

FIBRINOGENO HUMANO / TROMBINA HUMANA (TACHOSIL®) Hemostático quirúrgico

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llatzer)
Fecha 07/05/2007

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Fibrinogeno/Trombina humana.

Indicación clínica solicitada: Hemostático quirúrgico de aplicación local intraoperatoria a superficie de resección en cirugía mayor (resección hepática, pancreática, esplénica conservadora y renal).

Autores / Revisores: Juan Carlos Pérez Pons. Servicio Farmacia.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: NO. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Noguera Aguilar, José Francisco.

Servicio: Cirugía General y del Aparato Digestivo.

Justificación de la solicitud: Nuevo Fármaco

Fecha recepción de la solicitud: 22/01/2007

Petición a título: consenso servicio y jefe de servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Fibrinogeno humano / trombina humana.

Nombre comercial: Tachosil

Laboratorio: Nycomed.

Grupo terapéutico. Denominación: HEMOSTATICOS LOCALES Código ATC: B02BC

Vía de administración: Local.

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario.

Vía de registro: Registro Centralizado. 8 de Junio 2004 (EU/1/04/277/001)

Forma farmacéutica y dosis	Código	Coste por envase PVP con IVA (1)	Coste por envase PVL con IVA
TACHOSIL (1 ESPONJAS 3X2.5 CM)	6503126	82.28 €	-
TACHOSIL (1 ESPONJAS 9.5X4.8 CM)	6503102	332.70 €	286 €
TACHOSIL (2 ESPONJAS 4.8X4.8 CM)	6503119	361.30 €	-
TACHOSIL (5 ESPONJAS 3X2.5 CM)	6503133	320.78 €	-

(1) Sin impacto en el área de atención primaria en este momento.

Composición por cm2:

* Fibrinogeno Humano: 5,5 mg

* Trombina Humana: 2,0 UI.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Se trata de un hemostático local que contiene fibrinógeno y trombina en forma de capa seca en la superficie de una esponja de colágeno. Al contacto con los fluidos fisiológicos (sangre, linfa, SF) los componentes de dicha capa se disuelven y se esparcen parcialmente por la superficie de la herida. A continuación se produce una reacción del fibrinógeno y la trombina que inicia la última fase de la coagulación fisiológica de la sangre. El fibrinógeno se convierte en monómeros de fibrina que se polimerizan de manera espontánea para formar un coágulo de fibrina, que mantiene la esponja de colágeno fuertemente adherida a la superficie de la herida. La fibrina queda unida en enlaces cruzados por el factor endógeno XIII, creando una red firme y estable con buenas propiedades adhesivas que al mismo tiempo sirve como sellador. La esponja se deja en el cuerpo, donde se disuelve hasta desaparecer totalmente.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes. 01/09/2005.

EMEA: 8 de Junio 2004 (EU/1/04/277/001)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

TachoSil sólo debe ser utilizado por cirujanos expertos en condiciones estériles. TachoSil únicamente debe administrarse de forma local. No es posible la administración intravascular. El número de esponjas TachoSil utilizadas dependerá del tamaño de la herida. La esponja debe sobrepasar en 1-2 cm los bordes de la herida. En los ensayos clínicos el número de esponjas utilizadas ha sido normalmente de 1-3 (9,5 cm x 4,8 cm) aunque a veces se han llegado a utilizar hasta 7 esponjas. Para las heridas más pequeñas se recomiendan las esponjas de tamaño inferior (4,8 cm x 4,8 cm o 3,0 cm x 2,5 cm), pudiéndose recortar la esponja en caso necesario.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

TachoSil se presenta listo para su uso en embalajes estériles y debe manipularse en consecuencia.

Utilice únicamente embalajes intactos. Una vez abierto el embalaje no es posible la postesterilización.

La bolsa exterior de aluminio puede abrirse en un entorno no esterilizado. El blister interior estéril debe abrirse en un entorno esterilizado. Debe utilizarse inmediatamente después de abrir el recubrimiento interior estéril.

