

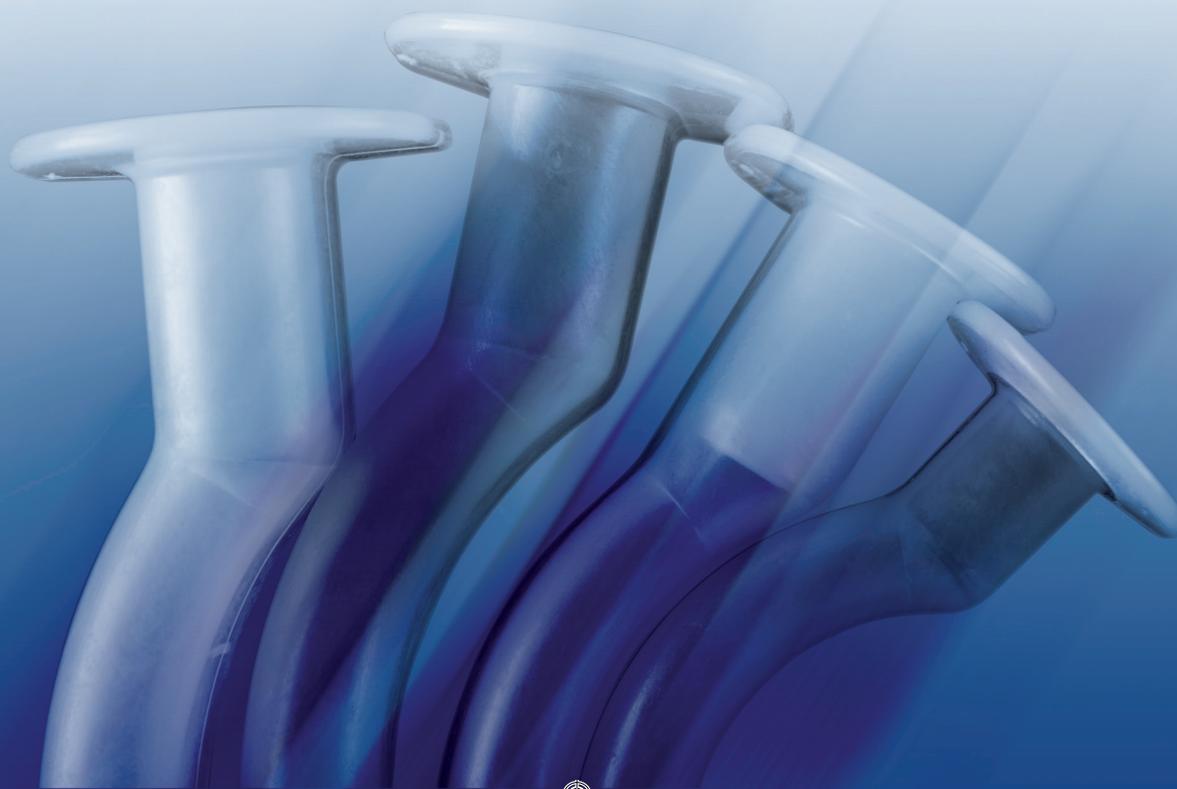
# Economico Clinico

# Economics

Italian Articles on Outcomes Research

2014:9 p. 1-12

- Aspetti clinici e farmacoeconomici di Loramyc® – miconazolo in compresse buccali mucoadesive nella candidosi oro-faringea del paziente immunodepresso: un'analisi di budget impact per l'Italia





#### **Editorial Board**

Giorgio L. Colombo  
Alberto Aronica  
Mauro Caruggi  
Sergio Di Matteo  
Maurizio Manto  
Angelo Sferrazza  
Martino Recchia

#### **Editor-in-Chief**

Giorgio L. Colombo

#### **Webmaster**

newattitude comunicazione

**ClinicoEconomics** è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

© SAVEstudi.it 2014

Volume n. 1 / 2014 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Direttore Responsabile: Marta Vinci

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di SAVEstudi.it

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.

# Aspetti clinici e farmacoeconomici di Loramyc® – miconazolo in compresse buccali mucoadesive nella candidosi oro-faringea del paziente immunodepresso: un'analisi di budget impact per l'Italia

Giorgio L. Colombo<sup>1,2</sup>, Sergio Di Matteo<sup>2</sup>, Giacomo M. Bruno<sup>2</sup>, Renzo Corvò<sup>3</sup>, Pierluigi Viale<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Università di Pavia, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Italy | <sup>2</sup> S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, Italy

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi e IRCCS San Martino – IST, Genova, Italy | <sup>4</sup> Clinica Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi Bologna, Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy

## ABSTRACT

**Background:** Le micosi cutanee rappresentano un capitolo importante della gestione del rischio infettivo del paziente immunodepresso, in rapporto al significativo impatto negativo sulla qualità della vita e sulla possibilità di portare a termine i progetti terapeutici correlati alla patologia di base.

**Materiali e metodi:** È stata sviluppata un'analisi di Budget Impact per quantificare l'impatto sul SSN, in termini di costi dei trattamenti indicati per la candidosi orofaringea in Italia e a seguito dell'introduzione di Loramyc® (miconazolo in compresse buccali mucoadesive). Il punto di vista considerato nell'analisi è quello del SSN. Il modello è stato impostato prendendo in esame, oltre a Loramyc, le seguenti alternative terapeutiche maggiormente impiegate per pazienti affetti da candidosi orofaringea: fluconazolo, itraconazolo, nistatina. Nell'analisi condotta è stato assunto che tutte le formulazioni presentino la stessa probabilità di efficacia nella risoluzione del problema di candidosi orofaringea.

