

Deres dato	Deres referanse	Vår dato	Vår referanse	Seksjon/saksbehandler
2005-08-22		2006-06-12	200510097-10	LØ/BL/UA

Refusjonsrapport – ciclesonid 160 mcg (Alvesco) til behandling av astma

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere ciclesonid for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt 44.

Indikasjon: Behandling av astma hos pasienter over 18 år.

Bakgrunn: Mild til moderat astma behandles i dag som oftest av en kombinasjon av inhalasjonssteroider og kortvarige beta2-reseptoragonister. Søker har fått godkjent et nytt inhalasjonssteroid og ønsker refusjon for ciclesonid.

Resultat: Søker har lagt ved to sammenligningsstudier for ciclesonid, der legemiddelet sammenlignes med henholdsvis budesonid og flutikason. Legemiddelverket ser bort ifra studien med budesonid, da denne ikke var blindet.

Anbefaling: Det anbefales at ciclesonid innvilges generell refusjon for behandling av astma for pasienter over 18 år. Prisen for ciclesonid er 10 % høyere enn prisen for tilsvarende doser av budesonid og flutikason. Dette antas å oppveies av økt compliance og helsegevinst på grunn av reduksjon i antall daglige doseringer og økt deponering av legemiddel i lungene.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk
Besøksadr.: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo
Varelev.: Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00
Fax: 22 89 77 99

www.legemiddelverket.no
post@legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering	1
	Innholdsfortegnelse	2
2	Søknadslogg	3
3	Introduksjon	3
3.1	Beskrivelse av det underliggende helseproblem	3
3.1.1	Epidemiologi	3
3.2	Eksisterende behandlingsmuligheter	4
3.2.1	Ikke-medikamentell behandling	4
3.2.2	Medikamentell behandling	4
4	Behandling med ciclesonid	7
4.1	Innledning.....	7
4.2	Effektstudie, design og resultater	8
5	En legemiddeløkonomisk analyse av ciclesonid	10
5.1	Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ	10
5.2	Egen helseøkonomisk vurdering	11
6	Konklusjon	12
7	Referanser.....	12

2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Altana Pharma AG.		
Preparat:	Alvesco		
Virkestoff:	Ciclesonid		
Indikasjon:	Astma		
ATC-nr:	R0310A		
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	2005-08-29	
	Evt. opphold i saksbehandlingen:	2005-09-05 – 2005-11-29	
		2005-12-12 – 2006-03-15	
		2006-03-21 – 2006-05-08	
		2006-05-09 – 2006-05-29	
	Vedtaksdato:	2006-06-12	
	Saksbehandlingstid:	42 dager	

3 Introduksjon

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Astma er en inflammatorisk luftveissykdom, der forsnevring av luftveiene fører til redusert luftstrøm ned i lungene. Dette skyldes i hovedsak tre ting: overproduksjon av tykt slim i luftveiene, kramper i glattmuskulatur rundt luftveiene og at inflammasjon og histaminindusert ødem fører til en forsnevring av luftveiene.

Astma er en kronisk sykdom, med alvorlighetsgrader fra intermitterende til alvorlig astma. Alvorlighetsgraden varierer etter hvor nedsatt lungekapasiteten er og hvor mange anfall og forverrelser pasienten har i løpet av en viss tid.

Anfall oppstår gjerne akutt, utløst av allergener og irriteranter som pollen, støv, røyk og sterke lukter. Forbigående forverrelser oppstår ofte ved luftveisinfeksjoner.

Symptomer på astma er utmattelse/anpustenheter ved mindre aktivitet, tung pust, piping i brystet, hosting og pusteproblemer. Diagnosen stilles på grunnlag av det kliniske bildet og målinger av lungefunksjonen.

Uten behandling reduseres pasientenes mulighet til daglig aktivitet og personlig utfoldelse blitt redusert, samt flere dager med sykdom. Uten behandling kan astma i verste fall føre til total obstruksjon av luftveiene og død. Ved riktig medisinerings kan sykdommen kontrolleres og anfall og forverrelser kan forebygges.

