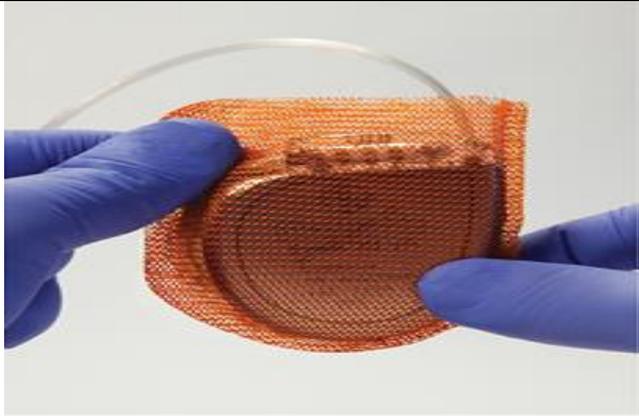




**RAPID HTA REVIEW**

N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
63, 212	16 Aprile 2019 (prima richiesta) Agg. Ottobre 2021	Cardiologia ospedale di Pistoia, Cardiologia 2 della AOUP

**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)  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 batterici 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. epidermidis* e batteri gram-negativi come *H. influenzae*. La dose di minociclina e rifampicina in ogni involucro antibatterico riassorbibile TYRX è di 102 µ/cm<sup>2</sup> 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 di Ali et al (vedasi Appendice) 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.

#### 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. Secondo i dati del Regno Unito, citati 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]. Tale costo riflette l'impatto economico negativo di un'infezione valutato sul breve, medio, e lungo termine. In mancanza di un analogo dato relativo al nostro paese, tale valore di 31mila sterline può essere convertito in 36mila euro.

Se questa analisi economica su Tyrx viene impostata facendo riferimento alla metanalisi di Ali et al. ed ai relativi risultati clinici (vedasi Appendice), il number needed to treat (NNT) è stimabile attorno a 58, cioè 58 pazienti trattati corrispondono all'evitamento di una infezione. Se il costo di trattamento di una tale infezione viene collocato attorno ai citati 36mila euro, Tyrx assume un profilo di accettabilità se il suo prezzo è inferiore a  $36\text{mila euro}/58 = 621$  euro. Ciò indica che il profilo di Tyrx in relazione all'ampio criterio di selezione dei pazienti adottato nel citato trial è costo-efficace purchè il suo prezzo non superi 621 euro.

Se tuttavia la selezione dei pazienti è più stretta, come ad esempio viene suggerito dalle recenti linee guida citate più avanti nell'Appendice, il profilo di Tyrx può risultare favorevole anche per valori di prezzo "moderatamente" superiori a 621 euro. La relazione tra questi vari parametri è tale per cui, tanto più cresce la selezione dei pazienti (privilegiando quelli a maggior rischio di infezione e quindi non utilizzando la tasca in quelli a minor rischio), tanto più alto è il prezzo di Tyrx che può essere considerato sostenibile.

Si suggerisce pertanto una negoziazione del prezzo da parte di ESTAR che faccia riferimento, sia pure non tassativamente, al prezzo di 621 euro. Appare comunque opportuno un benchmarking che prenda in considerazione i prezzi contrattualizzati per Tyrx in altre regioni italiane.

#### 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-tyrx-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 (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
TYRX busta antibatterica (misura media e misura grande)  (Medronic)	1.300 per entrambe le misure	Prezzo di un pacemaker o di un defibrillatore più quello della busta