Se utiliza en condiciones estériles. Antes de su aplicación, debe limpiarse la zona de la herida, por ejemplo, de sangre, desinfectantes y otros fluidos. Después de extraer de su embalaje estéril, debe humedecerse la esponja en una solución salina y aplicarse justo a continuación. La cara activa de color amarillo de la esponja se aplica a la superficie de la hemorragia y se sujeta ejerciendo una ligera presión durante un periodo de 3 a 5 minutos. Este procedimiento permite que se adhiera fácilmente a la superficie de la herida.

La presión se aplica con ayuda de unos guantes humedecidos o de una almohadilla húmeda. Debido a la fuerte afinidad del colágeno con la sangre, este medicamento puede adherirse también a instrumentos quirúrgicos o guantes cubiertos de sangre. Esto puede evitarse humedeciendo previamente los instrumentos y guantes quirúrgicos con una solución fisiológica salina. Después de sujetar lo sobre la herida, debe separarse el guante o la almohadilla con cuidado. Para evitar que la esponja se suelte, puede mantenerse en su sitio por uno de sus extremos, por ejemplo, con ayuda de un fórceps.

De manera alternativa, por ejemplo en caso de una hemorragia intensa, puede aplicarse sin prehumedecimiento, presionando también ligeramente sobre la herida durante un periodo de entre 3 y 5 minutos. La esponja debe aplicarse de manera que cubra toda la herida, dejando una separación de 1 ó 2 cm entre los bordes de la herida y los de la esponja. Si se utilizan dos o más esponjas, éstas deberán superponerse. La esponja puede recortarse para ajustar su tamaño y su forma.

4.4 Farmacocinética.

No hay estudios en humanos, solo en modelos animales.

La actividad máxima se registra a los 3-5 minutos tras la aplicación local. La absorción de los productos de degradación se produce probablemente en el hígado. A los 14 días la concentración ha caído a niveles residuales y a los 21, la mayor parte de la dosis se ha excretado por orina y una mínima parte por las heces.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

El fármaco comparable sería Tissucol, con el que compartiría indicación. Como ventajas sobre él destacaríamos:

- . Por su presentación, no necesita congelación y cada esponja viene envasada independientemente, lista para su uso. En caso de no ser necesaria su aplicación, se puede volver a almacenar (siempre que no se haya sacado de su embalaje estéril).
- . Puede recortarse para adaptarla a la superficie necesaria.
- . Se identifica por un color amarillo al haberse añadido riboflavina como marcador.
- . Puede ser presionado para su mejor fijación (3-5min es suficiente). Tras esto alcanza ya su máxima resistencia (2h con Tissucol)
- . Se fija donde se ha aplicado de forma fácil sin dañar tejidos circundantes (Tissucol requiere catéter aplicador o pulverizador y han de cubrirse los tejidos circundantes).
- . No requiere una aplicación conjunta de elementos, coordinados para la óptima eficacia.
- . Su estructura en celda de abeja impide la fuga de aire o de fluido.
- . Es flexible, lo que permite adaptarse a los movimientos de órganos.

Nota: en la indicación autorizada de Tachosil se ha suprimido el texto “únicamente se ha demostrado su eficacia en cirugía hepática”. Desde 2007 la EMEA ha autorizado la indicación abierta para todo tipo de cirugía: cirugía hepática, torácica, vascular, neurocirugía, urológica, cirugía mínimamente invasiva, urgencias quirúrgicas.

COMPARACIÓN ENTRE TACHOSIL® Y TISSUCOL DUO®

Forma farmacéutica: ^{2,4}

TACHOSIL®	TISSUCOL DUO®
Esponja medicamentosa	Dos soluciones en jeringa precargada. <ul style="list-style-type: none">- solución de Tissucol- solución de trombina

Composición (ingredientes activos):

TACHOSIL®	TISSUCOL DUO®
Por cm ² : - Fibrinógeno humano 5,5 mg - Trombina humana 2,0 UI	- Solución de Tissucol: (1 ml) Composición para 1 ml: Proteína total: 100-130 mg. - Proteína coagulable: 75-115 mg compuesta de: <ul style="list-style-type: none"> • fibrinógeno, 70-110 mg • plasmafibronectina 2-9 mg - factor XIII 10-50 U - plasminógeno, 0.04-0.12 mg) Aprotinina (bovina), 3000 UIK. -Solución de Trombina: (1 ml) Trombina humana 500 UI. Cloruro cálcico 40 micromol.

