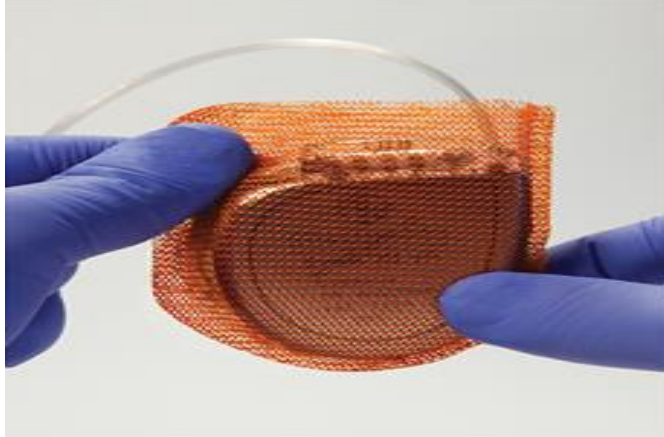




RAPID HTA REPORT		
N° della richiesta	Data della richiesta	Richiedente
334	Maggio 2024	Cardiologia AOUP, AOUS, USL Centro, USL Nord Ovest, Fondazione Monasterio
Tipo di report		
Nuovo report		
Aggiornamento di un report precedente		X
Se aggiornamento, indicare il motivo: questa nuova versione della scheda differisce dalla precedente (scheda 212) per un aggiornamento della letteratura clinica e della stima del prezzo value-based.		

Dati generali della tecnologia					
Nome commerciale					
TYRX					
Nome generico					
Involucro antibatterico riassorbibile					
Nome fabbricante					
Medtronic TYRX Inc. New Jersey 08852 USA					
Nome fornitore					
TRX ITALY SRL					
RDM	REF				
1216848 e 1216849	CMRM6122EU (Medium, misura 6,3 cm x 6,9 cm) CMRM6133EU (Large, misura 7,4 cm x 8,5 cm)				
Tipo	Marchio (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA		
1	Certificato CE n.: 579049 Data inizio commercializzazione in Italia: settembre 2014.	III	SI, sulla base della procedura 510(k) (dispositivo sostanzialmente equivalente ad un altro prodotto già in commercio, TYRX Aigis non riassorbibile).		
CND					
J019099 - DISPOSITIVI PER FUNZIONALITA' CARDIACA - ALTRI					
Campo di applicazione					
Cardiologico					
Paziente target					
Pazienti sottoposti ad impianto di dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIED) ad alto rischio di infezioni.					
Indicazione d'uso					
La busta antibatterica assorbibile è progettata per contenere in modo sicuro un generatore di impulsi pacemaker o un defibrillatore, allo scopo di creare un ambiente stabile per il dispositivo impiantato nel corpo. La busta antibatterica contiene rifampicina e minociclina, due sostanze medicinali adiuvanti, che hanno dimostrato di ridurre l'infezione in un modello di esposizione batterica in vivo successivo all'impianto chirurgico del generatore o					



defibrillatore. Questo dispositivo è stato realizzato per essere utilizzato esclusivamente in combinazione con pacemaker e defibrillatori impiantabili.

Principali competitor

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. epidermidis* e batteri gram-negativi come *H. influenzae*. La dose di minociclina e rifampicina in ogni involucro antibatterico riassorbibile TYRX è di 102 μcm^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 CIED.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca di letteratura ha selezionato 34 articoli dei quali quattro sono risultati pertinenti alla valutazione del Tyrx [1-4]. Seguendo un ordine cronologico inverso gli studi sono quelli di Ziacchi et al. 2023 [1], Chaudhry et al. 2022 [2], Tarakji et al. 2019 [3] e Ali et al. 2017 [4].

Lo studio di Ziacchi et al. 2023 [1] ha valutato l'impatto dell'uso di Tyrx sugli eventi clinici correlati alle infezioni in una popolazione di pazienti del mondo reale. I dati sui pazienti sottoposti a chirurgia CIED sono stati raccolti prospetticamente. I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base all'utilizzo o meno della busta assorbibile a rilascio di antibiotici. Su 1.819 pazienti, 872 (47,9%) sono stati impiantati con Tyrx e 947 (52,1%) pazienti non hanno ricevuto Tyrx. Ad un follow-up medio di 1,4 anni, le infezioni totali sono state 7 (0,8%) nel gruppo Tyrx e 23 (2,4%) nel gruppo no Tyrx ($p=0,007$). Le infezioni di tasca sono state 22 (2,3%) nel gruppo senza Tyrx e 5 (0,6%) nel gruppo Tyrx ($p=0,002$), le infezioni sistemiche sono state 2 (0,2%) nel gruppo senza Tyrx e 1 (0,1%) nel gruppo Tyrx ($p=0,516$). Se consideriamo l'analisi propensity matching a 60 mesi di follow-up, i dati riguardano una popolazione di 585 pazienti



nel gruppo Tyrx e 585 pazienti senza Tyrx. In questa popolazione di pazienti, le infezioni totali sono 4 (0,7%) nel gruppo Tyrx e 19 (3,2%) nel gruppo senza Tyrx ($p=0,003$). Se scorriamo i risultati nelle infezioni di tasca e nelle infezioni sistemiche i risultati sono i seguenti: infezioni di tasca, 3 (0,5%) gruppo Tyrx e 18 (2,9%) gruppo non Tyrx (p inferiore a 0,001); infezioni sistemiche, 1 (0,2%) gruppo Tyrx e 1 (0,2%) gruppo non Tyrx ($p = 1,000$).

