

Farmaci generici nel trattamento di HCV: luci e ombre.

Generics for the treatment of HCV: lights and shadows.

Dario Cattaneo¹, Cristina Gervasoni²

¹Unit of Clinical Pharmacology and

²Department of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milano, Italy

Autore per la corrispondenza:

Dario Cattaneo

Unit of Clinical Pharmacology
ASST Fatebenefratelli Sacco
Via Grassi 74
20157 Milano, Italy
Tel. +39.02.3904.2858
Fax: +39.02.50319346
dario.cattaneo@asst-fbf-sacco.it

Keywords:

HCV, generics, bioequivalence

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(2): 41-47

DOI: 10.19198/JHA31429

Riassunto

La terapia dell'epatite cronica da virus C (HCV) è radicalmente cambiata negli ultimi anni grazie all'immissione in commercio di nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (direct-acting antivirals, DAAs) che hanno rivoluzionato l'outcome clinico dei pazienti affetti da HCV con tassi di risposta virologica sostenuta superiori al 90-95%. La scoperta di nuove molecole, con la conseguente competizione tra case farmaceutiche, e le politiche di contrattazione/contenimento dei costi perseguite dai diversi Stati hanno fatto sì che nell'ultimo periodo si sia osservata una progressiva riduzione dei prezzi con, di conseguenza, un utilizzo di questi trattamenti in un numero sempre maggiore di pazienti includendo anche quelli con danno epatico ancora in fase iniziale. Tuttavia, il costo dei DAAs "branded" rimane ancora troppo elevato per molti Paesi in via di sviluppo lasciando, di fatto, molti pazienti senza terapia. In quest'ottica la disponibilità di DAAs generici rappresenta sicuramente un'opportunità importante per un ulteriore contenimento dei costi nei Paesi industrializzati e uno strumento fondamentale per garantire ampio accesso alle terapie nei Paesi più poveri. Va, però, rimarcato che la diffusione massiva dei farmaci generici non deve andare a discapito della qualità farmaceutica in quanto le implicazioni cliniche potrebbero essere rilevanti. È, quindi, auspicabile che tutte le formulazioni generiche di DAAs in commercio siano sempre pre-qualificate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e che siano previsti controlli accurati di bioequivalenza farmacocinetica (idealmente con studi sul paziente e non sul volontario sano) e di efficacia clinica.

Abstract

The therapy of hepatitis C virus (HCV) infection has changed dramatically in recent years thanks to the advent of direct-acting antivirals (DAAs) which have revolutionized the clinical outcome of patients suffering HCV with sustained virologic response rates exceeding 90-95%. The discovery of new molecules with the subsequent competition between the pharmaceutical companies and the policies in terms of price negotiation pursued the different states resulted in a gradual reduction of costs, expanding the use of these therapies to an increasing number of patients including also those with mild liver damage. However, the cost of branded DAAs is still too high for many developing countries leaving in fact many patients without therapy. In this context, the availability of generic DAAs certainly represents an important opportunity for further cost savings in the industrialized countries and to ensure wider access to treatment in poor countries. However, the massive use of generic drugs should not result in worst pharmaceutical quality because the clinical implications may be relevant. It is, therefore, mandatory that all generic formulations of DAAs should be pre-qualified by the World Health Organization and that studies of pharmacokinetic bioequivalence (ideally in patients and not just in healthy volunteers) and clinical effectiveness in real life are planned.

Introduzione

L'infezione da virus C (HCV) è un grave problema di salute pubblica a livello mondiale: si stima, infatti, che circa 130-170 milioni di individui nel mondo siano affetti da HCV con una prevalenza nettamente maggiore nei Paesi in via di sviluppo (in particolare Cina, Pakistan, Egitto, Nigeria e India) (1,2). Questa patologia, che nel 20-30% dei casi progredisce verso quadri di cirrosi i quali con un tasso annuo

del 2-3% possono complicarsi con un epatocarcinoma, rappresenta la principale causa di trapianto di fegato (3). Si stima, inoltre, che la mortalità per patologie epatiche correlate a HCV sia intorno a 500.000 persone/anno (2).