Indicaciones terapéuticas: ^{2,4}

TACHOSIL®	TISSUCOL DUO®
Tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasis cuando las técnicas estándar son insuficientes. Únicamente se ha demostrado su eficacia en cirugía hepática.	Tratamiento coadyuvante para conseguir la hemostasia en hemorragias en sábana, sellado y/o adhesión de tejido en intervenciones quirúrgicas. En ocasiones se aplica asociado a materiales biocompatibles, tales como colágeno.

Conservación: ^{2,4}

TACHOSIL®	TISSUCOL DUO®
No conservar a temperatura superior a 25°C.	Conservar en congelador (a -18°C o menor). No romper la cadena de conservación en frío hasta la utilización. Para protegerlo de la luz, mantener el envase en su caja exterior.



Naturaleza y contenido del recipiente: ^{2,4}

TACHOSIL®	TISSUCOL DUO®
Embalaje doble: - Un envase exterior: bolsa de papel de aluminio. - Un envase interior (esterilizado): blister de poliestireno sellado con papel laminado en laca. - Se incluye una bolsa desecante en el envase exterior. Cada esponja está embalada por separado.	Cada envase contiene: - Una jeringa de un solo uso de polipropileno con solución Tissucol (con aprotinina) congelada. - Una jeringa de un solo uso de polipropileno con solución Trombina 500 (cloruro cálcico) congelada. - Un equipo con dispositivos de aplicación Equipo de dispositivos de aplicación: Equipo doble estéril de dispositivos de aplicación: dos boquillas de unión) y cuatro agujas de aplicación Estos dispositivos se utilizan en la aplicación simultánea de los componentes del adhesivo de fibrina. Para un solo uso. No reesterilizar.

Instrucciones de uso y manipulación: 2,4

TACHOSIL®	TISSUCOL DUO®
<p>Se presenta listo para su uso en embalajes estériles. Una vez abierto, no es posible la postesterilización. La bolsa exterior de aluminio puede abrirse en un entorno no esterilizado. El blister interior estéril debe abrirse en un entorno esterilizado. Utilizar en condiciones estériles justo después de abrir el recubrimiento interior estéril. Antes de su aplicación, limpiar la zona de la herida. La esponja debe humedecerse en una solución salina y aplicarse justo a continuación. En caso de una hemorragia intensa, puede aplicarse sin humedecer. La cara activa (amarilla) de la esponja se aplica a la superficie de la hemorragia y se sujeta con una ligera presión durante 3 a 5 minutos. La esponja debe aplicarse de manera que cubra toda la herida, dejando una separación de 1 ó 2 cm entre los bordes de la herida y los de la esponja.</p> <p>Si se utilizan dos o más esponjas, éstas deberán superponerse. La esponja puede recortarse para ajustar su tamaño y su forma.</p>	<p>-<u>Aplicación simultánea</u> utilizando el <u>sistema Duplojet</u>, la boquilla de unión y la aguja de aplicación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistema Duplojet: <ul style="list-style-type: none"> ✓ dos jeringas desechables idénticas ✓ émbolo común que garantiza la aplicación simultánea de volúmenes iguales de cada componente ✓ boquilla de unión común • Instrucciones de funcionamiento: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Colocar las dos jeringas en el clip. ✓ Asegurarse de que contienen cantidades iguales. ✓ Eliminar las burbujas de aire. ✓ Conectar para prevenir fugas. ✓ Ajustar una aguja de aplicación a la boquilla de unión. ✓ Aplicar la solución sobre las partes a sellar. <p>-<u>Aplicación simultánea</u> utilizando <u>Duplojet</u>, equipo pulverizador y la unidad <u>Tissomat</u> de control de gas propelente. Para control de heridas que abarcan grandes áreas o para detener hemorragias rezumantes. Precaución cuando se aplica el sellante de fibrina utilizando gas presurizado (riesgo potencial de enfisema gaseoso, rotura de tejidos, atrapamiento de gases con compresión, o embolia gaseosa, que pueden poner en peligro la vida del paciente).</p> <p>- <u>Aplicación simultánea</u> utilizando <u>Duplojet</u> y el <u>Catéter Aplicador Duplocath</u>. Para zonas de intervención de difícil acceso, en cirugía mínimamente invasiva con trocar ó cuando se utiliza un endoscopio. La descongelación a temperatura ambiente de los dos componentes tarda 20-30 min; calentando (<37°C) tarda unos segundos. A más de 37°C las soluciones solidifican. Tissucol Duo® sólo debe utilizarse, tras descongelar, cuando la solución de Tissucol, tenga una consistencia viscosa parecida a la miel; si tiene consistencia de gel, la solución se ha desnaturalizado y no debe usarse. Los componentes adhesivos deben utilizarse en las 48 horas siguientes a la descongelación.</p> <p>- <u>Aplicación secuencial</u>: se aplica cada jeringa por separado y después se unen las superficies a sellar</p>