Lo studio di Chaudhry et al. 2022 [2] ha confrontato 144 pazienti sottoposti a impianto di CIED con l'involucro antibatterico con una coorte matched di 382 pazienti con CIED senza l'impianto dell'involucro antibatterico. L'esito primario era l'insorgenza di un'infezione locale, mentre gli esiti secondari erano le infezioni locali o sistemiche correlate al CIED, compresa l'endocardite, e la mortalità per tutte le cause. I risultati sono stati stratificati in base a un punteggio di rischio per l'infezione da CIED, PADIT. Il gruppo involucro antibatterico aveva un punteggio PADIT più alto, $5,9 \pm 3,1$ contro $3,9 \pm 3,0$ ($p < 0,0001$). Per l'endpoint primario, non si è verificata alcuna infezione locale nel gruppo involucro, rispetto al 2,6% nel gruppo di controllo ($p = 0,04$), con una differenza più pronunciata nello strato con un punteggio PADIT elevato (>7 punti), 0 vs. 9,9% ($p = 0,01$). L'incidenza di infezione sistemica è stata del 6,3% ($n = 9$) nel gruppo busta, rispetto al 2,4% ($n = 9$) ($P = 0,04$). L'endpoint combinato di qualsiasi infezione correlata alla CIED, locale o sistemica, è stato del 6,3% ($n = 9$) rispetto al 5,0% ($n = 19$) ($p = 0,567$). La mortalità dopo 1600 giorni di follow-up non differiva tra i gruppi, 22,9 contro 26,4%, ($p = 0,47$).

Lo studio di Tarakji et al. è uno studio controllato randomizzato (WRAP-IT) pubblicato sul New England Journal of Medicine [3]. Lo studio 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. 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 un composito di infezioni di tasca e batteriemia persistente e endocardite (infezioni maggiori da CIED) ad un follow-up di 12 mesi. L'endpoint secondario per la sicurezza era correlato alla procedura o alle complicanze legate alla busta entro 12 mesi dalla procedura. Relativamente ai risultati dell'end-point primario, lo studio riporta che ci furono 25 infezioni (0,7%) nel gruppo dell'involucro Tyrx e 42 infezioni (1,2%) nel gruppo di controllo ($HR=0,60$; 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.

Ali et al [4] hanno condotto una metanalisi di 5 studi non randomizzati per un totale di 4.779 pazienti di cui 2.214 assegnati al gruppo Tyrx e 2.565 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) condotta il 15/07/2024; parole chiave "tyrx envelope".

Linee guida

Le linee guida ESC [5] raccomandano una serie di azioni pre-, peri-e/o post-procedurali per la prevenzione delle infezioni correlate ai CIED, tra queste si evidenziano:

- la profilassi antibiotica (con flucloxacillina o cefazolina o vancomicina)
- la preparazione chirurgica della cute (lavaggio della cute con soluzione a base di clorexidina);
- l'utilizzo di involucro antibatterico nelle situazioni di alto rischio.

Analisi di costo-efficacia



L'involucro antibatterico Tyrx è stato valutato in varie analisi di costo-efficacia [6-9].

Modi et al. [6] hanno sviluppato un modello per i pazienti con insufficienza cardiaca sottoposti all'impianto di un CIED o alla sostituzione del generatore. L'efficacia è stata stimata in base allo studio randomizzato WRAP-IT Trial. Il modello ha proiettato la mortalità, gli anni di vita aggiustati per la qualità, i costi e il rapporto incrementale di costo-efficacia dell'uso dell'AEE rispetto allo standard dal punto di vista del servizio sanitario statunitense su un orizzonte lifetime. È stato considerato un costo unitario del Tyrx di 953 dollari e ipotizzata una soglia di costo-efficacia di 100.000 dollari per QALY guadagnato. Rispetto all'intervento standard, l'uso dell'involucro antibatterico ha prodotto un costo per QALY guadagnato di 112.000 dollari. Nelle procedure di sostituzione del generatore, l'uso del Tyrx ha prodotto un costo per QALY guadagnato di 54.000 dollari. Secondo gli autori dell'analisi è improbabile che l'uso del Tyrx in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta sia economicamente vantaggioso, il che rafforza la necessità di una valutazione del rischio di infezione per guidare l'adozione dell'involucro antibatterico nella pratica clinica.

Boriani e collaboratori hanno valutato il rapporto di costo-efficacia della busta antibatterica riassorbibile TYRX quando utilizzata in pazienti ad alto rischio di infezione da CIED nel contesto di 3 sistemi sanitari europei: Germania, Italia e Inghilterra [7]. L'analisi si è basata su un modello con un orizzonte temporale lifetime utilizzando i dati di efficacia del WRAP-IT Trial. I pazienti del modello sono stati suddivisi in sottogruppi in base alla presenza di fattori noti che aumentano il rischio di infezione. È stato considerato un costo di Tyrx di 945 euro in Germania e in Italia e di 800 sterline in Inghilterra. È stata scelta una soglia di costo-efficacia per QALY guadagnato di 50.000 euro in Germania, 40.000 euro in Italia e 30.000 sterline in Inghilterra. Dai risultati emerge che Tyrx ha un rapporto di costo-efficacia inferiore alla soglia e il profilo di costo-efficacia più favorevole si ha nei pazienti che avevano avuto in precedenza un'infezione da CIED, avevano un'anamnesi di terapia immunosoppressiva o avevano un punteggio PADIT che indicava un alto rischio di infezione (punteggi ≥ 6).

