

# Bioequivalenza ed eccipienti: il caso del tirofiban. Un “warning” della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE)

Marianna Adamo<sup>1</sup>, Roberto Bonmassari<sup>2</sup>, Guglielmo Bernardi<sup>3</sup>, Paola Colombo<sup>4</sup>, Giovanni Esposito<sup>5</sup>,  
Marco Ferlini<sup>6</sup>, Alessio Gaetano La Manna<sup>7</sup>, Ugo Limbruno<sup>8</sup>, Alfredo Marchese<sup>9</sup>, Ciro Mauro<sup>10</sup>,  
Alberto Menozzi<sup>11</sup>, Antonino Nicosia<sup>12</sup>, Stefano Rigattieri<sup>13</sup>, Giuseppe Tarantini<sup>14</sup>, Fabio Tarantino<sup>15</sup>,  
Marco Valgimigli<sup>16</sup>, Ferdinando Varbella<sup>17</sup>, Giuseppe Musumeci<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di Emodinamica, Dipartimento Cardiotoracico, Spedali Civili, Brescia

<sup>2</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Santa Chiara, Trento

<sup>3</sup>Dipartimento di Cardiologia, A.O. S. Maria degli Angeli, Pordenone

<sup>4</sup>Centro Cardiologico “De Gasperis”, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi “Federico II”, Napoli

<sup>6</sup>S.C. Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

<sup>7</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Ferrarotto, Università degli Studi, Catania

<sup>8</sup>U.O.C. Cardiologia, Azienda USL Toscana Sudest, Grosseto

<sup>9</sup>U.O.C. Cardiologia Interventistica, Anthea Hospital, GVM Care & Research, Bari

<sup>10</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Cardarelli, Napoli

<sup>11</sup>U.O. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

<sup>12</sup>Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Ospedale M.P. Arezzo, Ragusa

<sup>13</sup>U.O.S.D. Emodinamica Interventistica, Ospedale Sandro Pertini, Roma

<sup>14</sup>Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Policlinico Universitario, Padova

<sup>15</sup>Laboratorio di Emodinamica, U.O. Cardiologia, Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, Forlì

<sup>16</sup>Department of Cardiology, Inselspital, University of Bern, Berna, Svizzera

<sup>17</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO)

<sup>18</sup>S.C. Cardiologia, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo

G Ital Cardiol 2017;18(2 Suppl 1):355-365

Gli inibitori del recettore piastrinico IIb/IIIa (GPI) sono una classe di farmaci antitrombotici e rappresentano una delle innovazioni più significative delle ultime due decadi nel trattamento delle sindromi coronariche acute. Usati per via esclusivamente endovenosa, agiscono legandosi al recettore piastrinico IIb/IIIa inibendone la capacità di legare il fibrinogeno. I GPI possiedono, dunque, un potente effetto antiaggregante poiché il legame tra fibrinogeno e recettore IIb/IIIa è un passaggio fondamentale dell'aggregazione piastrinica. La riduzione degli eventi avversi periprocedurali quali morte, reinfarto e trombosi di stent<sup>1</sup> aveva portato, nei primi anni dalla loro introduzione, ad un largo impiego nei pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a procedure interventistiche. Tuttavia, la progressiva consapevolezza del ruolo prognostico negativo delle complicanze emorragiche e l'introduzione di strategie antitrombotiche alternative, inclusi i nuovi farmaci antiaggreganti orali, ne ha ridimensionato l'utilizzo negli anni successivi, al punto che le ultime raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia<sup>2</sup> hanno “relegato” l'uti-

lizzo dei GPI sostanzialmente al “bail-out”. Nella pratica clinica, però, l'impiego di questi farmaci è probabilmente più ampio di quanto suggerito dalle linee guida. In Italia si stima che circa un quinto dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica per infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST o sindrome coronarica senza soprasslivellamento del tratto ST venga trattato con GPI<sup>3</sup>.

È evidente che i pazienti trattati con GPI sono pazienti critici, generalmente con un infarto miocardico in atto, sottoposti a una procedura interventistica in urgenza e con un elevato rischio di eventi ischemici.

I GPI attualmente in commercio sono: abciximab, eptifibatide e tirofiban. Quest'ultimo è quello più largamente utilizzato grazie al suo favorevole profilo di farmacocinetica e al suo basso costo<sup>4</sup>. La somministrazione di tirofiban deve seguire degli schemi posologici che tengano conto non solo del peso corporeo, ma anche della funzionalità renale del paziente trattato, al fine di evitare che dosaggi eccessivi possano provocare complicanze emorragiche e che dosaggi ridotti possano determinare l'inefficacia o l'inadeguatezza dell'azione antiaggregante<sup>2</sup>.

Negli ultimi anni, in Europa e Asia, sono stati registrati come bioequivalenti o generici almeno una dozzina di prodotti contenenti tirofiban. Un farmaco può essere definito equivalente a quello di ricerca originale quando studi di bioequivalenza dimostrino che la media del rapporto tra le aree sotto la curva (AUC) (che rappresentano l'andamento delle concentrazioni

© 2017 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr.ssa Marianna Adamo** Laboratorio di Emodinamica, Dipartimento Cardiotoracico, Spedali Civili, Piazzale Spedali Civili 1, 25123 Brescia  
e-mail: mariannaadamo@hotmail.com

plasmatiche nel tempo) dei due farmaci rientri in un intervallo di accettabilità i cui limiti sono 0.80 (-20%) e 1.25 (+25%)<sup>5</sup>.