Sistemas de administración de Tissucol:

<p>Sistema Duplojet para la administración de Tissucol Duo®.</p> 	<p>Sistema Duplojet, equipo pulverizador y la unidad Tissomat de control de gas propelente para la administración de Tissucol Duo®.</p> 
--	---

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

Se disponen de 2 estudios en resección hepática y uno en cirugía torácica. Los 3 están en el informe EPAR de la EMEA. Dos de ellos se encuentran publicados en 2 artículos. En estos estudios se comparó la esponja medicamentosa frente a sellado con argón. Esta no es la práctica clínica habitual, ya que este fármaco vendría a competir con el hemostático

tópico habitualmente empleado (Tissucol). Sin embargo, dado que el comparador con argón fue impuesto por la EMEA habremos de dar por válidos los resultados en la evaluación de la validez externa. Más aún teniendo en cuenta que la AEM lo ha calificado como de Laguna Terapéutica.

ESTUDIO TC-014-IN

Diseño: EC fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto de TachoSil frente a utilización con argón en pacientes con resección hepática.

Población: Pacientes hospitalizados para resección hepática por cualquier causa, con hemorragia menor o moderada persistente tras intervención hemostática quirúrgica. El área a tratar era mayor en el grupo de TachoSil (84cm²±57 vs 65 cm²±41)

Tratamiento: TachoSil (n=59) vs Argon (n=62) (ITT)

Variable principal: Tiempo (min) hasta hemostasis intraoperatoria tras aplicación de TachoSil/Argon. El tiempo se cuenta desde la aplicación del tratamiento. La hemostasis se considera alcanzada si no hay sangrado en el lugar. Esto se evalúa a los 3,4 y 5 min de iniciar el tratamiento. Si en 5 min no se ha alcanzado, el tratamiento se repetirá.

Como secundarios:

-% pacientes con hemostasis tras 10 min de iniciar trat.

-Volumen de fluido drenado el día 1, y el día 1+2 tras IQ, y conc Hb en él

-Duración total del drenaje

Resultados:

VARIABLE	TACHOSIL (n=59)	ARGON (n=62)	Diferencias	p
Tiempo hasta hemostasia (min)				
Mediana	3.0	4.0	1.0	
Media	3.9 (3-20)	6.3 (3-39)	2.4	0.0007
%pac con hemostasia tras 10 min	3%	6%	3%	0.27
Vol fluido drenado (ml)				
Día 1	525	496	29	0.32
Día 2	865	730	135	0.18
Conc Hb en el fluido				
Día 1	2.0	2.2	-0.2	0.32
Día 2	1.1	2.3	-1.2	0.01
Duración del drenaje (días)				
Media	8.2	5.7		0.005
Mediana	6.0	5.1		

La variable principal (tiempo hasta hemostasis) es favorable a TachoSil, pero en las secundarias se consiguen resultados contradictorios: La concentración de Hb es algo inferior, pero la duración en días de tratamiento es superior.

Por otra parte, hubo un mayor número de muertes en el brazo de TachoSil, lo que habría que vigilar, pues de ser un hecho relacionado sería muy preocupante.

