

## Tachosil® (Esponja de trombina i fibrinogen)

Informe per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'hebron  
11/05/2006 Cod 05/06

### 1.- SOLICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:** Dr.

**Servei:** Servei de Cirurgia Hepato-bilio-pancreàtica y trasplant hepàtic.

**Justificació de la sol·licitud:** Presenta avantatges respecta la terapèutica actual

**Data recepció de la sol·licitud:** 07/03/06

**Autors:** AFP, JCJ, LGB.

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nombre genèric:** Esponja de trombina i fibrinogen

**Nombre comercial:** Tachosil®

**Laboratori:** Nycomed spain

**Grup terapèutic.** Denominació: Hemostàsics locals Codi ATC: B02BC

**Via de administració:** tòpic local

**Dispensació:** medicació d'ús hospitalari

**Via de registre:** EMEA

Presentacions i preu				
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi	Cost por unitat PVP amb IVA (1)	Cost por unitat PVL amb IVA
Esponja 9,5x4,8cm	1	6503102	332,70 €	286€

### 3.- AREA DE ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 4.1 Mecanisme de acció.

Antihemorràgic. L'esponja de col·lagen conté a la superfície fibrinogen i trombina en forma de capa seca. El contacte amb els fluids fisiològics (sang, limfa o solució salina fisiològica) dissol els components de la capa seca. Un cop dissol es produeix una reacció entre el fibrinogen i la trombina que inicia la última fase a de la coagulació de manera local.

#### 4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

AEMyPS, EMEA (Juny 2004): Tractament per a la millora de la homeostasis en cirurgia quan fracassen les tècniques estàndards

FDA: ND

#### 4.3 Posologia, forma de preparació i administració

Via tòpica. El número d'esponges ha utilitzar serà en funció de les necessitats clíniques del pacient i de la mida de la ferida (les dosi habituals utilitzades en els assaig van ser 1-3 esponges de 9,5x4,8cm.

Característiques de conservació: No conservar a temperatura superior a 25°C. No cal congelar-se.

#### 4.4 Farmacocinètica.

L'activitat màxima es registre als 3-5 minuts després de l'aplicació local.

#### 4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Nom	Adhesiu de fibrina (Tissucol duo®)	Esponja de fibrinogen i trombina (Tachosil®)
Presentació	Xeringa de 2ml i de 5 ml	Esponges de diferent tamany
Posologia	Segons l'hemorràgia	Segons hemorràgia
Característiques diferencials	1- Administració en spray o catèter aplicador (protecció dels teixits contigus) 2- L'efecte màxim s'obté a les 2 hores després de l'aplicació 3- Conservació en congelador (pèrdues per la preparació anticipada)	1.- Administració en forma d'esponja (administració sense afectar els teixits contigus i que permet fer pressió en la zona). 2.- Estructura en forma eixam d'abella que evita la fuga d'aire i líquids. 3.- L'aplicació en esponja permet fer pressió local 4- Conservació a temperatura ambient

## 4.- AVALUACIÓN DE LA EFICÀCIA.

### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Es disposa d'un assaig en cirurgia toràcica (ressecció pulmonar) i dos assaig de ressecció hepàtica. Els resultats d'aquests assaigs estan recollits en l'informa del Tachosil® fet per l'EMEA<sup>1</sup> i dos d'ells es troben publicats<sup>2,3</sup>.

#### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics

#### **Taula 1. Taula de resultats de eficàcia: Estudi TC-013-IN. Tachosil en cirurgia pulmonar (lobectomia per càncer de pulmó)<sup>3</sup>**

<p><b>-Nº de pacients:</b> n= 189. (ITT) tractats amb Tachosil 96 (grau 0 el 52% i grau1-2 el 48%). Control 93 (grau 0 el 54% i grau 1-2 el 46%)</p> <p><b>-Disseny :</b> Estudi obert, randomitzat, prospectiu, multicèntric, en grups paral·lels en fase III</p> <p><b>-Tractament grup actiu i tractament grup control:</b> Tachosil vs tractament quirúrgic estàndard (sutura amb argó).</p> <p><b>- Criteris de inclusió:</b> Pacients de més de 18 anys, sotmesos a lobectomia per càncer de pulmó i que requerien tractament sense fuga d'aire (grau 0) o fugues d'aire lleus o moderades (grau 1=algunes bombolles, grau 2= corrent de bombolles)</p> <p><b>- Criteris de exclusió:</b> Fuga d'aire de grau 3 (es realitzava una nova sutura)</p>
---

<b>-Tipus d'anàlisi:</b> Avaluació dels pacients segons ITT (intention to treat)					
<i>Variable avaluada en l'estudi</i>	<b>Tachosil (n=96)</b>	<b>Control (n= 93)</b>	<b>NNT</b>	<b>P</b>	
<i>Resultat principal</i> <b>Incidència de fuites d'aire a les 42-54 hores després de la IQ (nº pacients i %)</b>	33 (34,4%)	34 (36,6%)	-	0,76	
<i>Resultats secundaris de interès</i> <b>Reducció de la intensitat de les fugues (AUC). Mitja</b>	0,77	1,27	-	0,3	
<b>Duració de les fuites d'aire (dies) mitjana.</b>	1,7	2	-	0,07	
<b>Duració del drenatge toràcic (dies)</b>	4,5	4,6	-	0,98	
No s'han observat diferències en la incidència estadísticament significatives de fuites entre els dos grups estudiats. Només s'han observat diferències properes a la significació estadística favorables al grup de Tachosil® en la duració de les fuites d'aire.					
<b>Resultats de eficàcia: Estudi TC-014-IN Tachosil en ressecció hepàtica<sup>2</sup></b>					
<b>Nº de pacients:</b> n= 121 (ITT) tractats amb Tachosil 59 (àrea mitjana de ferida 84cm <sup>2</sup> ). Control 63 (àrea mitjana de ferida 65 cm <sup>2</sup> )					
<b>-Disseny :</b> Estudi obert, randomitzat, prospectiu, multicèntric, en grups paral·lels en fase III					
<b>- Tractament:</b> Tachosil® vs. tractament grup control (coagulador d'argó).					
<b>- Criteris de inclusió:</b> Pacients sotmesos com a mínim a una ressecció hepàtica segmentaria per qualsevol motiu (principalment neoplàsies hepàtiques), amb hemorràgia menr o moderada persistent.					
<b>- Criteris d'exclusió:</b> hemorràgia arterial pulsàtil i/o hemorràgia venosa de vasos majors, pacients amb coagulopaties.					
<b>- Tipus d'anàlisi:</b> Avaluació dels pacients segons ITT (intention to treat)					
<i>Variable avaluada en l'estudi</i>	<b>Tachosil® (n=59)</b>	<b>Control coagulador d'argó (n =62)</b>	<b>NNT</b>	<b>P valor</b>	
<i>Variable principal</i> <b>Temps (min) fins a l'hemostàsia intraoperatoria</b>	3 (rang 3-20 min)	4 (Rang 3-39 min)	-	0.0007	
<i>Resultats secundaris d' interès</i> <b>1.- Proporció de pacients amb hemostasis 10 min després d'iniciar el tractament amb Tachosil o coagulador d'argó</b>	2/59(3%)	6/62(6%)	-	0.27	
<b>2.- Volum de drenatge.(ml, mitjana)</b>					
<b>Dia 1</b>	525	496	-	0.32	
<b>Dia 1+2</b>	865	730	-	0.18	
<b>3.-Concentració d'hemoglobina en el fluid de drenatge (mmol/L, mitja)</b>					
<b>Dia 1</b>	2.0	2.2	-	0.32	
<b>Dia 1</b>	1.0	2.3	-	0.01	

