

## INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

### FIBRINÓGENO HUMANO / TROMBINA HUMANA

#### 1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

*Persona que lo solicita:*

Dr. Virgilio Fresneda Moreno (Jefe del Servicio de Cirugía General)

*Servicio que lo solicita:* Cirugía General

*Principio activo solicitado:* Fibrinógeno humano / trombina humana

*Forma farmacéutica solicitada:* Esponja medicamentosa

*Indicación para la que se solicita:* Tratamiento de apoyo para mejorar la hemostasia en cirugía hepática.

*Laboratorio:* Nycomed Austria GmbH

*Vía de administración:* Tópica.

#### 2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

##### Identificación del fármaco <sup>1,2</sup>

Nombre comercial: TachoSil<sup>®</sup>

Fabricante: Nycomed Austria GMBH

Uso hospitalario (H)

Vía de registro: Procedimiento Centralizado (EMEA) 8 de junio de 2004  
Registro en la AEM: 1 de septiembre de 2005

Presentaciones:

Presentaciones	Vía	C.N.
TachoSil <sup>®</sup> (2 esponjas 4.8 x 4.8 cm)	Tópica	6503119
TachoSil <sup>®</sup> (1 esponja 9.5 x 4.8 cm)	Tópica	6503102
TachoSil <sup>®</sup> (1 esponja 3 x 2.5 cm)	Tópica	6503126
TachoSil <sup>®</sup> (5 esponjas 3 x 2.5 cm)	Tópica	6503133

Composición de la esponja por centímetro cuadrado (cm<sup>2</sup>):

- Fibrinógeno humano 5,5 mg
- Trombina humana 2,0 UI

– Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética <sup>1,2</sup>

Grupo terapéutico: Hemostático local: B02BC

### Descripción farmacológica: <sup>2</sup>

Este producto contiene fibrinógeno y trombina en forma de capa seca en la superficie de una esponja de colágeno.

Al contacto con los fluidos fisiológicos (p.ej., sangre, linfa o una solución salina fisiológica), los componentes 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 espontáneamente 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, creándose una red firme y mecánicamente estable con buenas propiedades adhesivas que a la vez sirve como sellador.

### Farmacocinética: <sup>2</sup>

TachoSil<sup>®</sup> se administra localmente, por lo que no se han hecho estudios farmacocinéticos en el hombre.

En estudios en animales, TachoSil<sup>®</sup> muestra una biodegradación progresiva. El coágulo de fibrina se metaboliza de la misma manera que la fibrina endógena a través de fibrinolisis y fagocitosis. La esponja de colágeno se degrada con tejido de granulación reabsorbible. Aproximadamente 24 semanas después de la aplicación sólo quedaban algunos restos sin señales de irritación local.

### Posología: <sup>1,2</sup>

El uso de TachoSil<sup>®</sup> está limitado a los cirujanos con experiencia. Este medicamento es únicamente para uso local y se utiliza en condiciones estériles. Antes de su aplicación, debe limpiarse la zona de la herida, después extraer la esponja de su embalaje estéril y humedecerla en una solución salina.

El número de esponjas a utilizar dependerá de las necesidades clínicas del paciente y vendrá determinado por el tamaño de la herida. La aplicación debe adaptarse a cada paciente según el criterio del cirujano responsable. 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 3 a 5 minutos. La esponja TachoSil<sup>®</sup> 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.

En ensayos clínicos, las dosis individuales han sido habitualmente de 1 a 3 esponjas (de 9,5 cm x 4,8 cm); se ha informado de casos en los que se ha aplicado un total de 7 esponjas. En el caso de heridas menores se recomienda el uso de esponjas de menor tamaño (de 4,8 cm x 4,8 cm o de 3 cm x 2,5 cm).

El uso de TachoSil<sup>®</sup> no está suficientemente documentado en pacientes pediátricos.

La seguridad de TachoSil<sup>®</sup> durante el embarazo y lactancia no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados y los estudios en animales son insuficientes para evaluar la seguridad en la reproducción, el desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación y el desarrollo perinatal y postnatal. TachoSil<sup>®</sup> debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia sólo en caso de clara necesidad.

### **– definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica**

#### Aspectos clínicos:<sup>3</sup>

El mecanismo de acción de los hemostáticos locales se asemeja al último paso de la cascada de la coagulación fisiológica.