Aparte de esto, se encontraron algunos problemas en el diseño, como el desequilibrio en las características basales de los grupos (en este caso perjudiciales hacia TachoSil), o la interrupción del reclutamiento, alegando el ritmo lento del mismo y la dificultad para conseguir los 140 pacientes necesarios para tener una potencia del 95%. Se consideró que con 118 se conseguía ya un 92.1%. (Finalmente se reclutaron 121)

ESTUDIO TC-016-IN

Para completar y robustecer los datos del estudio 014 se desarrolló un segundo estudio en hígado, en el que se incluyeron 119 pacientes. Las características basales de los pacientes incluidos favorecían al de TachosSil, al tener 2 segmentos de hígado resecaados, frente a 3 en el otro grupo, y un área media de herida de 47.1 cm² frente a 63.4cm² en el grupo de Argon. En los resultados, el tiempo medio hasta hemostasis fue 3.6 min (3-8) en el grupo de TachoSil frente a un tiempo medio de 5.0 min (3-23) en el de argón. En este estudio, las variables secundarias no reflejaron diferencias entre los grupos (no se disponen de esos datos)

El hecho de que los pacientes de TachoSil tuvieran un perfil más favorable podría cuestionar el resultado en la variable principal, pero dado que en el estudio 014 ocurrió lo mismo pero con un perfil adverso, las conclusiones positivas en la eficacia de TachoSil se mantendrían.

VARIABLE	TACHOSIL (n=59)	ARGON (n=62)	Diferencias	p
Tiempo hasta hemostasia (min)				
Mediana	3.0	3.0	0.0	
Media (rango)	3.6 (3-8)	5.0 (3-23)	1.4	0.0018

ESTUDIO TC-013-IN

Diseño: EC fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto de TachoComb (esponja medicamentosa con componentes bovinos) frente a utilización de técnicas estándares en cirugía torácica.

Población: Pacientes con cáncer de pulmón sometidos a lobectomía estándar de carácter electivo. 189 pacientes (124 hombres y 65 mujeres), sin diferencias entre los grupos de tratamiento. Los pacientes tenían que presentar bien una ausencia de fugas de aire (grado 0), o bien presencia de fugas de aire leve a moderada (grado 1=algunas burbujas y 2=corriente de burbujas), valoradas con una prueba de inmersión en agua con una presión estándar de 20-25cm agua. Si la fuga de aire era grave (grado 3) se les realizaba nueva sutura.

	TachoSil	Estándar
ITT población	96	93
Pacientes Grado 0	50 (52%)	50 (54%)
Pacientes Grado 1-2	46 (48%)	43 (46%)

Tratamiento: TachoComb (n=96) vs Sutura estándar (n=93) (ITT)

Variable principal: La variable principal fue las incidencias de fugas de aire a las 48h (\pm 6h) tras la intervención. Se midieron con un sistema estandarizado de drenaje.

Como secundarios: Reducción de la intensidad de las fugas (expresada como el AUC de los registros), intensidad y duración de las fugas y tiempo que se mantuvo el drenaje hasta el día 9 tras la intervención

Resultados:

VARIABLE	TACHOSIL	ARGON	RAR (IC 95%)	p
Incidencia de fugas de aire	33/96 (34.4%)	34/93 (36.6%)	-2.2% (-15.8-11.5)	0.76
Reducción intensidad de fugas (AUC)	0.77 \pm 1.72 (0-9)	1.27 \pm 2.76 (0-15)	-0.50	0.3
Duración media de fugas (días)	1.7 \pm 1.2 (1-6)	2.0 \pm 1.8 (1-8)	-0.3	0.07
Duración media drenaje (días)	4.5	4.6	-0.1	0.98

En el subgrupo de pacientes de grado 1-2 se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la intensidad de las fugas de aire favorable al grupo de TachoSil : AUC=1.04 \pm 1.79; rango 0-8 vs 2.1 \pm 3.42; rango 0-15; p=0.047.

Del mismo modo sucedió en la duración de las fugas postoperatorias: 1.9 \pm 1.4 días, rango=1-6 vs 2.7 \pm 2.2 días, rango=1-8; p=0.015. Esto quiere decir que el medicamento no aporta beneficio si no existen fugas, pero sí las reduce significativamente mejor que las técnicas estándares, si el paciente presentaba fugas de aire y éstas eran de grado 1-2.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Según los resultados de los ensayos clínicos, los datos de seguridad están en línea con la literatura. 3 efectos adversos (enfisema en pulmón, hemorragia y anemia en hígado) se relacionaron con el medicamento, aunque más probablemente sean consecuencia del procedimiento quirúrgico que del tratamiento en sí.

