

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

ESPONJA MEDICAMENTOSA CON FIBRINÓGENO Y TROMBINA (3-DIC-2007)

DATOS DEL SOLICITANTE

El Dr. Pablo León Atance solicita el fármaco Tachosil® (esponja medicamentosa con fibrinógeno y trombina) para el sellado de fugas aéreas y hemostático en cirugía pulmonar.

DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI: ESPONJA MEDICAMENTOSA CON FIBRINÓGENO Y TROMBINA

Grupo terapéutico: B02BC HEMOSTÁTICOS LOCALES

Forma farmacéutica: Esponjas

Composición por unidad: Por cm²: Fibrinógeno humano, 5,5 mg. Trombina humana, 2,0 UI.

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVP
6503126	TACHOSIL (1 esponja) ®	3X2.5 CM	NYCOMED SPAIN	82.28 €
6503102	TACHOSIL (1 esponja) ®	9.5X4.8 CM	NYCOMED SPAIN	332.70 €
6503119	TACHOSIL (2 esponja) ®	4.8X4.8 CM	NYCOMED SPAIN	361.30 €
6503133	TACHOSIL (5 esponja) ®	3X2.5 CM	NYCOMED SPAIN	320.78 €

FARMACOLOGÍA

Acción farmacológica:

Contiene fibrinógeno y trombina en forma de capa seca en la superficie de una esponja de colágeno. Al contacto con los fluidos fisiológicos (por ejemplo, sangre, linfa o una solución salina fisiológica), 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, creándose una red firme y mecánicamente estable con buenas

propiedades adhesivas que al mismo tiempo sirve como sellador.

Se han realizado dos estudios clínicos que demuestran la hemostasis en un total de 240 pacientes que

se sometieron a una intervención de resección parcial del hígado. Un posterior ensayo clínico controlado (n = 189) para investigar el sellado de tejidos en cirugía pulmonar no ha podido documentar la superioridad sobre el tratamiento estándar medida por filtración de aire.

Indicaciones clínicas autorizadas:

Tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasis cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Farmacocinética :

Aplicación local. aplicarse localmente.

En estudios en animales, muestra una biodegradación de carácter progresivo. El coágulo de fibrina se metaboliza de la misma manera que la fibrina endógena a través de un proceso de fibrinólisis 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:

Uso local.

- Adultos: El número de esponjas que se utilice debe establecerse siempre en función de las necesidades clínicas del paciente y vendrá determinado por el tamaño de la herida. Habitualmente, 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, por ejemplo en cirugía invasiva mínima, 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).

- Niños: Su uso no está suficientemente documentado en pacientes pediátricos.

Interacciones:

- 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.

Contraindicaciones :

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

Precauciones

- Este medicamento es únicamente para uso local. No utilizar por vía intravascular.

- No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en neurocirugía, en cirugía vascular ni en anastomosis gastrointestinales.

- Pueden producirse complicaciones tromboembólicas con riesgo para la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

- Al igual que en otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo

alérgico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: picores, urticaria generalizada, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxis. Si aparecen dichos síntomas, debe interrumpirse la administración inmediatamente.

- En caso de shock, deben observarse los estándares médicos vigentes para el tratamiento de shocks.

- Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre este medicamento 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.

Reacciones adversas:

Según la clase de órgano del sistema.

- Hipersensibilidad: En casos excepcionales, puede producirse hipersensibilidad o reacciones alérgicas en pacientes tratados con selladores de fibrina ([ERUPCIONES EXANTEMATICAS], [PRURITO], [DISNEA], [HIPOTENSION]. En casos aislados, estas reacciones alérgicas pueden derivar hacia [ANAFILAXIA]. Dichas reacciones pueden darse particularmente si el preparado se administra de forma repetida o a

pacientes hipersensibles a algún componente del producto.

- Cardiovasculares: Pueden producirse complicaciones tromboembólicas si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

- Excepcionalmente, pueden crearse anticuerpos contra los componentes de los selladores de fibrina.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Se han buscado ensayos clínicos en cirugía torácica ya que es la indicación para la cual se solicita el fármaco. Sólo se ha encontrado un ensayo clínico(1). 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.

Los resultados de este estudio se exponen a continuación:

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 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±1.72 (0-9)	1.27±2.76 (0-15)	-0.50	0.3
Duración media de fugas (días)	1.7±1.2 (1-6)	2.0±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±1.79; rango 0-8 vs 2.1±3.42; rango 0-15; p=0.047.

Del mismo modo sucedió en la duración de las fugas postoperatorias: 1.9±1.4 días, rango=1-6 vs 2.7±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.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

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.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo:

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 €

CONCLUSIONES

Esta esponja medicamentosa supone una novedosa aportación para el control de la hemostasia. 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, no tiene gran impacto.

BIBLIOGRAFIA

1.- 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.