La fuerza mecánica del coágulo formado, dependiente del número de entrecruzamientos de fibrina, se relaciona principalmente con la concentración del fibrinógeno. La fuerza adherente del coágulo en el lugar de aplicación del hemostático parece ser una característica fisiológica más que un atributo de la fuerza mecánica del coágulo. Ni la fuerza mecánica ni la adherencia juegan un papel en la eficacia hemostática.

La velocidad a la que se forma el coágulo, que sí es importante para la hemostasis, está determinada principalmente por la concentración de trombina. El coágulo puede aparecer casi instantáneamente, pero las propiedades mecánicas del mismo se desarrollan al cabo de horas.

#### Indicaciones:<sup>1,2</sup>

Tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasis cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes. Únicamente se ha demostrado su eficacia en cirugía hepática.

#### Contraindicaciones:<sup>1,2</sup>

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones:<sup>1,2</sup>

Este medicamento es únicamente para uso local.

No utilizar por vía intravascular. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas con riesgo para la vida si el preparado se administra involuntariamente por esta vía.

No hay datos específicos sobre el uso de este producto en neurocirugía, en cirugía vascular ni en anastomosis gastrointestinales.

Al igual que en otros productos proteínicos, existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico que pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: picores, urticaria generalizada, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxis. Si aparecen, interrumpir la administración inmediatamente. En caso de shock, seguir los estándares médicos vigentes.

Entre las medidas estándar para prevenir infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran:

- selección de los donantes
- examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma para detectar marcadores específicos de infecciones
- procesos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, 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.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus con envoltura como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus sin envoltura VHA. Estas medidas pueden tener un efecto limitado para virus sin envoltura como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (p.ej. anemia hemolítica).

El fabricante recomienda encarecidamente 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.

#### **- Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento**

Según los datos aportados por el solicitante, el único fármaco comparable a TachoSil® utilizado en nuestro centro es Tissucol Duo®.

Ambos pertenecen al mismo grupo terapéutico, contienen los mismos factores de coagulación y tienen indicaciones similares, si bien TachoSil® de momento sólo tiene eficacia probada en la cirugía hepática.<sup>1,2</sup>

Muchos productos hemostáticos contienen antifibrinolíticos para ralentizar la fibrinólisis en el lugar de aplicación. Tissucol Duo® contiene aprotinina bovina, lo que implica un cierto riesgo de reacción anafiláctica (con casos notificados) así como de transmisión de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (hasta la fecha no se ha notificado ningún caso).<sup>3</sup> Los componentes de TachoSil® son de origen humano.

Las principales diferencias entre ambos productos guardan relación con el modo de aplicación de cada uno sobre la zona a tratar y a las condiciones de almacenamiento y conservación, siendo favorables a TachoSil®.

## COMPARACIÓN ENTRE TACHOSIL® Y TISSUCOL DUO®

### Forma farmacéutica: 2,4

TACHOSIL®	TISSUCOL DUO®
Esponja medicamentosa	Dos soluciones en jeringa precargada. - solución de Tissucol - solución de trombina

### Composición (ingredientes activos): 2,4

TACHOSIL®	TISSUCOL DUO®
Por cm <sup>2</sup> : - Fibrinógeno humano 5,5 mg - Trombina humana 2,0 UI	- <u>Solución de Tissucol:</u> (1 ml) Composición para 1 ml: Proteína total: 100-130 mg. - Proteína coagulable: 75-115 mg compuesta de: • fibrinógeno, 70-110 mg • plasmafibronectina 2-9 mg - factor XIII 10-50 U - plasminógeno, 0.04-0.12 mg) Aprotinina (bovina), 3000 UIK.  - <u>Solución de Trombina:</u> (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.	<b>Tratamiento coadyuvante para conseguir la hemostasia en hemorragias en sábana, sellado y/o adhesión de tejido en intervenciones quirúrgicas.</b> 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.