L'analisi canadese di Rennert-May et al. [8] ha utilizzato un modello decisionale per proiettare i costi e i benefici della strategia che prevede l'impiego di Tyrx in aggiunta alla terapia standard rispetto alla terapia standard da sola in una coorte di pazienti sottoposti a impianto di CIED su un orizzonte temporale di 1 anno. Le evidenze della letteratura sono state alla base degli input del modello. Il risultato primario era il costo incrementale per infezione evitata valutato dal punto di vista del sistema sanitario canadese. L'impiego del Tyrx è stato associato a un minor numero di infezioni CIED (7 infezioni CIED/1000 pazienti) a fronte di costi totali più elevati (29.033.000 \$/1000 pazienti) rispetto alla sola terapia standard (11 infezioni CIED e 27.926.000 \$/1000 pazienti). Il costo incrementale per infezione evitata in un anno è stato di 274.416 dollari. L'uso di Tyrx ha consentito di risparmiare sui costi solo quando il rischio di infezione da CIED al basale è risultato aumentato al 6% (rispetto allo scenario di base dell'1,2%). Dai risultati emerge che la strategia di Tyrx più terapia standard non è risultata economicamente vantaggiosa rispetto alla sola terapia standard. È necessaria una stratificazione del rischio per identificare i pazienti a maggior rischio di infezione da CIED. L'impiego della busta migliora quando questo intervento si applica ai pazienti a maggior rischio di infezione.

Wilkoff et al. [9] hanno elaborato un modello ad albero decisionale per confrontare i costi e gli esiti dell'uso della busta antibatterica TYRX in aggiunta alla cura standard rispetto alla sola cura standard su un orizzonte temporale di tutta la vita. I tassi di infezione, l'efficacia della busta antibatterica, i costi e i modi di trattamento delle infezioni, la mortalità legata alle infezioni e le stime di utilità sono stati ottenuti dallo studio WRAP-IT. L'aspettativa di vita e i costi a lungo termine associati alla sostituzione del dispositivo, al follow-up sono stati ricavati dalla letteratura. I costi e gli anni di vita aggiustati per la qualità sono stati scontati al 3%. Per determinare il rapporto costo-efficacia è stata utilizzata una soglia massima di disponibilità a pagare di 150.000 dollari per QALY guadagnato in linea con le



linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association. Il rapporto di costo-efficacia della busta antibatterica rispetto allo standard di cura è stato di 112.603 dollari per QALY guadagnato. Il rapporto di costo-efficacia è rimasto inferiore alla soglia di disponibilità a pagare nel 74% delle iterazioni dell'analisi di sensibilità ed è risultato più sensibile ai seguenti input del modello: mortalità correlata alle infezioni, aspettativa di vita e costo delle infezioni.

Infine, il Centro Operativo ha elaborato una stima di prezzo value-based (non pubblicata) basandosi sui dati della casistica propensity-matched pubblicata da Ziacchi et al. [1]. Essendo, come riportato nella sezione "Studi clinici", le infezioni pari allo 0,7% nel gruppo di trattamento con Tyrx vs il 3,2% nel gruppo di controllo (dati tratti dalla Supplementary Table 4 dell'articolo), il valore dell'NNT risulta essere pari a $NNT = 100 / (3,2 - 0,7) = 40$; assumendo che una infezione costi 36.000 euro [10], il prezzo value-based di TYRX risulta pari a $36.000 \text{ euro} / 40 = 900 \text{ euro}$.

Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: www.pubmed.org) condotta il 15/07/2024; parole chiave "(cost[titl] OR economic[titl]) tyrx envelope".

Report HTA

E' disponibile una valutazione dell'involucro antibatterico Tyrx elaborata dalla regione Lombardia nel 2019 (Programma Regionale HTA Dispositivi Medici, link: https://htadm-lombardia.ospedaleniguarda.it/index.php?option=com_jdownloads&task=download.send&id=2397&catid=1824&m=0&Itemid=101, ultimo accesso: 15/07/2024) ed una analisi elaborata dalla Commissione Regionale Dispositivi Medici della regione Emilia-Romagna nel 2016 (link: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/scheda-di-valutazione-del-dispositivo-medico-tyrx-tm-involucro-antibatterico-riassorbibile-doc-crdm-n-3-2016/view>, ultimo accesso: 15/07/2024).

Benefici attesi

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

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)	1.100 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)
Costo della terapia standard variabile.		

Impatto economico ed organizzativo

Non valutabile in mancanza di dati specifici.



Informazioni di rimborsabilità			
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	

Valutazione di innovatività (secondo Delibera regionale N° 737/2022, link e N° 1244/2022 link)	
Dispositivo innovativo (S/N)	N
Se sì, indicare quali Criteri 1, 2 e 3 risultano soddisfatti:	

Dati riassuntivi		
Numero richiesta	Data della richiesta	Richiedente
334	Maggio 2024	Cardiologia AOUP, AOUS, USL Centro
Tecnologia		
TYRX - Involucro antibatterico riassorbibile		
Conclusioni		



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.

