



Refusjonsrapport

Roflumilast (Daxas) til behandling av alvorlig og meget alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

22-12-2011

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og

d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater.

Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for roflumilast (Daxas) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Daxas er indisert for vedlikeholdsbehandling av alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) (FEV1 post-bronkodilator mindre enn 50 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt, hos voksne pasienter med tidligere gjentatte eksaserbasjoner, som tillegg til behandling med bronkodilator.

Bakgrunn:

Roflumilast er en oral fosfodiesterase 4 (PDE4) hemmer, og representerer et nytt prinsipp i behandlingen av KOLS. Roflumilast forbedrer lungefunksjonen og reduserer risiko for eksaserbasjoner sammenlignet med placebo hos pasienter med KOLS forbundet med kronisk bronkitt og tidligere gjentatte eksaserbasjoner. Det foreligger ikke resultater fra studier som direkte sammenligner roflumilast med LABA/IKS eller roflumilast i kombinasjon med LABA/IKS. Gastrointestinale bivirkninger og hodepine er vanlig, og roflumilast kan gi vekttap og psykiatriske reaksjoner, herunder depresjon og selvmordstanker.

Refusjonssøker har analysert kostnadseffektiviteten til roflumilast ved hjelp av en Markovkohortmodell. Komparatorer i modellen er LABA (scenario 1), LABA/IKS (scenario 2) eller LABA/IKS + tiotropium (scenario 3). Effekten av roflumilast modelleres gjennom eksaserbasjoner og fall i lungefunksjon. Refusjonssøkers analyser gir resultater som regnes som kostnadseffektive. Sensitivitetsanalyser viser at resultatene er stabile.

På bakgrunn av den dokumentasjonen som foreligger per i dag, og de legemiddeløkonomiske analysene som er gjort, settes det vilkår om at refusjon av roflumilast kun gis til pasienter som ikke samtidig får inhalasjonssteroider.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at roflumilast (Daxas) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15. januar 2012 med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Vedlikeholdsbehandling av alvorlig KOLS (FEV1<50 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt, hos pasienter med tidligere gjentatte eksaserbasjoner, som tillegg til behandling med bronkodilator.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
R95	Kronisk obstruktiv lungesykdom	90,204	J44	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	90,204
<u>Vilkår:</u>					
90	Refusjon ytes kun til pasienter med etablert KOLS. - Diagnosen må være verifisert ved spirometri. - Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.				
204	Refusjon av roflumilast ytes kun til pasienter som ikke samtidig får inhalasjonssteroider.				

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 KOLS	7
1.2 BEHANDLING	8
1.2.1 Ikke-medikamentell behandling	8
1.2.2 Medikamentell behandling.....	8
1.2.3 Behandling med roflumilast (Daxas).....	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ROFLUMILAST (DAXAS)	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE STUDIER	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	12
2.2.2 Kvalitet	14
2.2.3 Oppsummering	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ROFLUMILAST (DAXAS)	14
3.1 MODELL- OG METODEAPPARAT	14
3.1.1 Analysemodell.....	14
3.1.2 Effekt, bivirkninger og helsenytt	16
3.1.3 Analysens kostnadsperspektiv.....	20
3.2 RESULTATER	22
3.2.1 Kostnadseffektivitet.....	22
3.2.2 Sensitivitets- og scenarioanalyser	23
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	24
3.3.1 Relevans av analysen mht PICO.....	24
3.3.2 Modellstruktur	25
3.3.3 Effekt- og helsenyttedata.....	30
3.3.4 Kostnadsdata	35
4 DISKUSJON	39
4.1.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften	39
4.1.2 Vilkår	40
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	41
5.1 PASIENTPOPULASJON	41
5.2 MARKEDSANDELER	42
5.3 LEGEMIDDELKOSTNADER	42
5.4 BUDSJETTVERKNINGER	43
5.5 OPPSUMMERING	45
6 KONKLUSJON	45
REFERANSER	46

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Nycomed Pharma AS

Preparat: Daxas
Virkestoff: roflumilast
Indikasjon: Daxas er indisert for vedlikeholdsbehandling av alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (FEV1 post-bronkodilator mindre enn 50 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt, hos voksne pasienter med tidligere gjentatte eksaserbasjoner, som tillegg til behandling med bronkodilator.

ATC-nr: R03DX07

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 08-07-2010
Saksbehandling startet: 15-07-2010
Prissøknad mottatt: 17-08-2010
Opphold i saksbehandlingen: 54 dager
Vedtak fattet: 22-12-2011
Saksbehandlingstid: 431 dager

1 BAKGRUNN

1.1 KOLS

KOLS er en samlebetegnelse for lungesykdommer med luftstrømshindring som ikke er fullt reversibel. Luftstrømshindringen er progressiv og assosiert med kronisk inflammasjon i lungene som reaksjon på toksiske gasser eller partikler [1].

KOLS omfatter kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem. Disse tilstandene forekommer ofte samtidig og lar seg vanskelig atskille i de fleste tilfeller. Kronisk obstruktiv bronkitt er karakterisert ved langvarig hoste, som regel med oppspytt. I motsetning til vanlig bronkitt er kronisk obstruktiv bronkitt preget av tiltagende luftstrømsobstruksjon som kan føre til invaliditet og respirasjonssvikt med svikt i høyre hjertehalvdel som følge av økt belastning pga sykelige forandringer i lungene. Ikke alle pasienter med kronisk obstruktiv bronkitt vil utvikle KOLS. Emfysem karakteriseres av kronisk tungpust som skyldes ødeleggelse av lungevev, spesielt skillevegger i alveoler og mellom alveoler og blodbanen, og redusert lungevevselastisitet. Emfysem kan forekomme ved alvorlig KOLS og ved sluttstadier av astma.

Sykdomsmanifestasjonene av KOLS er mangesidige og endres med økende grad av luftveisobstruksjon, fra hoste og oppspytt, langvarige forkjølelsepisoder med bronkial katarr til åndenød ved tale og i ro. Alvorlighetsgrad av sykdommen deles ofte inn i 4 stadier basert på spirometriske målinger [1]:

Stadium I: Mild KOLS

- $FEV_1 \geq 80\%$ av forventet verdi

Stadium II: Moderat KOLS

- $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ av forventet verdi

Stadium III: Alvorlig KOLS

- $30\% \leq FEV_1 < 50\%$

Stadium IV: Svært alvorlig KOLS

- $FEV_1 \leq 30\%$ av forventet verdi eller nærvær av respirasjonssvikt eller høyre hjertesvikt.

FEV_1 er en spirometrisk test som måler forsert ekspirasjonsvolum i løpet av første sekund. Det vil si mengden luft som blåses ut i løpet av første sekund, når pasienten blåser ut så hardt vedkommende kan. FEV_1 måles i liter, og forventet verdi fremkommer ved hjelp av en standardisert formel. Forventet FEV_1 er avhengig av alder, kjønn, kroppshøyde og etnisitet.

Akutte forverrelser av sykdommen kalles eksaserbasjoner. Vanlige symptomer er åndenød, hoste, økt produksjon av oppspytt og endring i fargen på oppspytet. Disse eksaserbasjonene kan føre til behov for legebesøk, sykehusinnleggelse og tilleggsmedikasjon.

Den vanligste årsak til KOLS er tobakksrøyking. Likevel er det bare et mindretall av de som røyker, som utvikler KOLS. Det tyder på at interaksjoner mellom miljøfaktorer (røyk, luftforurensning) og vertsfaktorer (genetikk, tidlig lungevekst, etnisitet, kjønn) bestemmer risikoen for å utvikle KOLS. Andre kjente årsaker er dessuten medfødt mangel på proteasehemmeren alfa₁-antitrypsin og yrkesmessig eller annen eksponering for støv, gass og damp, og det å tilhøre lavere sosioøkonomiske lag.

KOLS er en av de hyppigste årsaker til morbiditet og mortalitet verden over. I følge WHO dør mer enn 2,5 mill mennesker av sykdommen hvert år. I USA er KOLS den fjerde hyppigste dødsårsaken og forekomsten er økende. I Norge er prevalensen estimert til å være 7 % målt etter test av reversibilitet i luftstrømsobstruksjonen med korttidsvirkende beta2-agonist [2]. Prevalensen er lav frem til 40-årsalderen og øker opp mot 70-årsalderen. Fordelingen på funksjonsnivåene var: 1,8 % mild, 4,2 % moderat, 0,9 % alvorlig og 0,1 % meget alvorlig KOLS [2].

Pasientene i refusjonssøknaden består av personer med alvorlig eller meget alvorlig KOLS og gjentatte forverringer.

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom, anses oppfylt.

1.2 Behandling

Punkt 1.1 viser at alvorlig og meget alvorlig KOLS er en kronisk tilstand som medfører behov for langvarig behandling.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt.

Behandling av KOLS består av både medikamentell og ikke-medikamentell behandling.

1.2.1 Ikke-medikamentell behandling

Røykestopp er den mest betydningsfulle intervensjonen ved KOLS. Mindre sigarett røyking fører til at det akselererte tapet i FEV₁ normaliseres og til mindre hoste og oppspytt. Det er viktig å redusere også andre risikofaktorer og forebygge mot infeksjonssykdommer. Oksygenbehandling kan være aktuelt ved alvorligere grader av KOLS.

1.2.2 Medikamentell behandling

Farmakologisk behandling ved stabil KOLS kan bedre eller minske symptomene, redusere antall og alvorlighetsgrad av eksaserbasjoner, bedre den generelle helsetilstanden og bedre toleransen ved anstrengelse. Legemidlene kan imidlertid ikke helbrede sykdommen eller

stoppe den gradvise forverringen. Under følger behandlingsanbefalinger fra Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell [3].

- Bronkodilatorer

Man skiller mellom korttidsvirkende og langtidsvirkende bronkodilatorer. Korttidsvirkende beta2-agonister (SABA) og korttidsvirkende antikolinergika (SAMA) brukes først og fremst ved behov av personer med mindre alvorlig sykdom. Ved regelmessige symptomer og hos pasienter som opplever eksaserbasjoner anbefales langtidsvirkende beta2-agonister (LABA) eller langtidsvirkende antikolinergika (LAMA).

- Kombinasjon inhalasjonssteroider (IKS) og LABA

Kombinasjonspreparater (LABA/IKS) brukes ved moderat til alvorlig KOLS hvis pasienten har gjentatte, akutte forverringer som krever antibiotika eller perorale glukokortikoider. Denne kombinasjonen er mer effektiv enn hver enkelt komponent når det gjelder forbedring av lungefunksjon og helsestatus.

- Vaksinerings

Influensavaksinerings anbefales årlig til pasienter med KOLS, spesielt til pasienter med alvorlig sykdom og de som er eldre enn 65 år.

- Systemisk glukokortikoidbehandling

Må overveies når andre legemidler ikke lindrer symptomene slik at pasientene kan fungere i arbeidslivet og sosialt. Kritisk, men adekvat bruk av perorale glukokortikoider kan hindre livstruende eksaserbasjoner med sykehusinnleggelse.

De internasjonale behandlingsretningslinjene utarbeidet av Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), gjengitt under, angir når de ulike medikamentelle tiltak bør igangsettes [1].

Tabell 1: Behandlingsretningslinjer etter GOLD

Stadium I Mild KOLS	Stadium II Moderat KOLS	Stadium III Alvorlig KOLS	Stadium IV Svært alvorlig KOLS
FEV₁ ≥ 80 %	50 % ≤ FEV₁ < 80 %	30 % ≤ FEV₁ < 50 %	FEV₁ ≤ 30 %
Aktiv reduksjon av risikofaktorer, influensavaksinasjon Legg til korttidsvirkende bronkodilator (ved behov)			
	Legg til en eller flere langtidsvirkende bronkodilatorer til fast bruk (ved behov) Legg til rehabilitering		
			Legg til inhalasjonsglukokortikoider ved gjentatte eksaserbasjoner
			Legg til langtids oksygenbehandling ved kronisk respirasjonssvikt Vurder kirurgisk intervensjon

1.2.3 Behandling med roflumilast (Daxas)

Roflumilast er et nytt legemiddel og et nytt prinsipp i behandlingen av KOLS. Det er en selektiv hemmer av fosfodiesterase (PDE4) [4]. Hemming av PDE4 fører til forhøyet nivå av intracellulært cAMP (syklisk adenosinmonofosfat). Dette demper systemisk og pulmonal inflammasjon forbundet med KOLS.

Roflumilast er indisert for vedlikeholdsbehandling av alvorlig KOLS (FEV1 post-bronkodilator mindre enn 50 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt og med tidligere gjentatte eksaserbasjoner. Roflumilast brukes som tillegg til behandling med bronkodilator.

Anbefalt dose er én tablett á 500 mikrogram roflumilast daglig.

Roflumilast er en oral formulering, og dette kan være en fordel for pasienter med nedsatt lungefunksjon. Roflumilast vil imidlertid være tilleggsbehandling slik at behovet for inhalasjonsmedisiner fortsatt vil være der.

I kliniske KOLS-studier opplevde ca. 16 % av pasientene bivirkninger med roflumilast (sammenlignet med 5 % med placebo) [4]. De vanligst rapporterte bivirkningene var diaré (5,9 %), vektreduksjon (3,4 %), kvalme (2,9 %), magesmerte (1,9 %) og hodepine (1,7 %). Majoriteten av disse bivirkningene var milde eller moderate. Disse bivirkningene forekom

hovedsakelig i de første ukene av behandlingen og opphørte som regel ved fortsatt behandling.

