



Fibrinógeno-Trombina (Tacho Sil®)

1.- Identificación del fármaco y autores del informe

Fármaco: Fibrinógeno-Trombina (Tacho Sil®)

Indicación clínica estudiada: Tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes

Autor: Manuel Jesús Cárdenas Aranzana

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe

2.- Solicitud y datos del proceso de evaluación

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Rufián Peña. Coordinador Sº C.General y Digestiva

Servicio: Sº C.General y Digestiva.

Justificación de la solicitud: Mejora de la hemostasia cuando las técnicas estándares son insuficientes. Otros criterios de ventaja vienen dados por su presentación y forma de administración.

Fecha solicitud: 1 Febrero 2006

Petición a título: Consenso + Jefe Servicio

3.- Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Fibrinógeno-Trombina

Nombre comercial: Tacho Sil®

Laboratorio: Nycomed

Grupo Terapéutico: B02BC Hemostáticos locales

Vía de administración: Tópica

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones: E/ 1 Esponja medicamentosa de 9.5cmx4.8cm

Precio adquisición: PVL+4%IVA: 286 € (E/9.5cmx 4.8cm=45.6cm²)

4.- Área 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.

4.2.-Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMEA Tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes. 26/Enero/2006

FDA: N/A

4.3.-Posología, forma de preparación y administración:

Su aplicación debe adaptarse a cada paciente según el criterio del cirujano responsable. El número de esponjas debe establecerse en función de las necesidades clínicas del paciente y vendrá determinado por el tamaño de la zona a tratar. En ensayos clínicos, las dosis habituales han oscilado entre 1-3 esponjas, aunque llegaron a utilizarse hasta 7. Para superficies menores, puede cortarse según necesidades.

4.4.-Farmacocinética:

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.
- 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 en 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.

5.-Evaluación de la Eficacia

5.1.- Ensayos clínicos disponibles para la indicación autorizada

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.

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>

Resultados del estudio TC-014-IN publicado en:

-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.

Resultados del estudio TC-013-IN publicado en:

Lang G, Cseskeő A, Stamatias 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.

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 ($84\text{cm}^2 \pm 57$ vs $65\text{cm}^2 \pm 41$)

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 Tachosil, al tener 2 segmentos de hígado resecaados, frente a 3 en el otro grupo, y un área media de herida de 47.1cm^2 frente a 63.4cm^2 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 la incidencia 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.

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.

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.

7.- Area económica

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

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.

No podremos conseguir coste incremental ya que los estudios no evaluaron TachoSil frente a Tissucol, y por tanto no tenemos datos comparativos directos entre ellos.

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 €

Impacto adicional para el hospital: No relevante

8.- Conclusiones

8.1. Resumen de los aspectos más significativos y propuesta

Esta esponja medicamentosa supone una novedosa aportación para el control de la hemostasia. Los estudios comparativos en cirugía hepática y torácica presentan en general resultados similares en cuanto a la eficacia. En el estudio de cirugía torácica, consigue mayor eficacia en el subgrupo de pacientes que entraban en el ensayo con una intensidad de fuga 1 y 2.

En cuanto a la seguridad, los datos 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. A destacar la precaución y vigilancia de eventos trombóticos.

En el coste, pese a no poder hacer análisis comparativos directos, no debe tener impacto

8.2. Lugar en terapéutica

Tras la indicación abierta dada por la EMEA, el fármaco sustituiría a Fibrina (Tissucol®) en la mayoría de las indicaciones. La sustitución no sería total, ya que algunas cirugías (Oftalmología, Otorrino) podrían requerir la presentación líquida.

Por tanto, **se incluye en la Guía farmacoterapéutica, en la categoría E, sin recomendaciones específicas**

8.3. Indicaciones y servicios aprobados

Aunque inicialmente sólo tenía la indicación en resección hepática, tras el reconocimiento de su equivalencia con TachoCom por parte de la EMEA, presenta ya indicación abierta: Cirugía hepática, torácica, vascular, neurocirugía, urológica, cirugía mínimamente invasiva, urgencias quirúrgicas

9.- Bibliografía

1. Informe EPAR EMEA. <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.
4. TachoSil. Monografía del producto