3.1.1 Epidemiologi

Prevalensen av astma har steget de siste 40 årene. I dag har ca 8 % av den norske befolkning astma. Insidensen av astma minker med økende alder, fra 10/1 000 år for syvåringer til 2/1 000 år hos middelaldrende, mens eldre igjen har noe økt insidens på 4/1 000 år.^{1,2}

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

3.2.1 Ikke-medikamentell behandling

Trening, gjerne svømming, kan gi bedring av sykdom, samt forebygge andre sykdommer som gir forverrelse av astma. Den enkelte pasient vil etter hvert erfare hva som utløser anfall og kan dermed unngå steder eller situasjoner som er anfallsutløsende.

3.2.2 Medikamentell behandling

I behandling av astma brukes det forskjellige medisiner. Disse omtales nedenfor med størst vekt på de mest brukte; inhalasjonssteroider og beta₂-reseptoragonister.

Figur 1 viser de forskjellige behandlingstrinnene av astma med økende alvorlighetsgrad.

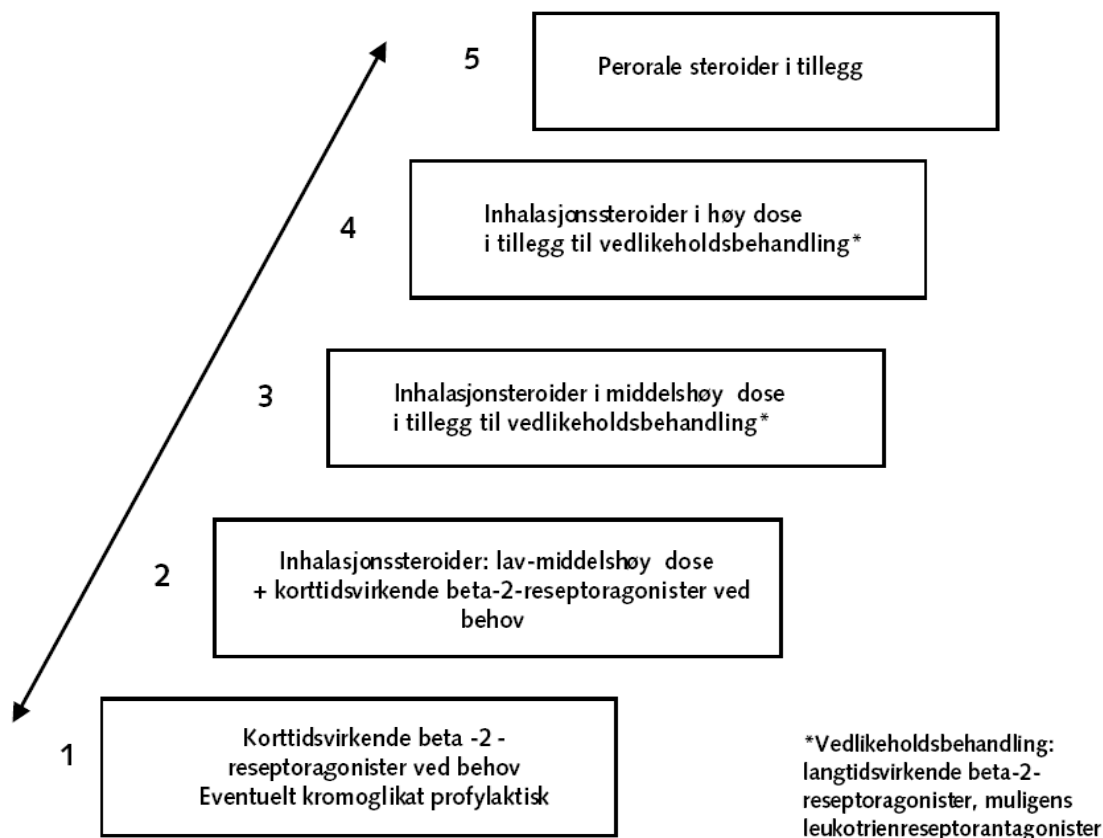
Behandlingsregimene kan variere mye fra pasient til pasient.