Ved uttalt vekttap bør behandling med roflumilast avsluttes. Lav kroppsvekt og vekttap øker dødeligheten ved KOLS [5].

Roflumilast frarådes hos pasienter med depresjon og selvmordstanker, alvorlige immunologiske sykdommer, alvorlige akutte infeksjonssykdommer, kreft og til pasienter som behandles med immunsuppressive legemidler.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ROFLUMILAST (DAXAS)

2.1 Oversikt over relevante studier

M2-111 og M2-112 [6, 7]

Disse to 1-årsstudiene undersøker effekt av roflumilast på lungefunksjon og eksaserbasjoner hos pasienter med alvorlig til svært alvorlig KOLS (post-bronkodilator FEV1 ≤ 50 % av forventet). Studiene var dobbeltblindet, randomisert og placebokontrollerte. Totalt 2690 pasienter ble inkludert. Inhalerte kortikosteroider ble brukt av 809 (61 %) av pasientene behandlet med roflumilast, mens bruk av LABA og teofyllin ikke var tillatt.

Roflumilast 500 mikrogram en gang daglig forbedret signifikant lungefunksjonen sammenlignet med placebo, med gjennomsnittlig 51 ml pre-bronkodilator FEV1 ($p < 0,0001$) og med 53 ml post-bronkodilator FEV1 ($p < 0,0001$). Graden av eksaserbasjoner ble ikke signifikant redusert av roflumilast i de individuelle studiene, relativ risikoreduksjon: 13,5 % i M2-111-studien og 6,6 % i M2-112-studien ($p =$ ikke signifikant)[4].

Kronisk bronkitt og tidligere KOLS-eksaserbasjoner var ikke et krav for pasientinkludering i disse studiene. Post-hoc-analyser av M2-111 og M2-112 identifiserte en subgruppe av pasienter som responderte på roflumilast, dvs. pasienter med KOLS forbundet med kronisk bronkitt. Dette la grunnlaget for design av de påfølgende studiene M2-124 og M2-125.

M2-124 og M2-125 [8]

Disse to 1-årsstudiene inkluderte totalt 3091 pasienter med alvorlig til svært alvorlig KOLS (post-bronkodilator FEV1 ≤ 50 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt og med minst en eksaserbasjon siste år. Studiedesignet var randomisert, parallellgruppe, dobbeltblindet og placebokontrollert. Studiene var også designet slik at cirka 50 % av studiepopulasjonen brukte LABA. Roflumilast + LABA sammenlignes med placebo + LABA i denne subgruppen. Korttidsvirkende antikolinergika (SAMA) var tillatt for de pasientene som ikke tok LABA. Korttidsvirkende betaagonister (SABA) var tillatt ved behov. Bruk av inhalerte kortikosteroider (IKS) og langtidsvirkende antikolinergika (LAMA) var ikke tillatt. Primære endepunkter var pre-bronkodilator FEV1 og eksaserbasjoner, definert som moderate hvis de

ga behov for systemiske glukokortikoider og alvorlige hvis de medførte sykehusinnleggelse og/eller død.

Det er gjort en samlet analyse av M2-124 og M2-125. Roflumilast 500 mikrogram en gang daglig viste en forbedring i lungefunksjonen sammenlignet med placebo, i gjennomsnitt 48 ml (pre-FEV1, $p < 0,0001$). Raten per pasient per år av moderate eksaserbasjoner eller alvorlige eksaserbasjoner var 1,14 med roflumilast og 1,37 med placebo, korresponderende til en relativ risikoreduksjon på 16,9 % (95 % KI: 8,2-24,8 %) (primært endepunkt, $p = 0,0003$).

Det er data fra den pre-definerte LABA-subgruppen som er brukt i den legemiddeløkonomiske analysen [9]. For pasienter som samtidig brukte LABA, økte roflumilast post-bronkodilator FEV1 med 46 ml (95 % KI 28 ml - 64 ml, $p < 0,0001$), og ga en relativ reduksjon i eksaserbasjonsrate på 20,7 %.

M2-127 og M2-128 [10]

Dette er to 6-måneders studier der roflumilast eller placebo gis i tillegg til underliggende behandling med langtidsvirkende bronkodilator. Studiene var dobbeltblindet og randomisert med parallelle grupper. Begge studiene inkluderte pasienter med moderat til alvorlig KOLS (post-bronkodilator FEV1 40 % - 70 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt. 933 pasienter ble inkludert i M2-127 og 743 pasienter i M2-128.

I M2-127 gis roflumilast i tillegg til salmeterol. Tillegg av roflumilast forbedret pre-bronkodilator FEV1 signifikant med 49 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) utover bronkodilatoreffekt av salmeterol.

I M2-128 gis roflumilast i tillegg til tiotropium. Tillegg av roflumilast forbedret pre-bronkodilator FEV1 signifikant med 80 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) utover bronkodilatoreffekt av tiotropium.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Det søkes om refusjon i henhold til indikasjon, dvs. til pasienter med alvorlig KOLS forbundet med kronisk bronkitt og tidligere gjentatte eksaserbasjoner. Dette samsvarer med de pasientene som er inkludert i M2-124/125.

I M2-128 er det imidlertid også inkludert pasienter med mildere grader av KOLS (post-bronkodilator FEV1 40 % - 70 % av forventet), og det er heller ikke et krav til tidligere eksaserbasjoner. Eksaserbasjoner er hyppigere jo mer alvorlig KOLS, og tidligere

eksaserbasjoner er en risikofaktor for gjentatte eksaserbasjoner [11]. Dette kan ha betydning for overførbareheten av data fra M2-128 til omsøkt pasientpopulasjon.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Det er gjort kliniske studier både der roflumilast gis alene, og der roflumilast gis i tillegg til underliggende behandling med langtidsvirkende bronkodilator, LABA eller LAMA. I følge godkjent indikasjon skal roflumilast brukes som tillegg til behandling med bronkodilator.

Dosering av roflumilast i studiene er i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen, én tablett (á 500 mikrogram roflumilast) daglig.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Placebo er komparator i alle de kliniske studiene, enten placebo alene eller placebo sammen med langtidsvirkende bronkodilator (LABA eller LAMA). Det er foreløpig ikke resultater fra studier med aktiv komparator.

Roflumilast er et nytt virkestoff og et nytt prinsipp i behandlingen av KOLS. Det er ikke avklart hvilken plass roflumilast vil få i behandlingsskjeden. Ved alvorlig KOLS med hyppige forverringer er anbefalingen i dag å bruke kombinasjonsbehandling med LABA/IKS, eventuelt med tillegg av LAMA.

Roflumilast er nok aktuell å bruke både som *tillegg* til denne behandlingen, eller *i stedet for* inhalasjonssteroider. Det er derfor en svakhet ved dokumentasjonen at det foreløpig ikke foreligger resultater fra studier som direkte sammenligner roflumilast med LABA/IKS eller roflumilast i kombinasjon med LABA/IKS.

Bateman et al 2011 [9] har analysert data fra M2-124/125, og finner at tidligere bruk av IKS ikke påvirker effekten av roflumilast.

Det pågår en direkte sammenlignende studie der man ser på effekten av roflumilast på eksaserbasjonsrate når roflumilast legges til LABA/IKS.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Viktige endepunkter i roflumilast-studiene er effekt på lungefunksjon (FEV1) og eksaserbasjoner. Roflumilast viser en statistisk signifikant, men beskjeden effekt på lungefunksjon. Mangel på aktiv komparator i studiene gjør det også vanskelig å vurdere den kliniske relevansen av roflumilasts effekt på lungefunksjon. Siden virkningen er antiinflammatorisk, er kanskje effekten av roflumilast i å redusere eksaserbasjonsrate et mer relevant endepunkt.

Studiene har en varighet på mellom 6 måneder og 1 år. Langtidseffekten av roflumilast utover dette er derfor ikke kjent.

2.2.2 Kvalitet

En Cochrane utredning finner at den metodologiske kvaliteten på de publiserte studiene er tilfredsstillende [12].

2.2.3 Oppsummering

Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskaplig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ROFLUMILAST (DAXAS)

3.1 Modell- og metodeapparat

3.1.1 Analysemodell

Nycomed har analysert kostnadseffektiviteten til roflumilast ved hjelp av en Markovkohortmodell med syklur på 1 måned. Pasientene følges i 30 år eller til de dør. Modellen har 3 tilstander: alvorlig KOLS (post-bronkodilator FEV1 30 - 50 % av forventet), meget alvorlig KOLS (post-bronkodilator FEV1 <30 %) og død. Forverringer (eksaserbasjoner) er modellert som midlertidige tilstander. En moderat forverring er definert som en episode med forverrede symptomer som krever medisinsk behandling med prednisolon og antibiotika. Alvorlige forverringer er definert ved at pasienten blir innlagt i sykehus. Pasienter som befinner seg i den midlertidige tilstanden forverring vil returnere til den tilstanden de kom fra (alvorlig eller meget alvorlig KOLS) etter én syklus. Pasientene kan imidlertid dø som følge av en alvorlig forverring. Det kan kun skje én forverring per syklus. Pasienter kan ikke gå tilbake til en mindre alvorlig tilstand (fra meget alvorlig til alvorlig KOLS).

Komparator i modellen er LABA, LABA/IKS eller LABA/IKS + LAMA (tiotropium). Analysen gjøres som tre bilaterale sammenlikninger beskrevet som scenario 1, 2 og 3. I scenario 1 og 2 gis roflumilast sammen med LABA og i scenario 3 gis roflumilast sammen med LAMA.

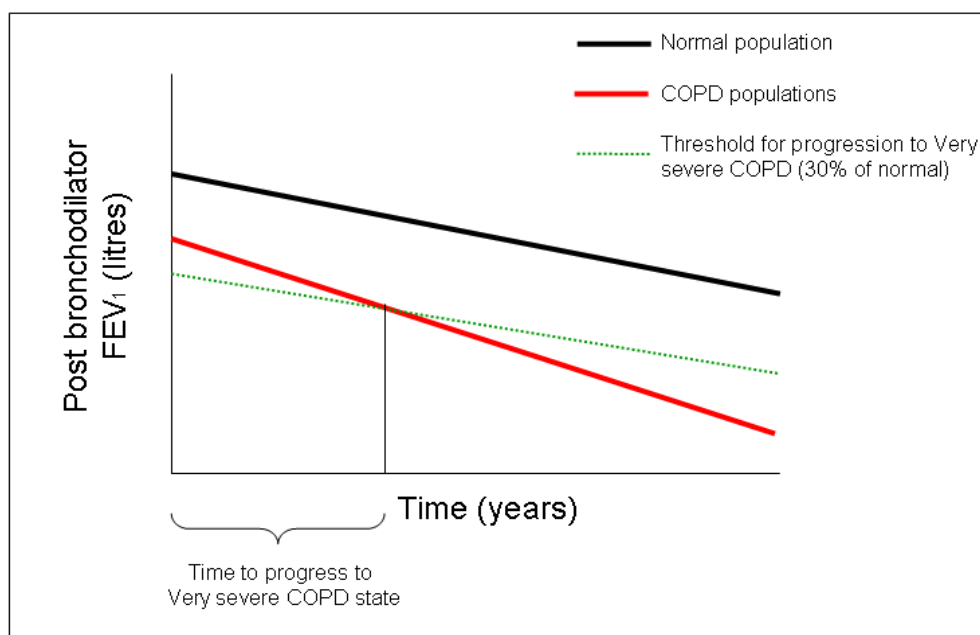
Pasientpopulasjonen er pasienter med alvorlig eller meget alvorlig KOLS med gjennomsnittsalder 64 år. 75 % er antatt å være menn. Alle antas å starte med alvorlig KOLS med FEV1 40 % av forventet. Fordi utvikling i FEV1 er forskjellig hos menn og kvinner er det to separate modeller for kvinner og menn.

Kostnadseffektiviteten er analysert ved å modellere effekten av roflumilast på sannsynlighet for overgang til meget alvorlig KOLS, forverringer og død. Helsetilstandene er tilknyttet kostnader og helse nytte. Både kostnader og helseeffekter er diskontert med 3,5 %. Modellens

endepunkter er kostnad per leveår vunnet og kostnad per QALY vunnet. Det er gjort enveis sensitivitetsanalyser (bla presentert i form av tornadodiagram) og probabilistiske sensitivitetsanalyser.

Modellering av overgang til meget alvorlig KOLS er gjort ved hjelp av data om fall i FEV1. Man tar utgangspunkt i en likning for fall i FEV1 i normalpopulasjon hentet fra Crapo [13]. FEV1 faller jevnt med et visst antall ml per år hos friske, men faller hurtigere for pasienter med KOLS. Likninger for fall i FEV1 hos friske beregner FEV1 ut fra kjønn, høyde og alder. Alvorlig og meget alvorlig KOLS defineres ut fra en prosentandel av forventet verdi (50 % og 30 %) for friske med samme høyde og alder. Hvilken FEV1-verdi i ml dette tilsvarer, vil dermed falle etter hvert som pasientene blir eldre. Videre bruker man data om fall i FEV1 for pasienter med KOLS hentet fra Scanlon [14]. Fallet er på 52 ml per år. Alle pasientene starter med FEV1 lik 40 % av forventet. Man beregner så tiden det tar til de når 30 %. Ut fra tiden i alvorlig KOLS beregnes sannsynligheten for overgang til meget alvorlig KOLS per syklus. Dette er illustrert i figur 1.