**Risultati:** I trattamenti con itraconazolo e fluconazolo sono risultati più costosi rispetto a Loramyc e nistatina pur considerando che venga mantenuta la dose iniziale. Nell'analisi di budget impact si è ipotizzato, in funzione delle attuali quote di utilizzo ricavate da un'indagine condotta dall'AIRO, che il 49% dei pazienti è trattato con fluconazolo seguito dal 27% con itraconazolo, 11% nistatina ed infine 13% con Loramyc. Il costo totale della coorte di 100.000 pazienti considerati ammonta a circa € 12.600.000 per la gestione media annua. Qualora vengano fatte variare le % di impiego delle terapie, diminuendo le % di fluconazolo da 49% a 44%, itraconazolo da 27% a 22%, l'impiego di Loramyc crescerebbe al 15%, con un risparmio di circa € 580.800 (il 4,6%). Si è inoltre evidenziato che la nistatina, con il rischio di fallimento terapeutico che comporta per la modalità di somministrazione, è causa di un aggravio di spesa in quanto i pazienti non responder o non aderenti al trattamento ricorreranno con maggior frequenza a cure ospedaliere spesso più costose del farmaco stesso.

Giorgio L. Colombo  
S.A.V.E. – Studi Analisi Valutazioni Economiche, Via G. Previati, 74  
20149 Milano  
Tel +39 02 48519230  
Fax +39 02 73960369  
Email giorgio.colombo@unipv.it

**Conclusioni:** L'introduzione di Loramyc® rappresenta una reale opportunità in grado di colmare l'unmet need rappresentato dagli attuali farmaci antimicotici, con notevoli risparmi per il SSN; questo grazie alla maggiore efficacia e al più basso tasso di recidive e di eventi avversi rispetto alle altre formulazioni topiche, ed al minor costo, alla minore incidenza di eventi avversi e al minor sviluppo di resistenze rispetto all'uso improprio dei farmaci sistemici.

**Keywords:** candidosi oro-faringea, fluconazolo, itraconazolo, nistatina, miconazolo, Budget impact analysis, Pharmacoeconomics

## INTRODUZIONE

Le candidosi muco-cutanee, sebbene non comprese nel capitolo delle forme sistemiche e quindi non gravate dagli elevati tassi di mortalità che contraddistinguono queste ultime, rappresentano un capitolo importante della gestione del rischio infettivo del paziente immunodepresso, in rapporto al significativo impatto negativo sulla qualità della vita e sulla possibilità di portare a termine i progetti terapeutici correlati alla patologia di base.

Nel recente passato la candidosi oro-faringea in particolare, ha rappresentato un problema di notevole rilevanza nella popolazione dei soggetti HIV positivi, nei quali venivano osservate forme particolarmente aggressive, poco rispondenti alle terapie convenzionali ed in grado di ridurre la compliance ai trattamenti antiretrovirali e chemioterapici. Nella popolazione HIV positiva il problema si è successivamente contenuto in termini di incidenza e gravità, in rapporto sia all'efficacia del rescue immunologico indotto dalle terapie antiretrovirali altamente efficaci (HAART), sia all'effetto antifungino intrinseco alla classe degli inibitori delle proteasi; tuttavia la crescente aggressività terapeutica in ambito oncologico, ha creato nuove popolazioni ad elevata incidenza di opportunismo microbico, particolarmente esposte alle infezioni mucose da Candida. In particolare il problema ha assunto dimensioni rilevanti in ambito ematologico in rapporto alla grave mucosite orale ed intestinale indotta dalla chemioterapia ed altresì nel contesto della gestione dei tumori di capo e collo in relazione ai trattamenti radioterapici. In realtà anche nei pazienti oncologici con localizzazione di malattia in sedi diverse da capo e collo, la candidosi orale rappresenta un problema clinico tutt'altro che irrilevante, incidendo in circa il 10% dei casi, come dimostrato in una recente sorveglianza prospettica.<sup>1</sup>

Gli antifungini appartenenti alla classe dei triazoli, sin dall'inizio degli anni '90 si sono affermati come molecole di scelta per il trattamento delle candidosi superficiali ed in particolare di quelle oro faringee e/o vaginali. Ciò è accaduto in virtù dell'elevata biodisponibilità orale delle molecole più recenti e della facile maneggevolezza, correlata a eccellenti livelli di tollerabilità e sicurezza d'uso.

In particolare l'estensione massimale dell'uso di tali composti è avvenuto con la commercializzazione di fluconazolo, triazolo di seconda generazione dotato di biodisponibilità migliore rispetto a miconazolo e di maggiore efficacia rispetto

a ketoconazolo, variabili che hanno definitivamente spostato l'uso degli azoli da regimi terapeutici topici a sistemici. Certamente fluconazolo è stato ed è ancora oggi molto utilizzato sia in terapia che in profilassi. Ad esempio un recente studio su una popolazione di pazienti con tumore di capo e collo, in cui l'incidenza di mucosite superava il valore di 80%, la profilassi con fluconazolo ha ridotto in modo significativo l'incidenza e la gravità della stessa: 89,3% nel gruppo "usual care" versus 70,6% nel gruppo fluconazolo.<sup>2</sup>

