



RAPID HTA REPORT				
N° della richiesta	Data della richiesta	Richiedente		
317	05/04/2024	UOC Cardiologia Interventistica	Arezzo- UOS	Aritmologia
Tipo di report				
Nuovo report				N
Aggiornamento di un report precedente (scheda 245 del 20/05/2022)				S
Se aggiornamento, indicare il motivo: Questa scheda rappresenta l'aggiornamento di una valutazione precedente (scheda 245 del 20/05/2022) su TauroPace. Recentemente si è reso disponibile un trial che riporta una riduzione delle infezioni correlate ai CIED con l'uso di Tauropace. TauroPace è citato nelle Linee Guida BHRS (British Heart Rhythm Society) come possibile opzione di trattamento per prevenire le infezioni da CIED in pazienti ad alto rischio di infezioni.				

Dati generali della tecnologia					
Nome commerciale					
TauroPace					
Nome generico					
Soluzione antimicrobica per contaminazione batterica dispositivi CIED – fiale da 100 ml					
Nome fabbricante					
TAUROPHARM GMBH					
Nome fornitore					
Medival srl					
RDM	REF				
1835797	TP-08-100				
Tipo	Marchio CE (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA		
1	2174842CE02 (29/01/2019 data rilascio marchio CE ed inizio commercializzazione).	IIb	No		
CND					
J010180 - PACE MAKER - ACCESSORI					
Problema clinico e rationale della richiesta					
<p>I dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIED) vengono impiantati in circa 1,2-1,4 milioni di pazienti all'anno in tutto il mondo. Si nota, negli ultimi anni, un aumento del tasso di infezione dei CIED rispetto all'espansione del volume delle procedure. Ciò può essere dovuto al maggior numero di co-morbilità presentato dai pazienti CIED, dalla maggior complessità dei sistemi di impianto, e dall'aumento delle aspettative di vita che comporta quindi un maggior numero di procedure di revisione [1]. In uno studio a lunghissimo termine [2], le probabilità cumulative di infezione da CIED riportate sono state del 6,2% a 15 anni e dell'11,7% a 25 anni, e del 2,6%, 2,7% e 24,1% dopo la prima, seconda e terza procedura a 15 anni. L'hazard ratio (HR) per l'infezione era 3,91 per la sostituzione del generatore di impulsi e 3,08 per l'aggiornamento del sistema. L'infezione da CIED richiede generalmente l'espianto completo di tutto l'hardware. L'estrazione dell'elettrocatteter è una procedura fortemente invasiva, associata a morbilità significativa e potenziale mortalità, e richiede formazione e attrezzature specialistiche. Le possibili</p>					



soluzioni efficaci contro infezioni da CIED attualmente sono gli antibiotici pre-operatori e le tasche a rilascio di antibiotici, testati in studi clinici randomizzati e raccomandati nelle attuali linee guida ESC [3].

Indicazioni d'uso

TauroPace è una soluzione disinfettante extracorporea indicata per l'eradicazione della contaminazione microbica ambientale dalla superficie dei CIED (dispositivi cardiaci impiantabili), prima dell'impianto nei pazienti adulti. La sua applicazione, pertanto, è da intendersi su qualsiasi tipo di CIED, in titanio o acciaio inossidabile, in poliuretano o in silicone, compresi i suoi componenti (cavi, elettrocatteteri etc.)

Paziente target

Pazienti a cui vengono impiantati CIED ad alto rischio infettivo. I pazienti ad alto rischio infettivo sono quelli identificati tramite score di rischio specifici per questa popolazione come lo score di Shariff et al. [4] e lo score Padit [5].

Principali competitor

La profilassi antibiotica (prevalentemente con cefazolina) rappresenta lo standard per la prevenzione delle infezioni correlate ai CIED [3]. In aggiunta alla profilassi antibiotica, è disponibile in commercio il dispositivo TYRX, un involucro antibatterico riassorbibile progettato per contenere un pacemaker o un defibrillatore impiantabile cardiaco per ridurre il rischio di infezioni.

