

La combinación fija de dipropionato de beclometasona/ formoterol, en partículas extrafinas, para el tratamiento del asma

Juan Fraj Lázaro
Servicio de Alergología.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

En pacientes asmáticos las estrategias actuales a seguir inciden en los dominios "control de la enfermedad" y "prevención del riesgo futuro" como objetivos principales del tratamiento, el cual incluye, entre otras variables, la ausencia o mínima expresión de síntomas, la preservación de un nivel normal o aceptable de actividad física, la reducción en el número y gravedad de exacerbaciones, el descenso de la mortalidad por asma, el mantenimiento de la función pulmonar y la evitación de los efectos adversos de las medicaciones (1, 2). A este respecto, los corticoides inhalados (CI) se utilizan como tratamiento antiasmático de primera elección al controlar la inflamación bronquial y, consecuentemente, reducir la frecuencia e intensidad de los síntomas, la hiperreactividad bronquial inespecífica, el riesgo de exacerbaciones y la mortalidad, a la par que mejoran la función pulmonar y la calidad de vida (3). Sin embargo, en un número significativo de pacientes asmáticos resulta difícil alcanzar el dominio de la enfermedad con CI únicamente, por lo que se hace necesario añadir un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) para mejorar el control y disminuir el riesgo de exacerbaciones (4). Este aspecto está relacionado con una acción sinérgica y un efecto complementario del CI y del LABA sobre el componente inflamatorio y la disfunción del músculo liso bronquial característicos del asma (5). Por lo tanto, la combinación CI/LABA, a poder ser en un único dispositivo, es el tratamiento recomendado, de primera elección, en el asma persistente moderada-grave (1, 2).

Varios estudios han demostrado que la asociación de un LABA a dosis bajas/medias de un CI deriva en un mejor control del asma y en una mejoría de la función pulmonar que dosis mayores de CI solos (6). Además, la administración de una combinación fija CI/LABA, en un único inhalador, ha demostrado ser más eficaz que la administración de CI y LABA mediante inhaladores separados (6), mejorando la adherencia del paciente al tratamiento (7). En España disponemos, actualmente, de 4 combinaciones fijas de CI/LABA, ampliamente estudiadas en ensayos clínicos y en situaciones de vida real: Budesónida/formoterol (BUD/F), propionato de fluticasona/salmeterol (PF/S), propionato de fluticasona/formoterol (PF/F) y dipropionato de

beclometasona/formoterol (DPB/F). Esta última combinación está disponible en dos dosificaciones nominales: 100/6 µg de DPB/F y 200/6 µg de BDP/F, en partículas extrafinas en ambos casos.

En la presente revisión se abordará el uso de las combinaciones a dosis fijas de CI/LABA para el tratamiento del asma, con especial atención a DPB/F (Foster®).

Sistema de liberación del fármaco en partículas extrafinas

La inflamación y el remodelado afectan, por igual, a las vías respiratorias grandes y pequeñas (≤ 2 mm de diámetro) de los pacientes asmáticos. Concretamente, la disfunción de la pequeña vía aérea se asocia con hiperreactividad bronquial (8), con un incremento en el riesgo de exacerbación asmática, con la presencia de asma nocturna, un peor control del asma y una mayor probabilidad de broncoconstricción inducida por el ejercicio físico (9).

Con el objetivo de optimizar la liberación de las partículas de CI/LABA y su depósito a lo largo de todo el árbol bronquial, incluidas las vías respiratorias más finas, se han desarrollado, en los últimos años, nuevas formulaciones y técnicas de inhalación.