Trinn 1 er behandling for intermitterende astma. Dette er for astmatikere med to eller færre anfall i uken. Disse behandles etter behov med korttidsvirkende beta₂-reseptoragonister.

Korttidsvirkende beta₂-reseptoragonister kan også brukes rett før aktivitet eller eksponering for allergener for å forebygge anfall. Dette gjelder for alle behandlingstrinnene av astma.

Ved trinn 2 har pasienten flere enn to anfall i uken. I tillegg til korttidsvirkende beta₂-reseptoragonister ved behov, bør pasienten behandles med inhalasjonssteroider for å forebygge anfall.

Ved trinn 3 og 4 brukes inhalasjonsteroidene sammen med langtidsvirkende beta₂-reseptoragonister eller leukotrienantagonister. Ved fortsatt ukontrollert sykdom kan dosen av inhalasjonssteroider økes. Perorale steroider som tilleggsbehandling, trinn 5, bruker man sjelden over lengre tid og helst kun i forbindelse med alvorlige anfall og forverrelser.



Figur 1: Astmabehandling etter sykdommens alvorlighetsgrad, hentet fra terapi anbefalingene for astma fra Statens legemiddelverk, 2002².

Beta₂-reseptoragonister

Beta₂-reseptoragonister brukes i større eller mindre grad av astmatikere på alle behandlingstrinn, først og fremst som inhalasjonspreparater. Beta₂-agonistene virker umiddelbart på beta₂-reseptorene i glattmuskulatur i halsen. Bindingen gjør at muskulaturen slapper av, slik at det ikke oppstår kramper og kramper som eventuelt er tilstede vil avta. Beta₂-reseptoragonister finnes både som korttids- og langtidsvirkende. De korttidsvirkende beta₂-agonistene brukes ved behov for å dempe anfall eller forebygge anfall før eksponering for allergener eller før fysisk aktivitet. Kort- og langtidsvirkende beta₂-reseptoragonister har vist tilsvarende god effekt på allerede utløste anfall. I Norge brukes de langtidsvirkende beta₂-agonistene kun sammen med steroider, og er først og fremst ment som forebyggende behandling. Det er observert en noe økt risiko for alvorlige astmaforverrelser, samt astmarelatert død ved bruk av langtidsvirkende beta₂-agonister³.

Beta₂-reseptoragonister finnes også i tablettform, men brukes mer sjelden, på grunn av systemiske bivirkninger. Tablettformen brukes av astmatikere som ikke klarer eller ikke vil

bruke inhalasjonsmidler eller som har nattlige astmasymptomer til tross for optimal behandling med inhalasjonssteroider og langtidsvirkende beta₂-reseptoragonister.⁴

Steroider

Steroider brukes på fire av de fem trinnene på behandlingsstigen og er en viktig del av dagens astmabehandling. De virker gjennom transkripsjonen av gener og har antiinflammatorisk effekt.

Ved blant annet å redusere aktiviteten til neutrofiler og makrofager virker steroidene betennelsesdempende på allerede inflammerte celler. Samtidig reduserer steroidene produksjon av mediatorer som aktiverer immunforsvaret og gir økt inflammasjon. Slik reduseres hevelsen i luftveiene og øker terskelen for ny irritasjon i luftveiene. Steroider forebygger astmaanfall, men må tas over lengre perioder og virker ikke på akutte anfall. Til behandling av astma brukes det først og fremst steroideformuleringer til inhalasjon og peroral administrering. På grunn av bivirkninger titreres dosen steroider ned til et minimum.