<i>Dia 2</i>					
<b>4.- Duració del drenatge (dies)</b>	8.2	5.7	-	0.005	
<i>Mitjana</i>	6.0	5.1	-	-	
<i>Mediana</i>					

La variable principal (temps fins homeostasi) és estadísticament significatiu i favorable a Tachosil. La concentració d'Hb al fluid de drenatge va ser inferior al grup de tachosil ,i la duració en dies del drenatge va ser superior. Amb tot, entre els grups control i de tractament hi havia diferències en les característiques bassals i l'àrea a tractar va ser superior en el grup de tachosil (84cm2+- 57 vs 65cm2+- 41). Aquest estudi va interrompre el reclutament de pacients , al·legant la lentitud i dificultat de reclutar 140 pacients necessaris per a obtenir una potència del 95%. Es va considerar que amb 118 pacients s'aconseguia una potència del 92,1%

**Resultats de eficàcia:**

***Estudi TC-016-IN Tachosil en ressecció hepàtica<sup>1</sup>***

Avaluació de l'eficàcia i seguretat en l'hemostàsia amb Tachosil vs làser de argón en hemorràgia lleu o moderada en pacients amb ressecció hepàtica.

**- Nº de pacients:**

n 119; 60 pacients Tachosil (mitja de lòbuls ressecats 2 i àrea mitja de ferida 47,1cm<sup>2</sup>) i 59 pacients control amb coagulador d'argó. (mitja de lòbuls ressecats 3 i àrea mitja de ferida 63,4cm<sup>2</sup>)

**- Disseny :**

Estudi obert, randomitzat, prospectiu, multicèntric, en grups paral·lels en fase III

**- Tractament:** Tachosil® vs. tractament grup control (coagulador d'argó).

**- Criteris de inclusió:**

Pacients sotmesos com a mínim a una ressecció hepàtica segmentaria per qualsevol motiu (principalment neoplàsies hepàtiques)

**- Criteris d'exclusió:** hemorràgia arterial pulsàtil i/o hemorràgia venosa de vasos majors, pacients amb coagulopaties.

**- Tipus d'anàlisis:** Avaluació dels pacients segons ITT (intention to treat)

<i>Variable avaluada en l'estudi</i>	<i>Tachosil® (n=60)</i>	<i>Control coagulador d'argó (n =59)</i>	<i>NNT</i>	<i>P valor</i>	
<i>Variable principal</i> <b>Temps (min) fins a l'hemostàsia intraoperatoria</b>	3,6 (rang 3-8 min)	5 (Rang 3-23 min)	-	0.0018	

Degut a que en l'estudi TC-014-IN es va observar un augment de la mortalitat en els pacients tractats amb tachosil, com que es va interrompre el reclutament i hi va haver diferències en les característiques bassals dels dos grups de tractament (desfavorables al Grup de Tachosil) es va realitzar l'estudi TC-016-IN. En aquest cas les característiques bassals dels grups a tractar també varen ser diferents, però favorables al grup en tractament amb Tachosil® (2 segments ressecats vs 3 segments) i una àrea mitja de ferida de 47,1cm<sup>2</sup> vs 63,4 cm<sup>2</sup>. Els resultats del temps mig (min) fins a l'hemostàsia intraoperatoria varen ser significatius i favorables al grup de Tachosil.

**4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats**

No hi ha assaigs en els que es comparin l'eficàcia i seguretat de Tachosil versus altre medicament que presenti la mateixa indicació (Tissucol®).

El nombre de pacients dels estudis avaluats és baix. Això proporciona poca potència a aquests assaigs per tant pot provocar que no s'observin diferències significatives en el paràmetres avaluats i en l'aparició d'efectes adversos. De fet l'EMA remarca la necessitat d'estudis post comercialització de farmacovigilància per avaluar la aparició d'esdeveniments tromboembòlics en la utilització de Tachosil®.

L'estudi TC-014-IN es va decidir interrompre el reclutament de pacients al·legant la lentitud i dificultat de reclutar 140 pacients necessaris per a obtenir una potència del 95%. Es va considerar que amb 118 pacients s'aconseguia una potència del 92,1%.