Figur 1: Beregning av tid til sykdomsforverring for pasienter som starter i alvorlig KOLS



Kilde: Refusjonssøknaden

Pasientene kan dø i to ulike faser: under stabil KOLS og under forverring.

Død i stabil KOLS inkluderer all dødelighet for pasienter med alvorlig og meget alvorlig KOLS. Denne finnes ved å ta alders- og kjønns-spesifikke mortalitetsrater fra den generelle norske befolkningen (SSB) og multiplisere med mortalitetsratioen for pasienter med alvorlig KOLS relativt til hva man ville forvente for friske med samme kjønn og alder, kalt standard mortality ratio (SMR). Observasjonsstudiene som viser økt mortalitet med økt alvorlighet av KOLS skiller ikke ut død i forverringsfasen. Nycomed antar derfor at mortalitet i stabil fase er lik for alvorlig og meget alvorlig KOLS. I analysen er SMR satt til 2, hvilket betyr at mortalitetsraten for pasienter med alvorlig og meget alvorlig KOLS er antatt å være dobbelt så høy som for den generelle befolkningen med samme kjønn og alder.

Det antas ikke at pasienter med moderat forverring har økt risiko for å dø sammenliknet med pasienter i stabil fase. Pasienter med forverring som krever sykehusinnleggelse antas imidlertid å ha en betydelig økt risiko for å dø, dette kalles case fatality rate. Denne risikoen hentes fra Storbritannia National COPD Audit [15], og det antas at 7,7 % av pasientene dør under alvorlige forverringer.

3.1.2 Effekt, bivirkninger og helsenytt

Effekt

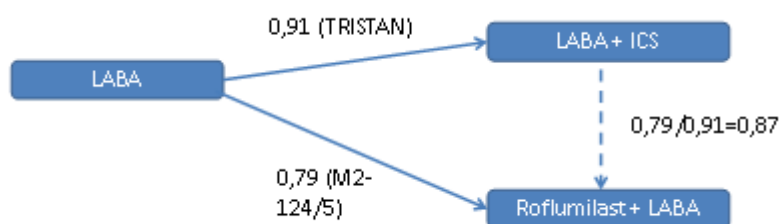
Effekten av roflumilast modelleres gjennom forverringer og fall i lungefunksjon. Det antas at roflumilast reduserer raten av forverringer og fallet i lungefunksjon sammenliknet med komparatorene. Forbedringen i lungefunksjon fører til at det tar lengre tid til pasientene som behandles med roflumilast går over til meget alvorlig KOLS.

Tabell 2: Oversikt over de tre sammenlikningene som gjøres i refusjonssøknaden.

	Behandling	Komparator	Kilde
Scenario 1	Daxas + LABA	LABA	M2-124/125 [8], direkte sammenlikning
Scenario 2	Daxas + LABA	ICS + LABA	M2-124/125 [8] og TRISTAN [16], indirekte sammenlikning
Scenario 3	Daxas + LAMA	LABA/ICS + LAMA	M2-128 [10] og OPTIMAL [17], indirekte sammenlikning

Effekt på moderate og alvorlig forverring sett under ett er vist under, i figur 2 for scenario 2 og i figur 3 for scenario 3.

Figur 2: Effekt av KOLS-legemidler på forverring (RR og datakilde) – scenario 2



Nycomed antar, basert på samlet resultat i subgruppen som brukte LABA i studiene M2-124/125, at tillegg av roflumilast gir en relativ risiko for forverring på 0,79 [9]. Basert på TRISTAN-studien antar Nycomed at LABA/IKS gir en relativ risiko for forverring på 0,91 sammenliknet med LABA [18]. Via den felles komparatoren LABA antar Nycomed at det å legge roflumilast til LABA gir en relativ risiko for forverring på 0,87 sammenliknet med å legge til IKS.

Figur 3: Effekt av KOLS-legemidler på forverring (RR og datakilde) – scenario 3



Det å legge roflumilast til LAMA reduserte i studien M2-128 risikoen for forverring med 23 % (Chapman KR, Rabe KF 2010, abstract). Samtidig viste OPTIMAL-studien [17] at det å legge LABA/IKS til LAMA reduserer risikoen for forverring med 15 %. Via den felles komparatoren LAMA antar Nycomed at det å legge roflumilast til LAMA gir en relativ risiko for forverring, sammenliknet med å legge til LABA/IKS, på 0,9.

Baseline eksaserbasjonsrate for LABA-subgruppen i M2-124/125 er 1,606 ved alvorlig KOLS og 1,91 ved svært alvorlig KOLS. I scenario 2 og 3 beregnes eksaserbasjonsrate i komparatorarmen ved å bruke baseline eksaserbasjonsrate fra M2-124/125 og redusere for effekten av felles komparator i de indirekte sammenligningene. (Eksempel scenario 2, alvorlig KOLS: $1,606 \times 0,91 = 1,461$).

Antall alvorlige forverring per år beregnes ved å multiplisere eksaserbasjonsrate med andel alvorlige forverring. Andel alvorlige forverring er satt til hhv 0,142 og 0,226 ved alvorlig og svært alvorlig KOLS i alle tre scenariene. Denne andelen er hentet fra LABA-subgruppen i M2-124/125.

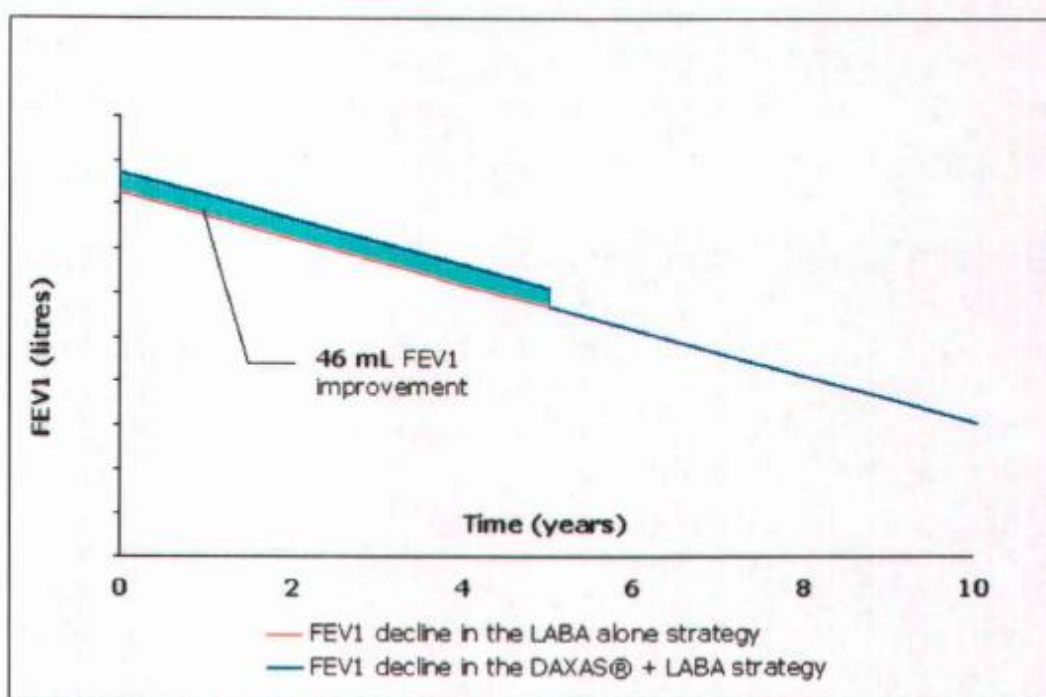
Når det gjelder utvikling i lungefunksjon antar Nycomed i scenario 1 at det å legge roflumilast til LABA gir en redusert forverring på 46 ml sammenliknet med LABA alene, basert på samlede resultater for M2-124/125 [8]. For scenario 2 er det antatt at det å legge roflumilast til LABA, i stedet for IKS, ikke gir noen forbedring i lungefunksjon. Basert på indirekte sammenlikning av resultatene fra M2-128 [10] og OPTIMAL [17] antas det i scenario 3 at det å legge roflumilast til LAMA gir en forbedring i lungefunksjon på 22 ml sammenliknet med å legge til LABA/IKS.

Tabell 3: Oversikt over effektdata brukt i de tre scenariene.

	Alvorlig KOLS	Svært alvorlig KOLS
Scenario 1		
Eksaserbasjonsrate komparatorarm	1,606	1,910
Roflumilast-arm: relativ risiko eksaserbasjoner	0,800	0,800
Roflumilast-arm: forbedring lungefunksjon (FEV1)	46 ml	46 ml
Scenario 2		
Eksaserbasjonsrate komparatorarm	1,461	1,738
Roflumilast-arm: relativ risiko eksaserbasjoner	0,879	0,879
Roflumilast-arm: forbedring lungefunksjon (FEV1)	ingen	ingen
Scenario 3		
Eksaserbasjonsrate komparatorarm	1,365	1,624
Roflumilast-arm: relativ risiko eksaserbasjoner	0,904	0,904
Roflumilast-arm: forbedring lungefunksjon (FEV1)	22 ml	22 ml

Behandlingseffekten på lungefunksjon antas å vare i 5 år. Resultatene er altså ekstrapolert utover studieperioden. Etter de 5 årene faller lungefunksjonen ned til samme nivå som i komparatorarmen. Dette er illustrert i figur 4 under.

Figur 4: Illustrasjon av effekten av roflumilast på lungefunksjon. Kilde: refusjonssøknaden.



Bivirkninger

Bivirkninger modelleres ikke da de antas å være milde og forbigående og ikke forekomme oftere enn i komparatorarmene.

Helsenytte

Tabell 4: Nyttvekter og deres kilder.

Nytte	EQ-5D	Kilde
Alvorlig KOLS	0,751	M-124/125
Meget alvorlig KOLS	0,657	M-124/125
Eksaserbasjoner - nyttetap		
Moderate	0,01	Rutten-van Mølken
Alvorlige	0,042	Rutten-van Mølken

Helsenytte for alvorlig og meget alvorlig KOLS hentes fra samlede resultater fra studiene M2-124 og 125 [8]. Disse ble målt ved hjelp av EQ-5D ved baseline for subgruppen som brukte LABA. Verdiene står ikke i den publiserte studien.

Når det gjelder livskvaliteten under forverring er dette modellert som et nyttetap. Kilden til disse verdiene er Rutten-van Mólken [19]. Denne studien inkluderte 239 personer som var et representativt utvalg av den nederlandske befolkningen. De ble bedt om å verdsette 16 helseprofiler med KOLS av ulik alvorlighet, og med eller uten forverring. EQ-5D - TTO med nederlandsk tariff ble brukt i verdsettingen. Hver profils tidsperspektiv var ett år. Basert på varighet av behandling av forverring i kliniske studier sies moderate forverring å vare 10 dager og alvorlige forverring 28 dager. Ifølge forfatteren varer imidlertid forverringen i livskvalitet mye lenger enn denne perioden. Det ble gjort en regresjonsanalyse som ga følgende resultater: mild KOLS 0,97, moderat KOLS 0,93, alvorlig KOLS 0,72 og meget alvorlig KOLS 0,52. Disse tallene ligger noe lavere enn tallene fra M2-124/125. En ikke-alvorlig forverring ble beregnet å gi et nyttetap på 0,01 over ett år og en alvorlig forverring et nyttetap på 0,042. Tapet ved forverring syntes uavhengig av KOLS-stadium.

I modellen tilskrives hele nyttetapet til en syklus ved å multiplisere med 12 (ett års nyttetap på 0,01 = en måneds nyttetap på 0,12). Nyttetapet varer kun en syklus i modellen. Flere forverring per år modelleres ved at nyttetapet summeres.

3.1.3 *Analysens kostnadsperspektiv*

Det brukes et begrenset samfunnsperspektiv der produksjonseffekter ikke er inkludert. Dette begrunnes med at pasienter med alvorlig og meget alvorlig KOLS ikke vil være i arbeid pga alder og sykdom.

Direkte kostnader

Tabell 5: Legemiddelkostnader

Legemiddel	Styrke	antall doser	Doser per dag	maks aup	Eks mva	Kostnad per dag eks mva
Serevent (LABA)	50 mcg	60	2	249,7	199,76	6,66
Oxis (LABA)	9mcg	180	2	760	608	6,76
Spiriva (LAMA)	18 mcg	90	1	1220	976	10,84
Seretide diskus (LABA + IKS)	50/500 mcg	180	2	1615,8	1292,64	14,36
Symbicort forte (LABA + IKS)	320/9mcg	180	2	1448,7	1158,96	12,88
Daxas	500mcg	90	1	1399,3	1119,44	12,44

Legemiddelkostnadene er vist i tabellen over. Disse er ikke helt identiske med de som er brukt av Nycomed. Oxis og Symbicort er ikke inkludert i Nycomeds analyse. Videre gikk Seretide ned ca 2 % i pris 15. januar 2011 (14,63 kroner per dag mot 14,36 kroner i dag). Daxas fikk

også noe høyere pris enn det Nycomed antok da analysen ble laget (12,47 kroner per dag vs. 12,44 kroner nå). Disse forskjellene er små og har liten betydning for modellens resultater.