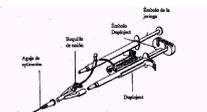
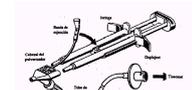
### Naturaleza y contenido del recipiente: 2,4

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 <b>listo para su uso</b> 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.</p> <p>Utilizar en condiciones estériles justo después de abrir el recubrimiento interior estéril. Antes de su aplicación, limpiar la zona de la herida.</p> <p>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.</p> <p>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 Duploject</u>, la boquilla de unión y la aguja de aplicación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema Duploject: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ dos jeringas desechables idénticas</li> <li>✓ émbolo común que garantiza la aplicación simultánea de volúmenes iguales de cada componente</li> <li>✓ boquilla de unión común</li> </ul> </li> <li>• Instrucciones de funcionamiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Colocar las dos jeringas en el clip.</li> <li>✓ Asegurarse de que contienen cantidades iguales.</li> <li>✓ Eliminar las burbujas de aire.</li> <li>✓ Conectar para prevenir fugas.</li> <li>✓ Ajustar una aguja de aplicación a la boquilla de unión.</li> <li>✓ Aplicar la solución sobre las partes a sellar.</li> </ul> </li> </ul> <p>- <u>Aplicación simultánea</u> utilizando <u>Duploject</u>, equipo pulverizador y la unidad <u>Tissomat</u> de control de gas propelente.</p> <p>Para control de heridas que abarcan grandes áreas o para detener hemorragias rezumantes.</p> <p>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>Duploject</u> y el Catéter <u>Aplicador Duplocath</u>.</p> <p>Para zonas de intervención de difícil acceso, en cirugía mínimamente invasiva con trocar ó cuando se utiliza un endoscopio.</p> <p>La descongelación a temperatura ambiente de los dos componentes tarda 20-30 min; calentando (&lt;37°C) tarda unos segundos. A más de 37°C las soluciones solidifican.</p> <p>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> 
--	--

### 3. EFICACIA CLÍNICA

#### Evaluación de la eficacia:<sup>5</sup>

La eficacia de TachoSil<sup>®</sup> se investigó en tres estudios pivotaes.

Estudio pivotal	Tipo de cirugía	Nº ptes	Comparador
TC-013-IN	Pulmonar	189	Manejo quirúrgico estándar y necesidad de sutura
TC-014-IN	Hepática	121	Plasma de Argón
TC-016-IN	Hepática	119	Plasma de Argón

El laboratorio solicitante también presentó 5 estudios con el producto precursor TachoComb H<sup>®</sup>, basándose en la evidencia preclínica de similitud entre éste y TachoSil<sup>®</sup>. TachoComb H<sup>®</sup> contiene aprotinina y trombina bovinas; ésta diferencia en la composición y el hecho de no haya una equivalencia demostrada entre ambos productos hace que no incluyamos estos últimos estudios en la evaluación.

#### Estudio TC-013-IN:

- Diseño: Fase III, abierto, aleatorizado, con grupos paralelos, prospectivo y multicéntrico.
- Objetivo: comparar eficacia y seguridad de TachoSil<sup>®</sup> vs. tratamiento quirúrgico estándar (TQE) en pacientes sometidos a lobectomía en cáncer de pulmón que necesitaban tratamiento para las fugas de aire tras el grapado primario.
- Variables:
  - primaria: incidencia de fugas de aire entre 42-54 (48± 6) horas tras la cirugía
  - secundarias: reducción intraoperatoria de la intensidad de la fuga tras el 1<sup>er</sup> tratamiento, intensidad y duración de la fuga de aire postoperatoria, duración del drenaje torácico hasta 9 días después de la cirugía.
- Metodología: muestra de 200 pacientes prevista (potencia estadística 87%); se reclutaron 189 (potencia estadística 85%).
- Resultados:

Variable	TachoSil <sup>®</sup>	TQE	p
Primaria: incidencia de fugas aéreas postop	33/96 (33%)	34/93 (37%)	0,76 OR: 0,91
AUC de la fuga de aire postoperatoria (media)	0,77	1,27	0,30
Duración de la fuga aérea (mediana en días)	1,70	2,00	0,07
Duración del drenaje torácico postoperatorio (días)	4,50	4,60	0,98

TachoSil<sup>®</sup> no parece mejor que el TQE en la cirugía pulmonar ni estadística ni clínicamente. Hay que interpretar estos resultados con prudencia porque la randomización de los pacientes fue inadecuada, siendo mayor en los pacientes más graves la probabilidad de recibir TachoSil<sup>®</sup>.

#### Estudio TC-014-IN:

- Diseño: Fase III, abierto, aleatorizado, con grupos paralelos, prospectivo y multicéntrico.