Dettagli tecnologici

Descrizione

Tauropace è una soluzione antimicrobica ad uso extracorporeo con proprietà antimicrobiche ad ampio spettro per pazienti adulti portatori di dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (CIED). Tauropace si compone di taurolidina in soluzione acquosa (20 mg/ml); il principio attivo, ammina derivata dall'amminoacido taurina, garantisce non solo l'attività biocida nei confronti di funghi, batteri Gram negativi e Gram positivi, evitando la formazione del biofilm e delle infezioni conseguenti, ma assicura anche un'attività duratura nel tempo e senza rischio di insorgenza di resistenze. La superficie dei CIED deve essere inumidita con Tauropace in modo da creare un ambiente ostile all'adesione ed alla proliferazione microbica; tale procedura, al fine di garantire una copertura totale, deve essere eseguita non solo sui generatori ma anche su tutti i componenti connessi ad essi. I CIED possono essere frizionati con garze precedentemente bagnate di soluzione o direttamente immersi nella soluzione, versata in anticipo in un contenitore sterile. La composizione della soluzione Tauropace non crea alcun tipo di interferenza con le parti elettroniche e con i punti di connessione

Elementi di innovazione

La taurolidina con il suo minor costo e la facilità di applicazione potrebbe rappresentare una soluzione costo-efficace alle infezioni relative a CIED.



Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

Il recente studio di Borov [6] ha confrontato l'efficacia di TauroPace con un gruppo di controllo trattato con perossido di idrogeno al 3% (H₂O₂) per la prevenzione delle infezioni da CIED. Durante le procedure CIED, la sacca del dispositivo è stata irrigata e tutto l'hardware accessibile è stato trattato con H₂O₂ (n=532 pazienti), TauroPace o taurolidina in una formulazione galenica (n= 631 pazienti). L'endpoint primario era l'infezione maggiore del CIED entro 3 mesi, mentre gli endpoint secondari comprendevano infezioni dopo i 3 mesi, eventi avversi potenzialmente correlati alle soluzioni antimicrobiche, al sistema CIED, alla procedura e alla mortalità fino al termine del follow-up. Il gruppo trattato con TauroPace aveva più fattori di rischio per l'infezione rispetto al gruppo H₂O₂, ma fattori di rischio specifici del dispositivo e della procedura simili. A 3 mesi, nessuna infezione del CIED è stata osservata nel gruppo TauroPace (0/654, 0%), mentre nel gruppo H₂O₂ si sono verificate 6 infezioni (6/551, 1,1%), p = 0.0075. Dopo i primi 3 mesi, il gruppo TauroPace ha avuto 3 infezioni e il gruppo H₂O₂ ne ha avute 9 (HR, 0,41; 95% CI: 0,10-1,56). La mortalità è stata simile tra i due gruppi (3,5% del gruppo TauroPace e 2,5% del gruppo H₂O₂, p = 0,33). Gli eventi avversi non correlati all'infezione sono stati più rari nel gruppo TauroPace (3,8%) rispetto al gruppo H₂O₂ (6,0%), sebbene la differenza non sia statisticamente significativa (p = 0,0802).

Due case report [7,8] riportano un buon esito post impianto senza alcuna infezione e un miglioramento della guarigione della ferita attraverso il metabolita taurina durante il recupero post impianto.

Ricerca PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): parole chiave, Tauropace; data della ricerca, 06/04/2024.