Perorale steroider

Ved bruk av perorale steroider eksponeres hele kroppen for steroidets virkning og det kan oppstå bivirkninger som tynn hud, osteoporose, hirsutisme, måneansikt, unormal fettfordeling, dårlig sårheling, soppinfeksjoner eller mavesår. Man tilstreber derfor å minimalisere bruken av perorale steroider og bruker helst steroider til inhalasjon.

Inhalasjonssteroider

Det er i dag tre inhalasjonssteroider på det norske markedet; Budesonid, beklometason og flutikason. Inhalasjonssteroider har en bedre bivirkningsprofil enn orale steroider, da legemiddelet inhaleres og minimerer det systemiske opptaket av steroider. Ved langtidsbruk av store doser inhalasjonssteroider kan det oppstå systemiske bivirkninger, som nevnt under perorale steroider.

Inhalasjonssteroidene har en flat doseresponskurve, det vil si at en økning i dosen ikke nødvendigvis gir en tilsvarende økning i effekt. Lav dosering av inhalasjonssteroidene som brukes i trinn 2 på behandlingsstigen, det vil si behandling av mild til moderat astma, er 400 mcg budesonid, 400 mcg beklometason og 200 mcg flutikason².

Den totale mengden inhalert legemiddel tilsvarer ikke mengden legemiddel som kommer ned i lungene. Noe av legemiddelet vil avsettes i munnhulen. Dette kan føre til oral candidiasis på grunn av nedsatt immunrespons. Dette kan imidlertid forebygges ved å foreta en munnskylling etter inhalasjonen av steroidet.

Kombinasjonspreparater

På behandlingstrinn 3 brukes inhalasjonssteroider i lavdose i kombinasjon med langtidsvirkende beta₂-reseptoragonister, da dette har vist seg like effektivt som å øke dosen av inhalasjonssteroider. For å lette administrasjonen av legemidlene og øke compliance er det laget kombinasjonspreparater som sørger for samtidig administrasjon av begge legemidlene. Kombinasjonspreparatene har samme virkninger og bivirkninger som de ovenfor nevnte enkeltkomponentene.

Andre medisiner mot astma

Andre antiastmatika er xantiner (teofyllin), muskarinreseptorantagonister (ipratropium), natriumkromoglykat og leukotrienreseptorantagonister (montelukast).

Teofyllin og montelukast kan brukes som tilleggsbehandling når inhalasjonssteroider og korttidsvirkende beta₂-reseptoragonister ikke er nok for å kontrollere sykdommen.

Ipratropium har en viss bronkodilatorerende effekt og kan gis som tilleggsbehandling til inhalerte beta₂-reseptoragonister ved anfall.

Natriumkromoglykat brukes forebyggende og som tilleggsbehandling ved anstrengelsesutløst astma.

Inhalasjonspreparater

De fleste antiastmatika finnes i en inhalasjonsform. Dette er for å få transportert legemidlene direkte til lungene, der de skal virke, fremfor å eksponere hele kroppen. Mengden legemiddel som når lungene avhenger av partikkel/dråpestørrelsen på legemiddelet og pasientens inhalasjonsteknikk.

Mindre partikler/dråper går lettere ned i lungene enn større. Samtidig må de ikke være for små, da kan de lett pustes ut igjen. Inhalatorer har enten legemiddelet i pulverform eller i løsning/suspensjon. Sistnevnte er drevet av klorfluorkarbongass (KFK) eller hydrofluoralkangass (HFA). Partikkel/dråpestørrelsen varierer mellom de forskjellige inhalatorene, noe som gjør at deponeringen i lungene varierer. Ved bruk av inhalatorer drevet av KFK-gass eller der legemiddelet foreligger i pulverform, deponeres 10-30 % av legemiddelet i lungene^{5, 6, 7, 8}. For inhalatorer drevet av HFA-gass deponeres 52-56 % i lungene^{9, 9}.

Bruk av inhalasjonspreparater kan være vanskelig. Det er viktig at inhalatorene brukes korrekt. Før doseøkninger eller endring i legemiddelregime på grunn av for dårlig kontrollert astma, skal pasientens bruk av inhalasjonspreparater alltid kontrolleres.