I dati sull'efficacia clinica di Tyrx derivano principalmente dal trial controllato randomizzato WRAP-IT [3], pubblicato nel 2019, dal quale emerge che l'uso aggiuntivo di Tyrx determina un'incidenza significativamente inferiore di infezioni maggiori da CIED rispetto alle sole strategie standard di prevenzione delle infezioni, senza un'incidenza maggiore di complicazioni.

Più recentemente sono stati pubblicati studi comparativi (non randomizzati) tra la busta antibatterica Tyrx e la terapia standard [1-2], i quali riportano risultati contrastanti. In particolare, lo studio di Ziacchi [1] trova che Tyrx determina una riduzione statisticamente significativa delle infezioni totali (di tasca o sistemiche), viceversa lo studio di Chaudhry et al. 2022 [2] non trova una differenza significativa nella riduzione di qualsiasi infezione correlata alla CIED.

Le analisi di costo-efficacia [6,7,9] si basano su modelli di simulazione con una prospettiva lifetime che hanno tratto i dati di efficacia dal WRAP-IT trial con follow-up a 12 mesi. Fa eccezione l'analisi canadese [8] che utilizza invece un orizzonte temporale di 1 anno. L'analisi di Modi [6], condotta secondo la prospettiva del servizio sanitario americano, trova per Tyrx un profilo di costo-efficacia di poco superiore alla soglia di accettabilità posta ad un valore di 100.000 per QALY guadagnato, mentre l'analisi di Wilkoff [9], anch'essa condotta negli Stati Uniti, trova un rapporto di costo-efficacia di poco inferiore alla soglia willingness to pay di 150.000 dollari per QALY guadagnato. Boriani [7], considerando invece una soglia di costo-efficacia più bassa (50.000 euro in Germania, 40.000 euro in Italia e 30.000 sterline in Inghilterra), trova che Tyrx, se usato in pazienti ad alto rischio, ha un profilo di costo-efficacia favorevole ad un costo unitario di 945 euro.

La stima di prezzo value-based calcolata dal Centro Operativo, sulla base del trial di Ziacchi [1], risulta pari a 900 euro che è un valore sovrapponibile a quello utilizzato da Boriani [7]. Questo valore potrebbe pertanto rappresentare la base per un accordo di prezzo tra TRX-Italia ed Estar.

Data di redazione del report
18 luglio 2024
Autore/i del report
Sabrina Trippoli, Andrea Messori
Farmacista referente
-

BIBLIOGRAFIA

1. Ziacchi M, Biffi M, Iacopino S, di Silvestro M, Marchese P, Miscio F, Caccavo VP, Zanotto G, Tomasi L, Dello Russo A, Donazzan L, Boriani G. REducing INFectiOns thRough Cardiac device Envelope: insight from real world data. The REINFORCE project. Europace. 2023 Nov 2;25(11):euad224. doi: 10.1093/europace/euad224. PMID: 37490930; PMCID: PMC10637307.
2. Chaudhry U, Borgquist R, Smith JG, Mörtzell D. Efficacy of the antibacterial envelope to prevent cardiac implantable electronic device infection in a high-risk population. Europace. 2022 Dec 9;24(12):1973-1980. doi: 10.1093/europace/euac119. PMID: 35989511.
3. 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.
4. 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.



5. Blomstrom-Lundqvist C, Ostrowska B. Prevention of cardiac implantable electronic device infections: guidelines and conventional prophylaxis. *Europace*. 2021 May 25;23(Suppl 4):iv11–9. doi: 10.1093/europace/euab071. Epub ahead of print. PMID: 34037227; PMCID: PMC8221047.
6. Modi RM, Liu CL, Isaza N, Raber I, Calvachi P, Zimetbaum P, Bellows BK, Kramer DB, Kazi DS. Cost-Effectiveness of Antibiotic-Eluting Envelope for Prevention of Cardiac Implantable Electronic Device Infections in Heart Failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022 Mar;15(3):e008443. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008443. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35105176.
7. Boriani G, Kennergren C, Tarakji KG, Wright DJ, Ahmed FZ, McComb JM, Goette A, Blum T, Biffi M, Green M, Shore J, Carion PL, Wilkoff BL. Cost-Effectiveness Analyses of an Absorbable Antibacterial Envelope for Use in Patients at Increased Risk of Cardiac Implantable Electronic Device Infection in Germany, Italy, and England. *Value Health*. 2021 Jul;24(7):930-938. doi: 10.1016/j.jval.2020.12.021. Epub 2021 Apr 1. PMID: 34243836.
8. Rennert-May E, Raj SR, Leal J, Exner DV, Manns BJ, Chew DS. Economic evaluation of an absorbable antibiotic envelope for prevention of cardiac implantable electronic device infection. *Europace*. 2021 May 21;23(5):767-774. doi: 10.1093/europace/euaa291. PMID: 33554239.
9. Wilkoff BL, Boriani G, Mittal S, Poole JE, Kennergren C, Corey GR, Krahn AD, Schloss EJ, Gallastegui JL, Pickett RA, Evonich RF, Roark SF, Sorrentino DM, Sholevar DP, Cronin EM, Berman BJ, Riggio DW, Khan HH, Silver MT, Collier J, Eldadah Z, Holbrook R, Lande JD, Lexcen DR, Seshadri S, Tarakji KG. Cost-Effectiveness of an Antibacterial Envelope for Cardiac Implantable Electronic Device Infection Prevention in the US Healthcare System From the WRAP-IT Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Oct;13(10):e008503. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008503. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32915063; PMCID: PMC7566304.
10. 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 <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Redazione a cura del Centro Operativo (CO), avente composizione indicata nel Decreto n. 15517 del 08/07/2024

Per ulteriori informazioni scrivere alla mail centro.operativo.htart@regione.toscana.it



RAPID HTA REPORT		
Request No.	Date of request	Applicant
334	May 2024	Cardiology AOUP, AOUS, USL Centro, USL Nord Ovest, Monasterio Foundation
Type of report		
New report		
Updating a previous report		X
If update, please state the reason: this new version of the sheet differs from the previous one (sheet 212) by an update of the clinical literature and value-based price estimation.		