La terapia di HCV è radicalmente cambiata negli ultimi 3-5 anni grazie all'immissione in commercio dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (direct-acting antivirals, DAAs) che hanno rivoluzionato

l'outcome clinico dei pazienti affetti da HCV con tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) superiori al 90-95% (4). I DAAs, che bloccano la replicazione virale inibendo la proteasi (grazoprevir, paritaprevir), la polimerasi (dasabuvir, sofosbuvir) e la proteina non strutturale 5A (NS5A) (daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir) (5) vengono oggi utilizzati in diverse combinazioni (con e senza ribavirina) in base al genotipo da trattare (2). Oltre a questi farmaci verranno a breve commercializzate altre molecole (glecaprevir e voxilaprevir – inibitori della proteasi, uprifosbuvir – inibitore della polimerasi, pibrentasvir e ruzasvir – inibitori dell'NS5A) e, di conseguenza, combinazioni, caratterizzate da un'azione pangnotipica e da un minor rischio di interazioni farmacologiche (6). Come è facilmente intuibile, il limite principale di queste terapie innovative altamente efficaci è stato ed è a tutt'oggi rappresentato dai costi (7,8). Infatti, alla loro immissione in commercio, il prezzo medio stimato di questi farmaci variava tra 25.000-80.000 euro/paziente (per 12-24 settimane di terapia) con differenze spesso rilevanti da Paese a Paese. Ciò ha fatto sì che ci siano state restrizioni al loro impiego limitandone l'utilizzo ai pazienti con patologia epatica di grado più avanzata (7,8). Oggigiorno l'immissione in commercio di nuove molecole, con la conseguente competizione tra case farmaceutiche, unita alle politiche di contrattazione/contenimento dei costi ha portato a una progressiva riduzione dei prezzi con, di conseguenza, un utilizzo di questi trattamenti anche in pazienti con malattia in fase meno avanzata.

Questa *review* avrà come tema i DAAs generici dei quali si cercherà di mettere in evidenza sia le potenzialità dal punto di vista clinico ed economico sia le possibili criticità. Va, tuttavia, ricordato che la terapia farmacologica rappresenta solo uno dei fattori di successo all'interno di un quadro più complesso di gestione dell'infezione da HCV che deve necessariamente passare dallo *screening* precoce dei pazienti alla corretta diagnosi sino ad arrivare alla cura della malattia, oggi possibile nella maggior parte dei casi.

Nel presente articolo non verrà fatta una formale distinzione tra i generici prodotti utilizzando i principi attivi forniti dalle case farmaceutiche che commercializzano i DAAs *originator* attraverso accordi con singoli paesi (come successo in India ed Egitto) e quelli in cui il principio attivo è sintetizza-

to dai genericisti. Questa distinzione può non essere così rilevante ai fini della qualità del prodotto generico commercializzato: esperienze con altre classi di farmaci hanno infatti dimostrato che le potenziali criticità legate ai farmaci generici commercializzati non riguardano tanto il contenuto in principi attivi ma il loro rilascio quantitativo dalla formulazione farmaceutica (9-10).

I DAAs generici: i dati di bioequivalenza farmacocinetica

L'attuale definizione per i medicinali generici si trova nella direttiva 2001/83/CE, articolo 10, la quale stabilisce che un medicinale generico è un prodotto avente la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità (11).

In base a quanto esplicitato in queste Linee Guida due formulazioni possono essere definite bioequivalenti se il 90% dell'intervallo di confidenza relativo al rapporto tra alcuni parametri farmacocinetici (nello specifico, area sottesa sotto la curva concentrazione-tempo, AUC e concentrazione massima, C_{max}) rientri in un intervallo di accettabilità compreso tra 80%-125%.

In letteratura sono presenti solo cinque articoli scientifici che descrivono i risultati degli studi di bioequivalenza condotti per sofosbuvir, ledipasvir e daclatasvir (12-16). Come riassunto in *Tabella 1*, tutti gli studi, che sono stati eseguiti in volontari sani con un disegno in *cross-over* dopo somministrazione di una singola dose di farmaco, dimostrano una bioequivalenza delle formulazioni generiche di questi tre farmaci considerando i limiti di accettabilità sopra definiti.