- Objetivo: comparar eficacia y seguridad de TachoSil® vs. plasma de Argón en pacientes sometidos a resección hepática.
- Variables:
  - primaria: tiempo (min) para lograr hemostasis intraoperatoria
  - secundarias: % pacientes con hemostasis después de 10 min., volumen de líquido de drenaje en el día 1 y en los días 1+2 tras la cirugía, y duración total del drenaje postoperatorio
- Metodología: muestra de 140 pacientes prevista (potencia estadística 95,3%); se reclutaron 118 (potencia estadística 92,1%).
- Resultados:

Variable	TachoSil®	Argón	p
Primaria: tpo en lograr hemostasis (min) (mediana)	3,0	4,0	0,0007*
% ptes con hemostasis después de 10 min	27/59 (83%)	6/62 (6%)	0,27
Volumen del líquido de drenaje (ml) (media)			
- Día 1	525	496	0,32
- Día 2	865	730	0,18
[Hb] en líquido de drenaje (mmol/L) (media)			
- Día 1	2,0	2,2	0,32
- Día 2	1,1	2,3	0,01
Duración del drenaje (días)			
- Media	8,2	5,7	0,005
- Mediana	5,1	5,1	

\* test de log-rank

El análisis de la variable primaria muestra un grado de evidencia fuerte de que el tiempo de hemostasis se reduce cuando se usa TachoSil® frente al plasma de Argón, facilitando el control del sangrado.

Los resultados en el análisis de las variables secundarias son contradictorios. El contenido de hemoglobina menor en el fluido de drenaje es favorable al TachoSil®, pero con el plasma de Argón la duración del drenaje es significativamente menor.

Sin embargo, los resultados de este estudio podrían estar sesgados por la interrupción anticipada del reclutamiento y también porque la aleatorización estaba descompensada (mayor proporción de pacientes con heridas mayores en el grupo TachoSil®).

Para solucionar los problemas de validez interna de este estudio se llevó a cabo el estudio TC-016-IN.

#### Estudio TC-016-IN:

- Diseño: Fase III, abierto, aleatorizado, con grupos paralelos, prospectivo y multicéntrico.
- Objetivo: comparar eficacia y seguridad de TachoSil® vs. plasma de Argón en pacientes sometidos a resección hepática.
- Variables:
  - primaria: tiempo (min) para lograr hemostasis intraoperatoria
  - secundarias: % pacientes con hemostasis después de 10 min., volumen de líquido de drenaje en el día 1 y en los días 1+2 tras la cirugía, y duración total del drenaje postoperatorio
- Metodología: 10 centros participantes, muestra de 119 pacientes, randomizados (60 TachoSil®: 59 plasma de Argón); ambos grupos compensados demográfica y clínicamente (aunque ligeramente favorable al grupo de TachoSil® respecto a los datos quirúrgicos).

- Resultados:

Variable	TachoSil®	Argón	p
Primaria: tpo en lograr hemostasis (min)			
- Media	3,6 (0,9)	5,0 (3,6)	0,0018*
- Mediana	3,0	3,0	
- Rango	3-8	3-23	
Volumen del líquido de drenaje (ml)			
- Media	3.154	4.070	0,19
- Mediana	570	1.100	
Tiempo de drenaje (días)			
- Media (SD)	6,6	7,6	
- Mediana	5,0	5,0	
- Rango	1-28	2-38	

\* test de log-rank

TachoSil® fue significativamente mejor en el tiempo de hemostasis. Los resultados en las variables secundarias no muestran diferencias singnificativas y la prolongación del tiempo de drenaje observada en el estudio TC-014-IN no se confirmó en el estudio TC-016-IN.

#### 4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad: <sup>5</sup>

La seguridad de TachoSil® se valoró también en los tres estudios mencionados anteriormente.