Métodos de liberación de las partículas de CI/LABA

Podemos encontrar combinaciones en dosis fijas de CI/LABA como pMDI (inhalador presurizado en aerosol) o como DPI (inhalador en polvo seco), siguiendo las iniciales en inglés aceptadas internacionalmente. Los dispositivos disponibles se diferencian, entre ellos, en términos de coste económico, dosis por inhalación, tipo de propelente, sustancias *carrier*, técnica de inhalación o flujo inspiratorio de activación. Lo cierto es que no se han demostrado diferencias significativas, en cuanto a eficacia clínica se refiere, entre los mismos fármacos y a las mismas dosis, cuando son inhalados mediante dispositivos pMDIs o DPIs (10). En pMDI, la dosis del fármaco se encuentra disuelta o suspendida en un propelente licuado (hidrofluoroalcano ó HFA), contenido en un cartucho presurizado con una válvula dosificadora. Al pulsar el dispositivo, el fármaco activo y el propelente son expulsados y aerosolizados. El riesgo de depósito en la faringe es alto debido al rápido movimiento del aerosol. No obstante, este riesgo puede ser reducido notablemente mediante el uso de cámaras espaciadoras. Obviamente, el uso correcto de un pMDI requiere de una buena coordinación inhalación-pulsación para obtener un buen depósito pulmonar del fármaco. De hecho, muchos pacientes lo usan de forma incorrecta (11). De nuevo, el uso del pMDI, acoplado a cámaras espaciadoras con válvula unidireccional, permite al paciente con escasa coordinación inhalar el fármaco en forma de nube estática, incrementando su depósito pulmonar.

Los dispositivos DPIs se recomiendan, especialmente, para pacientes con mala coordinación. Contienen una formulación en polvo seco de partículas micronizadas del fármaco, con un diámetro aerodinámico medio < 5 µm, vehiculizadas mediante un

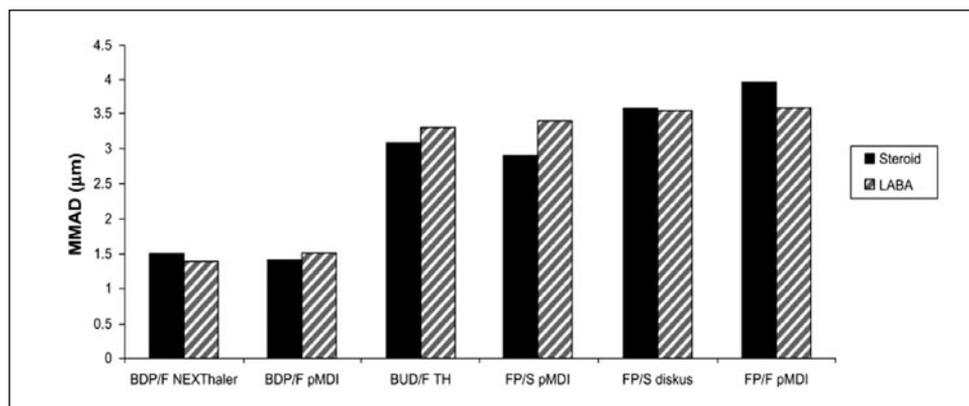
carrier, generalmente lactosa. La dosis del fármaco es impulsada por el esfuerzo de la inhalación al crear una presión intratorácica negativa (12). Cada dispositivo DPI se caracteriza por precisar de un mínimo flujo inspiratorio de activación por debajo del cual la disociación de las partículas resulta insuficiente.

Formulación del fármaco inhalado en partículas extrafinas

El tamaño de las partículas emitidas por un inhalador determina su capacidad de depósito pulmonar y, consecuentemente, la eficacia del tratamiento. Las partículas con un diámetro aerodinámico medio $< 5 \mu\text{m}$ son las que, preferentemente, se depositan en los pulmones y, por lo tanto, las que más probabilidades tienen de ejercer su efecto terapéutico. Por el contrario, las partículas con un diámetro aerodinámico medio $> 5 \mu\text{m}$ se depositan, más probablemente, en la boca y faringe, aumentando el riesgo de efectos adversos locales y sistémicos.