General technology data					
Trade name					
TYRX					
Generic name					
Absorbable antibacterial casing					
Manufacturer name					
Medtronic TYRX Inc. New Jersey 08852 USA					
Supplier name					
TRX ITALY SRL					
RDM	REF				
1216848 e 1216849	CMRM6122EU (Medium, measuring 6.3 cm x 6.9 cm) CMRM6133EU (Large, measuring 7.4 cm x 8.5 cm)				
Type	Trademark (date)	Risk class	FDA approval		
1	EC Certificate No.: 579049 Commercialisation start date in Italy: September 2014.	III	YES, based on the 510(k) procedure (device essentially equivalent to another product already on the market, TYRX Aigis non-absorbable).		
CND					
J019099 - CARDIAC FUNCTION DEVICES - OTHER					
Scope of application					
Cardiology					
Target patient					
Patients undergoing implantation of implantable cardiac electronic devices (CIEDs) at high risk of infection.					
Indication of use					
The absorbable antibacterial pouch is designed to safely contain a pacemaker pulse generator or defibrillator in order to create a stable environment for the implanted device in the body. The antibacterial pouch contains rifampin and minocycline, two adjuvant drugs that have been shown to reduce infection in an in vivo bacterial exposure model following surgical implantation of the generator or defibrillator. This device is designed to be used exclusively in combination with implantable pacemakers and defibrillators.					



Main competitors

Antibiotic prophylaxis mainly with cefazolin.

Technological details

Description

The TYRX resorbable antibacterial wrap is a sterile, fully absorbable prosthetic device designed to contain an implantable cardiac pacemaker or defibrillator. The TYRX resorbable antibacterial wrap contains rifampin and minocycline, two antimicrobial agents that have been shown to reduce infection in an *in vivo* bacterial exposure model following surgical implantation of the generator or defibrillator. The TYRX resorbable antibacterial wrap consists of a mesh of filaments composed of glycolide, caprolactone, and trimethylene carbonate. The composition of the mesh substrate is similar to 5.0 sutures. The mesh is additionally coated with a bioresorbable polyacrylate polymer. The substrate is equivalent to approximately 90% by weight of the entire TYRX antibacterial wrap. The entire envelope is reabsorbed in approximately 9 weeks. The bioresorbable coating consists of a biocompatible polymer based on the amino acid tyrosine, which gradually breaks down over time mainly through hydrolysis. The tyrosine polymer impregnated with the antimicrobial agent combination minocycline and rifampicin is sprayed onto the already polyarylate-coated mesh. The primary function of this tyrosine polymer is to act as a carrier for the antibiotics, releasing them in 7-10 days. The polymer coating is equivalent to the remaining 10% by weight of the TYRX envelope. Minocycline is a bacteriostatic antimicrobial that inhibits protein synthesis. Minocycline has proven effective against gram-positive bacteria such as *S. aureus* and gram-negative bacteria such as *E. coli*, *E. aerogenes*, *H. influenzae* and *A. baumannii*. Rifampicin is a bactericidal antimicrobial that interferes with DNA-dependent RNA polymerase activity. Rifampicin has proven effective against gram-positive bacteria such as *S. aureus* and *S. epidermidis* and gram-negative bacteria such as *H. influenzae*. The dose of minocycline and rifampicin in each TYRX absorbable antibacterial wrap is 102 μcm^2 for both. Release occurs locally in the tissue.

Elements of Innovation

Tyrx represents a therapeutic option, in addition to antibiotic prophylaxis, for the prevention of infections in patients undergoing CIED implantation.

Clinical and economic evidence

Clinical studies

The literature search selected 34 articles of which four were found to be relevant to the evaluation of Tyrx [1-4]. Following a reverse chronological order, the studies are those by Ziacchi et al. 2023 [1], Chaudhry et al. 2022 [2], Tarakji et al. 2019 [3] and Ali et al. 2017 [4].

The study by Ziacchi et al. 2023 [1] evaluated the impact of Tyrx use on infection-related clinical events in a real-world patient population. Data on patients undergoing CIED surgery were collected prospectively. Patients were divided into two groups based on whether or not they used the absorbable antibiotic-eluting pouch. Of 1,819 patients, 872 (47.9%) were implanted with Tyrx and 947 (52.1%) patients did not receive Tyrx. At a mean follow-up of 1.4 years, total infections were 7 (0.8%) in the Tyrx group and 23 (2.4%) in the no Tyrx group ($p=0.007$). Pocket infections were 22 (2.3%) in the no Tyrx group and 5 (0.6%) in the Tyrx group ($p=0.002$), systemic infections were 2 (0.2%) in the no Tyrx group and 1 (0.1%) in the Tyrx group ($p=0.516$). If we consider the propensity-matching analysis at 60 months follow-up, the data concern a population of 585 patients in the Tyrx group and 585 patients without Tyrx. In this patient population, the total infections are 4 (0.7%) in the Tyrx group and 19 (3.2%) in the group without Tyrx ($p=0.003$). If we separate the results into pocket infections and systemic infections, the results are as follows: pocket infections, 3 (0.5%) Tyrx group and 18 (2.9%) non-Tyrx group (p less than 0.001); systemic infections, 1 (0.2%) Tyrx group and 1 (0.2%) non-Tyrx group ($p = 1.000$).