Tuttavia, tali studi sono stati oggetto di critiche metodologiche. In particolare, le criticità principali riguardano il disegno sperimentale dello studio (le valutazioni farmacocinetiche sono state infatti eseguite dopo somministrazione di una dose singola di farmaco e non allo *steady state*) e i soggetti considerati (con l'esclusione dei farmaci oncologici, la quasi totalità degli studi di bioequivalenza vengono eseguiti nel volontario sano, giovane, che non assume farmaci concomitanti e con funzionalità ottimale degli organi emuntori) (17,18).

Farmaco valutato	Soggetti	Disegno dello studio	Rapporto (90% IC)
<i>Sofosbuvir 400 mg (Mpiviropack Marcyrl Pharmaceutical Industries, Egitto) vs. Sovaldi® (12)</i>	24 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a digiuno)	AUC _{0-t} : 96.5% (85.8-108.6%) AUC _{0-∞} : 96.4% (85.7-108.4%) C _{max} : 100.2% (83.1-120.8%)
<i>Sofosbuvir 400 mg (Sobiovir, Bakhtar Bioshimi) vs. Sovaldi® (13)</i>	24 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a digiuno)	AUC _{0-t} : 107.0% (99-119%) AUC _{0-∞} : 107.7% (102-122%) C _{max} : 117.6% (100-132%)
<i>Sofosbuvir 400 mg (Sofovirotal, Future Pharmaceutical Industries, Egitto) vs. Sovaldi® (14)*</i>	28 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a stomaco pieno)	AUC _{0-t} : 98.2% (93.2-103.4%) AUC _{0-∞} : 98.2% (93.2-103.4%) C _{max} : 103.3% (86.7-122.9%)
<i>Daclatasvir 60 mg (Daclavirocyl Marcyrl Pharmaceutical Industries, Egitto) vs. Daklinza® (15)</i>	26 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a digiuno)	AUC _{0-t} : 100.6% (92.5-109.5%) AUC _{0-∞} : 100.7% (92.6-109.5%) C _{max} : 97.0% (84.7-111.0%)
<i>Sofosbuvir/ledipasvir 400/90 mg (Mpiviropack plus Marcyrl Pharmaceutical Industries, Egitto) vs. Harvoni® (16)</i>	28 volontari sani adulti	Cross-over, randomizzato, in aperto, dose singola a 2 sequenze (a digiuno e a stomaco pieno). Per ledipasvir non è stata calcolata l'AUC _{0-∞}	<i>Sofosbuvir a digiuno</i> AUC _{0-t} : 101.2% (89.0-115.2%) AUC _{0-∞} : 101.2% ((89.0-115.2%) C _{max} : 104.6% (96.9-112.9%) <i>Sofosbuvir a stomaco pieno</i> AUC _{0-t} : 107.7% (98.0-118.5%) AUC _{0-∞} : 108.2% (98.0-119.4%) C _{max} : 106.1% (97.6-115.4%) <i>Ledipasvir a digiuno</i> AUC _{0-t} : 106.1% (95.8-117.4%) C _{max} : 98.2% (88.4-109.1%) <i>Ledipasvir a stomaco pieno</i> AUC _{0-t} : 104.4% (94.6-115.3%) C _{max} : 93.5% (86.5-101.0%)

IC: intervallo di confidenza; *risultati presentati senza cifre decimali

Tabella 1. Studi di bioequivalenza pubblicati relativi ai DAAs generici

Questi *bias* metodologici rendono i risultati degli studi di farmacocinetica/bioequivalenza spesso difficilmente generalizzabili nel soggetto HCV-infetto (o coinfecto con HIV) che assume la terapia spesso in associazione con altri farmaci e in presenza di comorbidità (insufficienza epatica e renale di vario grado, età avanzata, ecc). Rimane, quindi, al momento aperto il quesito se la bioequivalenza delle formulazioni generiche dei nuovi DAAs possa trovare conferma anche nel paziente HCV-infetto e non solo nel volontario sano.