Tabell 6: Kostnader ved behandling av forverringer

	Kostnad per forverring kroner
Moderate forverringer	1 088
Alvorlige forverringer	48 498

Kostnadene for forverringer er beregnet ved hjelp av legetakster og DRG-koder. Behandling av en moderat forverring består av en blanding av legevakt og fastlegekonsultasjon (1/3 vs 2/3), prednisolon i 14 dager, amoxillin i 10 dager og røntgen for 50 % av pasientene. For en alvorlig forverring består kostnadene av et vektet gjennomsnitt av flere ulike DRG-koder. Denne kostnaden er hentet fra Legemiddelverkets refusjonsrapport for Seretide [20].

Tabell 7: Kostnader ved vedlikeholdsbehandling

	Kostnad per år (kroner)
Alvorlig KOLS	2 463
Meget alvorlig KOLS	3 284

Når det gjelder vedlikeholdsbehandling for alvorlig og meget alvorlig KOLS består denne av legebesøk hos spesialist og fastlege. For pasienter med alvorlig KOLS er det antatt tre av hver type konsultasjon, mot fire for pasienter med meget alvorlig KOLS. Kilde for disse antagelsene er ikke oppgitt.

Indirekte kostnader

Ikke inkludert.

3.2 Resultater

3.2.1 Kostnadseffektivitet

Tabell 8: Inkrementelle kostnader og effekter samt kostnad per QALY vunnet.

Scenario 1	LABA	Roflumilast + LABA	Forskjell
Kostnader	210 748	225 342	14 594
Helseeffekter	6,16	6,46	0,30
IKER			48 485
Scenario 2	IKS + LABA	Roflumilast + LABA	
Kostnader	226 156	226 950	794
Helseeffekter	6,28	6,42	0,14
IKER			5 514
Scenario 3	LABA/IKS + LAMA	Roflumilast + LAMA	
Kostnader	255 358	236 477	-18 881
Helseeffekter	6,36	6,49	0,13
IKER			Roflumilast dominant

Nycomeds analyse Scenario 1 viser at det å legge roflumilast til LABA gir en merkostnad på ca 15 000 kroner per pasient i deres gjenstående levetid sammenliknet med LABA alene. Man oppnår imidlertid også en helsegevinst på 0,3 QALY. Dette gir ca 48 000 kroner per QALY vunnet. Det er sykehusbehandling av forverringer som står for den største andel av kostnadene. Merkostnadene ved behandling med roflumilast er ca 44 000 kroner, men en stor andel av disse merkostnadene spares inn på reduksjon i sykehusbehandling av forverringer (27 000 kroner).

Scenario 2 viser at det å legge roflumilast til LABA sammenliknet med å legge til IKS gir en merkostnad på 795 kroner per pasient i deres gjenstående levetid. Man vinner imidlertid 0,144 QALY. Kostnad per QALY blir dermed 5 500 kroner.

Scenario 3 viser at det å legge roflumilast til LAMA sammenliknet med å legge til LABA/IKS både gir en innsparing og en helsegevinst. Roflumilast er dermed dominant.

Alle analysene gir resultater som klart regnes som kostnadseffektive.

3.2.2 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Tabell 9: Variablene modellens resultater er mest sensitive for i synkende orden

Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Eksaserbasjonsrate alvorlig KOLS, komparator	Case fatality rate	Case fatality rate
Eksaserbasjonsrate meget alvorlig KOLS, komparator	RR for eksaserbasjoner	Diskonteringsrate for effekt
Sykehuskostnader for eksaserbasjoner	Sykehuskostnader for eksaserbasjoner	Alder ved start
Diskonteringsrate for effekt	Andel som starter i veldig alvorlig KOLS	Diskonteringsrate kostnader
Årlig fall i FEV1	Årlig fall i FEV1	Mortalitetsrate alvorlig KOLS
Diskonteringsrate kostnader	Eksaserbasjonsrate meget alvorlig KOLS, komparator	Sykehuskostnader for eksaserbasjoner
Nytte alvorlig KOLS	Alder ved start	RR for eksaserbasjoner
FEV1 forbedring roflumilast	Eksaserbasjonsrate alvorlig KOLS, komparator	Mortalitetsrate meget alvorlig KOLS

Ingen av endringene i variablene i enveis sensitivitetsanalyser fører til kostnader per QALY som overstiger 500 000 kroner per QALY. Bare i ett tilfelle overstiger kostnadene 100 000 per QALY (scenario 1 med tidshorisont 1 år). For scenario 3 er roflumilast dominant i alle enveis sensitivitetsanalyser.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse

I scenario 1 er det 98,5 % sannsynlig at roflumilast er kostnadseffektivt gitt en betalingsvillighet på 250 000 kroner per QALY og modellens forutsetninger. I scenario 2 er det 88 % sannsynlig at roflumilast er kostnadseffektivt gitt samme betalingsvillighet og modellens forutsetninger. I scenario 3 er det 97 % sannsynlig at roflumilast er dominant gitt betalingsvillighet på 500 000 kroner per QALY og modellens forutsetninger.

3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.3.1 *Relevans av analysen mht PICO*¹

Modellkohortens gjennomsnittsalder er 64 år. ØkoKOLS-studien [21] fant at gjennomsnittsalderen hos de populasjonsbaserte deltakerne var 63,5 år. Dette representerer nok gjennomsnittet av norske pasienter med KOLS, men inkluderer også pasienter med moderat og mild KOLS som må antas å være yngre enn de med mer alvorlig KOLS. Hos de sykehusrekrutterte pasientene var gjennomsnittsalderen 67 år, av disse var det 50 % som hadde FEV1 < 50 %.

Roflumilast er indisert ved FEV1 < 50 % av forventet. I analysen antas imidlertid alle å starte med FEV1 40 % av forventet. I M2-124/125 var inklusjonskriteriene i samsvar med indikasjonen (FEV1 < 50 % av forventet), og gjennomsnittlig post-bronkodilator FEV1 ved baseline var 36 % av forventet. Dette stemmer godt overens med FEV1-verdien ved start brukt i analysen.

Ifølge godkjent indikasjon skal roflumilast gis som tillegg til behandling med bronkodilator. I tråd med dette gis roflumilast sammen med LABA i scenario 1 og 2, og sammen med LAMA i scenario 3. Dosering av roflumilast i analysen er også i henhold til preparatomtalen.

Komparatorer i analysen er LABA, LABA/IKS og LABA/IKS + LAMA. Ved alvorlig KOLS med hyppige forverringer er det anbefalt å bruke kombinasjonsbehandling med LABA/IKS, eventuelt med tillegg av LAMA. Komparatorer er derfor relevante. Det foreligger ikke effektdokumentasjon fra studier der roflumilast gis i tillegg til inhalasjonssteroider, og kostnadseffektiviteten ved slik behandling er heller ikke undersøkt.

Modellens endepunkter er kostnad per leveår vunnet og kostnad per QALY vunnet.

Legemiddelverket vurderer populasjon, komparatorer og utfallsmål som relevante i analysen.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

3.3.2 Modellstruktur

Modellering av overgang til meget alvorlig KOLS

Fall i FEV1 i normalpopulasjon

Når man skal diagnostisere KOLS og avgjøre alvorlighetsgrad av sykdommen ut fra FEV1 trenger man å sammenlikne med data fra en referansepopulasjon av friske. Det finnes flere mulige referansepopulasjoner, f. eks Crapo [13], Knudson [22], Morris [23]. Refusjonssøker bruker referanseverdiene til Crapo.

I 2005 anbefalte American Thoracic Society (ATS) og European Respiratory Society (ERS) at amerikanske verdier fra NHANES III studien [24] burde brukes som referanseverdier [25]. En studie på 8733 pasienter som gjennomgikk spirometri ved et sykehus i USA viser at det er uoverensstemmelser i klassifiseringen av pasientene ut fra referanseverdiene nevnt over [25]. Ut fra referanseverdiene til Crapo var det 2257 personer som ble klassifisert til å ha obstruktiv sykdom. Men ut fra referanseverdiene i NHANES III var det 23,5 % av disse som ble reklassifisert som friske. Overensstemmelsen mellom grader av alvorlighet var imidlertid god mellom Crapo og NHANES III. FEV1 i % av forventet var 1,7 % lavere i gjennomsnitt ut fra Crapo enn ut fra NHANES III. Forskjellen i resultater mellom Crapo og NHANES III forklares med spesielle trekk ved populasjonen til Crapo [25]. Den besto blant annet stort sett av mormonere. Disse kan avvike genetiske fra hvite amerikanere generelt. De har også sannsynligvis vært mindre utsatt for luftforurensning og sigarettøyk enn populasjonen i NHANES III. Tekniske årsaker kan også forklare forskjellene. Referanseverdiene fra Crapo framstår imidlertid som de beste av de gamle verdiene.

De nye retningslinjene fra American Thoracic Society og European Respiratory Society, som anbefaler en annen referansepopulasjon enn tidligere, vil antagelig føre til at pasientpopulasjonene i kliniske studier forandrer seg noe. Det er dermed ikke sikkert at resultater fra populasjoner valgt ut fra de gamle kriteriene vil være gyldige for populasjoner valgt ut fra de nye referanseverdiene [25].

I høringsutkast til nasjonale faglige retningslinjer for diagnostisering og oppfølging av kols, anbefales bruk av norske referanseverdier. Disse finnes både post- og pre bronkodilator. For bestemmelse av alvorlighet, dvs. hvilket stadium pasienten er i, bør post-bronkodilatorverdier brukes.

Norske referanseverdier målt post-bronkodilator er publisert av Johannesseen et al [26]. Pasienter fra Hordalandundersøkelsen rekruttert 1996-97 er inkludert, totalt 515 personer. Ingen tidligere referanseverdier (norske eller internasjonalt) har vært basert på post-bronkodilator FEV1. Dette til tross for at ATS og ERS legger vekt på betydningen av post-bronkodilatorverdier for vurdering av alvorlighetsgrad av KOLS.

Den beste modellen for å forklare dataene var separate lineære modeller for menn og kvinner med alder og høyde som forklaringsvariable:

Kvinner: $0,03619 * \text{høyde} - 0,0263 * \text{alder} - 1,747$

Menn: $0,05465 * \text{høyde} - 0,0296 * \text{alder} - 4,261$

Likningene basert på den norske studien ga høyere verdier for FEV1 enn tidligere likninger. Bruk av pre-bronkodilator verdier fra samme populasjon ga også betydelig forskjellige resultater. Prevalensen av KOLS synker når KOLS defineres ved post-bronkodilator FEV1 heller enn pre-bronkodilator FEV1. KOLS vil imidlertid bli klassifisert som mer alvorlig når man beregner FEV1 i prosent av forventet verdi basert på post-bronkodilator i stedet for pre-bronkodilator verdier. Dette fordi referanseverdiene for friske blir liggende høyere målt på denne måten [26].

Fordelen med å bruke referanseverdier fra Johannessen er at de er norske, har med eldre aldersgrupper og måler post-bronkodilator FEV1.

Referanseverdier fra Johannessen vil gi andre verdier for referansepopulasjonen enn Crapo. For eldre menn ser det ut til at Johannessen gir lavere verdier enn Crapo. For yngre menn ser det ut til å være omvendt.

Årlig fall i FEV1 er en av verdiene resultatene er mest sensitive for i to av scenariene. Legemiddelverket ba derfor om en begrunnelse for valg av verdier fra Crapo, samt en sensitivitetsanalyse der verdier fra Johannessen ble brukt. Nycomed begrunnet valget av verdier fra Crapo med at referanseverdier fra Crapo også ble brukt i de kliniske studiene på roflumilast. Sensitivitetsanalysen med verdier fra Johannessen viste at resultatene endret seg marginalt.

Fall i FEV1 hos KOLS-pasienter

Det antas at fallet i lungefunksjon for pasientene med alvorlig KOLS i modellen er 52 ml per år, basert på Lung Health Study publisert av Scanlon et al [14]. Dette var en studie av effekten av røykeslutt på lungefunksjon hos pasienter med mild til moderat KOLS. Alle inkluderte var røykere fra USA, rekruttert 1986 - 89 og fulgt i 5 år. Pasientene var i gjennomsnitt 48 - 49 år og hadde post-bronkodilator FEV1 på 78 - 79 % av forventet. Årlig reduksjon i post-bronkodilator FEV1 var 52 ml fra år 1 til 5. Fallet er basert på data fra alle som ikke fikk røykeslutt veiledning (usual care) og alle som fikk røykeslutt veiledning, men ikke ipratropium. Pasientene fikk m.a.o. ikke behandling som påvirker det gradvise fallet i lungefunksjon. Det var stor forskjell i fall i FEV1 avhengig av røykestatus. De som hadde sluttet å røyke varig hadde et fall på 31 ml vs 62 ml for de som hadde fortsatt å røyke [27]. Etter 11 år var fallet i FEV1 per år 27 ml for de som hadde sluttet å røyke, og 60 ml for de som hadde fortsatt å røyke [27].

Fallet i post-bronkodilator FEV1 i 4 studier (EUROSCOP, ISOLDE, Lung Health Study [14] og BRONCUS) var 44 – 57 ml per år i gruppene som fikk aktiv behandling mot 47 til 69 ml i placebogruppene [28]. Tallene som er brukt i modellen ligger innenfor dette intervallet. Fallet i post-bronkodilator FEV1 var imidlertid lavere i UPLIFT studien med 40 ml i gruppen som fikk LAMA mot 42 ml i placebogruppen [28]. Mulige forklaringer på dette er utstrakt bruk av legemiddelbehandling også i placebogruppen og den lave andelen røykere [28].