The study by Chaudhry et al. 2022 [2] compared 144 patients undergoing CIED implantation with antibacterial wrap with a matched cohort of 382 CIED patients without antibacterial wrap implantation. The primary outcome was the occurrence of a local infection, while the secondary outcomes were CIED-related local or systemic infections, including endocarditis, and all-cause mortality. Outcomes were stratified according to a risk score for CIED infection, PADIT. The antibacterial envelope group had a higher PADIT score, 5.9 ± 3.1 versus 3.9 ± 3.0 ($p < 0.0001$). For the primary endpoint, no local infection occurred in the envelope group compared to 2.6% in the control group ($p = 0.04$), with a more pronounced difference in the stratum with a high PADIT score (>7 points), 0 vs. 9.9% ($p = 0.01$). The incidence of systemic infection was 6.3% ($n = 9$) in the envelope group, compared to 2.4% ($n = 9$) ($P = 0.04$). The combined endpoint of any CIED-related infection, local or systemic, was 6.3% ($n = 9$) compared to 5.0% ($n = 19$) ($p = 0.567$). Mortality after 1600 days of follow-up did not differ between groups, 22.9 versus 26.4%, ($p = 0.47$).

The study by Tarakji et al. is a randomised controlled trial (WRAP-IT) published in the New England Journal of Medicine [3]. The study enrolled 6,983 patients of which 3,495 were randomised to the implantation of the TYRX antibacterial pouch and 3,488 to the control group without pouch implantation. Patients undergoing implantable device revision, generator replacement, system upgrade or initial implantation of a Medtronic defibrillator were enrolled in the study. The primary endpoint of the study was a composite of pocket infections and persistent bacteremia and endocarditis (major CIED infections) at a 12-month follow-up. The secondary safety endpoint was procedure-related or pouch-related complications within 12 months of the procedure. With regard to the primary end-point results, the study reported that there were 25 infections (0.7%) in the Tyrx envelope group and 42 infections (1.2%) in the control group ($HR=0.60$; 95%CI 0.36 to 0.98; $p=0.04$). There were fewer pocket infections in the envelope group, but more endocarditis or bacteremia. The safety endpoint occurred in 201 patients in the envelope group and 236 patients in the control group (6.0% and 6.9%, respectively; $HR=0.87$; 95%CI 0.72 to 1.06; $p<0.001$ for non-inferiority). 98% of patients in both groups had received antibiotic prophylaxis therapy during the implantation procedure.

Ali et al [4] conducted a meta-analysis of five non-randomised studies with a total of 4,779 patients, of whom 2,214 were assigned to the Tyrx group and 2,565 to the control group (i.e. those who had not been implanted with the antibacterial pouch). The results show that implantation of the antibacterial pouch, compared to non-implantation, reduced the infection rate from 14 cases (0.63%) in the Tyrx group to 60 cases (2.34%) in the control group ($OR=0.29$; 95%CI, 0.09 - 0.94, $p<0.004$).

MEDLINE search PubMed version (site: www.pubmed.org) conducted on 15/07/2024; keywords 'tyrx envelope'.

Guidelines

The ESC guidelines [5] recommend a number of pre-, peri- and/or post-procedural actions for the prevention of CIED-related infections, among which are highlighted:

- antibiotic prophylaxis (with flucloxacillin or cefazolin or vancomycin)
- surgical skin preparation (washing the skin with chlorhexidine solution);
- the use of antibacterial wrap in high-risk situations.

Cost-effectiveness analysis



The Tyrx antibacterial wrap has been evaluated in various cost-effectiveness analyses [6-9].

Modi et al. [6] developed a model for heart failure patients undergoing CIED implantation or generator replacement. Efficacy was estimated based on the randomised WRAP-IT Trial. The model projected mortality, quality-adjusted life-years, costs, and incremental cost-effectiveness of EEE use compared to the standard from the perspective of the US health service over a lifetime horizon. A unit cost of Tyrx of \$953 was considered and a cost-effectiveness threshold of \$100,000 per QALY gained was assumed. Compared to the standard intervention, the use of the antibacterial wrap produced a cost per QALY gained of \$112,000. In generator replacement procedures, the use of Tyrx produced a cost per QALY gained of \$54,000. According to the authors of the analysis, the use of Tyrx in heart failure patients with reduced ejection fraction is unlikely to be cost-effective, which reinforces the need for an infection risk assessment to guide the adoption of the antibacterial wrap in clinical practice.

Boriani et al. evaluated the cost-effectiveness of the resorbable antibacterial pouch TYRX when used in patients at high risk of CIED infection in the context of three European healthcare systems: Germany, Italy and England [7]. The analysis was based on a model with a lifetime time horizon using efficacy data from the WRAP-IT Trial. The patients in the model were divided into subgroups according to the presence of known factors increasing the risk of infection. A cost of Tyrx of €945 in Germany and Italy and £800 in England was considered. A cost-effectiveness threshold per QALY gained of €50,000 in Germany, €40,000 in Italy and £30,000 in England was chosen. The results showed that Tyrx had a cost-effectiveness ratio below the threshold and the most favourable cost-effectiveness profile was in patients who had a previous CIED infection, had a history of immunosuppressive therapy or had a PADIT score indicating a high risk of infection (scores ≥ 6).

