

**ESTAR**

Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale

## SCHEDA PRODOTTO

(a cura del Coordinamento HTA)

<b>NOME COMMERCIALE</b>	TYRX 
<b>NOME GENERICO</b>	Busta antibatterica assorbibile
<b>PRODUTTORE</b>	Medtronic TYRX Inc. New Jersey 08852 USA
<b>FORNITORE</b>	TRX ITALY SRL
<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 con dispositivi cardiaci elettronici.
<b>INTERVENTO DI RIFERIMENTO</b>	Non utilizzo della busta antibatterica.
<b>DESCRIZIONE</b>	<p>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 <i>in vivo</i> successivo all'impianto chirurgico del generatore o del defibrillatore.</p> <p>Questo dispositivo è stato realizzato per essere utilizzato esclusivamente in combinazione con pacemaker e defibrillatori impiantabili.</p> <p>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</p>



	<p>settimane.</p> <p>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.</p>
<b>MARCHIO CE</b>	SI, settembre 2014 (n.579049)
<b>NUMERO DI REPERTORIO E CODICE PRODOTTO</b>	<p>1216848/R - REF. CMRM6122EU - Busta antibatterica sterile completamente assorbibile a rilascio di farmaci per stabilizzare pacemaker o defibrillatori e ridurre le infezioni. Misura 6,3 cm x 6,9 cm.</p> <p>1216849/R - REF. CMRM6133EU - Busta antibatterica sterile completamente assorbibile a rilascio di farmaci per stabilizzare pacemaker o defibrillatori e ridurre le infezioni. Misura 7,4 cm x 8,5 cm.</p>
<b>CND</b>	J019099 - DISPOSITIVI PER FUNZIONALITA' CARDIACA - ALTRI
<b>CLASSE DI APPARTENENZA</b>	III
Fonte dei dati: Ministero della Salute, repertorio Nazionale dei Dispositivi Medici (salvo diversa indicazione).	
<b>APPROVAZIONE FDA</b>	SI, sulla base della procedura 510(k) Medical Device Submissions "dispositivo sostanzialmente equivalente ad un altro prodotto già in commercio, TYRX Aigis non riassorbibile" (1)
<b>PREZZO UNITARIO</b>	<p>1.000 euro per entrambe le misure</p> <p>Fonte: prezzo Estar.</p>
<b>DRG</b>	<p>DRG 118 (sostituzione di pacemaker cardiaco) tariffa= 3.232 euro.</p> <p>DRG 551 (impianto di pacemaker cardiaco permanente con diagnosi cardiovascolare maggiore o di defibrillatore automatico (AICD) o di generatore di impulsi) tariffa=9.384 euro.</p> <p>DRG 552 (altro impianto di pacemaker cardiaco permanente senza diagnosi cardiovascolare maggiore) tariffa=4.756 euro.</p> <p>DRG 515 (impianto di defibrillatore cardiaco senza cateterismo cardiaco) tariffa=16.573.</p> <p>DRG 535 (impianto di defibrillatore cardiaco con cateterismo cardiaco con infarto miocardico acuto,</p>



insufficienza cardiaca o shock) tariffa=24.098.  
DRG 536 (impianto di defibrillatore cardiaco con  
cateterismo cardiaco senza infarto miocardico acuto,  
insufficienza cardiaca o shock) tariffa=21.634.

Fonte: tariffe regione Toscana, DELIBERAZIONE 27  
settembre 2016, n. 947 (2).



**CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, SPESA ANNUA NELLE TRE AREE VASTE E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)**

NOME PRODOTTO (ditta)	DESCRIZIONE PRODOTTO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO PER CONFEZIONE (euro)	PREZZO UNITARIO (euro)	CONSUMO 2016 (pezzi)	SPESA 2016 (euro)	SITUAZIONE CONTRATTUALE
TYRX	Busta antibatterica riassorbibile, misura 6,3 cm x 6,9 cm. REF. CMRM6122EU	1	1.000	1.000	22*	22.000	Economia scaduta
TYRX	Busta antibatterica riassorbibile, misura 7,4 cm x 8,5 cm REF. CMRM6133EU	1	1.000	1.000	40**	40.00	
				Totale	62	62.000	

\*di cui 12 sono state richieste dalla AOUS e 10 dalla Fondazione Monasterio.

\*\*di cui 10 dalla Azienda ASL Toscana Centro, 20 dalla AOUS e 10 dalla Fondazione Monasterio.