Dette viser at det er flere faktorer som kan påvirke fallet i lungefunksjon, inkludert kjønn, alder, bruk av legemidler og røyking. Pasientene i Lung Health Study avviker fra pasientene i Nycomeds analyse når det gjelder flere kjennetegn: pasientene i Lung Health Study var yngre og hadde mildere KOLS. Pasientene fikk ikke behandling, med unntak av ipratropium, mens det er rimelig å anta at norske pasienter vil ha fått behandling med LABA og/eller LAMA, eventuelt også LABA/IKS før de tar i bruk roflumilast. Andelen røykere var 59 % i Lung Health Study. Det er ikke avklart om dette er representativt for norske KOLS-pasienter.

Legemiddelverket stilte derfor spørsmål ved om dataene fra Lung Health Study er overførbare til norske pasienter det er søkt refusjon for.

Refusjonssøker viser til en norsk studie av Sørheim et al [29]. Sammenliknet med denne studien var personene i Lung Health Study yngre og hadde høyere FEV1. De norske pasientene var 64 – 66 år og hadde FEV1 av forventet på 50 – 51 %. Slik sett likner de mer på pasientene som er modellert. De norske pasientene hadde røykt færre pakkeår, selv om de var eldre og færre var nåværende røykere. Dette kan tyde på at blant norske KOLS pasienter er det færre nåværende røykere og færre tunge røykere enn i Lung Health Study. Fallet i lungefunksjon fra Lung Health Study kan derfor overdrive fallet i lungefunksjon blant norske KOLS pasienter siden røyking er vist å øke fallet i lungefunksjon.

Refusjonssøker har gjort sensitivitetsanalyser for å kontrollere effekten av å legge inn et lavere fall i lungefunksjon. Resultater av sensitivitetsanalysene er vist i tabellen under.

Tabell 10: Sensitivitetsanalyser av effekten av å variere fallet i lungefunksjon på modellens resultater. Scenario 1 (roflumilast + LABA vs. LABA)

SA	Lung function decline in COPD population (in l)	Reference	COPD population	ICER (NOK)
-	0.052	Scanlon et al.(4)*	all smoking groups (base case)	48 590
1	0.031	Scanlon et al.	sustained quitters	60 507
2	0.062	Scanlon et al.	continuing smokers	45 455
3	0.043	Scanlon et al.	intermittent quitters	52 519
4	0.027	Anthonisen et al.(5) **	sustained quitters	64 279
5	0.060	Anthonisen et al.	continuing smokers	46 003

* table 2, page 384 ** Lung Health Study participants after 11 years

Tabellen viser at jo lavere fall i FEV1 per år jo høyere blir kostnaden per QALY for roflumilast. Modellen er imidlertid ikke veldig sensitiv for variasjoner i denne parameteren alene. Selv med et fall på bare 27 ml per år blir ikke kostnad per QALY høyere enn 64 000 kroner i scenario 1.

Reduksjonen i lungefunksjon fra en populasjon som i svært begrenset grad fikk medikamentell behandling brukes i begge armer i den helseøkonomiske analysen. Det legges imidlertid inn en variabel for FEV1 forbedring. Denne er null for komparator og 46 ml over ett år for roflumilast-armen i Scenario 1 (roflumilast + LABA vs LABA). Dette er forbedringen man målte i studiene M2-124/125 relativt til behandling kun med LABA.

Ut fra dette kan det stilles spørsmål ved om fallet i lungefunksjon er modellert på en riktig måte siden pasientene i komparatorarmen får legemidler som er vist å bremse fallet i lungefunksjon. I TORCH-studien [30] som varte i tre år hadde pasienter som fikk LABA eller LABA/IKS et fall i FEV1 på 42 ml og 39 ml per år mot 55 ml i placebogruppen. Dette tyder på at LABA og LABA/IKS bremser fallet i lungefunksjon. Når det gjelder LAMA er det også noe dokumentasjon for det samme [31].

Fallet i lungefunksjon i komparatorarmen vil ikke direkte påvirke modellens resultater da den relative forskjellen mellom roflumilast og komparator ikke påvirkes av dette. Indirekte vil det imidlertid kunne påvirke kostnadseffektiviteten. Selv om man tar utgangspunkt i at komparator har noe effekt på fall i FEV1 vil f. eks forskjellen mellom roflumilast og LABA fortsatt være 46 ml, men komparatorarmen vil ligge noe høyere i FEV1 og pasientene vil dermed kunne nå meget alvorlig KOLS noe senere. Dette kan dermed påvirke resultatene av modellen.

Modellering av dødelighet

Standard mortality ratio (SMR)

I modellen er SMR (standard mortality ratio) satt til 2. Kilde for SMR er uklar. Som kilde til metoden er det oppgitt Spencer [32], men her brukes SMR for moderat KOLS på 3 og for alvorlig KOLS på 3,5. Denne artikkelen oppgir imidlertid ikke kilde for disse tallene. Nycomed bruker heller ikke disse tallene da de antar at de inkluderer død som følge av forverring som krever sykehusinnleggelse, noe Nycomed modellerer separat. Nycomed trekker altså ut en rate på 1,5 for å ekskludere død som følge av alvorlige forverring. Hvordan de har kommet fram til dette tallet er ikke beskrevet. Samlet overdødelighet som følge av død i stabil fase og ved alvorlige forverring oppgis i Nycomeds modell til omtrent 3,1 for alvorlig KOLS og 4,1 for meget alvorlig KOLS.

En case-control studie fra Malmø fant at risikoen for å dø var 2,42 ganger høyere blant både røykende og tidligere røykende menn med alvorlig KOLS enn i referansegruppen med samme

alder. For røykende menn med meget alvorlig KOLS var risikoen 3,57 ganger høyere mot 2,59 blant tidligere røykere. Blant røykende kvinner var risikoen 5,11 ganger høyere hos de med alvorlig KOLS og 10,26 ganger høyere blant de med meget alvorlig KOLS. 66 % av populasjonen var menn og gjennomsnittsalder var 46 til 47 år ved studiestart. I denne studien er imidlertid case fatality rate antagelig inkludert. Ut fra dette kan det virke som den totale SMR på 3,5 og 3 fra Spencer er rimelige. Reduksjonen pga at man trekker fra case fatality rate er imidlertid fortsatt usikker.

Konsekvensene av å variere SMR for modellens resultater er beregnet i sensitivitetsanalyser.

Tabell 11: Sensitivitetsanalyser av effekten av å variere SMR for modellens resultater

Variable SMR_sev	Scenario 1 ICER (NOK)	Scenario 2 ICER (NOK)	Scenario 3	Reference
1.5	47 426	6 758	Daxas dominant	
2.0 (base case)	48 590	5 502	Daxas dominant	
3.0	50 855	3 685	Daxas dominant	Spencer (2)
3.5	51 963	3 010	Daxas dominant	Spencer (2)
4.1	53 278	2 344	Daxas dominant	

Modellens resultater viser seg å være relativt lite sensitiv for denne variabelen. Dette skyldes at en relativt liten del av helsegevinsten kommer fra vunne leveår separat.

Case fatality rate

Risikoen for å dø for pasienter med forverring som krever sykehusinnleggelse hentes fra Storbritannia National COPD Audit [15]. Dette var en undersøkelse av kvaliteten av behandlingen av pasienter med KOLS innlagt i sykehus i Storbritannia i mars til mai 2008 pga en forverring. I alt 9716 innleggelse fra 232 NHS akutteneheter ble inkludert i undersøkelsen. De 60 første innleggelsene etter undersøkelsens start ble rapportert fra hver enhet. Gjennomsnittsalder var 73 år og median FEV1 av forventet var 38 %. Det var imidlertid kun 54 % av innleggelsen hvor man kjente FEV1 av forventet. Andel pasienter som døde under innleggelsen var 7,7 %, mens mortalitetsraten etter 90 dager var 13,9 %. Median lengde på innleggelsen var 5 dager. Ut fra dette antar Nycomed at 7,7 % av pasientene dør under alvorlige forverringer. Fordi roflumilast reduserer risikoen for alvorlige forverringer vil legemidlet dermed ha en indirekte effekt på mortalitet.

Om case fatality rate på 7,7 % er representativ for Norge er usikkert. En skandinavisk audit ved tre sykehus (Ålesund, Trondheim og Østersund) fant en dødelighet under innleggelse på 3,7 % [33]. Refusjonssøker har gjort sensitivitetsanalyser med en case fatality rate på 0 %. Dette økte kostnad per QALY vunnet til 63 152 mot 48 590 kroner i scenario 1.

3.3.3 Effekt- og helsenyttedata

Effekt

Effektdata til de legemiddeløkonomiske analysene er hentet fra en direkte (scenario 1) og to indirekte sammenligninger (scenario 2 og 3).

- Scenario 1: [Roflumilast + LABA] vs. [LABA]

Scenario 1 er basert på en direkte sammenligning. Kliniske effektdata er hentet fra LABA-subgruppen i M2-124/M2-125 [9], se under.

- Scenario 2: [Roflumilast + LABA] vs. [LABA/IKS]

Scenario 2 er basert på en indirekte sammenligning. Kliniske effektdata er hentet fra M2-124/M2-125 [9] og TRISTAN-studien [16].

TRISTAN var en randomisert, kontrollert klinisk studie som sammenlignet behandlingene LABA (salmeterol 50 mcg), IKS (flutikason 500 mcg), LABA/IKS (50/500 mcg) og placebo, alle dosert to ganger daglig. Studien inkluderte KOLS-pasienter med FEV1 mellom 25 % og 70 % av forventet. Det er gjort en post-hoc subgruppeanalyse på data fra TRISTAN der pasientene er kategorisert i subgrupper med hhv FEV1<50 % (n=949) og FEV1>50 % (n=513) av forventet ved baseline. Det er data fra subgruppen [18] med alvorlig KOLS (FEV1<50 %) som er brukt i den legemiddeløkonomiske analysen.

	M2-124/M2-125 Subgruppe som brukte LABA, predefinert n=1542	TRISTAN Subgruppe med alvorlig KOLS, post-hoc analyse n=949
Design	randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert, multisenter, multinasjonal	randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert, multisenter, multinasjonal
Studielengde	1 år	1 år
Inklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Alder > 40 år • Post-bronkodilator FEV1 ≤ 50 % av forventet • Klinisk diagnose KOLS • Tidligere eller nåværende røyker • Kronisk hoste og oppspytt • Minst en eksaserbasjon det siste året som krevde systemisk glukokortikoid (definert som moderat) og/eller sykehusbehandling (definert som alvorlig). 	<ul style="list-style-type: none"> • Alder 40-79 år • Pre-bronkodilator FEV1 < 50 % av forventet. • Klinisk diagnose KOLS • Tidligere eller nåværende røyker • Daglig hoste med oppspytt. • Minst en eksaserbasjon som krevde behandling med orale glukokortikoider og/eller antibiotika det siste året.

Baselineegenskaper	<ul style="list-style-type: none"> • 75 % menn • Alder 64 år • 38 % røykere • Pre-bonkodilator FEV1 33,2 % av forventet. 	<ul style="list-style-type: none"> • 75 % menn • Alder 64 • 48 % røykere • Pre-bonkodilator FEV1 36,1 % av forventet.
Intervensjon	[Roflumilast + LABA] vs. [Placebo + LABA]	[LABA/IKS] vs. [LABA] vs. [IKS] vs. [placebo]
Tillatte legemidler	SABA	salbutamol (SABA) SAMA LAMA mukolytika teofyllin
Ikke tillatte legemidler	IKS orale glukokortikoider orale beta2-agonister LAMA teofyllin lipoksygenasehemmere leukotrienreseptorantagonist	
Primære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Endring i prebronkodilator FEV1 • Eksaserbasjonsrate: <ul style="list-style-type: none"> – Moderate – Alvorlige – Moderate utvidet definisjon 	<ul style="list-style-type: none"> • Prebehandling FEV1
Eksaserbasjoner, definisjon	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate: behandlet med orale eller parenterale glukokortikoider. • Alvorlige: medfører sykehusinnleggelse eller død • Moderate utvidet definisjon: behandlet med systemiske glukokortikoider og/eller antibiotika 	Episoder med symptomatisk forverring som krever behandling med antibiotika og/eller orale kortikosteroider eller sykehusbehandling.
Resultat	<p><u>Lungefunksjon, roflumilast+LABA vs LABA:</u> Prebronkodilator FEV1: +46 ml Postbronkodilator FEV1: +46 ml</p> <p><u>Eksaserbasjonsrate, moderate utvidet definisjon:</u> LABA: 1,71 roflumilast + LABA: 1,36 Differanse: 20 % (p=0,01)</p>	<p><u>Lungefunksjon, LABA/IKS vs. LABA:</u> Prebronkodilator FEV1: +69 ml Postbronkodilator FEV1: ikke oppgitt</p> <p><u>Eksaserbasjonsrate:</u> LABA: 1,09 IKS+LABA: 0,99 Differanse: 9 % (ikke signifikant)</p>

Det finnes mange studier som sammenligner effekten av LABA/IKS vs. LABA. Ifølge refusjonssøker er det subgruppen med alvorlig KOLS fra TRISTAN som har den pasientpopulasjonen som ligner mest på M2-124/125.

Inklusjonskriterier, baselineegenskaper og studielengde er sammenlignbar i disse studiene.

Definisjonen av eksaserbasjoner er også sammenlignbar i de to studiene når det er den utvidede definisjonen av moderate eksaserbasjoner fra M2-124/125 som brukes.