ESTUDIO 014

Los 6 casos de muerte en el estudio 014, suponen una tasa de mortalidad (6.6%) en este tipo de intervenciones dentro del rango de lo descrito en la bibliografía (1.2%-13.4%). Sin embargo, tal vez no era esperable encontrar esta tasa en la población evaluada, pero la desigual distribución de muertes entre grupos parece ser accidental y no atribuible al medicamento. Además, en el estudio 016 esto ya no sucede.

En cuanto a efectos adversos graves, se registraron 37 EA graves (23 en TachoSil en 14 pacientes vs 14 EA en argón en 7 pacientes). Los más frecuentes fueron abscesos, fiebre, infección en la herida, neumonía y enfermedad de la vesícula biliar, todos distribuidos de forma

homogénea entre los dos grupos. De todos ellos, sólo 1 caso de hemorragia y anemia en TachoSil y 2 en el grupo de argón (absceso y efusión pleural) se consideraron relacionados con el tratamiento.

Variable	TachoSil®	Argón
Pacientes con al menos un efecto adverso	26 (44%)	24 (39%)
Efectos adversos más frecuentes		
• Absceso	5	3
• Fiebre	3	4
• Infección de la herida quirúrgica	4	2
• Neumonía	2	4
• Disfunción de la vejiga urinaria	4	2
Efectos adversos graves *		
• N° pacientes	14	7
• N° efectos adversos	23	14
Muertes durante el estudio **	6	2

* todos relacionados con la condición médica del paciente o con el procedimiento quirúrgico, excepto una hemorragia postoperatoria posiblemente relacionada con TachoSil® y un absceso y efusión pleural posiblemente relacionados con el plasma de Argón.

** 5 muertes relacionadas con complicaciones de la cirugía y 3 relacionadas con la enfermedad de base del paciente

ESTUDIO 016

En el estudio 016 se registraron 4 IAM en el grupo de TachoSil y ninguno en el de argón. Esta diferencia no es estadísticamente significativa y también se consideró que podría ser accidental.

En este mismo estudio, la incidencia de complicaciones cardio-respiratorias, incluyendo IM, efusión pleural e insuficiencia respiratoria, fue superior en el grupo de TachoSil frente al de argón (10 vs 1). Esto se consideró clínicamente relevante, y podría estar relacionado con el mecanismo de acción de TachoSil.

Variable	TachoSil®	Argón
Pacientes con al menos un efecto adverso	25/60 (42%)	28/59 (48%)
Efectos adversos más frecuentes	92 en total entre ambos grupos distribución equitativa entre grupos asociado a complicaciones de la cirugía intra-abdominal (ej. Resección hepática)	
• Infección urinaria		
• Infarto de miocardio		
• Ascitis		
• Infección de la herida quirúrgica		
• Neumonía		
• Efusión pleural		
• Fallo pulmonar		
Efectos adversos frecuentes y posible atribución		
• Absceso hepático	X	
• Absceso postoperatorio	X	
• Hematoma intra-abdominal		X
• Infección		X
Efectos adversos graves		
• N° pacientes	10/60 (17%)	14/59 (24%)
• N° efectos adversos		
Muertes durante el estudio *	2	4

* ninguna relacionada con el tratamiento

Variable	TachoSil®	Argón
Infarto de miocardio	4	0

ESTUDIO 013

En el estudio 013, un 41% de los pacientes tratados con TachoSil y un 45% de los tratados con el régimen estándar registraron efectos adversos. Los más frecuentes fueron reacciones locales en la zona de la intervención, fiebre y fibrilación atrial. 7 EA se consideraron relacionados con el tratamiento: urticaria, enfisema y dos episodios de reacción local.

Finalmente, destacar que aunque no se ha incluido entre las advertencias, se ha recomendado al laboratorio monitorizar eventos trombóticos en todos los pacientes a los que se les trate como plan de vigilancia y seguridad.