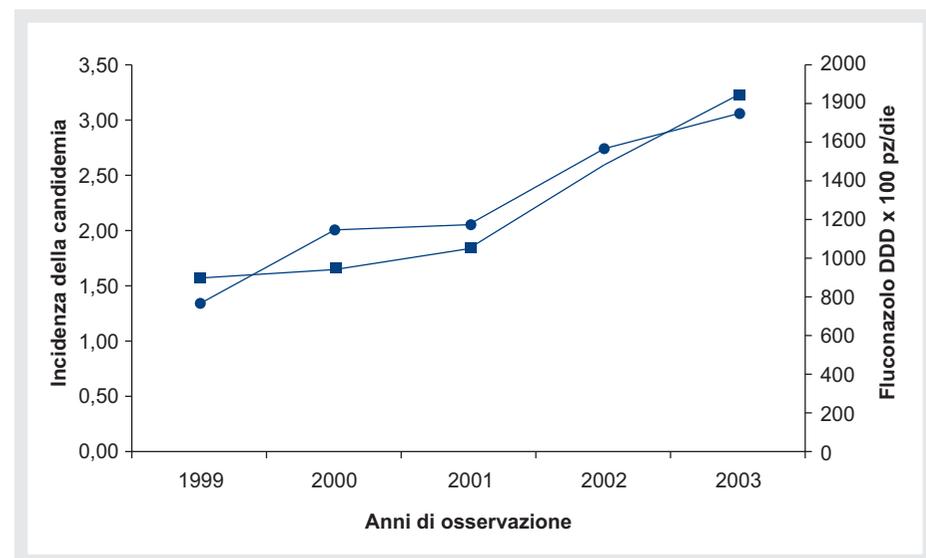
Tuttavia, l'uso esteso di fluconazolo, ha contribuito alla progressiva affermazione di fenomeni di resistenza (**Figura 1**)<sup>3</sup> correlati sia alla crescente emergenza di specie non *albicans* dotate di fenotipo di resistenza intrinseca, sia alla comparsa di resistenze inducibili in specie non dotate di resistenza intrinseca.

Esaustivo del primo fenomeno è lo shift epidemiologico verso le specie *non albicans*, con aumento d'incidenza di specie intrinsecamente resistenti quali *C. krusei* e *C. glabrata*, mentre espressione del secondo sono la recente epidemia di specie di *Candida parapsilosis* registrato negli ospedali lombardi<sup>4</sup> ed il riscontro ormai non più sporadico di fluconazolo-resistenza in *Candida albicans* e *C. tropicalis*.

In una recente sorveglianza prospettica relativa ad oltre 700 ceppi di *Candida spp.*, condotta in Spagna, la resistenza globale di fluconazolo era pari a 21%,<sup>5</sup> mentre in uno dei più ampi studi di sorveglianza microbiologica, relativo a 256.882 isolati, raccolti in 41 paesi tra il 1997 ed il 2007, il 10% degli isolati era resistente a fluconazolo, con prevalenza che cresceva significativamente in quelli provenienti da pazienti con neoplasia.<sup>6</sup>

Il fluconazolo viene normalmente preso come riferimento in quanto la resistenza a tale farmaco, sia pure in modo non univoco, si estende ai triazoli di generazioni

**Figura 1** | ■ incidenze degli episodi di candidemia /10.000 pazienti-giorno/anno;  
● DDD di fluconazolo per 100 pts/die.



successive; inoltre gli azoli di più recente generazione hanno caratteristiche farmacocinetiche/dinamiche che non li rendono attraenti per un uso esteso: itraconazolo ha profili di resistenza simili ed è un farmaco ad assorbimento gastro-enterico assai erratico, specie se assunto a digiuno o con ridotto intake alimentare (come nei pazienti con mucosite); voriconazolo risente della variabilità, geneticamente indotta, di metabolizzazione a livello epatico, il che determina significativi rischi di sotto-esposizione nella popolazione caucasica; il posaconazolo ha la necessità di essere assunto con pasto grasso forse ancor più di itraconazolo. Poiché appare del tutto improponibile ricorrere a molecole di alto costo e/o di difficile gestione quali echinocandine e polieni per via sistemica per il trattamento delle forme di candidosi non invasiva, appare sempre più logica una strategia prescrittiva fondata sulla rivalutazione di composti azolici di generazioni antecedenti a fluconazolo.

In effetti sebbene il fenomeno delle resistenze agli antifungini sia ormai una realtà consolidata, miconazolo appare relativamente poco interessato da tale trend epidemiologico.<sup>7</sup> La concentrazione minima efficace è rimasta compresa tra 1 e 10 micro grammi/ml, per la maggior parte dei ceppi di *Candida spp* studiati.<sup>8,9</sup> Bii et al<sup>10</sup> hanno evidenziato come diversi ceppi di *Candida spp* siano risultati più sensibili a miconazolo rispetto a fluconazolo. Infine Uchida et al<sup>11</sup> hanno dimostrato un'efficacia superiore in vitro di miconazolo su ceppi di *Candida albicans* rispetto a fluconazolo.

Per far fronte alle criticità predette è stato introdotto in commercio, il Loramyc®: miconazolo in compresse buccali mucoadesive, indicato per l'appunto nel trattamento della candidosi orofaringea in pazienti immunocompromessi.

Il miconazolo in compresse buccali muco adesive (Loramyc® 50 mg) è un antimicotico topico con una particolare formulazione che consente il rilascio controllato del principio attivo. Con un'applicazione di Loramyc® 50mg, le concentrazioni salivari di miconazolo superano la concentrazione minima inibente (MIC) media di miconazolo per quasi l'intera giornata: questa caratteristica farmacocinetica rende razionale l'utilizzo in monosomministrazione giornaliera.