På den annen side er eksaserbasjonsraten lav i TRISTAN sammenlignet med M2-124/125. Eksempelvis er eksaserbasjonsraten i studiearmen som bruker LABA 1,71 i M2-124/125 og 1,09 i TRISTAN. Dette bidrar til usikkerhet i den indirekte sammenligningen.

- Scenario 3: [Roflumilast + LAMA] vs. [LAMA + LABA/IKS]

Scenario 3 er basert på en indirekte sammenligning. Kliniske effektdata er hentet fra M2-128 og OPTIMAL-studien [17].

OPTIMAL var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som sammenlignet LAMA (tiotropium) i kombinasjon med placebo, LABA (salmeterol) eller LABA/IKS (salmeterol/flutikason) i behandling av KOLS. Ifølge refusjonssøker er OPTIMAL den eneste tilgjengelige studien med aktuell sammenligning som rapporterer eksaserbasjonsrate og har tilstrekkelig studielengde.

	M2-128	OPTIMAL
Design	randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert, multisenter, multinasjonal N=743	randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert, multisenter, Canada N=449
Studielengde	6 måneder	1 år
Inklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Alder > 40 år • Post-bronkodilator FEV140-70 % av forventet. • Klinisk diagnose KOLS med kronisk bronkitt. • Tidligere eller nåværende røyker • Prebehandlet med tiotropium i minst 3 måneder. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alder > 35 år • Post-bronkodilator FEV1 < 65 % av forventet. • Klinisk diagnose KOLS. • Minst en eksaserbasjon som krevde behandling med systemiske glukokortikoider eller antibiotika siste 12 måneder. • Tidligere eller nåværende røyker
Baselineegenskaper	<u>Roflumilast + LAMA-arm:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 71 % menn • Alder 64 år • 40 % røykere • Prebronkodilator FEV1 53,3 % av forventet 	<u>LAMA + LABA/IKS-arm:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 57,9 % menn • Alder 67,5 år • 32,4 % røykere • Pre-bronkodilator FEV1 39,4 % av forventet.

	<ul style="list-style-type: none"> • Postbronkodilator FEV1 56 % av forventet • Alle kronisk hoste og oppspytt 	<ul style="list-style-type: none"> • Postbronkodilator FEV1 42,2 % av forventet.
Intervensjon	[Roflumilast + LAMA] vs. [Placebo + LAMA]	[LAMA + placebo] vs. [LAMA + LABA] vs. [LAMA + LABA/IKS]
Legemidler og dosering	Roflumilast 500 mcg 1 gang daglig LAMA: tiotropium 18 mcg 1 gang daglig	LAMA: tiotropium 18 mcg 1 gang daglig LABA: salmeterol 50 mcg 2 ganger daglig LABA/IKS: salmeterol-flutikason 50/500 mcg 2 ganger daglig
Primært utfallsmål	Endring i prebronkodilator FEV1	Andel pasienter som får eksaserbasjoner som krever behandling med systemiske steroider og/eller antibiotika
Tillatte legemidler		SABA (albuterol =salbutamol) oksygen antileukotriener teofyllin
Ikke tillatte legemidler	IKS Andre LAMA SAMA Teofyllin Andre legemidler for respirasjon	IKS LABA LAMA SAMA
Eksaserbasjoner, definisjon	<ul style="list-style-type: none"> • Milde: økning i behovsmedisinering på >3puff/dag i minst 2 påfølgende dager • Moderate: behandlet med orale eller parenterale glukokortikoider. • Alvorlige: medfører sykehusinnleggelse og/eller død 	Physician-directed, short-term use of oral or intravenous steroids, oral or intravenous antibiotics, or both therapies.
Resultat	<p><u>Lungefunksjon, roflumilast + LAMA vs. LAMA:</u> <u>Hele populasjonen:</u> Prebronkodilator FEV1: +80 ml Postbronkodilator FEV1: +81 ml <u>Populasjon med alvorlig KOLS:</u> Prebronkodilator FEV1: +68 ml Postbronkodilator FEV1: +73 ml</p> <p><u>Eksaserbasjonsrate (milde, moderate, alvorlige):</u> LAMA: 2,2 LAMA + roflumilast: 1,8 Differanse (kun moderate og alvorlige): 23,2 %</p>	<p><u>Lungefunksjon, LABA/IKS + LAMA vs. LAMA:</u> Prebronkodilator FEV1: +59 ml Postbronkodilator FEV1: Ikke oppgitt</p> <p><u>Eksaserbasjonsrate:</u> LAMA: 1,61 LAMA + LABA-IKS: 1,37 Differanse: 15 %</p>

Studie M2-128 viser en forbedring i lungefunksjon på 80 ml for roflumilast og LAMA, sammenlignet med LAMA alene. Dette er for alle pasientene i studien. For pasientene med alvorlig KOLS er forbedringen i lungefunksjon 68 ml [10]. Legemiddelverket foreslo at dette tallet skulle brukes i stedet, siden det er pasienter med alvorlig KOLS det søkes refusjon for. Refusjonssøker viser at med en forbedring i lungefunksjon på 9 ml (68 ml – 59 ml), i stedet for 22 ml, vil roflumilast fortsatt gi en helsegevinst, og dermed fortsatt være dominant. Effekt på eksaserbasjoner for populasjonen med alvorlig KOLS er ikke oppgitt i publikasjonen til Fabbri.

I den legemiddeløkonomiske analysen modelleres effekten av roflumilast gjennom eksaserbasjoner og fall i lungefunksjon. Det er flere ulikheter mellom de to studiene som kan påvirke risikoen for eksaserbasjoner og fall i lungefunksjon, og som derfor gjør den indirekte sammenligningen usikker:

- M2-128 inkluderer pasienter som har **KOLS med kronisk bronkitt**. Kronisk bronkitt er ikke et krav for KOLS-pasientene som inkluderes i OPTIMAL. KOLS med kronisk bronkitt er forbundet med et raskere tap i lungefunksjon, økt risiko for eksaserbasjoner, inkludert alvorlige eksaserbasjoner som krever sykehusinnleggelse, og økt total dødelighet [34].
- I OPTIMAL er det et krav til **tidligere eksaserbasjoner** ved inklusjon. Det er det ikke i M2-128. Tidligere eksaserbasjoner er en risikofaktor for gjentatte eksaserbasjoner [11].
- Det var forskjellige krav til **FEV1** ved inklusjon i de to studiene, og ved baseline har pasientene i OPTIMAL mer alvorlig KOLS enn i M2-128. Eksaserbasjoner er hyppigere jo mer alvorlig KOLS [11].
- **Definisjonen av eksaserbasjoner** er forskjellig i M2-128 og OPTIMAL. Eksaserbasjoner behandlet med antibiotika er inkludert i definisjonen i OPTIMAL, men ikke i M2-128.
- M2-128 var designet for å oppdage forbedringer i lungefunksjon, og var ikke av lang nok varighet til å kunne gi pålitelige data på eksaserbasjonsrate [10]
- **Studielengden** i M2-128 er 6 måneder, mens den i OPTIMAL er 12 måneder. Dette må ses i sammenheng med at luftstrømsobstruksjonen ved KOLS er langsomt progredierende. Samtidig viser M2-124/125 at effekten av roflumilast på FEV1 er synlig etter 4 uker, ytterligere forbedret etter 8 uker, og deretter vedvarer ut studielengden (12 måneder).
- I M2-128 var det et krav at pasientene var behandlet med tiotropium i minst 3 måneder før inklusjon. Dette var ikke et krav i OPTIMAL. Ifølge preparatomtalen viste det kliniske studieprogrammet til tiotropium at maksimal bronkodilatasjon vanligvis ble observert fra tredje dag. Den bronkodilaterende effekten av tiotropium vedvarte over en ettårs behandlingsperiode uten tegn til toleranseutvikling.

Refusjonssøker har gjort sensitivitetsanalyser der det antas at det ikke er noen forskjell i effekt på eksaserbasjoner eller lungefunksjon mellom roflumilast+LAMA vs. LABA/IKS + LAMA, samtidig med at baseline eksaserbasjonsrate settes til 1 per år. Fordi roflumilast har lavere legemiddelkostnad enn LABA/IKS, er roflumilast dominant også i dette scenariet.

Nytte

Vanligvis gir det å spørre den generelle befolkning lavere verdier enn å spørre pasienter om egen helse. Dette ser også ut til å gjelde for studiene Nycomed har brukt (M2-124/125). Disse er antagelig gjort på pasienter som er spurt om egen helse. Hvis vi sammenlikner med verdier fra studien til Rutten van Mølken [19] som er gjort på et representativt utvalg av befolkningen i Rotterdam ser vi at verdiene fra den generelle befolkningen ligger lavere, særlig for meget alvorlig KOLS (meget alvorlig KOLS 0,66 i M2-124/125 vs 0,52 i Rutten van Mølken). Verdiene fra Rutten van Mølken er ikke brukt i analysens hovedalternativ, men kan legges inn i sensitivitetsanalyser.

3.3.4 Kostnadsdata

Man kan grovt skille mellom to hovedmetoder for å beregne kostnader [35]: tilskrevne kostnader og marginale kostnader. Den siste estimerer økningen i kostnader som skjer når en sammenlikner pasienter med KOLS med en kontrollbefolkning uten KOLS. Tilskrevne kostnader vil kun inkludere kostnader som er spesifikke for tilstanden og åpenbart kan tilskrives denne.

Nycomed har benyttet seg av metoden med tilskrevne kostnader. Dette kan føre til lavere kostnader fordi man ikke fanger opp at KOLS kan føre til komorbiditet som krever bruk av helsetjenester.

I ØkoKOLS-studien har Nielsen m. fl studert helsetjenesterelaterte kostnader av KOLS hos pasienter med KOLS definert ved spirometri rekruttert fra befolkningen generelt og sykehusinnlagte pasienter [35]. 81 pasienter med KOLS fra den generelle befolkningen (cases), 205 pasienter fra et sykehusregister (pasienter) og 132 personer uten KOLS (kontrollgruppe) over 40 år som røykte eller hadde røykt ble rekruttert og fulgt i 12 måneder. Man inkluderte kun pasienter med moderat eller alvorligere KOLS. Data om bruk av helsetjenester ble samlet inn ved telefonintervjuer.

Tabell 12: Kostnad per pasient per år for ulike helsetjenester. Kilde: ØkoKOLS.

	Sykehusrekrutterte	Populasjonsrekrutterte	Kontroll
Sykehusinnleggelse	42 488	14 587	10 497
Legemiddelkostnader	16 889	8 501	4 146
Kontakt med helsepersonell*	10 811	6 110	3 421
Lungerehabilitering	4 540	1 626	16
Oksygen	1 779	-	-
Totalt	76 507	30 823	18 080

*Helsepersonell – leger, sykepleiere, hjemmetjeneste, fysioterapi

Som det framgår av tabell 12 var kostnadene vesentlig høyere for sykehusrekrutterte KOLS-pasienter enn for populasjonsrekrutterte, som igjen var høyere enn for kontrollgruppen. Den store økningen i kostnadene skjer imidlertid fra populasjonsrekrutterte til de som har vært sykehusinnlagt. Utgifter til sykehusinnleggelse sto for de største utgiftene i alle gruppene (47 – 58 %), fulgt av legemidler (22 – 28 %) og kontakt med helsepersonell (14 – 20 %).

Tabell 13: Merkostnad til helsetjenester hos KOLS-pasienter. Kontrollert for kjønn, alder, røyking, utdanningsnivå og FEV1-nivå. Kilde: ØkoKOLS.

	Sykehusrekrutterte vs. kontroll	Populasjonsrekrutterte vs. kontroll
Moderat	18 966	5 410
Alvorlig	27 129	15 794
Meget alvorlig	48 678	12 421

Merkostnaden til helsetjenester hos pasienter med KOLS rekruttert fra den generelle befolkningen og pasienter rekruttert fra sykehus sammenliknet med kontrollgruppen fordelt på alvorlighet av KOLS er vist i tabell 13.

BOLD var en internasjonal studie for å estimere sykdomsbyrde ved KOLS. Norske data har blitt analysert av Nielsen et al [36]. Man gjorde et utvalg av befolkningen i Bergen over 40 år. KOLS ble definert etter GOLD-kriteriene. Gjennomsnittsalder var 58 år og andel røykere var 27 % hos mennene og 28 % hos kvinnene. Prevalens av KOLS (alle stadier, inkludert mild) var 18,8 %. Data ble samlet inn ved hjelp av intervjuer som dekket det forutgående året.

Årlige direkte KOLS-relaterte kostnader per pasient fordelt på alvorlighetsgrad er vist i tabell 14.

Tabell 14 Kostnad per pasient per år fordelt på alvorlighetsgrad. Kilde: BOLD

Alvorlighetsgrad KOLS	Kostnad per pasient per år
Mild	1 409
Moderat	2 787
Alvorlig og meget alvorlig	12 155
Samlet	2 274

Kostnadene funnet ved ØkoKOLS og ved BOLD er ikke sammenlignbare. ØkoKOLS inkluderer ikke mild KOLS, og inkluderer kostnader uavhengig av årsak og flere helsetjenestekostnader enn BOLD.