The Canadian analysis by Rennert-May et al. [8] used a decision-making model to project the costs and benefits of the strategy of using Tyrx in addition to standard therapy versus standard therapy alone in a cohort of patients undergoing CIED implantation over a 1-year time horizon. Evidence from the literature formed the basis of the model inputs. The primary outcome was the incremental cost per infection avoided assessed from the perspective of the Canadian healthcare system. The use of Tyrx was associated with fewer CIED infections (7 CIED infections/1000 patients) at higher total costs (\$29,033,000/1000 patients) than standard therapy alone (11 CIED infections and \$27,926,000/1000 patients). The incremental cost per infection avoided in one year was \$274,416. The use of Tyrx resulted in cost savings only when the risk of CIED infection at baseline was increased to 6% (compared to the baseline scenario of 1.2%). The results indicate that the strategy of Tyrx plus standard therapy was not cost-effective compared to standard therapy alone. Risk stratification is necessary to identify patients at increased risk of CIED infection. The use of the envelope improves when this intervention is applied to patients at increased risk of infection.

Wilkoff et al [9] developed a decision tree model to compare the costs and outcomes of using the TYRX antibacterial envelope in addition to standard care versus standard care alone over a lifetime horizon. Infection rates, effectiveness of the antibacterial envelope, costs and modes of treatment of infections, infection-related mortality and utility estimates were obtained from the WRAP-IT study. Life expectancy and long-term costs associated with device replacement at follow-up were obtained from the literature. Costs and quality-adjusted life years were discounted at 3%. A maximum willingness-to-pay threshold of \$150,000 per QALY gained in line with American College of Cardiology/American Heart Association guidelines was used to determine cost-effectiveness. The cost-effectiveness ratio of the antibacterial envelope compared to the standard of care was \$112,603 per QALY gained. The cost-effectiveness ratio remained below the willingness-to-pay threshold in 74% of iterations of the sensitivity analysis and was most sensitive to the following model inputs: infection-related mortality, life expectancy, and cost of infections.



Finally, the Operations Centre developed a value-based price estimate (unpublished) based on data from the propensity-matched case series published by Ziacchi et al. [1]. Since, as reported in the "Clinical Studies" section, infections were 0.7% in the Tyrx treatment group vs. 3.2% in the control group (data taken from Supplementary Table 4 of the article), the NNT value is $NNT = 100 / (3.2 - 0.7) = 40$; assuming that one infection costs €36,000 [10], the value-based price of TYRX is $€36,000 / 40 = €900$.

MEDLINE search PubMed version (site: www.pubmed.org) conducted on 15/07/2024; keywords "(cost[title] OR economic[title]) tyrx envelope".

HTA Report

An evaluation of the antibacterial Tyrx casing elaborated by the Lombardy region in 2019 is available (Regional HTA Medical Devices Programme, link: https://htadm-lombardia.ospedaleniguarda.it/index.php?option=com_jdownloads&task=download.send&id=2397&catid=1824&m=0&Itemid=101, last access: 15/07/2024) and an analysis elaborated by the Regional Medical Devices Commission of the Emilia-Romagna region in 2016 (link: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/scheda-di-valutazione-del-dispositivo-medico-tyrx-tm-involucro-antibatterico-riassorbibile-doc-crdm-n-3-2016/view>, last access: 15/07/2024).

Expected benefits

Reduction of infections in high-risk patients undergoing CIED revision, replacement or upgrade.

Price and cost of therapy per patient with annual forecasts

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)
TYRX antibacterial pouch (medium and large size) (Medronic)	1,100 for both measures	Price of a pacemaker or defibrillator plus that of the envelope

Price and cost of therapy per patient with existing treatment alternatives

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)
Cost of standard therapy variable.		

Economic and organisational impact

Not assessable in the absence of specific data.

Reimbursability information

ICD9-CM main diagnosis code (description)	ICD9-CM code of intervention (description)	DRG code (description)	Tariff (euro)



426 (Conduction disorders)	37.87 (Insertion or replacement of any type of pacemaker)	118 (Cardiac pacemaker replacement)	3.232
		551 (Implantation of permanent cardiac pacemaker with major cardiovascular diagnosis or automatic defibrillator (AICD) or pulse generator)	9.384
		552 (Other permanent cardiac pacemaker implant without major cardiovascular diagnosis)	4.756
		515 (Implantation of cardiac defibrillator without catheterisation)	16.573
		535 (Implantation of cardiac defibrillator with cardiac catheterisation with acute myocardial infarction, heart failure or shock)	24.098
		536 (Implantation of cardiac defibrillator with cardiac catheterisation without acute myocardial infarction, heart failure or shock)	21.634

Assessment of innovativeness (according to Regional Resolution N° 737/2022, link and N° 1244/2022 link)	
Innovative device (Y/N)	N
If yes, please indicate which Criteria 1, 2 and 3 are met:	