Questi *bias* metodologici rendono i risultati degli studi di farmacocinetica/bioequivalenza spesso difficilmente generalizzabili nel soggetto HCV-infetto (o coinfecto con HIV) che assume la terapia spesso in associazione con altri farmaci e in presenza di comorbidità (insufficienza epatica e renale di vario grado, età avanzata, ecc). Rimane, quindi, al momento aperto il quesito se la bioequivalenza delle formulazioni generiche dei nuovi DAAs possa trovare conferma anche nel paziente HCV-infetto e non solo nel volontario sano.

I DAAs generici: evidenze cliniche

Al momento della stesura del presente articolo (Aprile 2017) in letteratura è presente un solo studio scientifico pubblicato *in extenso* che abbia valutato la sicurezza e l'efficacia di una coformulazione generica: in specifico di ledipasvir-sofosbuvir (Hepcinat LP commercializzata da Natco Pharma Limited) (19). In questo studio osservazionale in aperto condotto in Cina su pazienti HCV-positivi con genotipo 1b, 63 pazienti cirrotici (gruppo 1) e 65 non cirrotici (gruppo 2) sono stati trattati con la coformulazione generica in associazione con ribavirina (1000-1200 mg/die) rispettivamente per 12 e 8 settimane, mentre 64 pazienti non cirrotici (gruppo 3) hanno ricevuto solo la terapia con ledipasvir-sofosbuvir per 8 settimane. L'*end-point* primario, definito come la presenza di una SVR a 12 settimane dal termine della terapia è stato raggiunto nel 96,8%, 96,9% e 96,9% rispettivamente nel gruppo di trattamento 1, 2 e 3. Solo un paziente nel gruppo 3 ha avuto un *relapse* quattro settimane dopo aver terminato la terapia. Il trattamento è risultato ben tollerato: gli eventi avversi più frequenti sono risultati astenia (17,8%), diarrea (10,9%) e cefalea (9,9%). Quattro pazienti hanno dovuto sospendere prematuramente la terapia per nausea e vomito.

Risultati simili sono stati ottenuti nello studio australiano REDEMPTION in cui i DAAs generici acquistati attraverso il sito internet FixHepC hanno ottenuto risultati equivalenti dal punto di vista clinico ai corrispondenti farmaci *branded*. Lo studio è stato presentato all'*International Liver Congress* 2016 ma non è ancora stato pubblicato in forma completa (20). Analogamente, studi presentati all'ultimo HIV Drug Therapy (2016) hanno dimostrato che i DAAs generici presentano un'efficacia simile a quella ottenuti nei pazienti trattati con farmaci *branded* (21-23). In particolare, sono stati esaminati gli *outcome* virologici di pazienti che si sono procurati i DAAs con l'aiuto di gruppi auto-organizzati di compratori (i cosiddetti *buyers' clubs*) attivi in Australia, Sud-Est asiatico ed Europa orientale. Ai pazienti che avevano acquistato i farmaci attraverso questi canali è stato chiesto di fornire dati virologici tramite gli specialisti presso cui erano in cura con l'obiettivo di calcolare quanti di loro riuscivano a ottenere una SVR al trattamento. Il gruppo da cui si è ottenuta la mole maggiore di dati è stato il *FixHepC Buyer's Club*; in particolare,

una SVR a 12 settimane è stata raggiunta nell'87% dei pazienti che hanno assunto sofosbuvir/ledipasvir e nell'81% quelli dei pazienti che hanno assunto sofosbuvir/daclatasvir. Le percentuali di risposta sono risultate inferiori nel secondo gruppo in quanto la combinazione sofosbuvir/daclatasvir è stata assunta da pazienti con genotipo 3, il più difficile da trattare. Minori dati si hanno per i pazienti dei *buyers' clubs* del Sud-Est asiatico e della Russia in quanto il numero di coloro che sono arrivati al termine del trattamento è per ora inferiore; tuttavia, anche in questi gruppi le percentuali di risposta virologica sono risultate elevate.