Variable	TachoSil®	TQE
Pacientes con al menos un efecto adverso	39 (41%)	42 (41%)
Efectos adversos más frecuentes		
• Reacción en la zona operada *	12	20
• Fiebre	3	10
• Fibrilación atrial	2	8
Efectos adversos graves **		
• N° pacientes	10	6
• N° efectos adversos	13	6
Efectos adversos trombóticos	0	0

* ninguna se consideró relacionada con el tratamiento

** sólo una reacción adversa grave (enfisema) relacionada con TachoSil®

Otros efectos adversos:

Efecto adverso	Estudio	Incidencia (%)
Efusión pleural	TC-013-IN	0
	TC-014-IN	3,3*
	TC-016-IN	2,5 [§]
Insuficiencia respiratoria	TC-013-IN	0,5*
	TC-014-IN	0
	TC-016-IN	3,4 ⁺

*distribución equitativa entre grupos. No se consideró relacionada con TachoSil®

[§] la incidencia fue algo mayor en el grupo del TachoSil®, pero se considera un hecho casual

⁺ 3 casos graves con TachoSil® y uno leve con Argón. No se consideró relacionado con TachoSil®

Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones en:

Su uso no está suficientemente documentado en pacientes pediátricos. No se ha establecido en ensayos clínicos controlados la seguridad durante el embarazo. Aunque actualmente no tiene indicación restringida para ningún tipo de cirugía se debería evaluar en cada caso el beneficio/riesgo en los siguientes tipos: neurocirugía, cirugía vascular y anastomosis gastrointestinal.

-Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos (productos proteínicos) o a alguno de los excipientes (riboflavina).

-Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas. Teóricamente, no existen interacciones farmacodinámicas.

Antisépticos (alcohol, yodo, metales pesados): De manera similar a otros productos semejantes u otras soluciones a base de trombina, la esponja puede degradarse al entrar en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Debe eliminarse estas sustancias en la mayor medida posible antes de aplicar la esponja.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

La comparación con la terapia de referencia la haremos considerando el área cubierta por cada una de ellas. Así, 1ml de Tissucol cubre 10 cm². Cada esponja de TachoSil (9.5x4.8cm) cubre 45.6 cm².

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
Presentación	cm ² cubiertos	Coste adquisición	Coste/cm ²
Tissucol 2ml	20	145.82 €	7.29 €
Tissucol 5ml	50	354.17 €	7.09 €
TachoSil	45.6	286 €	6.27 €

Tratamiento	Precio unitario	Pauta en resección hepática	Coste por tratamiento
TachoSil®(9,5 x4,8 cm)	275 €	1-3 esponjas	275-825 €
Tissucol Duo® 2 mL	145,83 €	2-3 de 5 mL	708,34-1.062,52
5 mL	354,17 €		

En ambos casos el coste depende del número de unidades empleadas, que podían variar mucho en función del paciente y la técnica quirúrgica empleada.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No se puede evaluar directamente el coste incremental ya que los estudios no evaluaron TachoSil frente a Tissucol, y por tanto no se tienen datos comparativos directos entre ellos. Sin embargo como estimación indirecta se puede deducir que no supondría ningún coste incremental, es mas parecer ser que disminuiría el coste por tratamiento comparado con Tissucol.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

* 1-3 pacientes / mes: aproximadamente 3 pacientes x 3 esponjas = 2556 € / mes

* 10-30 pacientes/año: aproximadamente 30 pacientes x 3 esponjas = 24.750 € / año

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Hemostático local, indicado como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasis cuando las técnicas estándar demuestren ser insuficientes. Su eficacia se ha demostrado principalmente en cirugía hepática, aunque los últimos estudios avalan su uso en otro tipo de cirugía parece que algunas de estas implican riesgos no claramente evaluados (cirugía torácica, cirugía vascular, neurocirugía y anastomosis gastrointestinal).

TachoSil ha sido estudiado en un total de 240 pacientes sometidos a cirugía hepática. En estos estudios se comparó el efecto sobre la hemorragia durante la operación con respecto a un *argon beamer* (un dispositivo que cauteriza la superficie cortada y reduce la hemorragia). El principal índice de eficacia fue el tiempo en minutos necesario para conseguir la hemostasis (interrupción del flujo de sangre). TachoSil también fue estudiado en 189 pacientes sometidos a cirugía pulmonar para ver si podía ser utilizado como «sellador» para evitar las fugas aéreas y se comparó con las técnicas quirúrgicas convencionales (sutura), aunque no quedó demostrada su mayor eficacia con respecto al tratamiento convencional de las fugas aéreas.