Summary data		
Request number	Date of request	Applicant
334	May 2024	Cardiology AOUP, AOUS, USL Centro
Technology		
TYRX - Absorbable antibacterial wrap		
Conclusions		
<p>The TYRX antibacterial wrap is a fully absorbable device indicated for reducing the risk of infection in patients undergoing a pacemaker or defibrillator implantation procedure.</p> <p>Data on the clinical efficacy of Tyrx are mainly derived from the WRAP-IT randomised controlled trial [3], published in 2019, which shows that the additional use of Tyrx results in a significantly lower incidence of major CIED infections compared to standard infection prevention strategies alone, without a higher incidence of complications.</p>		



More recently, comparative (non-randomised) studies have been published between the antibacterial Tyrx pouch and standard therapy [1-2], which report conflicting results. In particular, the study by Ziacchi [1] finds that Tyrx results in a statistically significant reduction of total infections (pocket or systemic), conversely the study by Chaudhry et al. 2022 [2] finds no significant difference in the reduction of any CIED-related infections. The cost-effectiveness analyses [6,7,9] are based on simulation models with a lifetime perspective which took the efficacy data from the WRAP-IT trial with a 12-month follow-up. An exception is the Canadian analysis [8] which instead uses a 1-year time horizon. Modi's analysis [6], conducted from the perspective of the US health service, finds a cost-effectiveness profile for Tyrx slightly above the acceptability threshold of \$100,000 per QALY gained, while Wilkoff's analysis [9], also conducted in the US, finds a cost-effectiveness ratio slightly below the willingness-to-pay threshold of \$150,000 per QALY gained. Boriani [7], considering instead a lower cost-effectiveness threshold (€50,000 in Germany, €40,000 in Italy and £30,000 in England), finds that Tyrx, when used in high-risk patients, has a favourable cost-effectiveness profile at a unit cost of €945. The value-based price estimate calculated by the Operations Centre, based on Ziacchi's trial [1], comes to EUR 900, which is a value superimposed on that used by Boriani [7]. This value could therefore be the basis for a price agreement between TRX-Italy and Estar.

Date of report

18 July 2024

Author(s) of the report

Sabrina Trippoli, Andrea Messori

Referring pharmacist

-

BIBLIOGRAPHY

1. Ziacchi M, Biffi M, Iacopino S, di Silvestro M, Marchese P, Miscio F, Caccavo VP, Zanotto G, Tomasi L, Dello Russo A, Donazzan L, Boriani G. REducing INFectiONS thRough Cardiac Device Envelope: insight from real world data. The REINFORCE project. *Europace*. 2023 Nov 2;25(11):euad224. doi: 10.1093/europace/euad224. PMID: 37490930; PMCID: PMC10637307.
2. Chaudhry U, Borgquist R, Smith JG, Mörtzell D. Efficacy of the antibacterial envelope to prevent cardiac implantable electronic device infection in a high-risk population. *Europace*. 2022 Dec 9;24(12):1973-1980. doi: 10.1093/europace/euac119. PMID: 35989511.
3. 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.
4. 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.
5. Blomstrom-Lundqvist C, Ostrowska B. Prevention of cardiac implantable electronic device infections: guidelines and conventional prophylaxis. *Europace*. 2021 May 25;23(Suppl 4):iv11-9. doi: 10.1093/europace/euab071. Epub ahead of print. PMID: 34037227; PMCID: PMC8221047.
6. Modi RM, Liu CL, Isaza N, Raber I, Calvachi P, Zimetbaum P, Bellows BK, Kramer DB, Kazi DS. Cost-Effectiveness of Antibiotic-Eluting Envelope for Prevention of Cardiac Implantable Electronic Device Infections in Heart Failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022 Mar;15(3):e008443. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008443. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35105176.
7. Boriani G, Kennergren C, Tarakji KG, Wright DJ, Ahmed FZ, McComb JM, Goette A, Blum T, Biffi M, Green M, Shore J, Carion PL, Wilkoff BL. Cost-Effectiveness Analyses of an Absorbable



Antibacterial Envelope for Use in Patients at Increased Risk of Cardiac Implantable Electronic Device Infection in Germany, Italy, and England. *Value Health*. 2021 Jul;24(7):930-938. doi: 10.1016/j.jval.2020.12.021. Epub 2021 Apr 1. PMID: 34243836.

8. Rennert-May E, Raj SR, Leal J, Exner DV, Manns BJ, Chew DS. Economic evaluation of an absorbable antibiotic envelope for prevention of cardiac implantable electronic device infection. *Europace*. 2021 May 21;23(5):767-774. doi: 10.1093/europace/euaa291. PMID: 33554239.

9. Wilkoff BL, Boriani G, Mittal S, Poole JE, Kennergren C, Corey GR, Krahn AD, Schloss EJ, Gallastegui JL, Pickett RA, Evonich RF, Roark SF, Sorrentino DM, Sholevar DP, Cronin EM, Berman BJ, Riggio DW, Khan HH, Silver MT, Collier J, Eldadah Z, Holbrook R, Lande JD, Lexcen DR, Seshadri S, Tarakji KG. Cost-Effectiveness of an Antibacterial Envelope for Cardiac Implantable Electronic Device Infection Prevention in the US Healthcare System From the WRAP-IT Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Oct;13(10):e008503. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008503. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32915063; PMCID: PMC7566304.

10. 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.

A copy of the document can be downloaded from <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Drafting by the Operations Centre (CO), with the composition indicated in Decree No. 15517 of 08/07/2024

For further information write to centro.operativo.htart@regione.toscana.it