Questi margini di bioequivalenza si possono ritenere forse troppo ampi per un farmaco come il tirofiban, per il quale non rientrare nella finestra terapeutica può voler dire aumentare il rischio di eventi ischemici oppure emorragici in pazienti con un quadro clinico già caratterizzato da un elevato rischio di eventi avversi. Per lo stesso motivo, in passato, è stata dichiarata la non sostituibilità di farmaci di ricerca originali con farmaci equivalenti, ad esempio in ambito neurologico per il trattamento cronico dell'epilessia<sup>6</sup>.

Il problema del tirofiban equivalente, però, non è potenzialmente legato solo all'indice terapeutico. Infatti, eccipienti diversi da quelli contenuti nel farmaco originale, ed in particolare i sali utilizzati per mantenere l'acidità all'interno della soluzione, possono influenzare l'efficacia della molecola<sup>7,8</sup>. Anche questa non è una novità, poiché in passato, per altri farmaci, sono stati identificati eccipienti responsabili di alcune reazioni avverse<sup>9</sup>.

Il PRISM è uno dei primi studi randomizzati controllati che includeva più di 3000 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta e confrontava il trattamento con tirofiban e quello con eparina non frazionata<sup>10</sup>. A circa metà dell'arruolamento, sono stati riportati dei segni di instabilità (precipitati) del tirofiban (tamponato con sale fosfato) che è stato quindi sostituito con una formulazione diversa, tamponata con sale citrato. Una recente analisi *post-hoc* dello studio PRISM ha riportato tassi di trombocitopenia significativamente più alti in soggetti che ricevevano tirofiban tamponato con sale fosfato (attualmente in commercio come farmaco equivalente in alcuni paesi europei) rispetto a quelli trattati con tirofiban tamponato con sale citrato (attualmente in commercio come farmaco originale in tutto il mondo). I risultati erano consistenti indipendentemente dalla definizione di trombocitopenia utilizzata (piastrine <90 000/mm<sup>3</sup>, <100 000/mm<sup>3</sup> e <150 000/mm<sup>3</sup> o calo >50% rispetto al basale) e il rischio di trombocitopenia risultava aumentato di

3-4 volte in pazienti che ricevevano il tirofiban tamponato con sale fosfato<sup>7</sup>.

La trombocitopenia è una complicanza nota di tutti e tre i GPI e si associa ad un aumentato rischio di sanguinamenti, eventi ischemici e morte<sup>11-13</sup>. Nella popolazione inclusa nel PRISM essa risultava associata ad un aumento di 5-10 volte del rischio di sanguinamenti totali e ad un rischio triplicato di eventi cardiaci avversi netti (endpoint composito che include morte, eventi ischemici ed emorragici)<sup>7</sup>.

Il meccanismo ipotizzato per spiegare la trombocitopenia da tirofiban è di tipo autoimmune: essendo questo GPI una molecola simil-RGD (arginina-glicina-aspartato), esso potrebbe indurre, legandosi al recettore piastrinico  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, una deformazione conformazionale con conseguente sviluppo di autoanticorpi. Il tampone fosfato potrebbe indurre la formazione di epitopi che più facilmente determinano una risposta anticorpale, rispetto al tampone citrato<sup>7</sup>.

Il tirofiban equivalente è attualmente commercializzato in Europa non solo nella formulazione tamponata con sale fosfato, ma anche in altre formulazioni diverse, come per esempio quella tamponata con sale acetato, di cui non conosciamo gli effetti.

La posizione della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) non è contraria, in senso generale, all'utilizzo dei farmaci equivalenti. Tuttavia, riteniamo che esistano delle eccezioni e che il tirofiban sia una di queste, almeno in questo momento. La stretta finestra terapeutica del farmaco e le recenti evidenze di possibili eventi avversi gravi associati all'utilizzo di formulazioni contenenti eccipienti diversi da quelli inclusi nel "brand" ci impongono di richiamare l'attenzione su questa problematica, in attesa di ulteriori dati clinici di confronto sull'efficacia e non inferiorità del farmaco generico, sottolineando la necessità di un tirofiban sicuro ed efficace per una fascia così specifica di pazienti, numericamente ristretta, ma ad elevatissimo rischio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb/IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227-31.
2. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
3. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, et al.; EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:441-52.
4. King S, Short M, Harmon C. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: the resurgence of tirofiban. *Vascul Pharmacol* 2016;78:10-6.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Medicinali Equivalenti. Qualità, sicurezza ed efficacia. Dicembre 2005. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali\\_equivalenti-qualita\\_sicurezza\\_efficacia.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf) [ultimo accesso 15 febbraio 2017].
6. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008;71:525-30.
7. Adamo M, Ariotti S, Costa F, et al. Phosphate or citrate-buffered tirofiban versus unfractionated heparin and its impact on thrombocytopenia and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome: a post hoc analysis from the PRISM trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1667-76.
8. Kleiman NS. The last detail: platelets, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and excipients. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1677-9.
9. Fusier I, Tollier C, Husson MC. Medicines containing pharmaceutical excipients with known effects: a French review. *Pharm World Sci* 2003;25:152-5.
10. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
11. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, et al. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;109:2203-6.
12. Aster RH, Curtis BR, Bougie DW, et al.; Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thrombocytopenia associated with the use of GPIIb/IIIa inhibitors: position paper of the ISTH working group on thrombocytopenia and GPIIb/IIIa inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006;4:678-9.
13. Yeh RW, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Effect of thrombocytopenia on outcomes following treatment with either enoxaparin or unfractionated heparin in patients presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;100:1734-8.