Estudio TC-013-N:

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

\* ninguna se consideró relacionada con el tratamiento

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

**Estudio TC-014-N:**

Variable	TachoSil®	Argón
<b>Pacientes con al menos un efecto adverso</b>	26 (44%)	24 (39%)
<b>Efectos adversos más frecuentes</b>		
• Absceso	5	3
• Fiebre	3	4
• Infección de la herida quirúrgica	4	2
• Neumonía	2	4
• Disfunción de la vejiga urinaria	4	2
<b>Efectos adversos graves *</b>		
• N° pacientes	14	7
• N° efectos adversos	23	14
<b>Muertes durante el estudio **</b>	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 TC-016-IN:**

Variable	TachoSil®	Argón
<b>Pacientes con al menos un efecto adverso</b>	25/60 (42%)	28/59 (48%)
<b>Efectos adversos más frecuentes</b>	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		
<b>Efectos adversos frecuentes y posible atribución</b>		
• Absceso hepático	X	
• Absceso postoperatorio	X	
• Hematoma intra-abdominal		X
• Infección		X
<b>Efectos adversos graves</b>		
• N° pacientes	10/60 (17%)	14/59 (24%)
• N° efectos adversos		
<b>Muertes durante el estudio *</b>	2	4

\* ninguna relacionada con el tratamiento

Efectos adversos trombóticos:

Juntando los datos de los tres estudios TC-013-IN, TC-014-IN y TC-016-IN:

Efecto adverso trombótico	TachoSil®	Comparador
• Infarto cerebral	0	1
• Infarto de miocardio	5	0
• Embolia pulmonar	1	1
• Trombosis	0	1
• Trombosis arterial (pierna)	0	1
<b>Total</b>	6	4

No se aprecia una diferencia significativa en la incidencia de los acontecimientos trombóticos. El infarto de miocardio es una complicación de la cirugía mayor y la incidencia en el estudio TC-016-IN (3,4%) concuerda con los datos publicados en la literatura científica.

Estudio TC-016-IN:

Variable	TachoSil <sup>®</sup>	Argón
Infarto de miocardio	4	0

Según el fabricante, esta distribución parece incidental y no se considera relacionada con TachoSil<sup>®</sup>.

Otros efectos adversos:

Efecto adverso	Estudio	Incidencia (%)
Efusión pleural	TC-013-IN	0
	TC-014-IN	3,3*
	TC-016-IN	2,5 <sup>s</sup>
Insuficiencia respiratoria	TC-013-IN	0,5*
	TC-014-IN	0
	TC-016-IN	3,4 <sup>+</sup>

\*distribución equitativa entre grupos. No se consideró relacionada con TachoSil<sup>®</sup>

<sup>s</sup> la incidencia fue algo mayor en el grupo del TachoSil<sup>®</sup>, pero se considera un hecho casual

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

Las reacciones adversas observadas en estos tres estudios reflejan las complicaciones postoperatorias relacionadas con el tipo de cirugía y son acordes con los datos disponibles en la literatura. En total hubo 3 efectos adversos que se relacionaron con TachoSil<sup>®</sup> (enfisema tras cirugía pulmonar y hemorragia postoperatoria y un caso de anemia tras cirugía hepática). Sin embargo, el fabricante considera que es más probable que se deban al procedimiento quirúrgico que a la aplicación de TachoSil<sup>®</sup>.

Interacciones: <sup>1,2,5</sup>

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas.

La esponja, de modo similar a otras soluciones de trombina, puede degradarse al entrar en contacto con disoluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (p.ej. soluciones antisépticas), por lo que estas sustancias deben eliminarse en la medida de lo posible antes de aplicar la esponja.

Estudios previos con TachoComb<sup>®</sup>, un producto predecesor de TachoSil<sup>®</sup> del mismo laboratorio, en ratas tratadas con warfarina o heparina mostraron que las propiedades del producto como hemostático y sellador se mantienen incluso cuando hay alteraciones severas de la coagulación sanguínea. Según los datos presentados por el laboratorio para la discusión científica de la EMEA, la actividad de TachoSil<sup>®</sup> se mantuvo cuando se coadministró r-tPA tópica.

## 5. COSTE

Evaluación económica:

Presentaciones	PVP (€)/envase	PVP (€)/unidad
TachoSil <sup>®</sup> (2 esponjas 4.8 x 4.8 cm)	361,30	180,65
TachoSil <sup>®</sup> (1 esponja 9.5 x 4.8 cm)	332,70	332,7
TachoSil <sup>®</sup> (1 esponja 3 x 2.5 cm)	82,28	82,28
TachoSil <sup>®</sup> (5 esponjas 3 x 2.5 cm)	320,78	64,156

La única presentación disponible es:

