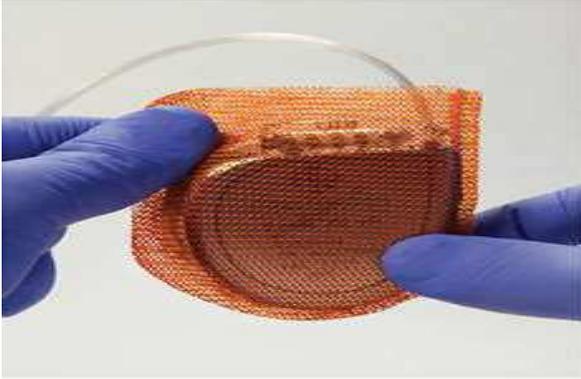


**RAPID HTA REVIEW**

|                     |                       |                                 |
|---------------------|-----------------------|---------------------------------|
| <b>N° richiesta</b> | <b>Data richiesta</b> | <b>Richiedente</b>              |
| 63                  | 16 Aprile 2019        | Cardiologia ospedale di Pistoia |

**Dati generali della tecnologia in valutazione**

|   |  |  |   |  |  |
|---|--|--|---|--|--|
| <b>Nome commerciale</b>   |  |  |   |  |  |
| TYRX  |  |  |   |  |  |
| <b>Nome generico</b>  |  |  |   |  |  |
| Involucro antibatterico riassorbibile   |  |  |   |  |  |
| <b>Nome fabbricante</b>   |  |  |   |  |  |
| Medtronic TYRX Inc. New Jersey 08852 USA  |  |  |   |  |  |
| <b>Nome fornitore</b>   |  |  |   |  |  |
| TRX ITALY SRL   |  |  |   |  |  |
| <b>RDM</b>  | <b>REF</b>   |  |   |  |  |
| 1216848/R e 1216849/R   | CMRM6122EU (Medium per pacemaker, misura 6,3 cm x 6,9 cm)<br><br>CMRM6133EU (Large per defibrillatore, misura 7,4 cm x 8,5 cm) |  |   |  |  |
| <b>Tipo</b>   | <b>Marchio (data)</b>  | <b>Classe di rischio</b>   | <b>Approvazione FDA</b>   |  |  |
| 1-di classe   | SI (settembre 2014)  | III  | SI, sulla base della procedura 510(k) Medical Device Submissions (dispositivo sostanzialmente equivalente ad un altro prodotto già in commercio, TYRX Aigis non riassorbibile). |  |  |
| <b>CND</b>  |  |  |   |  |  |
| J019099 - DISPOSITIVI PER FUNZIONALITA' CARDIACA - ALTRI  |  |  |   |  |  |
| <b>Campo di applicazione</b>  |  |  |   |  |  |
| Cardiologico  |  |  |   |  |  |
| <b>Paziente target</b>  |  |  |   |  |  |
| Pazienti ad alto rischio di infezioni sottoposti a revisione, sostituzione o aggiornamento del dispositivo  |  |  |   |  |  |
| <b>Indicazione d'uso</b>  |  |  |   |  |  |
| L'involucro antibatterico TYRX è indicato per la riduzione del rischio di infezioni in pazienti sottoposti ad una procedura di impianto di pacemaker e defibrillatori impiantabili. |  |  |   |  |  |
| <b>Principali competitor</b>  |  |  |   |  |  |
| Profilassi antibiotica prevalentemente con cefazolina.  |  |  |   |  |  |

**Dettagli tecnologici****Descrizione**

L'involucro antibatterico riassorbibile TYRX è un dispositivo protesico sterile completamente assorbibile, progettato per contenere un pacemaker o un defibrillatore cardiaco impiantabile. L'involucro antibatterico riassorbibile TYRX contiene rifampicina e minociclina, due agenti antimicrobici che si sono dimostrati in grado di ridurre l'infezione in un modello di esposizione batterica *in vivo* successivo all'impianto chirurgico del generatore