Sperimentazioni cliniche in corso

La ricerca sul sito <https://clinicaltrials.gov/> condotta in data 24 aprile 2024 con la parola chiave "tauropace" ha selezionato i seguenti studi:

- European TauroPace Registry - an University Hospital Schleswig-Holstein Prospective Observational Clinical Study (ETPR) _ NCT04735666. Si tratta di uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico, che valuterà la capacità della soluzione TauroPace di ridurre le infezioni da CIED nei primi tre mesi dopo qualsiasi procedura chirurgica legata al CIED (sostituzione, revisione o impianto de novo). Lo studio prevede di arruolare 2.300 pazienti ed il termine è stimato per gennaio 2030.
- Tauropace to Prevent Cardiac Implantable Device Infections in Heart Failure Patients (TRICE-HF) NCT05103267. Lo scopo principale dello studio, multicentrico osservazionale, è quello di valutare la capacità di Tauropace di ridurre le infezioni maggiori da CIED nei 12 mesi successivi alla procedura di CIED in partecipanti con insufficienza cardiaca. L'endpoint secondario è quello di caratterizzare prospetticamente le prestazioni di Tauropace nei partecipanti il cui sistema CIED include un elettrocattetere di defibrillazione transvenosa RV. Lo studio sarà condotto in un massimo di 10 centri in Italia con un massimo di 500 soggetti arruolati. Il termine dello studio è stimato per giugno 2024.

Linee guida

Le ultime linee guida ESC [3] raccomandano una serie di azioni pre-, peri- e/o post-procedurali per la prevenzione delle infezioni correlate ai CIED, tra cui 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 un involucro antibatterico (TYRX) raccomandato solo in situazioni ad alto rischio.

Le linee guida non fanno alcun riferimento all'utilizzo di soluzioni disinfettanti quali TauroPace da applicare sul CIED prima dell'impianto.

In un documento della British Heart Rhythm Society (BHRS) [9] pubblicato a gennaio 2024 riguardo agli standard per l'impianto e follow up dei CIED, Tauropace viene citato come possibile trattamento per prevenire le infezioni da impianto CIED in pazienti ad alto rischio di infezioni.



Analisi di costo-efficacia
Non sono disponibili analisi di costo-efficacia. Ricerca MEDLINE versione PubMed condotta il 23 maggio 2022 con la parola chiave “(cost[titl] OR economic[titl]) AND (taurolidine OR tauropace)”.
Report HTA
Non disponibili
Benefici attesi
Riduzione delle infezioni correlate ai CIED.

Prezzo e costo terapia per paziente			
Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)	Fabbisogno annuale (N. pezzi)
TauroPace (TAUROPHARM GMBH)	200	200	400

Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso		
Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
TYRX*	1.114	1.114

* TYRX ad oggi non è acquistabile.

Impatto economico ed organizzativo
Il costo incrementale delle infezioni post impianto CIED è correlato all'aumento delle giornate di degenza e a procedure ex novo di impianto. Secondo uno studio retrospettivo su registro tedesco, le spese incrementalmente per infezione post impianto hanno un range tra circa 33.000 euro e circa 59.000 euro [10]. L'impiego di TauroPace potrebbe ridurre questi costi.

Informazioni di rimborsabilità			
Diagnosi principale (codice ICD9-CM)	Intervento (Codice ICD9-CM)	Codice DRG	Tariffa (euro)
426 (Disturbi della conduzione)	37.87 (Inserzione o sostituzione di qualsunque 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	16.573



		(Impianto di defibrillatore cardiaco senza cateterismo) 535	24.098
		(Impianto di defibrillatore cardiaco con cateterismo cardiaco con infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca o shock) 536	21.634
		(Impianto di defibrillatore cardiaco con cateterismo cardiaco senza infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca o shock)	

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 della richiesta	Data della richiesta	Richiedente
317	05/04/2024	UOC Cardiologia Arezzo- UOSVD Aritmologia Interventistica

Tecnologia

TauroPace è una soluzione disinfettante extracorporea indicata per l'eradicazione della contaminazione microbica ambientale dalla superficie dei CIED. La sua applicazione è da intendersi su qualsiasi tipo di CIED, in titanio o acciaio inossidabile, in poliuretano o in silicone, compresi i suoi componenti (cavi, elettrocateri etc.).