I DAAs generici: la qualità delle formulazioni farmaceutiche

Nel 2001 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ribadito il diritto dei Paesi più poveri tra i poveri (*least developed countries*) ad agire per superare le barriere di brevetto per l'accesso ai farmaci ossia a importare farmaci generici dalle nazioni che li producono. Questo diritto era già previsto dai TRIPS (gli accordi relativi alla proprietà intellettuale e al commercio siglati nell'ambito dell'Organizzazione Mondiale del Commercio – WTO) nel 1994 ed era stato ribadito a chiare lettere nella Dichiarazione di Doha sulla salute pubblica firmata all'unanimità dal WTO nel 2001 (24). Questa normativa ha aperto le porte ai produttori di formulazioni generiche dei farmaci (per lo più da India e Cina) che hanno prezzi più bassi rispetto ai farmaci innovatori ma con diverse perplessità legate alla reale qualità farmaceutica dei generici prodotti e, di conseguenza, anche dei DAAs (25). Per affrontare in modo razionale il tema della qualità farmaceutica dei farmaci generici, nel 2001 l'OMS ha presentato il *Prequalification Medicines Program* (PMP), un programma che, in base alla valutazione della documentazione fornita dai produttori di generici, fornisce una "pre-qualificazione" dei principi attivi utilizzati per la produzione di generici (26). Fino a poche settimane fa non esistevano DAAs che fossero stati pre-qualificati dal PMP lasciando quindi dubbi sulla possibile qualità dei generici in commercio (25). Importantissimo in tal senso è stato il recente press release rilasciato in data 31 Marzo 2017 dall'OMS in cui viene data notizia dell'ottenimento della pre-qualificazione dell'API (*active pharmaceutical ingredient*) di sofosbuvir da parte di Mylan Laboratories Ltd (India).

(www.who.int/medicines/news/2017/1st_generic-hepCprequalified_active_ingredient/en/). Questo è il primo DAAs generico che viene formalmente pre-qualificato dall'OMS e, di conseguenza, ha ottenuto il primo step di garanzia della qualità del composto farmaceutico generico prodotto a cui dovranno necessariamente aggiungersi i dati di bioequivalenza sempre secondo le specifiche indicazioni indicate dal PMP. L'elenco dei criteri richiesti dall'OMS per il disegno di studi di bioequivalenza per le coformulazioni generiche di sofosbuvir/ledipasvir è riportato in *Tabella 2*.

Il programma di pre-qualificazione dell'OMS non permette però di impedire la circolazione di farmaci contraffatti nella maggior parte dei casi acquistati *online*. La presenza di formulazioni con-

traffatte di sofosbuvir, interferone e ribavirina è stata segnalata a livello globale dalla stampa specializzata a partire dal 2015 (25). A queste segnalazioni vanno anche aggiunti gli *alert* pubblicati nel 2016 dall'OMS relativi alla circolazione di formulazioni contraffatte contenenti sofosbuvir o daclatasvir in monoterapia o sofosbuvir in associazione con ledipasvir o daclatasvir (si vedano le note OMS citate nell'editoriale di Ravinetto (25)). Più recentemente (marzo 2016) l'Agenzia Svizzera per i Farmaci (Swissmedic) ha riportato la presenza di formulazioni contraffatte di Harvoni (coformulazione prodotta da Gilead contenente ledipasvir 90 mg e sofosbuvir 400 mg) in Israele (www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03287/index.html?lang=en). Queste formulazioni, provenienti dall'India e importate