**PRODOTTI ANALOGHI GIA' DISPONIBILI NELLE TRE AREE VASTE, SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)**

Nessun prodotto analogo è disponibile.



Sede Legale ESTAR provvisoria 50135 Firenze Via di San Salvi 12, Palazzina 14  
C.F./P.I 06485540485 – [direzione@estar.toscana.it](mailto:direzione@estar.toscana.it) – Cod. AUSA 0000400383

**STUDI PUBBLICATI (vedi tabella se applicabile)**

La ricerca di letteratura ha estratto 269 studi dai quali è stata selezionata la recente meta-analisi di Ali et al. 2017 che ha riassunto i risultati degli studi che, ad oggi, hanno valutato l'impiego del Tyrx per la prevenzione delle infezioni in pazienti sottoposti ad una procedura di impianto con dispositivi cardiaci elettronici (3)

La metanalisi ha incluso 5 studi non randomizzati dei quali 4 condotti con un disegno retrospettivo (4-7) e uno condotto invece con un disegno prospettico (8). In totale, nella metanalisi sono stati inclusi 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).

Dei 5 trial, quelli di Mittal et al. (4), di Shariff et al. (5), di Kolek et al. (6) e di Henrikson [(Citadel/Centurion trial) (8)] hanno prodotto risultati (espressi in termini di riduzione delle infezioni) favorevoli all'impiego del Tyrx, mentre lo studio di Hassoun et al. (7) ha viceversa trovato che l'uso della busta antibatterica aumenta il rischio di infezioni (sebbene questa differenza sia al limite della significatività statistica). Da osservare comunque che lo studio di Kolek (6) presenta alcune importanti limitazioni come la prevalenza dei fattori di rischio che è risultata significativamente più elevata nel gruppo dei controlli rispetto a quella dei trattati e il periodo di follow-up che è risultato significativamente più corto nei pazienti trattati con la busta antibatterica rispetto a quello del gruppo di controllo. Criticità che, come dichiarato anche dagli autori del trial, possono aver inficiato i risultati a vantaggio della busta antibatterica. Anche nel trial di Hassoun (7) i due gruppi di pazienti non erano del tutto sovrapponibili; rispetto al gruppo di controllo i pazienti del gruppo Tyrx erano stati difatti sottoposti ad un maggior numero di sostituzioni di catetere, di sostituzioni o revisioni del dispositivo impiantabile e avevano avuto una maggiore incidenza di scompenso cardiaco; differenze che possono aver determinato una più alta comparsa di infezioni nei pazienti trattati con la busta antibatterica.

Se consideriamo la casistica, il trial di Henrikson (8) ha arruolato il maggior numero di pazienti (n=1.129), mentre il trial di Hassoun (7) ha arruolato la casistica più piccola (n=184). Lo studio di Henrikson ha inoltre la durata di follow-up più lunga (12 mesi).

In due studi erano stati inclusi solo i pazienti ad alto



	<p>rischio, ossia quelli sottoposti a sostituzione del dispositivo (8) o quelli, nel trial di Kolek (6), con almeno due fattori di rischio per le infezioni ovvero il diabete, la malattia cronica renale, l'assunzione di farmaci anticoagulanti, l'impiego giornaliero di corticosteroidi, la febbre o la leucocitosi nelle 24 ore precedenti l'impianto. Gli altri 3 trial avevano invece arruolato tutti i pazienti sottoposti ad impianto di pace-maker o defibrillatore (4-5,7).</p> <p>Riguardo ai risultati, dalla metanalisi emerge che l'impianto della busta antibatterica, rispetto al non impianto, riduce la percentuale di infezione. In particolare, in totale ci furono 14 casi di infezione (0,63%) nel gruppo Tyrx e 60 casi di infezione (2,34%) nel gruppo di controllo (OR=0,29 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,09 e 0,94, p&lt;0,004).</p> <p>Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: <a href="http://www.pubmed.org">www.pubmed.org</a>) condotta il 7 settembre 2017 per mezzo delle parole chiave "tyrx OR (envelope infection antibacterial)" e senza porre alcun limite alla ricerca.</p>
<p><b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN CORSO</b></p>	<p>Il registro ClinicalTrials.gov riporta lo studio controllato randomizzato WRAP-IT, ancora in corso. Tale studio si propone di arruolare 7764 pazienti e ha l'obiettivo di valutare la percentuale di infezioni (maggiori o minori) in pazienti ad alto rischio di infezione trattati con dispositivi medici impiantabili e la busta antibatterica Tyrix verso pazienti non impiantati con questo involucro a 12 medici di follow-up.</p> <p>Ricerca su ClinicalTrials.gov (sito: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>) condotta il 7 settembre 2017 con la parola chiave "Tyrx".</p>
<p><b>PROFILO DI COSTO-EFFICACIA (se applicabile)</b></p>	<p>Non è stata ancora condotta alcuna analisi di costo-efficacia, ma solo una analisi di costo-beneficio finalizzata a mettere in rapporto il costo delle infezioni evitate dall'utilizzo della busta antibatterica con il costo per il trattamento delle infezioni se queste si verificano (5). La limitazione di questa valutazione risiede nel fatto che l'informazione riguardante la potenziale riduzione dell'incidenza delle infezioni in seguito all'uso della busta antibatterica deriva da studi non randomizzati.</p> <p>Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: <a href="http://www.pubmed.org">www.pubmed.org</a>) condotta il 7 settembre 2017 per mezzo delle parole chiave "(cost[tit] OR economic[tit]) AND tyrx".</p>
<p><b>REPORT DI HTA (se applicabile)</b></p>	<p>Non è disponibile alcun report di HTA.</p>