o del defibrillatore. L'involucro antibatterico riassorbibile TYRX è costituito da una maglia di filamenti composti da glicolide, caprolattone, e trimetilene carbonato. La composizione del substrato a maglia è simile alle suture 5.0. La maglia è rivestita inoltre da un polimero in poliacrilato biorassorbibile. Il substrato equivale a circa il 90% in peso dell'intero involucro antibatterico TYRX. L'intero involucro viene riassorbito in circa 9 settimane. Il rivestimento biorassorbibile è costituito da un polimero biocompatibile basato sull'aminoacido tirosina, che si scompone gradatamente con il tempo principalmente tramite idrolisi. Il polimero di tirosina impregnato della combinazione di agenti antimicrobici minociclina e rifampicina viene spalmato tramite spray sulla maglia già rivestita da poliarilato. La funzione primaria di questo polimero di tirosina è quella di agire come vettore per gli antibiotici, rilasciandoli in 7-10 giorni. Il rivestimento polimerico equivale al restante 10% in peso dell'involucro TYRX. La minociclina è un antimicrobico batteriostatico che inibisce la sintesi proteica. La minociclina si è dimostrata efficace contro batteri gram-positivi come *S. aureus* e batteri gram-negativi come *E. coli*, *E. aerogenes*, *H. influenzae* e *A. baumannii*. La rifampicina è un antimicrobico battericida che interferisce con l'attività dell'RNA polimerasi DNA-dipendente. La rifampicina si è dimostrata efficace contro batteri gram-positivi come *S. aureus* e *S. epidermis* e batteri gram-negativi come *H. influenzae*. La dose di minociclina e rifampicina in ogni involucro antibatterico riassorbibile TYRX è di 102  $\mu\text{cm}^2$  per entrambe le misure. Il rilascio avviene localmente nei tessuti.

**Elementi di innovazione**

Tyrx rappresenta un'opzione terapeutica, che si aggiunge alla profilassi antibiotica, per la prevenzione delle infezioni in pazienti sottoposti all'impianto di un dispositivo cardiaco.

**Evidenze cliniche ed economiche****Studi clinici**

La ricerca di letteratura ha selezionato 309 articoli dei quali due sono risultati pertinenti alla valutazione del Tyrx [1-2]. Il primo è lo studio controllato randomizzato pubblicato recentemente da Tarakji et al. sul *New England Journal of Medicine* [1], mentre il secondo è una metanalisi pubblicata nel 2017 che ha sintetizzato i risultati degli studi disponibili fino a quel momento [2].

Lo studio WRAP-IT ha arruolato 6.983 pazienti dei quali 3.495 randomizzati all'impianto della busta antibatterica TYRX e 3.488 al gruppo di controllo senza l'impianto della busta per valutare la sicurezza e l'efficacia della busta nella riduzione dell'infezione associata all'impianto di dispositivi cardiaci impiantabili [1]. Nello studio furono arruolati i pazienti sottoposti alla revisione del dispositivo impiantabile, alla sostituzione del generatore, all'aggiornamento del sistema o i pazienti sottoposti ad un primo impianto di defibrillatore della ditta Medtronic. L'end-point primario dello studio era rappresentato dalle infezioni maggiori entro 12 mesi di follow-up. Le infezioni da dispositivo impiantabile furono definite come infezioni di tasca, infezioni profonde o del sito chirurgico, batteriemia persistente e endocardite. Le infezioni maggiori furono invece definite come le infezioni che avevano portato alla rimozione del sistema impiantabile, alla revisione senza rimozione, al trattamento con antibiotico per un lungo periodo (se il paziente non era candidato alla rimozione) con ricaduta dell'infezione dopo la sospensione della terapia antibiotica o alla morte. L'endpoint secondario per la sicurezza era correlato alla procedura o alle complicanze legate alla busta entro 12 mesi dalla procedura.

Relativamente ai risultati, lo studio riporta che ci furono 30 infezioni maggiori in 25 pazienti nel gruppo dell'involucro TYRX e 45 infezioni maggiori in 42 pazienti nel gruppo di controllo (0,7% e 1,2% rispettivamente, HR=0,60; 95%CI da 0,36 a 0,98; p=0,04). Nel gruppo della busta ci furono meno infezioni di tasca, ma un maggior numero di endocarditi o batteriemia. L'endpoint di sicurezza si era invece verificato in 201 pazienti nel gruppo busta e 236 pazienti nel gruppo di controllo (6,0% e 6,9%, rispettivamente; HR=0,87; 95%CI da 0,72 a 1,06; p<0,001 per la non inferiorità). Il 98% dei pazienti di entrambi i gruppi aveva ricevuto una terapia di profilassi antibiotica durante la procedura di impianto e la durata media ( $\pm$  DS) del follow-up era stata di 20,7  $\pm$  8,5 mesi.