Il miconazolo esercita la sua attività antifungina per inibizione della biosintesi dell'ergosterolo nella membrana cellulare del patogeno.

Il miconazolo mostra ampio spettro di attività antifungina contro le specie di *Candida* compresa *C. albicans*, e anche la specie non-*albicans* come *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosi*, *C. tropicalis*, e *C. pseudotropicalis*.

Il miconazolo mostra anche attività antibatteriche contro i batteri gram positivi (compreso *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Erysipelothrix insidiosus*).

Le specie di *Candida* più spesso coinvolte in forme orali (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* and *C. tropicalis*) sono sensibili al miconazolo. Nella maggior parte degli studi recenti, la concentrazione minima inibente (MIC) di miconazolo variava da

0,03 a 1 mcg/mL per *C. albicans* e da 0,03 a 4 mcg/mL per *C. non-albicans*, inclusi *C. glabrata* e *C. Krusei*, che sono intrinsecamente resistenti al fluconazolo.

La resistenza è determinata da meccanismi multipli, principalmente variazioni di aminoacidi e/o della regolazione dell'enzima bersaglio e di una varietà di proteine delle pompe di efflusso.

Per quanto appena esposto è più che mai importante il concetto di appropriatezza prescrittiva.

Dato l'impatto di questa infezione fungina, le spese dovute alle cure legate all'aumento di resistenze e l'attuale necessità di mantenere la spesa pubblica sanitaria sotto controllo<sup>12</sup>, si consiglia e si ritiene opportuno indagare la prescrizione di questi farmaci in termini di adeguatezza e appropriatezza prescrittiva. Il sistema sanitario pubblico ha utilizzato per anni dei database di pazienti, principalmente per scopi amministrativi e per tenere sotto controllo la spesa. La valutazione dell'utilizzo dei farmaci ci permette di identificare i modelli di prescrizione in un campione importante della popolazione affetta da candidosi oro-faringea, per definire il totale e i costi pro capite di questa infezione, delle ricadute e dello sviluppo di resistenze legate all'utilizzo inappropriato dei farmaci per via sistemica, cercando quindi di proporre politiche di appropriatezza e ottimizzazione della spesa mediante la definizione di parametri di riferimento tra i distretti, i medici, i periodi di tempo diversi, prescrizioni per età e sesso, e la diffusione territoriale della malattia. Negli ultimi anni, i ricercatori hanno evidenziato la persistenza di problemi connessi all'uso dei farmaci, quali la scelta del farmaco sbagliato, la durata del trattamento non corretto, i regimi posologici sbagliati, il trattamento inadeguato.<sup>13,14</sup>

Essere in grado di misurare e comprendere il concetto di appropriatezza della terapia non è solo fondamentale per determinare l'efficacia e la sicurezza di un determinato farmaco, ma è anche importante per la creazione di programmi volti a migliorare la qualità del consumo dei farmaci stessi portando ad un risparmio per il SSN.<sup>15</sup>

Obiettivo del presente lavoro di ricerca è quello di costruire un modello di budget impact e di adattarlo allo scenario italiano per individuare i parametri chiave di costo relativi alle terapie topiche e sistemiche della candidosi oro-faringea del paziente immunodepresso. Il risultato finale di questo lavoro sarà in grado di evidenziare l'ammontare di risorse risparmiate e consumate dal SSN a seguito dell'adozione di Loramyc® quale strategia di riferimento. La Budget Impact Analysis (BIA), ci permette infatti, secondo la prospettiva del soggetto terzo pagante (SSN) e in un contesto geografico ben specificato, di esprimere i risultati in termini di costi per l'adozione di una nuova strategia come Loramyc® come differenza fra il costo sanitario complessivo della nuova tecnologia e quello del mix di terapie correntemente utilizzate nel contesto analizzato, valutando inoltre anche l'impatto del differenziale atteso di efficacia clinica fra le diverse alternative.

## MATERIALI E METODI

E' stata sviluppata un'analisi di Budget Impact per quantificare l'impatto sul SSN, in termini di costi dei trattamenti indicati per la candidosi orofaringea in Italia e a seguito dell'introduzione di Loramyc®. Il punto di vista considerato nell'analisi è quello del SSN, sono stati considerati pertanto i costi dei farmaci quantificando i mg. per confezione, il n° di compresse, i giorni di terapia, i reali giorni di terapia coperti per poter calcolare i flaconi utilizzati per il trattamento dei pazienti affetti da candidosi orofaringea.

I trattamenti di confronto considerati nell'analisi, includono le terapie di prima scelta, nella reale pratica clinica, per il trattamento della candidosi orofaringea in Italia. Il modello è stato impostato considerando, oltre a Loramyc, le seguenti alternative terapeutiche maggiormente impiegate per pazienti affetti da candidosi orofaringea: fluconazolo, itraconazolo, nistatina.

## STRUTTURA DEL MODELLO DI BUDGET IMPACT

Per condurre l'analisi di Budget Impact è stato sviluppato un calcolatore elettronico sviluppato su piattaforma Microsoft Excel® che ha considerato come variabile l'impiego di mg/die dei diversi trattamenti presi in esame al fine di poter calcolare i giorni di terapia coperti, i flaconi richiesti e i flaconi unitari realmente utilizzati.