Conclusioni

I dispositivi elettronici cardiaci impiantabili sono trattamenti potenzialmente salvavita per diverse condizioni cardiache, tuttavia non sono privi di rischi. In particolare, le infezioni correlate ai CIED rappresentano una problematica importante [1,2]. Nonostante la diffusione di strategie raccomandate per la prevenzione delle infezioni, come la somministrazione di antibiotici prima dell'impianto, le infezioni correlate ai CIED continuano ad aumentare con conseguente aumento dei costi per il loro trattamento [1,3]. Pertanto, risulta necessario studiare e implementare nuove strategie per ridurre il rischio di tali infezioni. In questo contesto, si inserisce il dispositivo TauroPace, una soluzione disinfettante a base di taurolidina da utilizzare per eradicare la contaminazione microbica ambientale dalla superficie dei CIED prima dell'impianto su pazienti adulti.

Rispetto alla prima valutazione di HTA di TauroPace, si è reso disponibile uno studio che ha confrontato TauroPace verso una soluzione di H₂O₂ il quale ha riportato che a 3 mesi TauroPace riduce le infezioni da CIED rispetto al gruppo di controllo. I risultati sono stati significativi in quanto nessuno dei pazienti assegnati al gruppo taurolidina ha avuto un'infezione durante i 3 mesi successivi alla procedura di impianto CIED, nonostante il fatto che questo gruppo avesse più fattori di rischio per le infezioni [6].



Secondo quanto riportato nell'editoriale a commento dello studio [11], il fatto che il tasso di infezione con il trattamento con taurolidina sia stato così basso è promettente. Sono tuttavia necessari studi più robusti e randomizzati per confermare i risultati del trial di Borov et al. [6]. TauroPace è stato citato nelle Linee Guida BHRS (British Heart Rhythm Society) come possibile opzione di prevenzione delle infezioni da CIED [9].

Complessivamente le evidenze sono ancora limitate e non vi sono studi di confronto diretto che confermino la non inferiorità o la superiorità di TauroPace rispetto ai comparatori. Nonostante queste limitazioni, il Centro Operativo esprime parere favorevole.

Data di redazione del report

14 maggio 2024

Autore/i del report

Maria Rita Romeo, Andrea Messori, Sabrina Trippoli

Farmacista referente

Fabiola Del Santo

BIBLIOGRAFIA

1. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm* 2017;14:e503–51.
2. Dai M, Cai C, Vaibhav V, Sohail MR, Hayes DL, Hodge DO et al. Trends of cardiovascular implantable electronic device infection in 3 decades: a population-based study. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1071–80.
3. 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.
4. Shariff N, Akthar T, Razak E, Segerson N, Schwartzman D. Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections: Risk Scoring and Role of Antibiotic Envelope in Prevention. *Recent Adv Cardiovasc Drug Discov*. 2015;10(1):70-6. doi: 10.2174/1574890110666151104120207. PMID: 26530457.
5. Clémenty N, Carion PL, Léotoing L, Lamarsalle L, Wilquin-Bequet F, Brown B, Verhees KJP, Fernandes J, Deharo JC. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study. *Europace*. 2018 Dec 1;20(12):1974-1980. doi: 10.1093/europace/eux387. PMID: 29672690.
6. Borov S, Baldauf B, Henke J, Pavaci H, Perani A, Zrenner B, Dietl J, Mehilli J, Lau EW, Vonthein R, Bonnemeier H. Use of a taurolidine containing antimicrobial wash to reduce cardiac implantable electronic device infection. *Europace*. 2023 Oct 5;25(10):euad306. doi: 10.1093/europace/euad306. PMID: 37831737; PMCID: PMC10616572.
7. Giudice M, Catuzzo B, Berlier N, Lau EW, Bonnemeier H, Assadian O, Baldauf B, Borov S, Scacciarella P. Use of Taurolidine in a Patient With a Cardiac Implantable Electronic Device Protrusion. *JACC Case Rep*. 2023 Apr 19;14:101835. doi: 10.1016/j.jaccas.2023.101835. PMID: 37152697; PMCID: PMC10157148.
8. Giaccardi M, Baldauf B, Lau EW, Borov S, Bonnemeier H. Salvage of Cardiac Implantable Electronic Device Pocket Infection with Skin Erosion in Frail 92-Year-Old. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Mar 10;9(3):81. doi: 10.3390/jcdd9030081. PMID: 35323629; PMCID: PMC8955956.
9. British Heart Rhythm Society. Standards for implantation and follow-up of cardiac rhythm management devices in adults. January 2024 revision, <https://bhrc.com/wp-content/uploads/2024/01/BHRS-standards-January-2024-Implantation-and-Follow-Up-of-CRM-Devices-in-Adults.pdf>
10. Ludwig S, Theis C, Brown B, Witthohn A, Lux W, Goette A. Incidence and costs of cardiac device infections: retrospective analysis using German health claims data. *J Comp Eff Res*. 2018 May;7(5):483-492. doi: 10.2217/ce-2017-0080. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29132224.
11. Love CJ. Taurolidine: could this be the 'silver bullet' against cardiac implantable electronic device infection? *Europace*. 2023 Nov 2;25(11):euad332. doi: 10.1093/europace/euad332. Erratum in: *Europace*. 2023 Dec 6;25(12): PMID: 37967367; PMCID: PMC10651068.