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

Prodotto (Fabbricante)	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

**Rimborso procedura**

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



Dati riassuntivi		
<b>Numero richiesta</b>	<b>Data richiesta</b>	<b>Richiedente</b>
63 e 212	16 Aprile 2019, Agg. Ottobre 2021	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 TYRX è un dispositivo completamente assorbibile indicato per la riduzione del rischio di infezioni in pazienti sottoposti ad una procedura di impianto di pacemaker o defibrillatori.</p> <p>Posto che le evidenze a sostegno di TYRX appaiono solide, è invece oggetto di controversia il valore di prezzo che può essere considerato sostenibile per questo dispositivo. Per la decisione su questo dispositivo, si rimanda a quanto già riportato a pagina 3: ".....si suggerisce [...] una negoziazione del prezzo da parte di ESTAR che faccia riferimento, sia pure non tassativamente, al prezzo di 621 euro [rappresentabile ad uso esteso del dispositivo come descritto nel trial WRAP-IT]; appare inoltre opportuno un benchmarking che prenda in considerazione i prezzi contrattualizzati per Tyrx in altre regioni italiane."</p> <p>Questa situazione in cui il beneficio decresce via via che l'uso del dispositivo viene esteso dai pazienti (meno numerosi) aventi rischio più alto fino ai pazienti (più numerosi) aventi rischio più basso si presta all'adozione di contratti prezzo-volume configurati a scaglioni. A mo' di ipotesi, prefigurando che affluiscano entro breve i fabbisogni di altre ASL/AO (oltre alla AOUP firmataria della presente richiesta), il primo scaglione (ad es.: per i primi 20 pazienti) potrebbe essere associato al prezzo di listino del dispositivo mentre l'ultimo scaglione (e quindi: gli "ultimi" pazienti del fabbisogno annuale o pluri-ennale) potrebbe essere associato ad un prezzo che si avvicini al limite di 621 euro, citato in precedenza. Si demanda ad una negoziazione tra ABS e il fornitore la identificazione sia del numero di scaglioni ottimale sia dei valori di prezzo associati a ciascun scaglione.</p> <p>Riguardo alla gestione del fabbisogno di 100 pezzi per la AOUP, da un lato si sottolinea l'esigenza di una acquisizione in tempi veloci e d'altro lato si suggerisce che tale quantitativo per la AOUP possa far parte dell'eventuale accordo prezzo-volume sottoscritto su base regionale.</p>		
<b>Data di redazione della scheda</b>		
15 Settembre 2017		
<b>Data di revisione della scheda</b>		
19 Giugno 2019, Ottobre 2021		
<b>Decisione della Commissione per la valutazione delle tecnologie (C-HTA)</b>		
<p>La Commissione, a fronte dell'analisi costo-efficacia effettuata dal GR-DM, dalla quale emerge un costo massimo unitario, sostenibile per il SSR di 621 euro, stabilisce che tale costo rappresenti la base d'asta alla quale il collegio tecnico della gara regionale si possa riferire nel caso in cui decida di inserire un lotto in gara con le caratteristiche tecniche riferibili al prodotto in oggetto.</p> <p>Nell'eventualità di inserimento in gara, lo stesso collegio dovrà definire le caratteristiche che individuino la popolazione di pazienti ad alto rischio di infezioni in seguito a impianto di pace-maker o defibrillatore</p>		
<b>Data della C-HTA</b>		
19 Gennaio 2022		

## 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.

#### APPENDICE DI AGGIORNAMENTO BIBLIOGRAFICO

Appaiono rilevanti tre articoli in particolare:

1. La metanalisi di Ali et al **(a)**: si tratta di una metanalisi che 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 (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). Quindi, il number needed to treat (NNT) è stimabile come segue:

$$\text{NNT} = 100 / (2.34 - 0.63) = 58$$

Questo valore è più favorevole al dispositivo rispetto a quanto riportato nella prima scheda HTA.

2. Recentemente l' European Heart Rhythm Association (EHRA) ha pubblicato un documento di consenso **(b)** dove si sottolinea che l'utilizzo dell'involucro è basato su evidenze scientifiche che lo qualificano come efficace nel prevenire l'infezione raccomandandone l'uso nella popolazione a rischio descritta nel WRAP-IT.
3. Analisi costo-efficacia pubblicata da Boriani et al. **(c)**: E' interessante l'osservazione per cui il beneficio determinato da Tyrx appare tanto maggiore quanto più alto è il rischio infettivo del paziente stimato attraverso il PADIT score (PADIT= Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial). Lo score suddivide i pazienti secondo le seguenti 4 categorie: oltre 7; tra 7 e 6 tra 6 e 5; inferiore a 5. Nello studio WRAP-IT, i 3495 pazienti trattati con Tyrx risultavano così ripartiti rispetto ai valori di PADIT: superiore a 7, 26%; tra 6 e 7, 24%, tra 5 e 6, 38%, inferiore a 5, 12%.

#### Bibliografia

(a) 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

(b) Blomstrom-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS). *Europace* 2020;22:515-49.

(  
c  
)