Per realizzare il modello è stato necessario considerare i seguenti aspetti:

- definizione della popolazione campione sulla base dei dati epidemiologici presenti in letteratura;
- definizione del *pattern* prescrittivo sulla base delle alternative terapeutiche maggiormente in uso in Italia per questa coorte di pazienti;
- analisi di impatto sul budget mettendo a confronto lo scenario prescrittivo corrente e quello futuro, con un incremento dell'utilizzo di Loramyc®.

Le voci di costo legate ai farmaci e considerate nel modello e la loro relativa valorizzazione di prezzo al pubblico sono stati i seguenti: fluconazolo € 23,18, itraconazolo € 85,83, nistatina € 6,34, Loramyc € 71,20.<sup>16</sup> L'impiego delle diverse alternative è stato ipotizzato in funzione delle attuali quote di utilizzo delle rispettive terapie, ricavate da un'indagine recentemente condotta dall'AIRO e attualmente in corso di pubblicazione<sup>17</sup>. Nell'analisi condotta è stato assunto che tutte le formulazioni presentino la stessa efficacia, ossia che abbiano la stessa probabilità di efficacia nella risoluzione del problema di candidosi orofaringea. E' stato inoltre considerato che le formulazioni con fluconazolo e itraconazolo, poiché sistemiche, possano comportare un aumento di dosaggio; questi aspetti, insieme al variare delle diverse quote di utilizzo delle alternative considerate, sono stati poi inclusi nel calcolatore tramite un'analisi di sensibilità. Per quanto riguarda la nistatina si è supposta un'efficacia risolutiva pur trattandosi di un metodo molto legato alla compliance del paziente e non considerando che la copertura terapeutica, per na-

tura del metodo di somministrazione orale, non può essere garantita nell'arco delle ore notturne. L'analisi è stata condotta su una coorte ipotetica di 100.000 pazienti.

## RISULTATI

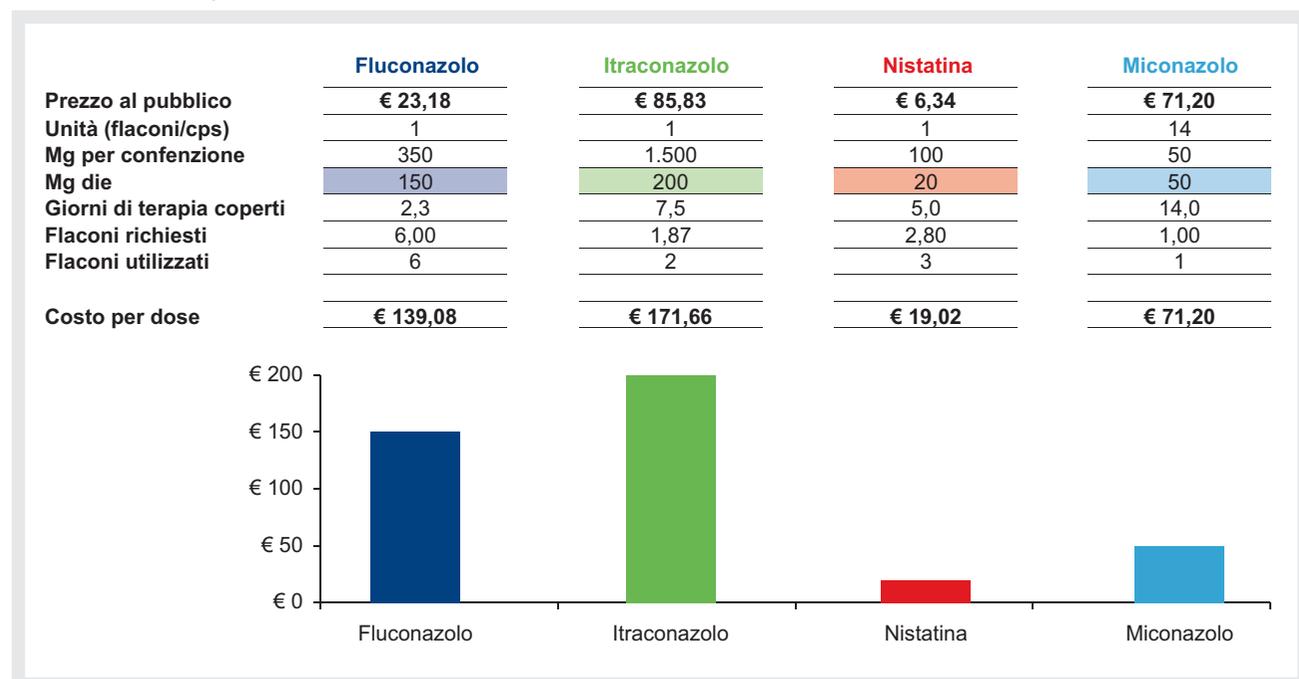
I trattamenti con itraconazolo e fluconazolo risultano essere più costosi rispetto a Loramyc e nistatina pur considerando che venga mantenuta la dose iniziale. Ad oggi la pratica clinica più usata per contrastare i problemi delle resistenze generate dall'uso improprio del fluconazolo, è quella di aumentare la dose totale giornaliera a 200 mg (come da revisione DDD della WHO)<sup>18</sup>; inoltre spesso nei centri italiani per il trattamento di forme orofaringee refrattarie si raggiungono dosaggi di 400 mg/die ed oltre.<sup>18</sup> Qualora come appena descritto tali dosaggi aumentino, i risultati a vantaggio di Loramyc e nistatina risulterebbero essere ancor più evidenti ed impattanti da un punto di vista economico (**Tabella 1 – Figura 2**). A tale proposito emerge in modo evidente che sarebbe quindi fuorviante un confronto/equivalenza posologica che tenga solo conto delle indicazioni riportate in scheda tecnica nel confronto diretto fluconazolo vs miconazolo topico.