Av samme grunn er det vanskelig å sammenligne kostnadene inkludert i Nycomeds analyse med kostnadene funnet i disse studiene. For pasientpopulasjonen i refusjonssøknaden kan det være relevant å sammenligne med de sykehusrekrutterte pasientene i ØkoKOLS. En slik sammenligning krever nedbrytning av kostnadene i Nycomeds analyse per pasient per år for alvorlig og meget alvorlig KOLS. For scenario 1 viser en slik beregning at for alvorlig KOLS er de inkluderte kostnadene av samme størrelse som i ØkoKOLS, mens for svært alvorlig KOLS er kostnadene i Nycomeds analyse vesentlig lavere enn i ØkoKOLS. Nycomed tar ikke hensyn til komorbiditet ved KOLS og inkluderer heller ikke alle de helsetjenestene som er med i ØkoKOLS, se under.

Vedlikeholdsbehandling – fastlege og spesialist

Når det gjelder ressursbruk ved vedlikeholdsbehandling, er det i Nycomeds analyse kun inkludert KOLS-relaterte konsultasjoner hos allmennlege og spesialist. Per år antar Nycomed 3 konsultasjoner hos både allmennlege og spesialist for pasienter med alvorlig KOLS, og 4 hos både allmennlege og spesialist for pasienter med meget alvorlig KOLS. Kilde for antall konsultasjoner per år er ikke oppgitt.

I ØkoKOLS-studien var median antall ganger en helsetjeneste ble brukt i løpet av året studien varte, ofte lavere enn 0,5. Dette skyldes at fordelingen var veldig skjev. Når det gjaldt allmennlegebesøk var **median** 5 besøk for sykehusrekrutterte, 3 for populasjonsrekrutterte og 2 for kontrollgruppen. I **gjennomsnitt** hadde de sykehusrekrutterte 8 allmennlegebesøk, mot 5 for populasjonsrekrutterte og 3 for kontrollene.

I BOLD-studien er årlig rate satt til 3,46 for allmennlegekonsultasjoner og 2 for spesialistkonsultasjoner for pasienter med alvorlig og meget alvorlig KOLS. Disse estimatene er basert på data fra OLIN-studien.

På bakgrunn av dette kan det se ut som om anslaget for allmennlegebesøk i Nycomeds analyse er rimelig. Det kan imidlertid se ut som om anslaget for spesialistbesøk er noe høyt i Nycomeds analyse. Dette er ikke til fordel for roflumilast, siden roflumilast-pasientene lever lenger og derfor bruker disse ressursene i større grad.

Vedlikeholdsbehandling – andre helsetjenester

Pasienter med alvorlig KOLS er en pasientgruppe som mottar mange ulike typer behandlinger og omsorg fra helse- og omsorgstjenestene. Nycomeds analyser synes ikke å spille hele dette omfanget og det er derfor en fare for at viktige kostnadskomponenter er utelatt.

Nycomed hadde opprinnelig ikke inkludert spirometrikostnader da det ble antatt at disse kostnadene ville påvirke modellens resultater i liten grad. På spørsmål fra Legemiddelverket la Nycomed inn kostnader for 4 spirometritester per år til en kostnad på 280 kroner per test.

Kostnaden ble basert på fastlegetariffen (takst 507c og 10b). Resultatene ble i liten grad påvirket, da IKER økte til 49 870 kroner per QALY mot 48 590 kroner i scenario 1.

Nycomed hadde heller ikke inkludert kostnader til oksygenbehandling. Oksygenbehandling er kostbar, men brukes av få. I ØkoKOLS-studien var det kun 9 % av pasientene rekruttert fra sykehus som brukte oksygen slik at gjennomsnittlig kostnad per år kun ble 1724 kroner (dagens eurokurs). Nycomed la inn denne kostnaden for pasienter med meget alvorlig KOLS, noe som resulterte i kun en marginal økning i IKER til 48 702 kroner i scenario 1.

Pasienter med alvorlig og meget alvorlig KOLS får også fysioterapi og en rekke omsorgstjenester bl.a. hjemmesykepleie som ikke var inkludert i Nycomeds analyse. Når kostnader for dette ble inkludert (hentet fra ØkoKOLS-studien) økte kostnad per QALY vunnet til 65 653 kroner i scenario 1.

Kostnaden for legevakt og røntgen som er brukt er usikker, men resultatene er lite sensitive for endringer i disse.

Indirekte kostnader

Produksjonseffekter er ikke inkludert i Nycomeds analyse. Mange pasienter med alvorlig og meget alvorlig KOLS er så gamle at de uansett ikke ville vært i arbeid.

OLIN-studiene er epidemiologiske studier av obstruktive lungesykdommer og type-1 allergi i nord-Sverige. En kostnadsstudie [37] basert på disse inkluderte 212 personer med mild til alvorlig KOLS som ble telefonintervjuet i 1999. Gjennomsnittsalder var 64 år og FEV1 var 62 % av forventet. Man inkluderte også produksjonstap målt ved humankapitalmetoden, dvs. gjennomsnittslønn inkludert skatt. Direkte kostnader sto for 42 % av alle kostnadene. Viktigste kostnadsdriver blant direkte kostnader var legemiddelkostnader 40 % og sykehusinnleggelse 37 %. Når det gjaldt indirekte kostnader bidro fravær fra arbeid lite til kostnadene. Pga høy alder var det få med moderat til alvorlig KOLS som var sysselsatt (6 % og 10 %). Viktigere er imidlertid uføretrygd som utgjorde 90 % av de indirekte kostnadene. Det var 32 % av de med FEV1<40 % som var uføretrygdet.

Nycomeds analyse vil altså underdrive kostnadene ved KOLS noe, hvor mye er imidlertid vanskelig å anslå.

4 DISKUSJON

4.1.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

De faglige kriterier for refusjon vurderes som oppfylt:

1. KOLS er en alvorlig sykdom.
2. Pasienter med KOLS har behov for langvarig behandling.
3. Søkeren har dokumentert klinisk effekt i relevant pasientpopulasjon.
4. Legemiddelverket vurderer det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet for oppfylt.

Roflumilast er en oral fosfodiesterase 4 (PDE4) hemmer, og representerer et nytt prinsipp i behandlingen av KOLS. Roflumilast forbedrer lungefunksjonen og reduserer risiko for eksaserbasjoner sammenlignet med placebo hos pasienter med KOLS.

Når det gjelder den helseøkonomiske analysen er modellstrukturen plausibel og analysen er utført på en relativ transparent måte der valg av forutsetninger er begrunnet. Sensitivitetsanalyser tyder på at resultatene er robuste for endringer.

Legemiddelverket ser imidlertid noen svakheter og utfordringer ved dokumentasjonen:

Roflumilast viser en beskjeden effekt på lungefunksjon. Studiene viser en gjennomsnittlig forbedring i FEV1 fra baseline på 54 ml [12]. Dette er mindre enn det som gjerne regnes som en klinisk relevant forskjell (100 ml) [12].

Gastrointestinale bivirkninger og hodepine er vanlig ved bruk av roflumilast. Videre er det bekymringsfullt at roflumilast kan gi vekttap. Lav kroppsvekt og vekttap øker dødeligheten ved KOLS. Roflumilast er også forbundet med psykiatriske reaksjoner, herunder depresjon og selvmordstanker. RELIS melder at etter at roflumilast har vært godkjent i Norge i ett år, er det rapportert fem bivirkningsmeldinger der psykiatriske reaksjoner er mistenkt i alle meldingene [38]. Bivirkninger er trolig en viktig forklaring på det høye frafallet i roflumilast-studiene. Videre viser studiene bare en liten forbedring i livskvalitet. I Cochrane-utredningen diskuteres det om dette kan skyldes hyppig forekomst av gastrointestinale bivirkninger og hodepine samtidig med at effekten på daglige KOLS-symptomer er liten. Kostnader og nyttetap forbundet med bivirkninger er ikke inkludert i den legemiddeløkonomiske analysen.

Det er ikke gjort direkte sammenlignende studier av roflumilast og IKS, når disse brukes i tillegg til LABA og/eller LAMA. Det pågår nå en direkte sammenlignende studie der man ser på effekten av roflumilast på eksaserbasjonsrate når roflumilast legges til LABA/IKS, men resultater av denne foreligger foreløpig ikke.

Effektdata i scenario 2 og 3 i den legemiddeløkonomiske analysen er basert på indirekte sammenligninger. For scenario 3 er det flere ulikheter mellom studiene M2-128 og OPTIMAL, som kan påvirke risikoen for eksaserbasjoner og fall i lungefunksjon, og som derfor gjør den indirekte sammenligningen svært usikker.

4.1.2 *Vilkår*

På bakgrunn av den dokumentasjonen som foreligger per i dag og den legemiddeløkonomiske analysen som er gjort, mener Legemiddelverket at det ikke er grunnlag for å gi forhåndsgodkjent refusjon av roflumilast til bruk i kombinasjon med IKS eller LABA/IKS.

Det settes vilkår om at refusjon av roflumilast kun gis til pasienter som ikke samtidig får inhalasjonssteroider.

Legemiddelverket ser at det er en fare for at roflumilast blir skrevet på blå resept samtidig med LABA/IKS, i strid med refusjonsvilkåret. Vi har ikke kunnskap om verken klinisk effekt eller kostnadseffektivitet av slik behandling.

Når en pasient med KOLS starter behandling med et legemiddel, kan det være vanskelig å avslutte behandling med dette legemidlet senere av frykt for at pasientens tilstand skal forverres. Dette henger sammen med at det er vanskelig å evaluere behandlingseffekten av legemidlet da det ikke er mulig å vite hvordan tilstanden til pasienten ville være uten dette legemidlet. Dette er et forhold ved KOLS som kan bidra til at roflumilast og LABA/IKS vil bli brukt i kombinasjon.

Legemiddelverket vil derfor følge med på salgsutviklingen og markedsføringen av roflumilast.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I budsjettanalysen har søker vist konsekvensene for Folketrygdens legemiddelbudsjett av å innvilge roflumilast forhåndsgodkjent refusjon. Dette er gjort ved å beregne kostnader for tilfellet der roflumilast innvilges forhåndsgodkjent refusjon, og så trekke fra kostnader for tilfellet der roflumilast ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon. For hvert av disse to scenariene er det gjort begrunnede antagelser om den potensielle pasientpopulasjonen, markedsandeler og legemiddelkostnader. Dette er gjort for fem år frem i tid.

5.1 Pasientpopulasjon

Den norske populasjonen er utgangspunktet for analysen, og søker har hentet denne fra Statistisk sentralbyrå (www.ssb.no). Andel av populasjonen som har KOLS er hentet fra Nasjonal Strategi for KOLS [39], og er antatt å være 4,4 %. Andel av populasjonen med KOLS som blir diagnostisert og behandlet er hentet fra Johannesen 2005 [2], og er antatt å være 43 %. Dette gir en pasientpopulasjon, som har KOLS og som får behandling, på 92 197 i 2011.

Videre angir søker en prosentfordeling etter alvorlighet for KOLS-pasienter som også er hentet fra Johannesen 2005 [2]. Denne studien viser at 14 % av pasientene har alvorlig (13 %) eller svært alvorlig (1 %) KOLS. Videre er det på bakgrunn av Burgel 2009 [34] antatt at 75 % av pasientene med alvorlig og svært alvorlig KOLS har hatt forverring og har kronisk hoste og oppspytt.

Dette gir et anslag på totalt antall pasienter som er innenfor godkjent indikasjon for roflumilast, og som dermed kan behandles med roflumilast. Anslag for perioden 2011-2016 er vist i tabellen under.

Tabell 15: Totalt antall pasienter

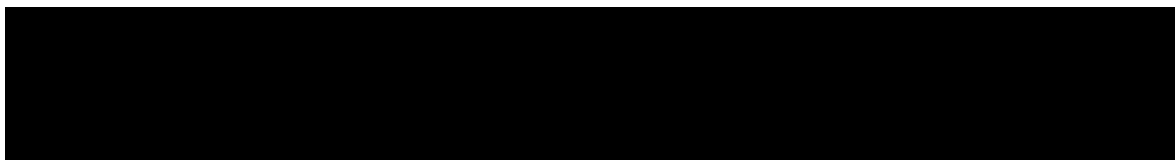
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Total patient numbers considered in the model	9 681	9 768	9 846	9 915	9 974	10 023

Legemiddelverket mener dette er et rimelig anslag på den relevante pasientpopulasjonen for roflumilast.

5.2 Markedsandeler

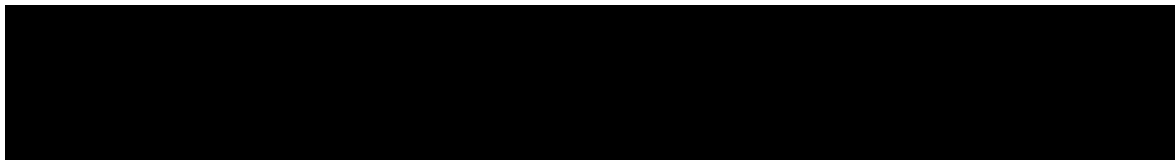
Det antas at roflumilast vil ta markedsandeler av den potensielle populasjonen (tabell 15) som vist i tabellen under (tabell 16). Dette er den totale markedsandelen søker antar for roflumilast.