Regione Toscana

**Commissione per la valutazione delle tecnologie e
degli investimenti sanitari**

Centro operativo

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

Redazione del report a cura del Centro Operativo, Decreto regionale n.17610 del 7 Settembre 2022.

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



Regione Toscana

**Commissione per la valutazione delle tecnologie e
degli investimenti sanitari**

Centro operativo

A seguire la scheda tradotta automaticamente in inglese come risulta dal software DeepL
(<http://www.deepl.com/translator>)



RAPID HTA REPORT			
Request No.	Date of request	Applicant	
317	05/04/2024	UOC Cardiology Arezzo- UOS Interventional Arrhythmology	
Type of report			
New report			N
Update of a previous report (sheet 245 of 20/05/2022)			S
If update, please state reason: This sheet is an update of a previous evaluation (sheet 245 of 20/05/2022) on TauroPace. A trial has recently become available reporting a reduction in CIED-related infections with the use of TauroPace. TauroPace is mentioned in the British Heart Rhythm Society (BHRS) Guidelines as a possible treatment option to prevent CIED infections in patients at high risk of infection.			

General technology data					
Trade name					
TauroPace					
Generic name					
Antimicrobial solution for bacterial contamination CIED devices - 100 ml ampoules					
Manufacturer name					
TAUROPHARM GMBH					
Supplier name					
Medival srl					
RDM	REF				
1835797	TP-08-100				
Type	CE marking (date)	Risk class	FDA approval		
1	2174842CE02 (29/01/2019 date of CE marking and start of marketing).	IIb	No		
CND					
J010180 - PACE MAKER - ACCESSORIES					
Clinical problem and rationale for the request					
<p>Implantable cardiac electronic devices (CIEDs) are implanted in approximately 1.2-1.4 million patients per year worldwide. In recent years, an increase in the infection rate of CIEDs has been observed in relation to the expanding volume of procedures. This may be due to the increased number of co-morbidities presented by CIED patients, the increased complexity of implant systems, and the increase in life expectancy, which therefore leads to more revision procedures [1]. In a very long-term study [2], the cumulative odds of CIED infection reported were 6.2% at 15 years and 11.7% at 25 years, and 2.6%, 2.7% and 24.1% after the first, second and third procedures at 15 years. The hazard ratio (HR) for infection was 3.91 for pulse generator replacement and 3.08 for system upgrade. CIED infection generally requires complete explantation of all hardware. Lead extraction is a highly invasive procedure, associated with significant morbidity and potential mortality, and requires specialised training and equipment. Possible effective solutions against CIED infections currently are pre-operative antibiotics and antibiotic-eluting pockets, which have been tested in randomised clinical trials and are recommended in the current ESC guidelines [3].</p>					