## ANALISI DI BUDGET IMPACT

Nello scenario corrente il 49% dei pazienti è trattato con fluconazolo seguito dal 27% con itraconazolo, 11% nistatina ed infine 13% con miconazolo (**Figura 3**), in funzione delle attuali quote di utilizzo delle rispettive terapie.<sup>17</sup>

Nell'analisi d'impatto sul budget, sono stati considerati i trattamenti per la candidosi orofaringea maggiormente impiegati nella pratica clinica. I trattamenti topici attualmente in commercio per la candidosi orofaringea rappresentano tuttavia un

Tabella 1 • Figura 2 | Costi



**Figura 3** | Budget impact

Situazione reale	% Pazienti trattati	Pazienti trattati
Pazienti trattati		100.000
% fluconazolo	49%	49.000
% itraconazolo	27%	27.000
% nistatina	11%	11.000
% miconazolo	13%	13.000
Giorni di terapia	14	

costo che indirettamente impatta sulla spesa complessiva legata alla patologia. Tali trattamenti sono associati, infatti, a problemi di aderenza che possono tradursi in inefficacia terapeutica, generando un consumo di risorse sanitarie pubbliche legate al conseguente ricorso a trattamenti ambulatoriali e/o ospedalieri. Il trattamento con i farmaci topici convenzionali attualmente in commercio, infatti, è caratterizzato da un tasso di mancata aderenza decisamente elevato. Basti pensare alla scheda tecnica della nistatina in cui vengono indicati 4/5 sciacqui giornalieri (uno ogni circa sei ore): è facilmente intuibile che durante il periodo notturno il paziente non assumerà il farmaco abbassando la concentrazione plasmatica del principio attivo e andando incontro a possibili recidive per la mancanza di una adeguata copertura terapeutica, questa mancanza di aderenza può portare all'impiego di altre terapie/procedure incrementando il costo di gestione del paziente trattato con nistatina.

Il costo totale dell'ipotetica coorte dei 100.000 pazienti considerati ammonta a circa € 12.600.000 per la gestione media annua considerando le percentuali d'impiego di tutte le terapie considerate nell'analisi e come riportato nella **Tabella 3 – Figura 4**.

Qualora vengano fatte variare le % di impiego delle terapie secondo quanto indicato in **Tabella 4 – Figura 5** diminuendo le % di fluconazolo da 49 a 44 %, itraconazolo da 27 a 22%, l'impiego di Loramyc crescerebbe al 15%. Trattando così un campione di 100.000 pz circa si otterrebbe un risparmio di circa € 580.800. L'analisi d'impatto sul budget è stata ottenuta dal confronto dello scenario prescrittivo corrente e futuro, considerando un contestuale incremento di impiego di Loramyc®.

## DISCUSSIONE

L'analisi di budget impact ha evidenziato che l'impiego di Loramyc® risulta economicamente vantaggioso per il SSN, grazie alla maggiore efficacia e al più basso tasso di recidive e di eventi avversi rispetto alle altre formulazioni topiche, ed al minor costo, alla minore incidenza di eventi avversi e al minor sviluppo di resistenze rispetto all'uso improprio dei farmaci sistemici.

Di fatto la possibilità di impiegare in modo efficace una tecnica di local delivery di un farmaco, consente di raggiungere concentrazioni terapeuticamente efficaci nella sede di infezione, senza alcun rischio di sovraesposizione globale. Esaustiva

in tal senso è l'escalation delle posologie giornaliere di Fluconazolo: sebbene in scheda tecnica venga suggerita una dose giornaliera pari a 50 mg per 2-4 settimane, aumentabile fino a 100 mg/die nei casi più complicati, in real life il clinico inizia la terapia con non meno di 200 mg al giorno, a garanzia di una esposizione farmacologicamente attiva anche a fronte di specie e ceppi a ridotta sensibilità.

Anche scorrendo la letteratura scientifica, posologie inferiori ai 200 mg al giorno non vengono pressoché mai prese in considerazione ed anzi, al contrario, il regime terapeutico ritenuto di sicurezza, anche per le forme cutaneo mucose è di 5-6 mg/kg/die che significa una dose totale più vicina ai 400 mg/die.

Tabella 3 • Figura 4 | Costo totale annuo (scenario reale)