Ved bruk av inhalasjonspreparater kan det oppstå noen bivirkninger knyttet til selve inhalasjonen av legemiddelet. Dette kan være vond smak, hoste, krampe, paradoks bronkospasme og/eller irritasjon i munn og svelg.

4 Behandling med ciclesonid

4.1 Innledning

Ciclesonid er ikke tidligere registrert i Norge og ble godkjent til behandling av astma i februar 2005. Andre registrerte inhalasjonssteroider i Norge er budesonid, beklometason, flutikason og mometasonferoat, hvorav de tre førstnevnte er markedsført og godkjent for pliktmessig refusjon.

Indikasjon

Ciclesonid er indisert for behandling av astma hos voksne over 18 år.

Virkningsmekanisme

Ciclesonid er et prodrug. I lungene omdannes ciclesonid via et enzym til den aktive hovedmetabolitten C21-des-metylpropionylciclesonid, som har antiinflammatorisk effekt.

Formulering

I motsetning til de andre inhalasjonssteroidene, formulert som pulver og/eller suspensjon, er ciclesonid formulert som en oppløsning. Dette gjør at dråpestørrelsen er mindre for ciclesonid enn for de andre inhalasjonssteroidene, og avsetningen i munnhulen under inhalasjonen av legemiddelet reduseres.

Dosering

Ciclesonid skal kun brukes en gang daglig. De andre inhalasjonssteroidene på markedet skal som regel brukes to ganger daglig.

Inhalator

Inhalatoren som ciclesonid doseres med, er drevet av HFA-gass. Deponering i lungene er vist å være 52 %¹⁰.

4.2 Effektstudie, design og resultater.

I effektdelen av søknaden har søker lagt vekt på to sammenlikningsstudier, FK1 110 og FK1 118, mellom ciclesonid og henholdsvis budesonid og flutikason. Da FK1 110 ikke var blindet fant ikke Legemiddelverket denne formålstjenelig og har valgt å se bort i fra denne. Det blir derfor kun en gjennomgang av FK1 118 i denne rapporten.

Materiale og metode

FK1 118 var en fase 3 studie med to paralleller. Hensikten var å sammenligne effekten og sikkerheten av 200 mcg ciclesonid 1 gang daglig, om kvelden, mot 100 mcg flutikason 2 ganger daglig, morgen og kveld. Behandlingstiden i studien var 12 uker. Studien ble utført ved flere senter og var randomisert og dobbelt blindet. Compliance ble ikke målt. Tabell 1 viser inklusjons- og eksklusjonskriterier for studien.

Tabell 1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for FK1 118.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
12-75 år (Australia; 19-75 år)	Alvorlig sykdom
Bronkial astma siste 6 måneder, definert etter American Thoracic Society (ATS)	Klinisk relevante unormale laboratorieverdier som indikerte underliggende sykdom
Behandlet med konstant dose inhalasjonssteroider ekvivalent til ≤ 500 mcg beklometason de 4 siste ukene	Forverrelse av astma eller infeksjon i nedre luftveier de siste 4 ukene
Antatt % FEV ₁ mellom 80 og 100 % målt	Sykehusinnleggelse på grunn av astma de 4

minst 4 timer etter sist bruk av anfallsmedisin	siste ukene
God helse foruten astma	Bruk av systemiske steroider de siste 4 ukene, injiserte steroider de siste 6 ukene eller bruk av systemiske steroider mer enn 3 ganger de siste 6 månedene
	Bruk av annen medisin som ikke var lov i henhold til studieprotokoll
	Ikke fulgte utvaskingsperioden av medisiner
	Graviditet, amming eller mangel på bruk av antikonsepsjon hos kvinner i fertil alder
	Deltagelse i en annen studie de siste 30 dager
	Røker eller tidligere røyker av ≥ 10 pakker sigaretter eller ≥ 2 pipepakker i året
	KOLS og/eller andre relevante lungesykdommer
	Mistenkt non-compliance inkludert alkohol og/eller narkotikamisbruk
	Ikke i stand til å følge studieprosedyrene på grunn av språk, psykisk sykdom el.
	Omstendigheter som påvirket døgnrytmen, som for eksempel nattearbeid
	Kjent eller mistenkt hypersensitivitet til inhalasjonssteroider eller andre innholdstoffer i studiemedisin
	Begynnende immunoterapi i studieperioden, eller pågående desensivering for et spesifikt allergen hos pasienter som ikke hadde hatt en stabil dose de 3 siste månedene