Dado que la inflamación y el remodelado afectan a todo el árbol bronquial, la inhalación de una formulación ultrafina de DPB/F, con un diámetro aerodinámico medio $< 2 \mu\text{m}$ (Figura 1), hace que los fármacos antiastmáticos se depositen, homogéneamente, a lo largo de todas las vías respiratorias, incluyendo las más pequeñas (13). De hecho, las partículas ultrafinas, al alcanzar las vías respiratorias más distales, logran un mejor perfil de eficacia clínica en términos de función pulmonar, calidad de vida, control de síntomas y uso de medicación de rescate (14). Al lograrse un mejor depósito pulmonar, la cantidad nominal de DPB, por *puff*, puede reducirse en 2.5 veces si se compara con DPB CFC (clorofluorocarbono), reduciendo, de esta manera, la cantidad de CI absorbido a la circulación sistémica desde la orofaringe y las vías respiratorias grandes (15).

Figura 1. Diámetro aerodinámico medio de distintas combinaciones de CI/LABA
(Tomado de Scichilone et al. J Asthma Allergy 2013; 6:11-21)



BDP/F: Dipropionato de beclometasona/Formoterol.

BU/F: Budesónida/Formoterol.

FP/S: Propionato de fluticasona/Salmeterol.

FP/F: Propionato de fluticasona/Formoterol

El tamaño de las partículas del fármaco puede ser ajustado aplicando la tecnología Modulite® (Chiesi Farmaceutici, Italia). De esta manera, la combinación, en dosis fija, de DPB/F está disponible, como formulación extrafina, tanto en pMDI (diámetro aerodinámico medio: DBP 1.4 μm , F 1.5 μm) como en DPI (diámetro aerodinámico medio: DPB 1.5 μm , F 1.4 μm) (16). Por otro lado, la tecnología Modulite® es capaz de optimizar la velocidad y duración de la nube de aerosol, disminuyendo la velocidad e incrementando su duración, lo cual supone que la dosis puede ser inhalada durante mayor tiempo, por lo que se hace menos necesaria la coordinación por parte del paciente (17).