Presentación	C.N.	PVF (€)/envase
TachoSil <sup>®</sup> (1 esponjas 9.5 x 4.8 cm)	6503102	275,00

Al tratarse de una especialidad de uso hospitalario (H), realizaremos los cálculos con el PVF. Si lo comparamos con Tissucol Duo<sup>®</sup>:

Tratamiento	Precio unitario	Pauta en resección hepática	Coste por tratamiento
TachoSil <sup>®</sup> (9,5 x 4,8 cm)	275 €	1-3 esponjas	275-825 €
Tissucol Duo <sup>®</sup> 2 mL 5 mL	145,83 € 354,17 €	2-3 de 5 mL	708,34-1.062,52

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

## 6. VALORACIÓN

El único producto con el que se podría comparar TachoSil<sup>®</sup> es Tissucol Duo.

Hasta la fecha:

- no hay estudios comparativos directos entre TachoSil<sup>®</sup> y Tissucol Duo<sup>®</sup>
- los estudios disponibles:
  - ✓ no demuestran una clara superioridad de TachoSil<sup>®</sup> sobre Tissucol Duo<sup>®</sup> en términos de eficacia y seguridad
  - ✓ presentan fallos metodológicos (salvo el TC-016-IN que se realizó para superar los defectos en la randomización del estudio pivotal TC-014-IN) y no permiten extraer conclusiones fiables de los resultados
  - ✓ se han realizado en dos tipos de cirugía muy concretos (cirugía pulmonar y hepática), aunque se están llevando a cabo estudios en otros tipos de cirugía
- las principales ventajas de TachoSil<sup>®</sup> frente a Tissucol Duo<sup>®</sup> se relacionan con la composición, administración y conservación. ⇒ TachoSil<sup>®</sup>:

- ✓ no contiene aprotinina ni otros ingredientes bovinos
- ✓ se conserva a temperatura ambiente (máx 25 °C) y no precisa almacenamiento especial ni tiempo de espera para que se descongele y adquiera la textura idónea
- ✓ viene listo para su empleo y su manipulación es sencilla por lo que puede utilizarse en casos urgentes
- ✓ se aplica directa y manualmente sin necesitar de dispositivos adicionales
- ✓ la máxima resistencia del sellado es inmediata, mientras que con Tissucol Duo<sup>®</sup> tarda dos horas en alcanzarse
- ✓ queda perfectamente fijado en el punto de aplicación sin desplazarse, por lo que no daña tejidos circundantes. Tissucol Duo<sup>®</sup> no siempre queda en la ubicación deseada, ya que precisa una cierta destreza y coordinación para aplicar las dos jeringas

### Conclusión:

No podemos extraer conclusiones definitivas de la comparación de TachoSil<sup>®</sup> con Tissucol Duo<sup>®</sup> por carecer de estudios de comparación directa entre ellos. TachoSil<sup>®</sup> se ha estudiado frente a los estándares de tratamiento habituales en dos tipos muy concretos de cirugía, si bien no ha demostrado ser claramente mejor.

Su fácil manejo y posología son un punto a su favor, pero no podemos afirmar si son determinantes o no para su inclusión.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. **TachoSil<sup>®</sup>** Portal de Farmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com) (abril 2006)
2. **TachoSil<sup>®</sup>** Ficha Técnica. Laboratorios Nycomed Austria GMBH. Autorización por la Agencia Europea del medicamento: 08.06.2004. Número de registro de autorización: EU/1/04/277/001-004.  
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tachosil/tachosil.htm>  
Acceso a través de [www.sefh.es](http://www.sefh.es) (abril 2006)
3. Busuttill RW **A Comparison of Antifibrinolytic Agents Used in Hemostatic Fibrin Sealants**. J Am Coll Surg Dec 2003; vol 197, nº 6. pp 1021-28
4. **Tissucol Duo<sup>®</sup>** Ficha Técnica. Laboratorios Baxter. Autorización: 02.11.1995. Revisión del texto: marzo 2004. Acceso a través de: [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com) (abril 2006)
5. **TachoSil<sup>®</sup>**. Discusión Científica. EMEA 2004.  
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tachosil/tachosil.htm>  
Acceso a través de: [www.sefh.es](http://www.sefh.es) (abril 2006)

Realizado por:  
ME Gómez de Salazar  
F.E.A. Farmacia  
Hospital Ramón y Cajal  
Abril 2006