Pueden producirse complicaciones tromboembólicas (coágulos de sangre) si se aplica TachoSil de forma accidental dentro de una vena. TachoSil no debe ser utilizado para el sellado de

tejidos y tampoco se ha estudiado la aplicación de TachoSil en neurocirugía, cirugía vascular o anastomosis gastrointestinal.

A pesar de las medidas estándar para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a virus desconocidos o de reciente aparición y a otros patógenos. Efecto limitado para virus sin envoltura como el parvovirus B19.

Ventajas respecto de Tissucol®:

* Disponibilidad inmediata de utilización ante sangrado intraoperatorio, entendido este hecho como una urgencia vital.

* Facilidad de manejo al no precisar de congelación para mantenimiento ni descongelación para su uso.

* TachoSil no contiene aprotinina ni trombina bovina, eliminando cualquier riesgo de reacción anafiláctica y de transmisión de la Encefalitis Espongiforme Bovina.

- El Tachosil® presenta ventajas en cuanto a la conservación sin incrementar el coste por lo que se propone que se clasifique como: **D. - SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.**

Recomendaciones específicas: ver apartado de indicaciones y servicios aprobados.

El fabricante recomienda que cada vez que se administre Tachosil a un paciente se registre el nombre y el número del lote del producto con el fin de establecer una relación entre el paciente y el lote.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Actualmente en la Guía Farmacoterapéutica del hospital está disponible para este uso el Tissucol®, producto con fibrinógeno y trombina en soluciones separadas y que requiere unas condiciones de manejo y conservación especiales, ya que debe mantenerse congelado. Se está utilizando en determinadas situaciones conjuntamente con colágeno, por lo que el Tachosil® cubriría todas estas indicaciones, aunque puede ser que en determinados tipos de cirugía se necesite la presentación líquida del Tissucol®.

Se empleará Tissucol Immuno sin colágeno fibrilar, para prevención de fístulas, linforragia y adherencias precoces, pero no con objetivo hemostático.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo, como hemostático quirúrgico de aplicación local intraoperatoria a superficie de resección en cirugía mayor (resección hepática, pancreática, esplénica conservadora y renal).

Servicios de Urología y Ginecología. Ante lechos de resección orgánica con dificultad para conseguir adecuada hemostasia

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede, ya que parece ser que el Tissucol® se utilizaría como profilaxis en otro tipo de intervenciones.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- * Informe EPAR EMEA. Estudios TC-014-IN, TC-016-IN y TC-013-IN.
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tachosil/tachosil.htm>
- * Frilling A, Stravou G, Mischinger HJ et al. Effectiveness of a new carrier bound fibrin sealant versus argon beamer as hemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. Langenbecks Arch Surg 2005 Apr; 390 (2):114-20.
- * Lang G, Cseskeö A, Stamatis G et al. Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoComb) for treatment of air leakage after standard lobectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25:160-6.
- * Tachosil® Monografía del producto. Laboratorios Nycomed Austria. 2006
- * Tachosil®. Prospecto en Portal de Farmacia (BOT). Colegio General de colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2006.
- * Tissucol® Ficha técnica. Laboratorios Baxter. 2006.
- * Borro, J.M., et al. Análisis farmacoeconómico del tratamiento hemostático en cirugía con una esponja medicamentosa de fibrinógeno y trombina. Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles, 2006; 3 (3):99-107
- * Haas. S. The use of a surgical match coated with human coagulation factors in surgical routine: a multicenter postauthorization surveillance. Clin Appl Thromb Hemost. 2006 Oct; 12 (4): 445-50.
- * Anegg U, et al. Efficiency of fleece-bound sealing (Tachosil) o fair leaks in luna surgery: a prospective randomised trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Feb;31 (2): 198-202.
- * Tagliabue F, et al. Use of Tachosil in splenectomy in patients with clotting and blood composition disorders. Minerva Chir. 2007 Feb; 62 (1):73-8.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 07/05/2007
xx/xx

Fecha de notificación: xx/

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo completo

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, Juan Carlos Pérez Pons declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Juan Carlos Pérez Pons
07-05-2007

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.