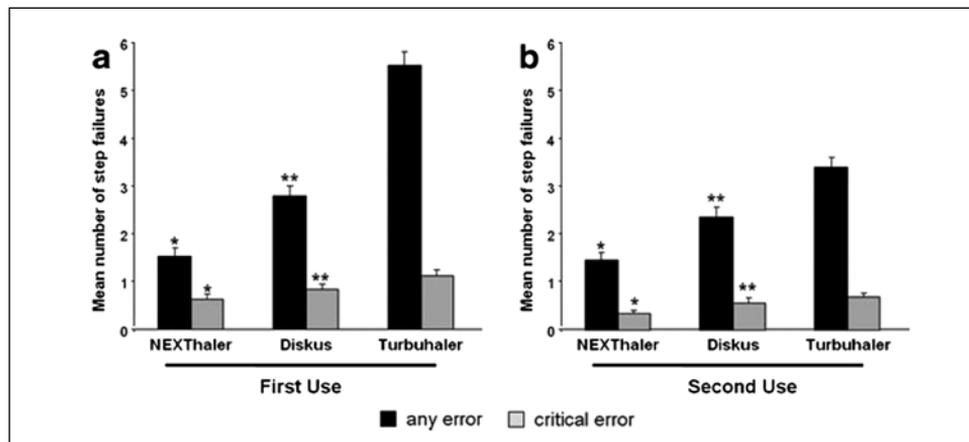
DPI NEXHALER

NEXHALER DPI es un dispositivo dosificador, multidosis, con una resistencia al flujo inspiratorio de 0.036 $\sqrt{\text{KPa}}/(\text{L}/\text{min})$, correspondiente a un caudal de 55 L/min, con una caída de presión de 4 KPa a través del dispositivo y un BAM (*breath-actuated mechanism*) que asegura la liberación de una dosis apropiada cuando se alcanza un flujo de inspiración umbral de 35 L/min. Las dosis de 100/6 y 200/6 μg de DPB/F están actualmente aprobadas en Europa para el uso en pacientes asmáticos adultos. A día de hoy, DPI NEXHALER es el único DPI, presente en el mercado farmacéutico, formulado en partículas extrafinas. La capacidad de la formulación extrafina de DPB/F, en dosis fija, para conseguir el depósito pulmonar, central y periférico, a través de DPI NEXHALER es similar al de DPB/F, en pMDI, en formulación extrafina (14). Cabe destacar que DPI NEXHALER posee un sistema de retroalimentación para tranquilizar al paciente de que ha inhalado una dosis terapéutica completa. En primer lugar, se oye un clic cuando se desencadena el mecanismo de liberación de la dosis interna tras la inhalación y activación del BAM. En segundo lugar, el contador de dosis, ligado al BAM, confirma la fuga de cada una de ellas sólo después de la inhalación terapéutica completa. Finalmente la lactosa, presente en la formulación, deja un sabor característico en la boca después de la inhalación.

Recientemente se comparó la simplicidad de uso y eficacia clínica de NEXHALER con otros dispositivos DPIs. En un estudio, diseñado para evaluar la desentortuación en el uso de NEXHALER DPI frente a Turbuhaler® y Diskus®, (Accuhaler® en España) Voshaar et al (18) estudiaron a 66 asmáticos, adultos, sin experiencia previa en el uso de DPIs, mediante un método de comparación cruzada y aleatoria de los 3 dispositivos. Las principales variables de simplicidad/desentortuación en el uso de cada uno de los DPIs fueron el número de pasos fallidos para cada dispositivo, el número de pacientes que utilizó el DPI con éxito, el tiempo que tardaron en configurar el dispositivo, el tiempo para leer las instrucciones de uso y las preferencias de cada paciente (satisfacción). NEXThaler fue superior a los otros dos DPIs con menor número de errores en el uso del dispositivo, menos tiempo necesario para configurar el DPI y menos tiempo para leer las instrucciones de uso (Figura 2). Además, la proporción de participantes que completaron una inhalación exitosa, sin errores, fue significativamente mayor para NEXThaler que para Diskus® (Accuhaler®) y Turbuhaler®. Igualmente, los pacientes prefirieron NEXHALER como el inhalador más fácil de utilizar.

Figura 2. Número medio de errores por inhalador en primer uso (a) y segundo uso (b). Se entiende por error crítico aquel que impide la administración de la dosis del fármaco.

* $p < 0.001$ NEXTHALER vs Diskus y Turbuhaler; ** $p < 0.001$ Diskus vs Turbuhaler
(Tomado de Voshaar T et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2014; 27:363-70.)



Depósito pulmonar

El patrón de distribución, central y periférica, de DPB/F 100/6 µg NEXHALER DPI, se valoró en un estudio abierto, tras una sola dosis, en grupos paralelos, en 10 voluntarios sanos y 9 pacientes con asma persistente moderada-grave (FEV-1 30-80 %) (19). Todos los participantes inhalaban cuatro tomas de DPB/F (dosis total de 400/24 µg) marcado con el isótopo Tc99m. Posteriormente se tomaron imágenes de la región torácica y extratorácica en una γ -cámara (gammagrafía simple). Los contornos pulmonares y las regiones pulmonares, centrales y periféricas, quedaron definidos utilizando una exploración de ventilación con Krypton (Kr 81m). Mediante exploración con γ -escintigrafía se evaluaron el depósito pulmonar y extrapulmonar del fármaco y la cantidad exhalada. Es importante matizar que el radiomarcado no afectó a DPB/F en términos de diámetro aerodinámico medio, dosis y fracción de partículas ultrafinas, y dosis de la formulación administrada. En general, el depósito pulmonar fue similar en voluntarios sanos (55 % de la dosis total administrada) y en pacientes asmáticos (56 %), siendo, por lo tanto, independiente de la enfermedad. El depósito extratorácico, relativo a la dosis administrada, fue del 42 % en asmáticos y del 43 % en voluntarios sanos. La cantidad media exhalada fue mínima, tanto en asmáticos como en voluntarios sanos (< 2 %), lo que demuestra que sólo una pequeña parte de partículas ultrafinas inhaladas es exhalada. Por último, el patrón de distribución en el pulmón, evaluado mediante el cociente de radioactividad central/periférica (C/P), mostró un reparto homogéneo de los fármacos a lo largo de las vías respiratorias centrales y periféricas, confirmando la capacidad de esta formulación ultrafina de dispersarse a lo largo de todo el árbol bronquial (C/P = 1.23 en voluntarios sanos y 2.02 en asmáticos, respectivamente).

