidsvirkende bronkodilatorer.

Bufomix Easyhaler, 4,5+160 µg/dosis og 9+320 µg/dosis, der udgør 4,19 kr. – 12,81 kr., ligger i den lave ende af prisspændet for andre lægemidler med indhold af LABA + ICS og gør af denne grund lægemidlet til et oplagt og rationelt valg ved behov for behandling med LABA + ICS.

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Bufomix Easyhaler 4,5+160 µg/dosis og 9+320 µg/dosis, og som kunne betyde, at disse styrker af Bufomix Easyhaler ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Afsluttende bemærkning

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores anbefaling opfordrer vi Lægemiddelstyrelsen til at overveje at genoptage spørgsmålet om tilskud til andre lægemidler med formoterol+ICS således, at lægemidlers tilskudsklausul kommer til at understøtte de nyeste anbefalinger for behandling af astma.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresume for Bufomix Easyhaler, Inhalationspulver, 4,5+80 mikrogram-dosis. 19. april 2018. Publiceret d. 23. april 2018. Besøgt 30. juli 2020. Tilgængelig fra http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FB%252FBufomix%252520Easyhaler%252C%252520inhalationspulver%2525204%252C5%25252b80%252520mikrogram-dosis.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=9dfcfef92dde2030b7784bb410f5a042&entity_type=productresume&q=bufomi&rank=5&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Produktresume for Bufomix Easyhaler, Inhalationspulver, 4,5+160 mikrogram-dosis. 23. juni 2020. Publiceret d. 29. juni 2020. Besøgt 30. juli 2020. Tilgængelig fra http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FB%252FBufomix%252520Easyhaler%252C%252520inhalationspulver%2525204%252C5%25252b160%252520mikrogram-dosis.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=58844889437462dceca8d3394c46a08a&entity_type=productresume&q=bufomix+easyhaler&rank=4&type=&utf8=%E2%9C%93
- ³ Produktresume for Bufomix Easyhaler, Inhalationspulver, 9+320 mikrogram-dosis. 19. april 2018. Publiceret d. 23. april 2018. Besøgt 30. juli 2020. Tilgængelig fra http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FB%252FBufomix%252520Easyhaler%252C%252520inhalationspulver%2525209%25252b320%252520mikrogram-dosis.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=7cc0c51fdb52d3ed8f9ecea69475be6d&entity_type=productresume&q=bufomix+easyhaler&rank=8&type=&utf8=%E2%9C%93
- ⁴ Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma – behandling, 2015. Tilgængelig på: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/39-astma-behandling.html>
- ⁵ Dansk Lungemedicinsk Selskab. KOL, 2017. Tilgængelig på: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-vejledning-2017.html>
- ⁶ Dansk Selskab for Almen Medicin. KOL, 2017. Tilgængelig på: <http://vejledninger.dsam.dk/kol/>
- ⁷ Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) – Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020). Tilgængelig fra: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
- ⁸ Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Tilgængelig på: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
- ⁹ IRF Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen 2017. Vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent. Tilgængelig på: [https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Vedligeholdelsesbehandling-af-kronisk-obstruktiv-lungesygdom-\(KOL\)-uden-astmakomponent/Baggrundsnotat.ashx?la=da&hash=DAEE79E8DE61E0586ED3D86905A56C8F068176AC](https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Vedligeholdelsesbehandling-af-kronisk-obstruktiv-lungesygdom-(KOL)-uden-astmakomponent/Baggrundsnotat.ashx?la=da&hash=DAEE79E8DE61E0586ED3D86905A56C8F068176AC)
- ¹⁰ Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL, 2016. Tilgængelig på: <http://www.regioner.dk/media/1888/kol-samlet.pdf>
- ¹¹ Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2015. Tilgængelig på: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf