

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI INDACATEROLO R03AC18 (ONBREZ BREEZHALER®)

Presentata da Prof. Pietro Pirina – Direttore Istituto di Tisiologia e Malattie dell'apparato respiratorio –AOU Sassari

In data maggio 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Gli studi clinici confermano la superiore e clinicamente rilevante efficacia di indacaterolo rispetto a placebo e a tutti gli altri broncodilatatori nel migliorare il FEV₁ e quindi la capacità di ventilazione. I risultati confermano che indacaterolo è il broncodilatatore più efficace nel migliorare il controllo della malattia, soprattutto attraverso il miglioramento della dispnea, valutato tramite il questionario TDI, sintomo principale della BPCO e correlato con le riacutizzazioni della malattia, riduce l'uso dei farmaci al bisogno.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO o COPD) è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da un'ostruzione solo parzialmente reversibile o irreversibile delle vie aeree, di entità variabile a seconda della gravità. La malattia, quasi sempre associata al tabagismo, è solitamente progressiva ed è associata a uno stato di infiammazione cronica del tessuto polmonare. La conseguenza a lungo termine è una riduzione consistente della capacità respiratoria.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) comprende tre entità nosologiche (bronchite cronica, enfisema polmonare e asma bronchiale cronico), che possono manifestarsi singolarmente o in associazione tra loro, e che si differenziano per storia clinica, fattori di rischio, meccanismi biologici e patogenetici, caratteristiche anatomiche patologiche, risposta alla terapia e prognosi.

Attualmente, gli esami di funzione respiratoria costituiscono il gold standard per la definizione e la diagnosi di BPCO. La presenza di limitazione del flusso aereo espiratorio viene riconosciuta da una riduzione del rapporto fra il volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV₁ o VEMS) e la capacità vitale lenta (VC) pari all'88% del valore predetto nell'uomo e l'89% del valore predetto nella donna.

Posta la diagnosi di BPCO, gli esami di funzione respiratoria vengono usati ai fini della stadiazione funzionale della BPCO stessa. Secondo le linee guida GOLD (2008), si possono distinguere quattro stadi di progressiva compromissione funzionale:

- I° stadio, lieve, con FEV₁ post broncodilatatore >80% del predetto - Nelle fasi iniziali della malattia, spesso non sono presenti sintomi (tranne la tosse e l'espettorato abituale dei pazienti con il fenotipo "bronchite cronica"), mentre la dispnea è apprezzabile solo per sforzi intensi;
- II° stadio, moderata, con FEV₁ post broncodilatatore compreso tra 50-79% predetto - In questo stadio, in genere, il paziente ha sintomi talora lievi e senza rilevante limitazione nella vita quotidiana, ma talora tali da compromettere in maniera rilevante le attività quotidiane e il lavoro;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- III° stadio, grave, con FEV₁ post broncodilatatore compreso tra 49-30% del predetto- In questo stadio i pazienti sono sempre sintomatici e talora hanno gravi limitazioni delle attività quotidiane e compromissione della qualità di vita e presentano frequenti e talora gravi riacutizzazioni;
- IV° stadio, molto grave con FEV₁ post broncodilatatore <30% del predetto - E' presente insufficienza respiratoria cronica Il paziente ha spesso le complicanze della malattia avanzata (insufficienza respiratoria cronica, ipossiemia o anche ipercapnica, cuore polmonare cronico, gravi conseguenze sistemiche della BPCO). Nel I° stadio è compresa una piccola frazione di soggetti normali (<5%) e di pazienti con BPCO nei quali la messa in atto di misure quali la cessazione del fumo e l'allontanamento da esposizioni occupazionali può ripristinare un fisiologico FEV₁.

Al II° stadio appartengono pazienti con BPCO considerata sicuramente significativa dal punto di vista epidemiologico e nei quali possono comparire le prime alterazioni dell'insufficienza respiratoria.

Ad aggravare questo quadro clinico è l'aumento della predisposizione alle infezioni respiratorie di origine virale, batterica o fungina. Non esiste al momento una cura efficace, ma sono disponibili diversi trattamenti per controllare i sintomi e per evitare pericolose complicanze.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La terapia farmacologica regolare è importante per ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare i sintomi, migliorare la qualità della vita, aumentare la tolleranza allo sforzo e potrebbe aumentare la sopravvivenza e rallentare il declino progressivo della funzione polmonare. La terapia varia a seconda dello stadio della malattia:

Stadio I: lieve (FEV₁/CVF è <0,7; la FEV₁ è ≥80%) - Si utilizza un beta2-agonista a rapida azione al momento della comparsa di sintomi o prima di uno sforzo intenso.

Stadio II: moderata (FEV₁/CVF è <0,7; la FEV₁ è ≥50%, <80%) - Oltre all'uso del broncodilatatore a breve durata d'azione all'occorrenza, il trattamento farmacologico regolare comprende un broncodilatatore inalatorio a lunga durata d'azione LABA (agonista β₂) o LAMA (antagonista muscarinico) o associazioni se i sintomi non sono controllati.

Stadio III: grave (FEV₁/CVF è <0,7; la FEV₁ è ≥30%, <50%) e frequenti riacutizzazioni - Il trattamento prevede oltre al broncodilatatore a pronta azione al bisogno, uno o più LABA con l'aggiunta di corticosteroidi per via inalatoria (CSI).

Stadio IV: molto grave (FEV₁/CVF è <0,7; la FEV₁ è < 30% o <50%) - La terapia farmacologica comprende tutte le categorie di farmaci disponibili: trattamento regolare con uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione, corticosteroidi inalatori, riabilitazione respiratoria ambulatoriale, trattamento delle complicanze.

In presenza di insufficienza respiratoria si prescrive ossigenoterapia domiciliare (OLT), in caso di grave ipercapnia si procede a eventuale ventilazione meccanica non invasiva (NPPV), per pazienti gravi del sottotipo enfisematoso si considera eventuale trattamento chirurgico di riduzione volumetrica polmonare (LVRS).

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

E' indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è l'inalazione del contenuto di una capsula da 150 microgrammi una volta al giorno. La dose deve essere aumentata solo su consiglio del medico.

L'inalazione del contenuto di una capsula da 300 microgrammi una volta al giorno ha dimostrato di fornire ulteriore beneficio clinico per quanto riguarda la dispnea, in pazienti con BPCO grave.

La dose massima è 300 microgrammi una volta al giorno.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia e sicurezza di indacaterolo sono state valutate in diversi studi clinici randomizzati vs placebo e verso confronto attivo con LABA (formoterolo e salmeterolo) o LAMA (tiotropio).

Un primo studio (INHANCE) della durata di 26 settimane aveva l'obiettivo primario di dimostrare la maggiore efficacia di indacaterolo vs placebo su FEV₁ a valle 24 ore dopo la dose alla settimana 12 e come obiettivo secondario dimostrare la non inferiorità di indacaterolo vs tiotropio su FEV₁ a valle e la eventuale superiorità.

Sono stati arruolati nello studio 1.683 pazienti di età ≥ 40 anni con una storia di fumo di 20 pacchetti/anno o più e una diagnosi di BPCO da moderata a severa e randomizzati a ricevere in doppio cieco indacaterolo 150 µg (n=416) o 300 µg (n=416) o placebo (n=418), in aperto tiotropio 18 µg (n=415), una volta al giorno per 26 settimane.

Il risultato primario di efficacia era FEV₁ a valle a 12 settimane, analisi addizionali, non aggiustate per molteplicità, includevano l'indice transitorio di dispnea (IDI), lo stato di salute e esacerbazioni della malattia. Durante lo studio sono stati monitorati il potassio nel siero, il glucosio nel sangue e l'intervallo di QTc e riportati se i valori erano rispettivamente <3,0 mmoli/L e >9,99 mmoli/L, < 60 millisecondi.

Lo studio è stato condotto in realtà in due fasi con un disegno adattato, nella fase 1 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere indacaterolo in diversi dosaggi (75, 150, 300 o 600 µg una volta al giorno). Un comitato indipendente attraverso criteri predefiniti di efficacia ha selezionato i due dosaggi di indacaterolo sulla base di dati di sicurezza e efficacia di due settimane. I dosaggi ottimali sono stati ritenuti indacaterolo 150 e 300 µg e successivamente utilizzati per la fase 2 dello studio nel quale sono stati confrontati con placebo e tiotropio.

La valutazione su FEV₁ a valle è stata eseguita attraverso spirometria a ciascuna visita, la dispnea attraverso IDI, lo stato di salute con St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Le esacerbazioni della malattia erano definite come inizio o peggioramento di uno o più sintomi respiratori (dispnea, tosse volume/purulenza espettorato, sibilo) per 3 o più giorni consecutivi, con intensificazione dei trattamenti (steroidi sistemici, antibiotici, ossigeno) e/o ospedalizzazione o visite al pronto soccorso. L'analisi di efficacia è stata condotta per intention to treat (ITT) e per la sicurezza sono stati considerati i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Alla settimana 12 la differenza in FEV₁ a valle (media tra due misurazioni) vs placebo era 180 ml per entrambi i dosaggi di indacaterolo e 140 ml per tiotropio (vs placebo), in ogni caso tutti hanno superato la soglia minima clinicamente rilevante prespecificata di 120 ml. La differenza di 40-50 ml era significativa quando misurata per la superiorità ($p \leq 0,01$) vs placebo e per la non inferiorità ($p > 0,001$) vs tiotropio. Gli effetti di indacaterolo e tiotropio su FEV₁ a valle si manteneva, in termini di differenza con placebo e con il baseline, oltre il corso dello studio. Alla settimana 26 il picco di FEV₁ a valle era aumentato con indacaterolo 150 µg a 210 ml (95% CI, 130-280 ml), con indacaterolo 300 µg a 240 ml (95% CI, 170-320 ml) e con tiotropio 180 ml (95% CI, 100-250 ml) ($p < 0,001$ vs placebo). Questi valori corrispondevano ad un incremento al baseline rispettivamente del 22%, 25% e 22% mentre con placebo era del 5%. Il punteggio totale IDI vs placebo è aumentato ($p < 0,001$) in tutte le misurazioni con indacaterolo e alla settimana 4, 12 e 16 con tiotropio con differenze significative ($p < 0,05$) tra indacaterolo 300 µg e tiotropio alla settimana 4, 8 e 12.

Dopo 26 settimane di studio, l'uso di albuterolo al bisogno era inferiore nei gruppi con trattamento attivo rispetto a placebo e più basso nei gruppi trattati con indacaterolo rispetto a tiotropio.

L'incidenza di eventi avversi cardiaci era del 5,7% per i trattamenti con indacaterolo e 5,6% per tiotropio confrontati con placebo (3,8%). Tachicardia è stata riportata nel 0,2% dei pazienti trattati con indacaterolo e nell'1,4% dei pazienti del gruppo tiotropio e 0,7% nel gruppo placebo. Il tasso di tosse dopo somministrazione non differiva nei diversi gruppi.

I pazienti con valori di glucosio nel sangue $> 9,99$ mmoli/L erano: il 9,9% e 7,5% con indacaterolo 150 e 300 µg, 7,5% con tiotropio e 6% con placebo, con valore di potassio sierico $< 3,0$ mmoli/L erano: rispettivamente 0,2%, 0,5%, 0,2% e 0,5%, e con incremento di QTc $>$ di 60 millisecondi 0,2%, 0,2%, 0,5% e 0,7%.

Lo studio ha dimostrato che indacaterolo somministrato una volta al giorno determina una broncodilatazione clinicamente e statisticamente significativa vs placebo e confrontato con tiotropio statisticamente non inferiore, ma nell'EPAR è riportato che a 26 settimane di trattamento i giorni di insufficiente controllo della malattia sono risultati sovrapponibili tra i gruppi in trattamento attivo (31 giorni indacaterolo e tiotropio, 34 placebo, $p < 0,05$).

Un altro studio (INVOLVE) in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli ha valutato efficacia e sicurezza di indacaterolo somministrato una volta/die nella BPCO vs placebo e formoterolo somministrato due volte al giorno. Pazienti con BPCO da moderata a grave sono stati randomizzati a ricevere indacaterolo 300 µg ($n=437$) o 600 µg ($n=428$) o formoterolo 12 µg ($n=435$) o placebo ($n=432$) per 52 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione della FEV₁ a valle misurata a 24 ore dall'ultima dose dopo 12 settimane (indacaterolo vs placebo). Altri esiti includevano dispnea (TDI), uso di salbutamolo al bisogno, esacerbazioni della malattia, stato di salute misurata con St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), indice di massa corporea, di ostruzione, dispnea, esercizio (BODE Index), sicurezza e tollerabilità.

Dopo 12 settimane il miglioramento di FEV₁ con indacaterolo era vs placebo di 170 ml per entrambi i dosaggi e per formoterolo vs placebo maggiore di 100 ml ($p < 0,001$). Queste significative differenze erano mantenute anche alla settimana 52. Gli esiti sui sintomi erano migliorati con tutti i trattamenti attivi e indacaterolo era più efficace rispetto a formoterolo nel migliorare il punteggio TDI e ridurre la somministrazione al bisogno di salbutamolo.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

		Differenze vs placebo (95% CI, P value vs placebo e vs formoterolo)		
	Placebo	Indacaterolo 300 µg	Indacaterolo 600 µg	Formoterolo
Trough FEV ₁				
Alla settimana 12	1,31	+0,17 (p<0,001, p≤0,001)	+0,17 (p<0,001, p≤0,001)	+0,07 (p<0,001, p≤0,001)
Alla settimana 52	1,28	+0,16 (p<0,001, p≤0,001)	+0,16 (p<0,001, p≤0,001)	+0,05 (p<0,001, p≤0,05)
Punteggio TDI				
Alla settimana 12	1,22	+1,17 (p<0,001, p≤0,05)	+1,13 (p<0,001, p≤0,05)	+0,72 (p<0,001)
Alla settimana 52	1,57	+1,00 (p<0,001)	+0,16 (p<0,001)	+0,71 (p<0,01)

E' importante segnalare che in questo studio l'indacaterolo in un gruppo è stato utilizzato alla dose doppia della dose massima, che sebbene questo studio non ha la potenza per trovare differenze significative tra indacaterolo e formoterolo, indacaterolo è stato più efficace per alcuni outcomes inclusa l'efficacia come broncodilatatore. Indacaterolo ha aumentato il tempo dalla prima esacerbazione della malattia e ridotto il tasso di esacerbazioni rispetto al placebo, effetti simili sono stati ottenuti con formoterolo. Entrambi i trattamenti migliorano il BODE Index.

Sono stati condotti studi che hanno valutato efficacia broncodilatatrice e sicurezza di indacaterolo anche verso salmeterolo. Lo studio INLIGHT-2 ha arruolato 1.002 pazienti, randomizzati a indacaterolo 150 µg/die, placebo o salmeterolo alla dose di 2 volte/die per 26 settimane. Anche in questo studio l'endpoint principale era il miglioramento di FEV₁ a valle a 12 settimane e come endpoint secondari erano valutati il miglioramento dello stato di salute e della dispnea. I risultati dello studio hanno dimostrato che il trattamento con indacaterolo ha migliorato in maniera clinicamente e statisticamente significativa il FEV₁ a valle vs placebo (170 ml, p=0,001), il valore ottenuto con salmeterolo vs placebo era 110 ml (p=0,001), il miglioramento si è mantenuto fino alla fine dello studio.

Tra tutti un unico studio (INSIST) è stato condotto con un confronto diretto tra indacaterolo (150 µg) e salmeterolo. Lo studio della durata di 12 settimane ha arruolato 1123 pazienti con una quota di reversibilità bronchiale (fino al 30%) simile a quella dei pazienti asmatici. L'endpoint principale era AUC di FEV₁ a valle, e i risultati hanno dimostrato che indacaterolo nel dosaggio da 150 µg preso una volta al giorno fornisce una broncodilatazione nelle 24 ore superiore a salmeterolo 50 µg preso due volte al giorno, al termine di 12 settimane di trattamento.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Gli studi clinici di confronto con LABA (salbutamolo e formoterolo) o LAMA (ipratropio) sono studi vs placebo adattati per il confronto indiretto, inoltre il confronto con farmaco attivo in questi studi era sempre un obiettivo secondario. L'endpoint principale di tutti gli studi è un esito surrogato qual è il miglioramento del FEV₁, che è un primo strumento di misurazione per valutare la BPCO a cui dovrebbero essere affiancati sistemi di misurazione più precisi e significativi. Un parametro rilevante dal punto di vista clinico sono il numero e la frequenza di

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

riacutizzazioni della malattia. In tutti gli studi indacaterolo migliora il FEV₁ in modo statisticamente significativo e clinicamente rilevante rispetto al placebo (+170-180 ml), ma rispetto al controllo attivo, anche se la differenza è statisticamente rilevante è dubbio il significato clinico (FEV₁ 40-100 ml). Per quanto riguarda la frequenza e il tempo alla prima riacutizzazione negli studi che confrontano indacaterolo con tiotropio e formoterolo si osserva un aumento del tempo alla prima riacutizzazione senza ridurre la frequenza o la gravità, inoltre non si conoscono gli esiti a lungo termine su questo importante esito clinico.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il principale vantaggio può essere rappresentato dalla mono-somministrazione giornaliera.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo è sovrapponibile a quello del salmeterolo e superiore a quello di formoterolo che, al momento è l'unico farmaco con brevetto scaduto, rispetto invece alla monoterapia con tiotropio consentirebbe un risparmio di circa il 30%. Tutti i farmaci sono classificati in fascia A.

Principio attivo	SPECIALITA'	DOSAGGIO	COSTO CONFEZIONE*	COSTO GIORNALIERO
Indacaterolo	ONBREZ o HIROBRIZ BREEZHALER	os inal 30 cps 300 µg, os inal 30 cps 150 µg som. giornaliera	€ 35,75 € 35,75	€ 1,2 € 1,2
Salmeterolo	SEREVENT	os inal 60 dosi 50 µg/erogazione, som. 2/die	€ 33,40	€ 1,1
Formoterolo**	LEVOENT	os inal 60 cps 12 µg/erogazione, som. 2/die	€ 17,64	€ 0,6
Tiotropio	SPIRIVA	os inal 30 cps 18 µg/erogazione som. giornaliera	€ 50,80	€ 1,7
Ipratropio	ATEM	10 fl 0,25 mg/ml 2 ml, som. 1 fl 2/die	€ 4,98	€ 1,00

* calcolato sul prezzo al pubblico da CFO aggiornato novembre 2011, secondo i dosaggi riportati nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" di ciascun farmaco.

**Farmaco a brevetto scaduto

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Gli studi clinici disponibili hanno dimostrato, attraverso confronto indiretto, sostanzialmente una non inferiorità di indacaterolo rispetto a ipratropio, salmeterolo e formoterolo. Indacaterolo rispetto agli altri LABA presenta il vantaggio della mono-somministrazione che può migliorare l'adesione alla terapia dei pazienti anziani con BPCO. Il costo di indacaterolo è sovrapponibile a quello del salmeterolo ed è, considerando il prezzo di riferimento AIFA, doppio rispetto a formoterolo, confrontato invece con l'unico altro farmaco in mono-somministrazione al momento disponibile ha un costo inferiore del 30% circa.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto;
2. Onbrez Breezhaler®. EPAR-EMA www.ema.europa.eu/ema;
3. www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00845728?term=indacaterol+invigorate&rank=1;
4. Dahl R. *et al.* – Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD – Thorax 2010; 65, 473-479;
5. Donohue J.F. *et al.* – Once-Daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Indacaterol versus Tiotropium – Am J. Respir Crit Care Med vol. 182, pp 155-162, 2010;
6. Kornmann O *et al.* Once daily indacaterol vs twice daily salmeterol for COPD: a placebo controlled comparison. Eur Resp J 2011; 37: 273-9;
7. Korn S. *et al.* – Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12 week study. Respir Med 2011; 105: 719-26;
8. Feldman G *et al.* - Efficacy and safety of indacaterol 150 mcg once daily in COPD: a double blind, randomised 12 week study. BMC Pulm Med 2010; 10: 11;
9. Tashkin D.P. *et al.* - Indacaterol maleate for the treatment of chronich obstructive pulmonary disease – Expert Opin. Pharmacother (2010) 11(12);
10. La Force C *et al.* Sustained 24 hour efficacy of once daily indacaterol (300 mcg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover study. Pharmacology & Therapeutics 2010;
11. Balint B *et al.* Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol fluticasone. Int J Chron Pulmon Dis 2010; 5: 311-8;
12. Campbell L.M. *et al.* – Once-Daily Inhaled Corticosteroids in Mild to Moderate Asthma – Drugs 1999; 58 suppl 4: 25-33;
13. Dal Negro R.W. *et al.* – Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: The SIRIO study (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes);
14. Zielinski J. *et al.* – Increasing COPD awareness – Eur. Respir J 2006; 27: 833-852;
15. Agusti A.G.N. *et al.* - Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease – Eur Respir J 2003; 21: 347-360;
16. Fuso L. *et al.* – Predicting Mortality of patients Hospitalized for Acutely Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease – The American Journal of Medicine vol. 98 march 1995;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

17. Kats P.M. *et al.* – L'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti con la broncopneumopatia cronica ostruttiva: aspetti epidemiologici ed economici – Farmacoeconomia e percorsi terapeutici 2009 ,10(4);
18. Diaologo sui farmaci 1/2011– Prescrivere news;
19. GOLD2008 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease);
20. GOLD 2010 (Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease);
21. Cappelli O. *et al.* – Terapie inalatorie nella BPCO. Analisi delle prove di efficacia disponibili – Pacchetti informativi sui Farmaci 2011; 5:1-8;
22. Maestri E. *et al.* – Asma e BPCO. Sicurezza delle terapie inalatorie - Pacchetti informativi sui Farmaci 2011; 7:1-4;
23. AGENAS - Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva Linee Guida Nazionali per la prevenzione e per la terapia.