Perfil clínico de eficacia y tolerabilidad de la combinación fija de DPB/F en partículas extrafinas

Varios estudios han evaluado la eficacia de la combinación fija extrafina DPB/F. Dos estudios similares demostraron la no inferioridad de DPB/F extrafina en comparación con otras combinaciones de CI/LABA. Obviamente, por razones éticas, ambos estudios, de fase 3, hubieron de ser diseñados como ensayos de no inferioridad en comparación con BUD/F y PF/S. Este aspecto, no obstante, podría dar una medida no totalmente exacta de la eficacia clínica de un fármaco. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, de fase 3, de 12 semanas de duración (20) comparó la eficacia clínica de DPB/F, en formulación extrafina HFA (200/12 µg cada 12 horas), con BUD/F Turbuhaler® (400/12 µg cada 12 horas) en 219 pacientes con asma persistente moderado-grave. Dado que la formulación de los fármacos del estudio fue diferente, a los pacientes de cada grupo se les administraron, también, inhaladores placebo de los respectivos dispositivos pMDI y DPI para asegurar el diseño doble enmascarado (*double-dummy*). La variable principal de eficacia clínica fue el PEF matutino. En ambos grupos de tratamiento (DPB/F HFA extrafina vs BUD/F Turbuhaler®), el PEF aumentó, significativamente, después de varias semanas, sin diferencias entre ellos. La misma eficacia se observó en los dos grupos en lo que respecta a los síntomas diurnos y nocturnos y en el número/gravedad de exacerbaciones asmáticas. Finalmente, no se observaron diferencias en la tolerabilidad entre los dos grupos de tratamiento. En otro estudio similar, de no inferioridad, se comparó DPB/F HFA, extrafina, con PF/S, ambos administrados mediante pMDI (21). Las características de la población asmática aleatorizada fueron similares a las del anterior estudio. Igualmente, el PEF matutino fue la variable principal a estudio. Un total de 228 asmáticos, moderados-graves, recibieron, aleatoriamente, un tratamiento de 12 semanas de duración, con DPB/F 100/6 µg, dos inhalaciones, dos veces al día, en pMDI HFA extrafino, o PF/S 125/25 µg, dos inhalaciones, dos veces al día, en pMDI. Los resultados confirmaron la equivalencia de DPB/F y PF/S en términos de función pulmonar, síntomas de asma y tasa de exacerbaciones entre ambos grupos.