Tabell 16: Markedsandel for roflumilast

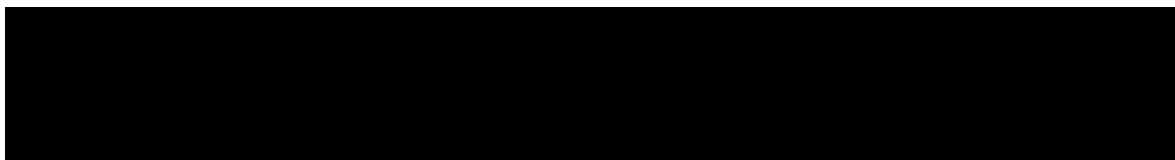


Roflumilast brukes i kombinasjon med LAMA eller LABA. Roflumilast + LAMA eller LABA antas å fortrenge LABA, LAMA, LABA/IKS og LAMA + LABA/IKS i ulik grad. Tabellen under viser hvordan søker antar at den totale markedsandelen for roflumilast fordeles og dermed fortrenger annen behandling. Dette er vist for år 2015 og 2016 i tabell 17 og tabell 18.

Tabell 17: Kilden for markedsandel - 2015



Tabell 18: Kilden for markedsandel - 2016



Legemiddelverket mener dette gir et troverdig bilde av markedsutviklingen for roflumilast.

5.3 Legemiddelkostnader

Legemiddelpriser er fra www.legemiddelverket.no. Prisene er oppdatert i juni 2011, og er derfor noe forskjellig fra de prisene søker har brukt i sin analyse. Dagskostnad er beregnet fra prisene for største tilgjengelige pakning og anbefalt dosering i preparatomtalene.

Legemiddelprisen for roflumilast er 15,55 NOK per dag.

Legemiddelprisene for komparatorene er vist i tabell 19 under. Kostnadene for hver av komparatorene er beregnet fra en vektet pris basert på markedsandel for hvert av legemidlene innen gruppen.

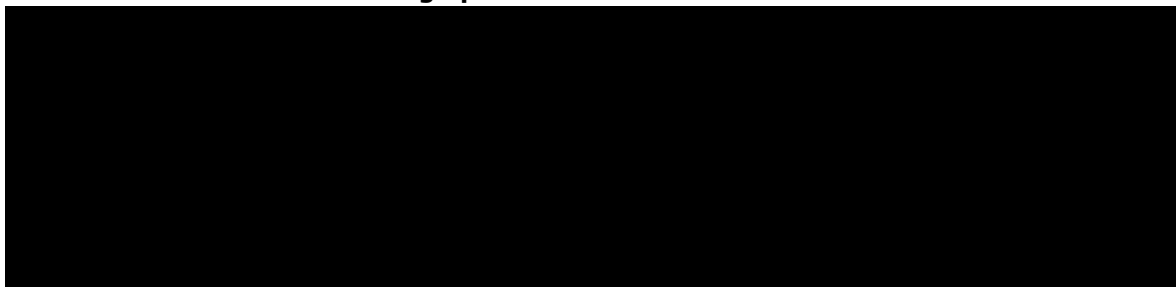
Tabell 19: Legemiddelpriser for komparatorene

	NOK per dag
LABA (Serevent Diskus, Oxis Turbuhaler)	8,30
LAMA (Spiriva)	13,25
LABA/IKS (Seretide Diskus, Symbicort Forte Turbuhaler)	16,97
LAMA+LABA/IKS	30,38

5.4 Budsjettvirkninger

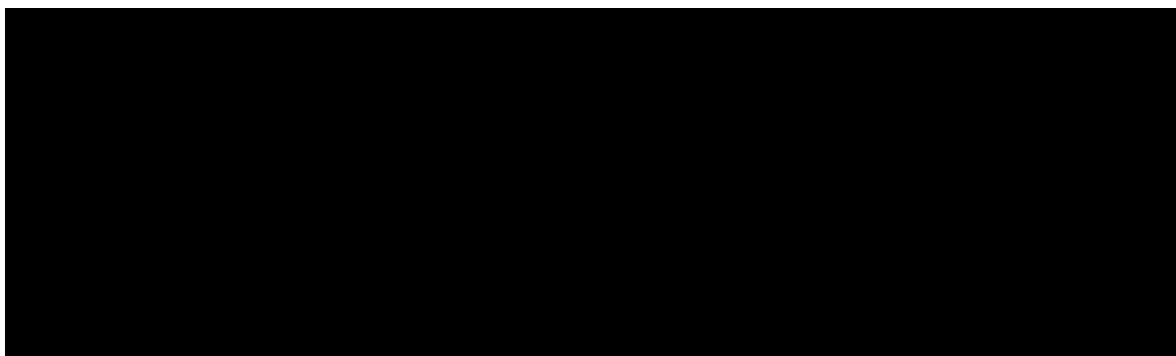
Antagelsene over medfører at den inkrementelle endringen i pasientantall blir som vist i tabell 20 under.

Tabell 20: Inkrementell endring i pasientantall



Budsjettvirkningene beregnet av søker er vist i tabell 21 under. Budsjettvirkningene er beregnet å være under bagatellgrensen på fem millioner NOK.

Tabell 21: Budsjettvirkning



Det er pasienter med alvorlig KOLS forbundet med kronisk bronkitt og gjentatte eksaserbasjoner som er aktuelle for behandling med roflumilast. I dag er anbefalingen at disse pasientene bruker LABA/IKS, eventuelt med tillegg av LAMA. Legemiddelkostnadene for

slik behandling er høyere enn for roflumilast + LABA eller LAMA. Roflumilast forventes altså i stor grad å fortrenge dyrere behandling.

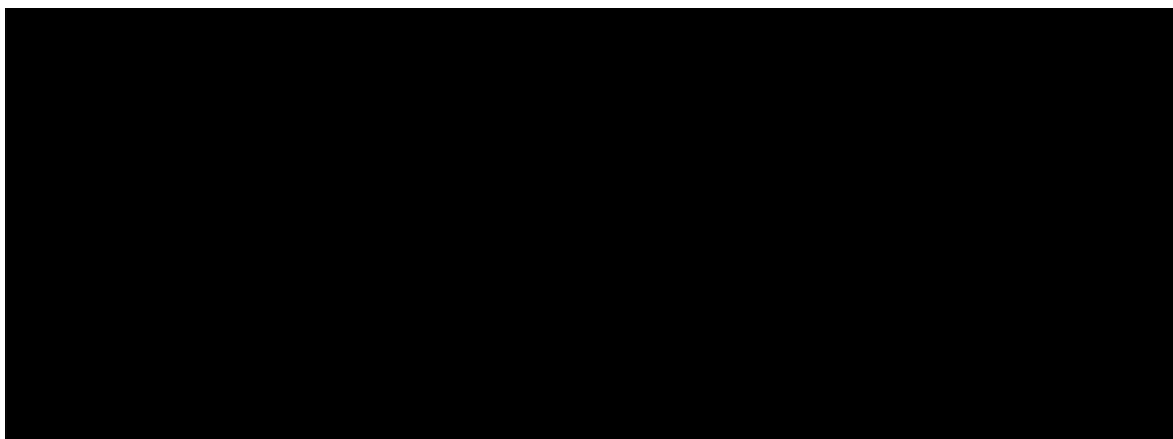
Refusjonssøker har ikke beregnet forventede utgifter til individuell refusjon dersom legemidlet ikke tas opp på forhåndsgodkjent refusjon. Det kan gjøres fratrukk for disse utgiftene i beregningen av budsjettkonsekvenser. Legemiddelverket har gjort et anslag om at dersom roflumilast ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon, vil markedsandelen utgjøre 10 % av den antatte markedsandelen ved forhåndsgodkjent refusjon. En slik forenklet antagelse gir fremtidige utgifter til individuell refusjon av roflumilast som vist i tabell 22 under.

Tabell 22: Utgifter til individuell refusjon

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Individuell refusjon	274 735	665 289	1 005 902	1 294 326	1 585 078	1 877 305

Dersom det gjøres fratrukk for individuell refusjon i beregningene, vil budsjettvirkningen være vel 2,5 millioner NOK om fem år, se tabell 23 under.

Tabell 23: Budsjettvirkning – bagatellgrense



Beregningene over forutsetter at refusjonsvilkåret om at roflumilast ikke skal brukes samtidig med inhalasjonssteroider blir fulgt. Det er imidlertid fare for at noen pasienter kan få roflumilast i tillegg til LABA/IKS, i strid med refusjonsvilkåret. Dette vil medføre økte budsjettvirkninger. Det er vanskelig å anslå i hvor stor grad dette kan skje. Dette er imidlertid et viktig moment som gjør budsjettanalysen usikker.

5.5 Oppsummering

Legemiddelverket mener at den antatte virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år frem i tid er under bagatellgrensen.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med roflumilast (Daxas) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 22-12-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Fredrik Holmboe
saksbehandler

Kirsti Hjelme
saksbehandler

REFERANSER

1. Rabe, K.F., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(6): p. 532-55.
2. Johannessen, A., et al., *Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study*. Thorax, 2005. **60**(10): p. 842-7.
3. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007*, A. Vilberg, Editor, Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok.
4. Statens legemiddelverk, *Preparatomtale Daxas*.
http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=8411021a-6b36-45c3-b729-c2c649b51663, 2011.
5. Prescott, E., et al., *Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study*. Eur Respir J, 2002. **20**(3): p. 539-44.
6. Calverley, P., et al., *Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2007. **176**(2): p. 154.
7. Rennard, S.I., et al., *Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast-the importance of defining different subsets of patients with COPD*. Respir Res, 2011. **12**(1): p. 18.
8. Calverley, P.M., et al., *Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials*. Lancet, 2009. **374**(9691): p. 685-94.
9. Bateman, E.D., et al., *Roflumilast with long-acting β_2 agonists for COPD: influence of exacerbation history*. European Respiratory Journal, 2011.
10. Fabbri, L.M., et al., *Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials*. The Lancet, 2009. **374**(9691): p. 695-703.
11. Hurst, J.R., et al., *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(12): p. 1128-1138.
12. Chong Jimmy, P.P., Leung Bonnie, Black Peter N, *Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease (Review)*. The Cochrane Library, 2011(5).
13. Crapo, R.O., A.H. Morris, and R.M. Gardner, *Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations*. Am Rev Respir Dis, 1981. **123**(6): p. 659-64.
14. Scanlon, P.D., et al., *Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 381-90.
15. Buckingham R, *Report of The National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Audit 2008: clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute NHS units across the*

- UK. St Elsewhere General Hospital. Royal College of Physicians of London, British Thoracic Society and British Lung Foundation, 2008.
16. Calverley, P., et al., *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial*. Lancet, 2003. **361**(9356): p. 449-56.
 17. Aaron, S.D., et al., *Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2007. **146**(8): p. 545-55.
 18. Calverley, P.M.A., et al., *The severity of airways obstruction as a determinant of treatment response in COPD*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2006. **1**(3): p. 209.
 19. Rutten-van Molken, M.P., M. Hoogendoorn, and L.M. Lamers, *Holistic preferences for 1-year health profiles describing fluctuations in health: the case of chronic obstructive pulmonary disease*. Pharmacoeconomics, 2009. **27**(6): p. 465-77.
 20. Statens legemiddelverk *Refusjonsrapport – Seretide*.
http://www.legemiddelverket.no/upload/130405/refusjonsrapport_seretide_november09.pdf 2009.
 21. Nielsen, R., et al., *Excessive costs of COPD in ever-smokers. A longitudinal community study*. Respiratory medicine, 2011. **105**(3): p. 485-493.
 22. Knudson, R.J., et al., *Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging*. Am Rev Respir Dis, 1983. **127**(6): p. 725-34.
 23. Morris, J.F., A. Koski, and L.C. Johnson, *Spirometric standards for healthy nonsmoking adults*. Am Rev Respir Dis, 1971. **103**(1): p. 57-67.
 24. Hankinson, J.L., J.R. Odencrantz, and K.B. Fedan, *Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(1): p. 179-87.
 25. Collen, J., et al., *Discordance in spirometric interpretations using three commonly used reference equations vs national health and nutrition examination study III*. Chest, 2008. **134**(5): p. 1009-16.
 26. Johannessen, A., et al., *Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(12): p. 1316-25.
 27. Anthonisen, N.R., J.E. Connett, and R.P. Murray, *Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(5): p. 675-9.
 28. Tashkin, D.P., et al., *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2008. **359**(15): p. 1543-54.
 29. Sørheim, I.-C., et al., *Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men?* Thorax, 2010. **65**(6): p. 480-485.
 30. Calverley, P.M., et al., *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2007. **356**(8): p. 775-89.

31. Decramer, M., et al., *Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2009. **374**(9696): p. 1171-8.
32. Spencer, M., et al., *Development of an economic model to assess the cost effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease*. *Pharmacoeconomics*, 2005. **23**(6): p. 619-37.
33. Liaaen, E.D., A.H. Henriksen, and N. Stenfors, *A Scandinavian audit of hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease*. *Respiratory medicine*, 2010. **104**(9): p. 1304-1309.
34. Burgel, P.R., et al., *Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects*. *Chest*, 2009. **135**(4): p. 975-982.
35. Nielsen, R., et al., *Excessive costs of COPD in ever-smokers. A longitudinal community study*. *Respir Med*. **105**(3): p. 485-93.
36. Nielsen, R., et al., *Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study*. *Eur Respir J*, 2009. **34**(4): p. 850-7.
37. Jansson, S.A., et al., *Costs of COPD in Sweden according to disease severity*. *Chest*, 2002. **122**(6): p. 1994-2002.
38. J., B. *Psykiatriske reaksjoner av ny kols-behandling*. 2011 [cited 2011; Available from: http://relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2011/Psykiatriske_reaksjoner_av_ny_kols-behandling].
39. *Nasjonal strategi for KOLS-området 2006 - 2011*, H.-o. omsorgsdepartementet, Editor 2006.