General technology data

Indications for use

TauroPace is an extracorporeal disinfectant solution indicated for the eradication of environmental microbial contamination from the surface of CIEDs (implantable cardiac devices), prior to implantation in adult patients. Its application is therefore intended for any type of CIED, whether titanium or stainless steel, polyurethane or silicone, including its components (cables, leads, etc.).

Target patient

Patients implanted with CIEDs at high infectious risk. Patients at high infectious risk are those identified by risk scores specific to this population such as the Shariff et al. score [4] and the Padit score [5].

Main competitors

Antibiotic prophylaxis (mainly with cefazolin) is the standard for the prevention of CIED-related infections [3]. In addition to antibiotic prophylaxis, the TYRX device, a resorbable antibacterial wrap designed to contain a pacemaker or cardiac implantable defibrillator to reduce the risk of infection, is commercially available.

Technological details

Description

Tauropace is an antimicrobial solution for extracorporeal use with broad-spectrum antimicrobial properties for adult patients with implantable electronic cardiac devices (CIEDs). Tauropace consists of taurolidine in an aqueous solution (20 mg/ml); the active ingredient, an amine derived from the amino acid taurine, guarantees not only biocidal activity against fungi, Gram-negative and Gram-positive bacteria, preventing the formation of biofilm and subsequent infections, but also ensures long-lasting activity without the risk of resistance emergence. The surface of the CIEDs must be moistened with Tauropace to create an environment hostile to microbial adhesion and proliferation; this procedure, in order to ensure total coverage, must be performed not only on the generators but also on all components connected to them. CIEDs can be rubbed with gauze previously wetted with solution or directly immersed in the solution, poured in advance into a sterile container. The composition of the Tauropace solution does not create any interference with electronic parts and connection points

Elements of Innovation

Taurolidine with its lower cost and ease of application could be a cost-effective solution to CIED-related infections.

Clinical and economic evidence

Clinical studies

Borov's recent study [6] compared the efficacy of TauroPace with a control group treated with 3% hydrogen peroxide (H₂O₂) for the prevention of CIED infections. During CIED procedures, the device bag was irrigated and all accessible hardware was treated with H₂O₂ (n=532 patients), TauroPace or taurolidine in a galenic formulation (n=631 patients). The primary endpoint was major CIED infection within 3 months, while secondary endpoints included infections after 3 months, adverse events potentially related to antimicrobial solutions, CIED system, procedure and mortality until the end of follow-up. The TauroPace-treated group had more risk factors for infection than the H₂O group, but similar device- and procedure-specific risk factors. At 3 months, no CIED infection was observed in the TauroPace group (0/654, 0%), whereas 6 infections occurred in the H₂O₂ group (6/551, 1.1%), p = 0.0075. After the first 3 months, the TauroPace group had 3 infections and the H₂O₂ group had 9 infections (HR, 0.41; 95% CI: 0.10-1.56). Mortality was similar between the two groups (3.5% in the TauroPace group and 2.5% in the H₂O₂ group, p = 0.33). Non-infection-related adverse events were rarer in the TauroPace group (3.8%) than in the H₂O₂ group (6.0%), although the difference was not statistically significant (p = 0.0802).

Two case reports [7,8] report a good post-implant outcome without any infection and improved wound healing through the metabolite taurine during post-implant recovery.



PubMed search (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): keywords, Tauropace; search date, 06/04/2024.