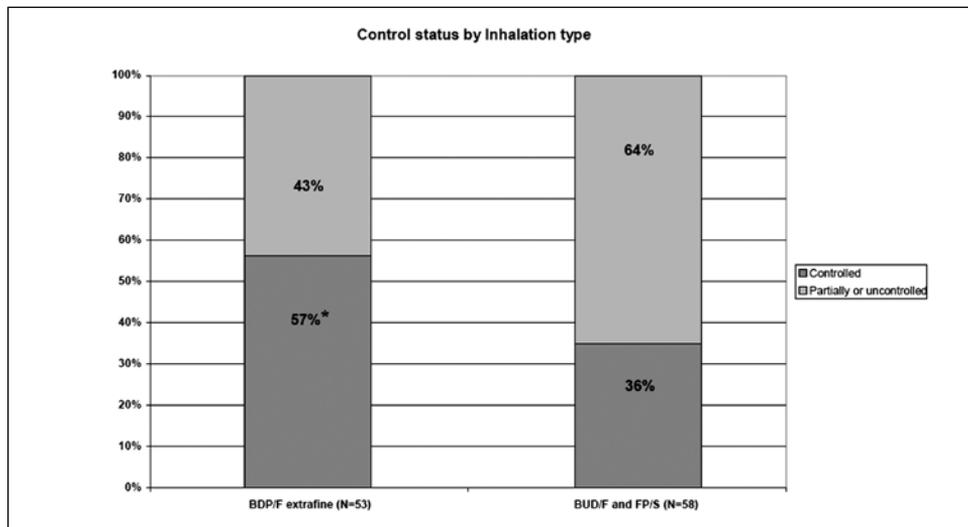
En un estudio aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, realizado en 30 pacientes asmáticos durante 12 semanas, la combinación extrafina de DPB/F, en comparación con la no extrafina de PF/S demostró, mediante broncoprovocación con metacolina y test de lavado de N₂, a respiración única (*single breath nitrogen test* = SBN2 test) ser superior, de forma significativa, en la mejoría de los parámetros funcionales de las vías respiratorias periféricas (22). No obstante, el pequeño número de pacientes incluidos podría limitar los resultados del estudio. En otro estudio de eficacia clínica, 754 pacientes con asma persistente moderada fueron asignados a recibir, aleatoriamente, dos veces al día, durante 8 semanas, DPB/F en formulación extrafina NEXHALER, 100/6 µg, DPB/F extrafina en pMDI, 100/6 µg, y DPB en monoterapia, no extrafina, en DPI, 100 µg (23). Se demostró una superioridad estadística de ambas formulaciones extrafinas DPB/F sobre DPB DPI no extrafina para la variable principal de eficacia clínica (PEF matutino pre-dosis), así como para otras variables secundarias (puntuación del

cuestionario de control del asma ó ACQ y el porcentaje de días libres de uso de SABA). Las dos formulaciones extrafinas (DPI y pMDI) mostraron resultados similares.

Igualmente se ha confirmado la eficacia de la combinación fija DPB/F, extrafina, en diferentes estudios post-comercialización. Müller et al (24) llevaron a cabo un estudio observacional, en la vida real, con el objetivo de comparar la eficacia de una formulación extrafina de DPB/F pMDI con formulaciones no extrafinas de BUD/F y PF/S DPI. En este contexto de vida real, la proporción de pacientes que alcanzaron un buen control de su asma fue significativamente mayor en el grupo DPB/F pMDI, extrafina, que en los grupos BUD/F o PF/S DPI, no extrafina, consiguiéndose, además, con una dosis media de CI significativamente menor (Figura 3). Esta observación se confirmó, posteriormente, en un estudio observacional, más amplio, denominado PRISMA (PRospective Study on asthMA control) realizado en pacientes con asma no controlada (55,7%) o parcialmente controlada (44,3%), demostrándose que la combinación extrafina DPB/F fue más eficaz que BUD/F y PF/S, no extrafinas, en lograr el control del asma y mejorar la calidad de vida (25).

Figura 3. Porcentaje de pacientes con diferentes niveles de control del asma en los dos grupos de tratamiento

* p = 0.031 pMDI extrafina vs BUD/F y PF/S DPI, no extrafina



Singh y cols. publicaron un estudio comparando DPB/F, en formulación extrafina pMDI, 100/6 µg, en dosis única, con salbutamol, 200 µg pMDI, y placebo, con el objetivo de evaluar el tiempo de recuperación del FEV1 después de la broncoconstricción causada por la inhalación de metacolina (26). El tiempo medio de recuperación del FEV1, después de la inhalación, fue similar para DPB/F y salbutamol. Igualmente, los dos tratamientos activos fueron, también, comparables en términos de alivio de los síntomas. Estos datos respaldaron, en su momento, el uso de la combinación DPB/F