La metanalisi [1] ha incluso 5 studi non randomizzati per un totale di 4779 pazienti di cui 2214 assegnati al gruppo Tyrx e 2565 assegnati al gruppo di controllo (ossia quelli ai quali non era stata impiantata la busta antibatterica). Dai risultati emerge che l'impianto della busta antibatterica, rispetto al non impianto, riduce la percentuale di



infezione passando da 14 casi (0,63%) nel gruppo Tyrx a 60 casi (2,34%) nel gruppo di controllo (OR=0,29; 95%CI, 0,09 - 0,94, p<0,004).

Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)) condotta il 6 Maggio 2019 per mezzo delle parole chiave “tyrx OR (envelope infection antibacterial)” e senza porre alcun limite alla ricerca.

**Sperimentazioni cliniche**

Sul sito [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) sono registrati due studi, uno è il WRAP-IT TRIAL, mentre l’altro è uno studio osservazionale già concluso.

Ricerca su ClinicalTrials (sito: <https://clinicaltrials.gov/>) condotta il 4 giugno 2019 con la parola chiave “tyrx”.

**Linee guida**

-

**Analisi di costo-efficacia**

I risultati clinici del trial WRAP-IT [1] mostrano una riduzione del rischio relativo del 37% dell’end-point principale (un “composito” di infezione o decesso) sull’intero periodo di follow-up. Infatti, nei due bracci dello studio comprendenti ciascuno circa 3.500 pazienti, le infezioni si sono ridotte da 51 a 32, pari a 19 casi evitati (hazard ratio, 0,63; 95% confidence interval, 0,40 – 0,98). Perciò, il number needed to treat è attorno a 184 pazienti per infezione evitata (cioè 3.500/19). Secondo i dati del Regno Unito, citati proprio da Tarakji et al [1], il costo di TYRX è pari 719 sterline, mentre il costo per trattare un’infezione di questa tipologia è di circa 31mila sterline [3]. Queste informazioni economiche indicano che trattare un’infezione (costo unitario=31mila sterline) ogni 184 pazienti senza impiantare TYRX costa meno che impiantare tale “tasca” 184 volte (719 sterline x 184 = circa 132mila sterline) evitando l’insorgenza di infezioni nei rispettivi 184 pazienti. La differenza tra 132mila sterline e 31mila sterline gioca quindi a sfavore dell’opzione TYRX. Non è in discussione la maggiore efficacia clinica di TYRX rispetto al non-impianto della busta, bensì il rapporto costo-efficacia di tale impianto.

**Report HTA**

E’ disponibile una valutazione dell’involucro antibatterico elaborata dalla Commissione Regionale Dispositivi Medici della regione Emilia-Romagna nel 2016 (indirizzo web: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/scheda-di-valutazione-del-dispositivo-medico-tyrxm-involucro-antibatterico-riassorbibile-doc-crdm-n-3-2016/view>, ultimo accesso: 4 giugno 2019).

**Benefici attesi**

Riduzione delle infezioni in pazienti ad alto rischio sottoposti a revisione, sostituzione o aggiornamento del dispositivo.

**Prezzo e costo terapia per paziente con previsioni annue**

| Prodotto (Fabbriante)   | Prezzo unitario (euro)       | Costo terapia per paziente (euro)                                    | Quantità annua (n) | Spesa annua (euro)                |
|---|------------------------------|--|--------------------|-----------------------------------|
| TYRX busta antibatterica (misura media e misura grande)<br><br>(Medronic) | 1.300 per entrambe le misure | Prezzo di un pacemaker o di un defibrillatore più quello della busta |                    | <b>Informazione confidenziale</b> |

**Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso**

| Prodotto (Fabbriante) | Prezzo unitario (euro)   | Costo terapia per paziente (euro)               |
|-----------------------|--|---|
| Numerosi prodotti     | Da circa 1.000 per un pacemaker a circa 12.000 per un defibrillatore | Corrisponde a quello del dispositivo impiantato |



| <b>Rimborso procedura</b>                                      |   |  |                           |
|--|---|--|---------------------------|
| <b>Codice ICD9-CM di diagnosi principale<br/>(descrizione)</b> | <b>Codice ICD9-CM di intervento<br/>(descrizione)</b>                   | <b>Codice DRG<br/>(descrizione)</b>  | <b>Tariffa<br/>(euro)</b> |
| 426<br>(Disturbi della conduzione)                             | 37.87<br>(Inserzione o sostituzione di<br>qualsunque tipo di pacemaker) | 118<br>(Sostituzione di pacemaker<br>cardiaco)   | 3.232                     |
|  |   | 551<br>(Impianto di pacemaker<br>cardiaco permanente con<br>diagnosi cardiovascolare<br>maggiore o di defibrillatore<br>automatico (AICD) o di<br>generatore di impulsi) | 9.384                     |
|  |   | 552<br>(Altro impianto di pacemaker<br>cardiaco permanente senza<br>diagnosi cardiovascolare<br>maggiore)  | 4.756                     |
|  |   | 515<br>(Impianto di defibrillatore<br>cardiaco senza cateterismo)  | 16.573                    |
|  |   | 535<br>(Impianto di defibrillatore<br>cardiaco con cateterismo<br>cardiaco con infarto miocardico<br>acuto, insufficienza cardiaca o<br>shock)                           | 24.098                    |
|  |   | 536<br>(Impianto di defibrillatore<br>cardiaco con cateterismo<br>cardiaco senza infarto<br>miocardico acuto, insufficienza<br>cardiaca o shock)                         | 21.634                    |

| <b>Dati riassuntivi</b>   |                       |                                 |
|---|-----------------------|---------------------------------|
| <b>Numero richiesta</b>   | <b>Data richiesta</b> | <b>Richiedente</b>              |
| 63  | 16 Aprile 2019        | Cardiologia ospedale di Pistoia |
| <b>Tecnologia in valutazione</b>  |                       |                                 |
| TYRX - Involucro antibatterico riassorbibile  |                       |                                 |
| <b>Eventuali esperti esterni coinvolti</b>  |                       |                                 |
| -   |                       |                                 |
| <b>Conclusioni</b>  |                       |                                 |
| <p>L'involucro antibatterico riassorbibile TYRX è un dispositivo completamente assorbibile indicato per la riduzione del rischio di infezioni in pazienti sottoposti ad una procedura di impianto di pacemaker e defibrillatori impiantabili.</p> <p>Se consideriamo il profilo clinico, lo studio randomizzato WRAP-IT [1] ha trovato che l'aggiunta della busta antibatterica determina una riduzione statisticamente significativa all'end-point principale (un "composito" di infezione o decesso entro 12 mesi), ma se consideriamo l'aspetto economico, Tyrx ha un profilo di costo-efficacia sfavorevole. Per migliorare tale rapporto sarebbe necessaria una riduzione del prezzo nonché la selezione dei pazienti ad alto rischio di infezione. Tuttavia, gli autori del trial indicano tali pazienti piuttosto genericamente come "patients who were perceived to be at increased risk for CIED infection on the basis of historical studies in</p> |                       |                                 |



the literature” (CIED=cardiac implantable electronic device). Nel protocollo del trial non sono stati difatti usati specifici criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti, ma sono stati arruolati tutti i pazienti sottoposti sia al primo impianto che alla revisione di un dispositivo precedentemente impiantato.

**Data di redazione della scheda**

15 Settembre 2017

**Data di revisione della scheda**

19 Giugno 2019

**BIBLIOGRAFIA**

1. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C et al. Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. N Engl J Med. 2019 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1901111.
2. Ali S, Kanjwal Y, Bruhl SR, et al. A meta-analysis of antibacterial envelope use in prevention of cardiovascular implantable electronic device infection. Ther Adv Infect Dis. 2017 May;4(3):75-82. doi: 10.1177/2049936117702317.
3. Kay G, Eby EL, Brown B, et al. Cost-effectiveness of TYRX absorbable antibacterial envelope for prevention of cardiovascular implantable electronic device infection. J Med Econ. 2018 Mar;21(3):294-300. doi: 10.1080/13696998.2017.1409227.

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Redazione a cura del Gruppo di Lavoro Regionale Permanente sui Dispositivi Medici, Decreto n.7468 del 17-05-2018.