Endepunkt

Primært endepunkt var endring i Forced Expiratory Volume på 1 sekund (FEV_1) fra studiestart til studieslutt. Koprime variabler var endring i Peak Expiratory Flow (PEF) målt om morgenen og endring i Forced Vital Capacity (FVC).

Sekundære endepunkt var endring i PEF målt om kvelden, variasjoner i PEF, bruk av anfallsmedisin, antall forverrelser og endringer i astmasymptomer. Astmasymptomer ble målt etter en skala på 1 til 5 og ble satt hver morgen og kveld. Det ble også registrert sikkerhetsvariabler som for eksempel bivirkninger, elektrokardiogrammer, blodtrykk og puls.

Resultat

Primært endepunkt; Endring i FEV_1

Tabell 2 viser endringer i FEV₁ for de to behandlingsgruppene, fra studiestart til studieslutt. Tallene er for protokollpopulasjonen. Lignende resultater ble vist for intention-to-treat-populasjonen.

Behandlingsgruppe	Gjennomsnitt ved studiestart	Gjennomsnitt ved studieslutt	Endring i FEV ₁ ± standardavvik	95 % konfidensintervall
200 mcg ciclesonid	2,354 L	2,913 L	0,506 ± 0,032 L	0,443 – 0,570 L
200 mcg flutikason	2,462 L	2,943 L	0,536 ± 0,032 L	0,474 – 0,598 L

Sekundære endepunkt

Det ble ikke vist noen signifikante forskjeller i endringer for noen av de sekundære endepunktene mellom ciclesonid og flutikason. Dette gjaldt både for protokoll og intention-to-treat-populasjonen.

Diskusjon

Sammenligningsalternativet bør være mest brukte eller billigste behandling. Blant inhalasjonssteroidene har beklometason, budesonid og flutikason refusjon, og det er naturlig å sammenligne med et eller flere av disse. Budesonid peker seg ut som et naturlig valg da dette er det mest brukte og det billigste inhalasjonssteroidet. Søker har, som tidligere nevnt, sammenlignet ciclesonid med budesonid, men Legemiddelverket har valgt å se bort ifra denne studien, da den ikke var blindet. Flutikason er imidlertid et aktuelt sammenligningsalternativ, da dette er det nest mest brukte inhalasjonssteroidet og siden effekten av budesonid og flutikason kan sammenlignes i doseforholdet 2:1¹¹.

Studien varer bare i 12 uker og er sammensatt av astmatikere med forskjellig alvorlighetsgrad, til tross for at retningslinjene for astmastudier utarbeidet av de europeiske legemiddelmyndigheter (EMA)¹² anbefaler en studietid på minst 6 måneder og med astmatikere av samme alvorlighetsgrad. Bruken av inhalasjonssteroider er imidlertid godt dokumentert og man regner med en klasseeffekt.

I denne studien viste ciclesonid en litt lavere effekt enn flutikason, men forskjellen er ikke statistisk signifikant og regnes heller ikke som klinisk relevant.

Konklusjon

Behandling med ciclesonid 200 mcg 1 gang daglig regnes som likeverdig til flutikason 100 mcg 2 ganger daglig.