como medicación de mantenimiento y de rescate en el manejo del asma, al igual que se venía haciendo con BUD/F (terapia MART = *maintenance and reliever therapy*) (27). Definitivamente, el uso de la combinación DPB/F, en terapia MART, quedó reconocido en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado (28), en 1.714 pacientes asmáticos parcial o no controlados. Durante 48 semanas estos pacientes recibieron, aleatoriamente, tratamiento con DPB/F en formulación extrafina, 100/6 µg, o salbutamol 100 µg, ambos a demanda, como tratamiento de alivio/rescate, además de su tratamiento de mantenimiento con DPB/F, 100/6 µg, en formulación extrafina, 1 inhalación cada 12 horas. Comparado con DPB/F de mantenimiento más salbutamol a demanda, DPB/F, en terapia MART, incrementó, significativamente, el tiempo hasta la aparición de la primera exacerbación. Además, la terapia MART se asoció, de forma significativa, con un menor número y gravedad de exacerbaciones asmáticas, un menor número de visitas a servicios de urgencias y de hospitalizaciones por asma y un menor consumo de corticoides sistémicos. No hubo diferencias significativas en lo que respecta al score de síntomas, función pulmonar y tolerabilidad/seguridad.

En lo relativo a la seguridad de la formulación extrafina DPB/F, ningún estudio ha demostrado diferencias significativas en el número de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves entre DPB/ F y otras combinaciones fijas de CI/LABA (20, 21, 22). Igualmente, no se han observado diferencias significativas en el número y gravedad de acontecimientos adversos entre la formulación extrafina de DPB/F, cuando se ha utilizado como tratamiento de alivio, y salbutamol (26, 28). El magnífico perfil de seguridad de la combinación fija extrafina DPB/F DPI NEXTHALER está en el mismo nivel que el de otras combinaciones de CI/LABA (29) e igual al de la formulación pMDI extrafina.

Uso de dosis altas de dipropionato de beclometasona (BDP), en terapia combinada, para el tratamiento del asma

La nueva formulación, de alta potencia, de BDP/F, 200/6 µg, tanto en pMDI como en DPI, se ha desarrollado con la intención de ajustar, al alza (step up), el tratamiento con el corticoide inhalado sin incrementar la dosis del LABA, en pacientes no controlados adecuadamente con dosis más bajas del tratamiento combinado (BDP/F 100/6 µg). En dos estudios clínicos (30, 31) se han comparado la eficacia y seguridad de BDP/F, 200/6 µg, con otra combinación fija, a dosis altas, y con BDP en monoterapia. En ambos estudios se demuestra que BDP/F, 200/6 µg, mejora la función pulmonar y aporta efectos beneficiosos sobre los síntomas, el consumo de broncodilatadores de rescate (SABA) y el control del asma, con un buen perfil de seguridad, en todo comparable a la combinación propionato de fluticasona/salmeterol a dosis altas (FP/S, 500/50 µg). Por lo tanto, BDP/F, 200/6 µg puede ser considerado como un tratamiento alternativo y seguro en pacientes con asma no controlada con corticoides inhalados a altas dosis o con dosis medias de una combinación de corticoides inhalados/LABA.