## 5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

### 5.1. Efectes adversos més significatius

#### Taula de resultats de seguretat: **Estudi TC-013-IN. Tachosil en cirurgia pulmonar (lobectomia per càncer de pulmó)<sup>3</sup>**

<i>Variable de seguretat avaluada en el estudi</i>	<b>Tachosil N 96 pacients</b>	<b>Control N 93 pacients</b>
- Algun efecte advers	39(41%)	42 (45%)
- Reaccions locals en la zona de la intervenció	12(12%)	20(21%)
- Febre	3 (3%)	10(11%)
-Fibrilació atrial	2(2%)	8 (9%)

Dels efectes adversos greus registrats, un cas d'emfisema pulmonar s'ha atribuït al tractament amb tachosil®.

#### Taula de resultats de seguretat: **Estudi TC-014-IN Tachosil en ressecció hepàtica<sup>2</sup>**

<i>Variable de seguretat avaluada en el estudi</i>	<b>Tachosil N 59 pacients</b>	<b>Control N 61 pacients</b>
-Algun efecte advers	26 (44%)	24 (39%)
-Abscés	5 (8%)	3 (5%)
-Febre	3(5%)	4(6%)
-malaltia de la vesícula biliar	4(7%)	2(3%)
-pneumònia	2(3%)	4(6%)
-Infecció de la ferida	4(7%)	2(3%)

Entre els efectes adversos greu es va observar un cas d'hemorràgia i anèmia en Tachosil i 2 casos efectes adversos greus (abscess i efusió pleural) en els tractats amb coagulador d'argó.

Vuit pacients varen morir durant l'estudi, sis en tractament amb tachosil® i 2 en tractament amb coagulador d'argó. Cinc de les morts es varen atribuir a complicacions relacionades amb la cirurgia i 3 es varen atribuir a complicacions amb la patologia de base del pacient.

La mortalitat descrita en la literatura dels pacients sotmesos a ressecció hepàtica és del 1,2%-13,4%. Així doncs la mortalitat descrita en els pacients amb Tachosil® del 6% es troba dins el rang de mortalitat esperat en aquest tipus d'intervenció i per tant, la major mortalitat en el grup

tractat amb tachosil® es relaciona amb la irregularitat de distribució dels pacients en l'estudi. Aquest augment de mortalitat no es repeteix en els altres estudis realitzats (TC-016-IN).<sup>1</sup>

<b>Taula de resultats de seguretat: Estudi TC-016-IN Tachosil en ressecció hepàtica<sup>1</sup></b>		
<b>Variable de seguretat avaluada en el estudi</b>	<b>Tachosil N 60 pacients</b>	<b>Control N 59 pacients</b>
- Efecte advers	10(17%)	14(24%)

Sis pacients varen morir durant l'estudi, dos en tractament amb Tachosil® i 4 en tractament amb coagulador d'argó. Aquestes morts no es varen relacionar amb el tractament.

Quatre pacients tractats amb Tachosil® varen presentar infart de miocardi i cap en els tractats amb el coagulador d'argó. Segons l'investigador, aquests infarts no estan relacionats amb el tractament amb Tachosil® i no hi ha diferències estadísticament significatives. Amb tot, l'informe de l'EMEA remarca la necessitat d'investigar i fer un seguiment de farmacovigilància del risc d'augment de l'aparició d'esdeveniments trombòtics i complicacions cardio-respiratòries degut al tractament amb Tachosil®<sup>1</sup>.