Ongoing clinical trials

The search on <https://clinicaltrials.gov/> conducted on 24 April 2024 with the keyword 'tauropace' selected the following studies:

- European TauroPace Registry - a University Hospital Schleswig-Holstein Prospective Observational Clinical Study (ETPR) _ NCT04735666. This is an observational, prospective, multicentre study that will evaluate the ability of the TauroPace solution to reduce CIED infections in the first three months after any CIED-related surgical procedure (replacement, revision or de novo implant). The study plans to enrol 2,300 patients and is estimated to end in January 2030.
- Tauropace to Prevent Cardiac Implantable Device Infections in Heart Failure Patients (TRICE-HF) NCT05103267. The primary aim of the multicentre observational study is to evaluate the ability of Tauropace to reduce major CIED infections over 12 months following the CIED procedure in participants with heart failure. The secondary endpoint is to prospectively characterise the performance of Tauropace in participants whose CIED system includes an RV transvenous defibrillation lead. The study will be conducted in up to 10 centres in Italy with up to 500 subjects enrolled. The end of the study is estimated for June 2024.

Guidelines

The latest ESC guidelines [3] 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 an antibacterial wrap (TYRX) recommended only in high-risk situations.

The guidelines make no reference to the use of disinfectant solutions such as TauroPace to be applied to the CIED prior to implantation.

In a British Heart Rhythm Society (BHRS) document [9] published in January 2024 regarding standards for CIED implantation and follow-up, Tauropace is mentioned as a possible treatment to prevent CIED implant infections in patients at high risk of infection.

Cost-effectiveness analysis

Cost-effectiveness analyses are not available.

MEDLINE search PubMed version conducted on 23 May 2022 with the keyword "(cost[ti] OR economic[ti]) AND (taurolidine OR tauropace)".

HTA Report

Not available

Expected benefits

Reduction of CIED-related infections.

Price and cost of therapy per patient

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)	Annual requirements (No. pieces)
TauroPace (TAUROPHARM GMBH)	200	200	400

Price and cost of therapy per patient with existing treatment alternatives

Product (Manufacturer)	Unit price (euro)	Therapy cost per patient (euro)
------------------------	-------------------	---------------------------------



Price and cost of therapy per patient with existing treatment alternatives

TYRX*	1.114	1.114
-------	-------	-------

* TYRX is not available for purchase to date.

Economic and organisational impact

The incremental cost of post-implant CIED infections is related to the increase of hospital days and ex-implant procedures. According to a retrospective study on a German registry, the incremental costs for post-implantation infection have a range between about 33,000 Euro and about 59,000 Euro [10]. The use of TauroPace could reduce these costs.

Reimbursability information

Main diagnosis (ICD9-CM code)	Intervention (ICD9-CM Code)	DRG code	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
317	05/04/2024	UOC Cardiology Arezzo- UOSVD Interventional Arrhythmology
Technology		
<p>TauroPace is an extracorporeal disinfectant solution indicated for the eradication of environmental microbial contamination from the surface of CIEDs. Its application is intended for any type of CIED, whether titanium or stainless steel, polyurethane or silicone, including its components (cables, leads, etc.).</p>		
Conclusions		
<p>Implantable cardiac electronic devices (CIEDs) are potentially life-saving treatments for several cardiac conditions, however, they are not without risks. In particular, CIED-related infections are a major issue [1,2]. Despite the prevalence of recommended infection prevention strategies, such as the administration of antibiotics prior to implantation, CIED-related infections continue to increase resulting in increased costs for their treatment [1,3]. Therefore, there is a need to investigate and implement new strategies to reduce the risk of such infections. This includes the TauroPace device, a taurolidine-based disinfectant solution for use in eradicating environmental microbial contamination from the surface of CIEDs prior to implantation in adult patients.</p> <p>Since the first HTA evaluation of TauroPace, a study has become available that compared TauroPace to a solution of H₂O₂ which reported that at 3 months TauroPace reduced CIED infections compared to the control group. The results were significant in that none of the patients assigned to the taurolidine group had an infection during the 3 months following the CIED implant procedure, despite the fact that this group had more risk factors for infection [6].</p> <p>According to the editorial commenting the study [11], the fact that the infection rate with taurolidine treatment was so low is promising. However, more robust, randomised studies are needed to confirm the results of the Borov et al. trial [6]. TauroPace has been mentioned in the British Heart Rhythm Society (BHRS) Guidelines as a possible CIED infection prevention option [9].</p> <p>Overall, the evidence is still limited and there are no direct comparison studies confirming the non-inferiority or superiority of TauroPace over comparators. In spite of these limitations, the OPC expresses a favourable opinion.</p>		
Date of report		
14 May 2024		
Author(s) of the report		
Maria Rita Romeo, Andrea Messori, Sabrina Trippoli		
Referring pharmacist		
Fabiola Del Santo		