Comentarios finales

Las evidencias científicas actuales demuestran que la combinación de DPB/F extrafina, en dosis fija, tanto en pMDI como en DPI, representa una opción terapéutica de gran utilidad en el tratamiento actual del asma. La oportunidad de disponer de una formulación extrafina incrementa las posibilidades de una distribución uniforme y correcta de los fármacos inhalados a lo largo de todo el árbol bronquial, minimizando los posibles efectos secundarios, locales y sistémicos, del CI. Los resultados positivos de la formulación extrafina DPB/F se han demostrado en estudios de laboratorio que han descubierto su efecto antiinflamatorio en las vías respiratorias más finas, y en varios ensayos clínicos de fase 3 y observacionales, en vida real, en donde se confirma la eficacia del tratamiento sobre el control de los síntomas, el número y la gravedad de las exacerbaciones asmáticas, la función pulmonar y otras variables. En resumen, la formulación extrafina DPB/F mejora el control actual del asma, mostrando un magnífico perfil de seguridad y tolerabilidad, similar al de otras combinaciones fijas de CI/LABA. Por otro lado, en pacientes con asma persistente moderada-grave, no controlada, el uso de la combinación extrafina DPB/F en terapia MART, tanto en pMDI como en DPI, reduce, significativamente, el riesgo de exacerbaciones graves de asma.

Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [online], 2015. Available from: <http://www.ginasthma.com>.
2. Guía española para el manejo del asma 4.1, 2016 (GEMA). <http://www.gemasma.com/>.
3. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Evid Based Child Health* .2014; 9:931-1046.
4. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 5:CD005535.
5. Vogelmeier C, Naya I, Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥ 16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. *Clin Drug Investig*. 2012; 32:439-49.
6. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest*. 2003; 123:1480-7.
7. Murphy KR, Bender BG. Treatment of moderate to severe asthma: patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence. *J Asthma Allergy* 2009; 2:63-72.
8. Alfieri V, Aiello M, Pisi R et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir Res* 2014; 15:86-93.
9. Bjermer L. The role of small airways disease in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:23-30.
10. Shepherd J, Rogers G, Anderson R et al. Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over. *Health Technol Assess*. 2008; 12:1-360.

11. Lavorini F. The challenge of delivering therapeutic aerosols to asthma patients. *ISRN Allergy*. 2013; 2013:1-17.
12. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011; 37:1308-31.
13. De Backer J, Vos W, Vinchurkar S et al. The effects of extrafine beclometasone/formoterol (BDP/F) on lung function, dyspnea, hyperinflation, and airway geometry in COPD patients: novel insight using functional respiratory imaging. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015; 28:88-99.
14. Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. *J Asthma Allergy*. 2013; 6:11-21.
15. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009; 103:41-9.
16. Crisafulli E, Zanini A, Pisi G et al. Inhaled beclometasone dipropionate/formoterol fumarate extra-fine fixed combination for the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10:481-90.
17. Bousquet J, Dell'anna C. Modulite technology in the development of formoterol HFA pMDI: clinical evidence and future opportunities. *Expert Rev Respir Med*. 2008; 2:27-36.
18. Voshaar T, Spinola M, Linnane P et al. Comparing usability of NEXThaler® with other inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist fixed combination dry powder inhalers in asthma patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014; 27:363-70.
19. Mariotti F, Sergio F, Acerbi D, et al. Lung deposition of the extra-fine dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate via the NEXT DPI® in healthy subjects, asthmatic and COPD patients. Presented at the European Respiratory Society 21st Annual Congress; 2011 Sep 24–28; Amsterdam, The Netherlands.
20. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G et al. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007; 29:682–9.
21. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G et al. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy*. 2007; 62:1182–8.
22. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy*. 2010; 65:897-902.
23. Kanniss F, Scuri M, Vezzoli S, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol combination via a dry powder inhaler (NEXThaler®) or pMDI and beclomethasone monotherapy for maintenance of asthma control in adult patients: A randomised, double-blind trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015, 30:121-7.
24. Müller V, Gálffy G, Eszes N et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med*. 2011; 11:40-7.
25. Allegra L, Cremonesi G, Girbino G et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med*. 2012; 106:205-14.
26. Singh D, Corradi M, Bindi E et al. Relief of methacholine-induced bronchospasm with extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol in comparison with salbutamol in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012; 25:392-8.
27. Humbert M, Andersson TL, Buhl R. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy in the management of moderate to severe asthma. *Allergy*. 2008; 63:1567-80.
28. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1:23-31.
29. Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014; 11:1497-506.