Fattori da considerare	Definizioni dell'OMS
<i>Dose</i>	Considerare una dose singola di una compressa per via orale contenente sofosbuvir/ledipasvir 400 mg/90 mg.
<i>Digiuno/alimentato</i>	Lo studio di bioequivalenza dovrebbe essere eseguito a digiuno in considerazione del fatto che non vi sono restrizioni all'assunzione di sofosbuvir/ledipasvir con o senza cibo.
<i>Soggetti</i>	Lo studio potrà essere eseguito in volontari sani adulti. Non è necessario includere pazienti nelle valutazioni di bioequivalenza.
<i>Dimensione campionaria</i>	In base alle informazioni presenti nel PMP la variabilità intra-paziente di ledipasvir e sofosbuvir è, rispettivamente, del 45% e del 35%. Queste informazioni faciliteranno il calcolo della dimensione campionaria per il disegno di studi di bioequivalenza.
<i>Washout</i>	In considerazione dell'emivita di eliminazione di sofosbuvir (circa 47 ore), si stima che un washout di 14 giorni sia sufficiente per prevenire un effetto di <i>carry-over</i> (trascinamento).
<i>Prelievi ematici</i>	I prelievi ematici devono essere frequenti nelle prime 5 ore dopo la somministrazione per caratterizzare adeguatamente la C_{max} di sofosbuvir (entro 2 ore) e di ledipasvir (3-5 ore dopo l'assunzione del farmaco). Non è richiesto di eseguire ulteriori prelievi ematici oltre le 72 ore dall'assunzione dei farmaci.
<i>Considerazioni analitiche</i>	In base alle informazioni presenti nel PMP è possibile misurare sofosbuvir e ledipasvir nel plasma umano utilizzando tecniche LC-MS/MS. Il metodo bioanalitico dovrà essere sufficientemente sensibile per quantificare concentrazioni che siano il 5% di C_{max} .
<i>Dati relativi ad i metaboliti</i>	Per la valutazione della bioequivalenza non è richiesta la quantificazione dei metaboliti
<i>Considerazioni statistiche</i>	Il 90% degli intervalli di confidenza dei rapporti AUC_{0-t} , AUC_{0-72h} e C_{max} tra i farmaci testati (generici) ed i relativi riferimenti (branded) dovrà risultare entro l'80-125%.

PMP: prequalification medicine program;
LC-MS/MS: cromatografia liquida a elevate prestazioni in tandem con spettrometro di massa .

Tabella 2. Disegno sperimentale di studi per la valutazione di formulazioni contenenti sofosbuvir/ledipasvir - Linee Guida OMS

da una società commerciale svizzera, contenevano compresse di colore bianco invece di compresse di colore arancio con la caratteristica forma a diamante della formulazione originale di Harvoni.

I DAAs generici: i risvolti economici

Le implicazioni più rilevanti relative alla disponibilità di DAAs generici sono sicuramente di natura economica. Una recente analisi di van de Ven e collaboratori (27) ha stimato che i costi di sintesi del quantitativo dei principi attivi necessario per 12 settimane di terapia si aggirano sui 100-400 dollari per persona laddove i costi medi sostenuti dai Servizi Sanitari nazionali per l'acquisto delle specialità medicinali *branded* sono stati di circa 25.000-80.000 euro/persona (più recentemente ridotti a circa 9.000-15.000 euro/persona). Questi dati evidenziano quale sia l'enorme sproporzione tra i costi reali per la produzione dei DAAs e il prezzo di vendita dei relativi farmaci *originators*. Anche se una quota di tale disavanzo serve per coprire le spese sostenute dalle *Big Pharma* per la fase di ricerca e sviluppo, una recente analisi di Andrew Hill ha dimostrato come, pur tenendo conto di questo fattore, i costi dei DAAs siano ancora sproporzionatamente alti (28). I prezzi elevati e le conseguenti restrizioni alla prescrizione dei DAAs imposte dai vari governi per limitare l'impatto sulla spesa farmaceutica globale hanno favorito la ricerca da parte dei pazienti di ottenere questi farmaci attraverso canali non convenzionali primo tra tutti l'acquisto *online*. Tralasciando i siti che dispensano farmaci contraffatti, un sito oggi molto utilizzato è FixHepC, una piattaforma *web-based* specializzata nell'importazione di DAAs generici soprattutto da India e Bangladesh (2), in cui l'acquisto di una terapia di 12 settimane ha un costo medio di circa 1500-2000 dollari/paziente (2). Sempre Hill ha ipotizzato che l'utilizzo massivo di DAAs generici potrebbe abbattere ulteriormente i costi della terapia antivirale contenendo la spesa entro i 100-200 dollari/paziente (29).