BIBLIOGRAPHY

1. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm* 2017;14:e503-51.
2. Dai M, Cai C, Vaibhav V, Sohail MR, Hayes DL, Hodge DO et al. Trends of cardiovascular implantable electronic device infection over 3 decades: a population-based study. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1071-80.
3. 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.
4. Shariff N, Akthar T, Razak E, Segerson N, Schwartzman D. Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections: Risk Scoring and Role of Antibiotic Envelope in Prevention. *Recent Adv Cardiovasc Drug Discov*. 2015;10(1):70-6. doi: 10.2174/1574890110666151104120207. PMID: 26530457.
5. Clémenty N, Carion PL, Léotoing L, Lamarsalle L, Wilquin-Bequet F, Brown B, Verhees KJP, Fernandes J, Deharo JC. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study. *Europace*. 2018 Dec 1;20(12):1974-1980. doi: 10.1093/europace/eux387. PMID: 29672690.
6. Borov S, Baldauf B, Henke J, Pavaci H, Perani A, Zrenner B, Dietl J, Mehilli J, Lau EW, Vonthein R, Bonnemeier H. Use of a taurolidine containing antimicrobial wash to reduce cardiac implantable electronic device infection. *Europace*. 2023 Oct 5;25(10):euad306. doi: 10.1093/europace/euad306. PMID: 37831737; PMCID: PMC10616572.
7. Giudice M, Catuzzo B, Berlier N, Lau EW, Bonnemeier H, Assadian O, Baldauf B, Borov S, Scacciarella P. Use of Taurolidine in a Patient With a Cardiac Implantable Electronic Device Protrusion. *JACC Case Rep*. 2023 Apr 19;14:101835. doi: 10.1016/j.jaccas.2023.101835. PMID: 37152697; PMCID: PMC10157148.
8. Giaccardi M, Baldauf B, Lau EW, Borov S, Bonnemeier H. Salvage of Cardiac Implantable Electronic Device Pocket Infection with Skin Erosion in Frail 92-Year-Olds. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Mar 10;9(3):81. doi: 10.3390/jcdd9030081. PMID: 35323629; PMCID: PMC8955956.
9. British Heart Rhythm Society. Standards for implantation and follow-up of cardiac rhythm management devices in adults. January 2024 revision, <https://bhrc.com/wp-content/uploads/2024/01/BHRS-standards-January-2024-Implantation-and-Follow-Up-of-CRM-Devices-in-Adults.pdf>
10. Ludwig S, Theis C, Brown B, Witthohn A, Lux W, Goette A. Incidence and costs of cardiac device infections: retrospective analysis using German health claims data. *J Comp Eff Res*. 2018 May;7(5):483-492. doi: 10.2217/ce-2017-0080. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29132224.
11. Love CJ. Taurolidine: could this be the 'silver bullet' against cardiac implantable electronic device infection? *Europace*. 2023 Nov 2;25(11):euad332. doi: 10.1093/europace/euad332. Erratum in: *Europace*. 2023 Dec 6;25(12): PMID: 37967367; PMCID: PMC10651068.

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

Reporting by the Operations Centre, Regional Decree No. 17610 of 7 September 2022.

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