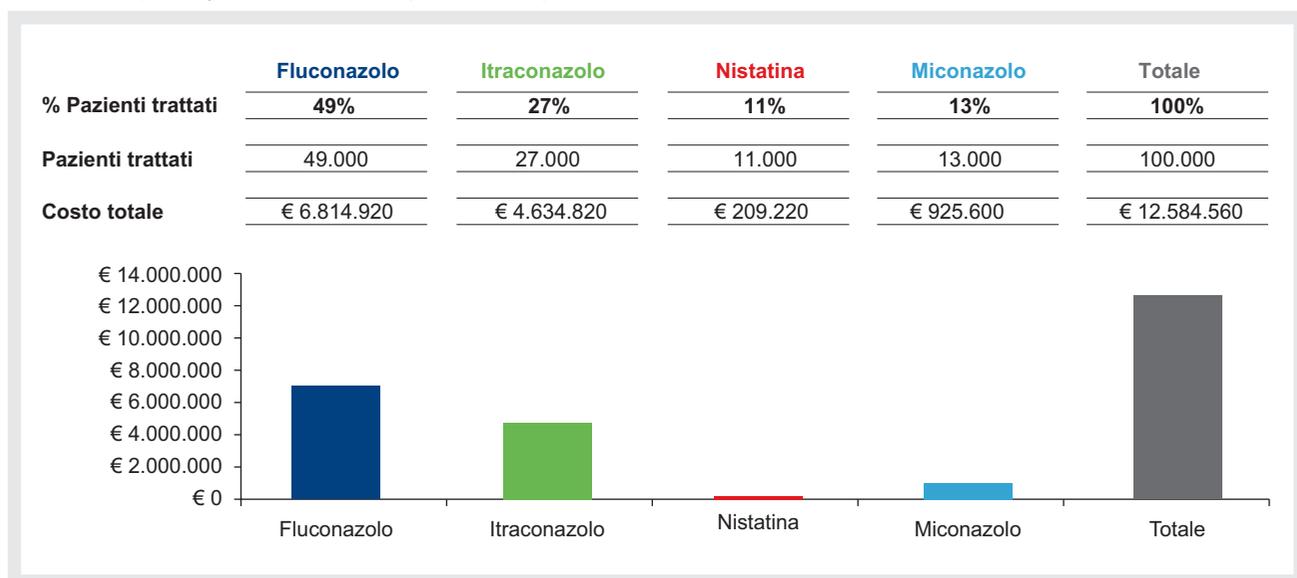
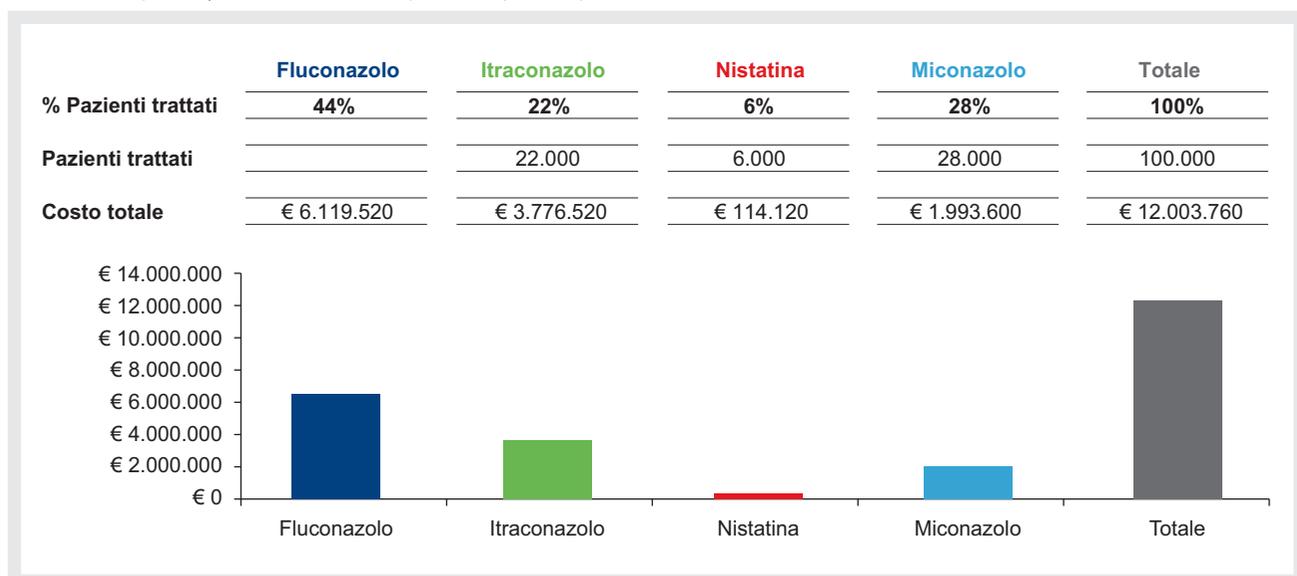


Tabella 4 • Figura 5 | Costo totale annuo (scenario ipotetico)



Tale atteggiamento è giustificato da almeno due fattori, la complessità gestionale della candidosi orale in specifiche categorie di pazienti e la crescente incidenza di ceppi a ridotta sensibilità alla molecola.

Con riferimento al primo aspetto, occorre osservare che nelle linee guida della Infectious Disease Society of America (2009),<sup>19</sup> la candidosi orofaringea è inserita nell'ambito delle candidosi invasive, a testimonianza della sua complessità gestionale e delle gravi potenziali ricadute prognostiche, soprattutto in termini di qualità della vita.

Per quanto concerne il problema delle resistenze, già all'inizio degli anni '90 fu dimostrata la correlazione tra esposizione a fluconazolo ed emergenza di *Candida krusei* totalmente resistente.<sup>20</sup> Successivamente, con l'espansione dell'uso di fluconazolo si sono moltiplicate le segnalazioni relative alla selezione di resistenze: nel recente passato, l'escalation terapeutica di fluconazolo nella popolazione dei soggetti con infezione da HIV e candidosi oro-esofagea recidivante aveva portato alla selezione sia di specie di *C. albicans* resistenti alla molecola, sia allo shift verso specie *non albicans*. Del tutto recentemente, è stato descritto un aumento significativo di *C. parapsilosis* resistente a fluconazolo in Lombardia<sup>21</sup>; quando le più recenti linee guida ESCMID indicano ancora tale farmaco come farmaco di prima scelta verso tale specie, la cui sensibilità alla molecola è considerata massimale.