Conclusioni

La disponibilità recente di diversi DAAs ha radicalmente cambiato la storia naturale del paziente con infezione da HCV. Oggi è infatti possibile eradicare il virus in oltre il 90% dei pazienti trattati prevenendo buona parte delle complicanze a lungo termine associate all'infezione cronica da HCV. L'immissione in commercio di sempre nuove molecole, con la conseguente competizione tra le aziende farmaceutiche, unita alle politiche di contrattazione dei prezzi ha fatto sì che si sia osservata una progressiva riduzione dei costi permettendo l'utilizzo di queste terapie in un numero sempre maggiore di pazienti. Tuttavia, il costo dei DAAs *branded* rimane ancora troppo elevato per molti Paesi lasciando quindi di fatto molti pazienti senza terapia. In quest'ottica, la disponibilità di DAAs generici rappresenta sicuramente un'opportunità importante per un ulteriore contenimento dei costi nei Paesi industrializzati e uno strumento fondamentale per garantire ampio accesso alle terapie nei Paesi più poveri. Va però rimarcato che la diffusione massiva dei farmaci generici non deve andare a discapito della qualità farmaceutica in quanto le implicazioni cliniche potrebbero essere rilevanti. È, quindi, fondamentale verificare che tutte le formulazioni generiche di DAAs in commercio siano pre-qualificate dal PMP dell'OMS e che siano previsti controlli accurati di bioequivalenza farmacocinetica (idealmente con studi sul paziente e non sul volontario sano) e di efficacia clinica. Come opinione assolutamente personale, gli autori di questo articolo ritengono che l'acquisto dei DAAs attraverso siti *online*, per quanto considerati sicuri, debba essere solo una sorta di "palliativo" in attesa che ogni Stato trovi al più presto strategie personalizzate per il contenimento della spesa farmaceutica così da garantire una dispensazione di queste terapie attraverso canali più convenzionali, monitorabili e sicuri. Per quanto possa essere considerato unico nel suo genere, un esempio emblematico in tal senso è rappresentato dall'esperienza dell'Egitto il cui governo è riuscito a ottenere sofosbuvir *branded* a un costo ridotto del 99% rispetto al prezzo di riferimento. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection*. J Hepatol. 2014; 61(1 Suppl): S45-57
2. Ghinea N, Lipworth W, Day R, Hill A, Dore GJ, Danta M. *Importation of generic hepatitis C therapies: bridging the gap between price and access in high-income countries*. Lancet. 2017; 389: 1268-72.
3. Lim SG. *HCV management in resource-constrained countries*. Hepatol Int. 2017 (Epub ahead of print).

4. Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. *Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials*. Clin Drug Investig. 2017 (Epub ahead of print).
5. McConachie SM, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. *New direct-acting antivirals in hepatitis C therapy: a review of sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir*. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016; 9: 287-302.
6. Kardashian AA, Pockros PJ. *Novel emerging treatments for hepatitis C infection: a fast-moving pipeline*. Therap Adv Gastroenterol. 2017; 10: 277-82.
7. Lynch SM, Wu GY. *Hepatitis C Virus: A Review of Treatment Guidelines, Cost-effectiveness, and Access to Therapy*. J Clin Transl Hepatol. 2016; 4: 310-9.
8. Craxi L, Sacchini D, Refolo P, et al. *Prioritization of high-cost new drugs for HCV: making sustainability ethical*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20: 1044-51.
9. Zucman D, Camara S, Gravisse J, et al. *Generic antiretroviral drugs in developing countries: friends or foes?* AIDS. 2014; 28: 607-9.
10. Wang T, Hoag SW, Eng ML, et al. *Quality of antiretroviral and opportunistic infection medications dispensed from developing countries and internet pharmacies*. J Clin Pharm Ther. 2015; 40: 68-75.
11. European Medicines Agency. *Guideline on bioanalytical method validation*, 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf (ultimo accesso 11/4/2017).
12. Rezk MR, Basalious EB, Karim IA. *Development of a sensitive UPLC-ESI-MS/MS method for quantification of sofosbuvir and its metabolite, GS-331007, in human plasma: Application to a bioequivalence study*. J Pharm Biomed Anal. 2015; 114: 97-104.
13. Bahrami MT, Mohammadi B, Miraghaei S, Babaei A, Ghaheri M, Bahrami G. *Quantification of sofosbuvir in human serum by liquid chromatography with negative ionization mass spectrometry using the parent peak and its source-induced fragment: Application to a bioequivalence study*. J Sep Sci. 2016; 39: 2702-9.
14. Rezk MR, Basalious EB, Amin ME. *Novel and sensitive UPLC-MS/MS method for quantification of sofosbuvir in human plasma: application to a bioequivalence study*. Biomed Chromatogr. 2016; 30: 1354-62.
15. Rezk MR, Bendas ER, Basalious EB, Karim IA. *Development and validation of sensitive and rapid UPLC-MS/MS method for quantitative determination of daclatasvir in human plasma: Application to a bioequivalence study*. J Pharm Biomed Anal. 2016; 128: 61-6.
16. Rezk MR, Bendas ER, Basalious EB, Karim IA. *Quantification of sofosbuvir and ledipasvir in human plasma by UPLC-MS/MS method: Application to fasting and fed bioequivalence studies*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016; 1028: 63-70.
17. Cattaneo D, Andreoni M, Carosi G, Cauda R, Lazzarin A, Rizzardini G. *Generic antiretrovirals for the treatment of HIV: a novel challenge for Western countries?* Int J Clin Pharmacol Ther. 2017 (Epub ahead of print).
18. Sarpel D, Dieterich D. *The use of generics to treat chronic hepatitis C: not quite ready for the big stage*. Liver Int. 2016; 36: 933-5.
19. Zeng QL, Xu GH, Zhang JY, et al. *Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: A real-life observational study*. J Hepatol. 2017 (Epub ahead of print).
20. Freeman J, Sallie R, Kennedy A, et al. *High sustained virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia*. International Liver Congress: Barcelona 2016, abstract number LB03
21. Hill A, Dragunova J, Korologou-Linden R, Golovin S. *Efficacy of generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Russia and Eastern Europe*. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), Glasgow, Poster P261, 2016.
22. Korologou-Linden R, Hill A, Wardhana A, Khwairakpam G. *Efficacy of generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into South-East Asia and China*. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), Glasgow, Poster 262, 2016.
23. Hill A, Savage A, Jeffreys G, et al. *High sustained virological response rates using imported generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia, UK, Europe and North America*. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), Glasgow, Poster P256, 2016.
24. Declaration on TRIPS Agreement and Public Health: WT/MIN(01)/DEC/2, Ministerial Conference, 2001. http://www.who.int/medicines/areas/policy/doha_declaration/en/ (ultimo accesso, 11/04/2017).
25. Ravinetto R, De Weggheleire A, Dorlo TP, et al. *Predictable threats to public health through delaying universal access to innovative medicines for hepatitis C: a pharmaceutical standpoint*. Trop Med Int Health. 2016; 21: 1490-5.
26. 't Hoen EF, Hogerzeil HV, Quick JD, Sillo HB. *A quiet revolution in global public health: The World Health Organization's Prequalification of Medicines Programme*. J Public Health Policy. 2014; 35: 137-61.
27. van de Ven N, Fortunak J, Simmons B, Ford N, Cooke GS, Khoo S, Hill A. *Minimum target prices for production of direct-acting antivirals and associated diagnostics to combat hepatitis C virus*. Hepatology. 2015; 61: 1174-82.
28. Freeman JA, Hill A. *The use of generic medications for hepatitis C*. Liver Int. 2016; 36: 929-32.
29. Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. *Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C*. J Virus Erad. 2016; 2: 28-31.