### 5.3. Fonts secundàries sobre seguretat

Encara no hi ha dades de reaccions adverses a Tachosil® post-comercialització. Pel que fa les reaccions adverses descrites en el tractament amb TachoComb® (trombina i aprotinina d'origen boví) comercialitzat des del 1991, s'han notificat 79 reaccions adverses. Les més freqüents varen ser febre, infecció de la ferida i abscess. Aquests efectes adversos notificats juntament amb algun cas de adhesió abdominal, pneumotòrax, infecció pulmonar, mediastinitis o taponament cardíac es consideren complicacions pròpies de la intervenció quirúrgica i no semblen ser causats pel tractament amb TachoComb®. No es pot descartar que l'aparició de febre i eosinofília estiguin relacionats amb el tractament amb TaschoComb®.<sup>1</sup>

### 5.4. Precaucions d'ús en casos especials

No es disposa de dades en la utilització de Tachosil® en població especial (embassades, lactants, pediatria, geriatria) Tampoc s'han descrit interaccions amb altres medicaments.

## 6. AREA ECONÒMICA

### 6.1-Cost del tractament. Cost incremental.

<b>Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives</b>		
	<b>Medicament</b>	
	<b>Tissucol 2ml</b>	<b>Tachosil</b>
Preu unitari (PVL+IVA) *	133,24 €	289 €
Posologia	20cm <sup>2</sup> cuberts	45,6cm <sup>2</sup> cuberts
Dosi	1 – 5 xeringues	1 – 3 esponges
Cost cm <sup>2</sup>	7,29€	6,27€
Cost del tractament	133,24€ - 666,20€	289€ - 867€
Cost associat (20% pèrdues)	26,65€ - 53,3€	
Cost total	159,9€ - 719,5€	289€ - 867€

### 6.2.b-Cost eficàcia incremental estudis publicats

No es pot realitzar l'estudi de cost incremental ja que no hi ha estudis comparatius amb el tractament amb Tissucol® (el tractament actual per a la mateixa indicació).

### 6.3. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals.

Als estudis avaluats en cirurgia hepàtica, s'ha utilitzat de mitja de 1 a 3 esponges per procés hemorràgic. Segons les dades de la sol·licitud d'inclusió de Tachosil® en la guia, el Servei de Cirurgia Hepato-bilio-pancreàtica preveu tractar a l'any entre 15 a 20 pacients.

El cost addicional variarà segons les dosis, de gran variabilitat segons la superfície a tractar, i per això no creiem adient fer una valoració més acurada.

## 7.- AREA DE CONCLUSIONS.

### 8.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

L'eficàcia de Tachosil® avaluada en els assaig clínics publicats és adequada en cirurgia hepàtica. El efectes adversos presentats estan dins els descrits habitualment a la literatura en la realització de les diferents intervencions quirúrgiques.

Cal remarcar que els estudis realitzats no presentaven la suficient potència per a concloure la relació dels esdeveniments trombòtics presentats amb el tractament amb Tachosil®. Per aquest motiu l'EMA recomana precaució i estudis de farmacovigilància en aquest sentit.

Tot i que inicialment només s'ha estudiat la utilització de Tachosil en la ressecció hepàtica i pulmonar, l'EMA ha reconegut l'equivalència amb TachoComb® i per tant Tachosil es podria utilitzar en cirurgia hepàtica, toràcica, vascular, neurocirurgia, urològica, cirurgia poc invasiva i urgències quirúrgiques. Degut a l'aplicació en esponja de Tachosil no es pot utilitzar en cirurgia oftàlmica ni otorrino.

### 8.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

S'accepta la inclusió del Tachosil® a guia en el tractament per a la millora de la homeòstasi en **cirurgia hepàtica quan fracassen les tècniques estàndards i de sutura**, i en substitució del Tissucol en les situacions on es consideri que l'aplicació en esponja es més adequada que en forma d'esprai líquid.

**Donat a que les dades de seguretat són poc concloents, cal fer un seguiment acurat del possible augment d'esdeveniments trombòtics als pacients tractats amb Tachosil® . (seguint la recomanació de l'EMA).**

## 8.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Informe EPAR EMA. Estudios TC-014-IN, TC-016-IN y TC-013-IN.  
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tachosil/tachosil.htm>
- 2.--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.
- 3.-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.