5 En legemiddeløkonomisk analyse av ciclesonid

5.1 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Søkeren brukte en kostnads-minimiseringsanalyse i sin søknad, da effekten av ciclesonid og flutikason antas å være lik. Kostnadene ble sett fra et samfunnsperspektiv. Direkte kostnader som var inkludert i analysen var kostnader for: legemidler til vedlikeholdsbehandling og ved forverrelser, sykehusinnleggelser, og legevaktbesøk. Det var ikke inkludert indirekte eller ubestemmelige kostnader.

I analysen ble det antatt at compliance øker ved bruk av ciclesonid fremfor flutikason, da ciclesonid kun tas en gang om dagen, isteden for to som ved flutikason. Det ble deretter forsøkt å tallfeste hvor mange sykehusinnleggelser og dermed penger som kunne spares ved økt compliance og dermed rettferdiggjøre en høyere pris for ciclesonid enn for flutikason. Dette viste seg dessverre vanskelig på grunn av dårlig og manglende dokumentasjon.

5.2 Egen helseøkonomisk vurdering

Behandling og bruk av ciclesonid antas å gi tilsvarende effekt som behandling med og bruk av flutikason. Legemiddelverket har beregnet prisen på ciclesonid utifra prisen på antatt likeverdige doser for budesonid og flutikason vektet med hensyn på markedsandeler. Resultatet vises i tabell 1, for fullstendig utregning se vedlegg 1.

Tabell 1: Legemiddelverkets beregning av AIP og AUP for ciclesonid.

Styrke	Antall doser	Antall doseringer á 160 mcg	AIP	AUP
160 mcg	60	60	142,31	219,00
160 mcg	120	120	284,62	407,90

Vi ser imidlertid at en daglig dosering fremfor to daglige doseringer kan gi økt compliance og en helsegevinst hos denne pasientgruppen.

Gitt økt compliance og derpå følgende helsegevinst, samt økt deponering av legemiddelet i lungene, mener Legemiddelverket etter en skjønnsmessig og helhetlig vurdering, at ciclesonid kan sies å tilsvare budesonid og flutikason med inntil 10 % høyere pris enn prisen for antatt likeverdige doser.

Tabell 2 viser AIP og AUP etter 10 % påslag i beregnet AIP fra tabell 1.

Tabell 2: Legemiddelverkets beregning av AIP og AUP for ciclesonid med påslag.

Styrke	Antall doser	Antall doseringer á 160 mcg	AIP	AUP
160 mcg	60	60	156,54	238,20
160 mcg	120	120	313,08	445,30

Med denne prisen anser Legemiddelverket at ciclesonid vil være et kostnadseffektivt legemiddel på lik linje med de andre inhalasjonssteroidene som i dag har generell refusjon.

6 Budsjettmessige konsekvenser

Søker antar at ciclesonid kommer til å selges for 3 millioner kroner i år 2010. Dette vil si ca 300 000 kroner mer i forhold til bruk av flutikason eller budesonid.

7 Konklusjon

Det anbefales at pliktmessig refusjon for ciclesonid (Alvesco 160 mcg) innvilges for behandling av astma hos voksne over 18 år.

Statens legemiddelverk, 2006-06-09

Erik Hviding
seksjonssjef

Urd Andestad
forsker

8 Referanser

¹ Norges Astma og Allergi Forbund; <http://files.inn.no/naaf/219.pdf> hentet 13.10.05

² <http://www.legemiddelverket.no/terapi/2002/Astma.pdf> hentet 15.09.05

³ Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: Effect of longacting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related death. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-12.

⁴ www.legemiddelhandbok.no

⁵ SPC, Pulmicort turbohaler, sist godkjent 23-04-2004

⁶ SPC, Pulmicort, sist godkjent 23-04-2004

⁷ SPC, Flutide, sist godkjent 27-03-2006

⁸ SPC, Beclomet easyhaler, sist godkjent 08-06-2005

⁹ Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ; Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone.

¹⁰ SPC, Alvesco, sist godkjent 14-05-2006

¹¹ Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW; Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma in adults and children (review) www.thecochranelibrary.com

¹² EMEA; Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma; <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/292201en.pdf>