Poiché nessuna molecola antifungina, anche le più recenti echinocandine, è scevra dal problema della selezione di resistenze, appare del tutto logico, analogamente a quanto si fa in ambito antibatterico, verificare la possibilità di utilizzo di molecole più vecchie che, essendo meno soggette ad eccessi di esposizione di popolazione, hanno conservato buoni livelli di sensibilità. Miconazolo è un esempio di tale concetto e il suo utilizzo appare del tutto razionale perché grazie alle tecniche di local delivery è possibile raggiungere in sede di infezione concentrazioni elevate senza sovraesporre l'intera flora del paziente.

Appare evidente che ogni eventuale raffronto posologico tra miconazolo topico (Loramyc®) e fluconazolo dovrebbe però essere fatto sulla base dei dosaggi impiegati in real life, per fluconazolo decisamente superiori rispetto a quelli indicati nella scheda tecnica. Se posizionato entro i nuovi range posologici legati alle resistenze, il costo del trattamento con Loramyc® sarebbe inferiore a quello di fluconazolo, con il vantaggio, decisamente rilevante, di usare un farmaco topico quindi meno incidente sulla qualità di vita dell'ecosistema intestinale del paziente e con minori rischi di tossicità e di interferenza con altri farmaci, grosso problema riscontrato nei pazienti trattati con azoli. Inoltre, garantire mediante un sistema di local delivery concentrazioni di farmaco elevate e durevoli nel solo sito di infezione, rappresenta un sistema sicuro per evitare ulteriori fenomeni di resistenze.

Infine, è opportuno sottolineare che in quest'analisi non sono stati considerati i costi indiretti come le perdite di produttività, le giornate di lavoro perse a causa della malattia e nemmeno le conseguenze associate all'interruzione di chemio/

radioterapie dovuta alla mancanza di un trattamento precoce della candidosi orofaringea. Considerando anche questi aspetti, il vantaggio economico dell'impiego di Loramyc® sarebbe ancora maggiore, con un notevole beneficio sanitario e sociale per il singolo paziente.

**Conflitto di interesse:** questo lavoro è stato supportato da un contributo educativo di Therabel GiEnne Pharma SpA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wilberg,P et al J Pain Symptom Manage 2014 Apr 18. pii: S0885-3924(14)00192-4
2. Rao NG et al Effect of prophylactic fluconazole on oral mucositis and candidiasis during radiation therapy for head-and-neck cancer Pract Radiat Oncol. 2013;3:229-3
3. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, Bobbio Pallavicini F, Viscoli C; Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care BMC Infectious Diseases 2006, 6:21
4. Tortorano AM et al, A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. Infection. 2013;41(3):655-62
5. Puig-Asensio et al, Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. Clinical Microbiology and Infection, 2014; 20,: 245–254.
6. Pfaller et al, Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10 – year analysis of susceptibilities of Candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. Journal of Clinical Microbiology, 2010; 48: 1366–1377
7. Fothergill AW: Miconazole: a historical perspective. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 4, 171-175 (2006)
8. Casneuf J. De Loore F, Dhondt F et al.: Oral thrush in children treated with miconazole gel. Mykosen 23 75-789 (1980)
9. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR et al.: Epidemiology of oropharyngeal Candida colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. J. Clin. Microbiol. 37, 3896-3900 (1999)
10. Bii CC, Makimura K, Abe S et al.: Antifungal susceptibility of Cryptococcus neoformans from clinical sources in Nairobi, Kenya. Mycoses 50, 25-30 (2007)
11. Uchidea, Abe S, Yamaguchi H: The postantifungal effect (PAFE) of itraconazole, in comparison with those of miconazole and fluconazole, on candida species. Microbiol. Immunol. 50 679-685 (2006)

12. Cerra C, Lottaroli S. Utilizzo di banche dati amministrative per il calcolo dei costi di patologie croniche e/o degenerative. [Use of administrative databases for calculating the cost of chronic pathologies]. *PharmacoEconomics Italian Research Articles*.2004;6:141–149. Italian.
13. Borghi C, Cicero AFG. Aderenza e persistenza in terapia, *Giornale Italiano di farmacoeconomia e farmaco utilizzazione*. Adherence and persistence in therapy: 2008;1(2):5–13. Italian.;
14. Catapano AL, Casula M, Tragni E. Indicatori di appropriatezza prescrittiva per la valutazione della qualità assistenziale [Indicators of appropriateness for the assessment of quality of care]. *CARE*. 2010;6:33–35. Italian.
15. Specchia ML, Capizzi S, Veneziano MA, Kheiraoui F, Semyonov L, De Waure C, La Torre G, Ricciardi W, *Disamina degli aspetti organizzativi relativi all'impiego di denosumab nel contesto di cura italiano*, *IJPH – Year 9, Volume 8, Number 2, Suppl. 2*, 2011
16. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-riimborsabilit%C3%A0>
17. Corvò R. Indagine presentata dall'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO), atti del XXIII Convegno Nazionale, Giardini Naxos, 2013
18. Viale P.: miconazolo: compresse buccali muco-adesive. *Expert Opin.* (2011)
19. Infectious Disease Society of America (2009)
20. Akova M, Akalin HE, Uzun O, Gür D. Emergence of *Candida krusei* infections after therapy of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991 Jul;10(7):598-9
21. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. Tortorano AM, Prigitano A, Lazzarini C et al, *Infection*. 2013 Jun;41(3):655-62