## COMMENTI DELL'ESTENSORE DELLA SCHEDA

Una grave complicazione che deriva dall'impianto di dispositivi cardiaci elettronici è rappresentata dalla comparsa di infezioni (di tasca o sistemiche) che sono responsabili di un aumento della morbilità, della mortalità, della durata della ospedalizzazione e dei costi (3). La letteratura clinica riporta dati molto variabili riguardo all'incidenza delle infezioni in quanto si basa su dati non sufficientemente solidi. Tuttavia, si ritiene che il rischio di infezione derivante dal primo impianto sia di circa lo 0,5%, mentre quello derivante da un impianto secondario (sostituzione o aggiornamento) sia compreso tra il 1%-7% (9). Il trattamento standard delle infezioni, realizzato mediante l'impiego della terapia antibiotica o con la rimozione del dispositivo, non è sempre efficace. Per questo motivo sono in studio nuove strategie per la prevenzione delle infezioni in questa popolazione di pazienti. Una di queste è rappresentata dalla tasca antibatterica Tyrx.

L'involucro antibatterico Tyrx è stato valutato in 5 studi non randomizzati (4-8) i cui risultati sono stati riassunti nella recente metanalisi di Ali la quale ha dimostrato che l'involucro antibatterico Tyrx riduce in maniera statisticamente significativa la percentuale di infezioni rispetto al non impiego dell'involucro in pazienti sottoposti ad una procedura di impianto con dispositivi cardiaci elettronici (3). L'ampia casistica rappresenta un punto di forza della metanalisi di Ali, tuttavia sono diverse le sue limitazioni. Fra queste, la natura osservazionale degli studi, la mancanza di informazioni su un lungo periodo di follow-up e soprattutto il tipo di busta antibatterica utilizzata. Difatti, solo il trial di Kolek (6) ha utilizzato la busta antibatterica riassorbibile (Tyrx-A), mentre gli altri trial hanno usato la prima generazione di busta non riassorbibile non più in commercio.

Come riportato dagli autori della metanalisi, per definire il profilo di efficacia e di sicurezza di questo dispositivo sono necessari studi controllati randomizzati finalizzati alla valutazione della busta antibatterica su un lungo periodo di follow-up e rispetto ad end-point forti quale la mortalità. Lo studio randomizzato WRAP-IT, attualmente in corso, potrà contribuire a chiarire questi aspetti.

Una ipotesi potrebbe essere quella di limitare



	<p>l'impiego di Tyrx nei pazienti ad alto rischio (6,8) previa stima dell'impatto economico che questo intervento determinerebbe.</p> <p>Riguardo al prezzo (1.000 euro ad involucro), è difficile dire se è costo-efficace, ossia proporzionato all'entità del beneficio clinico, vista la carenza di informazioni cliniche.</p>
<p><b>COMMENTO DELLA DITTA</b></p>	<p>Tyrx al momento viene utilizzato in tutte le regioni italiane (ad eccezione della Toscana) nei pazienti ad altissimo rischio infettivo (SCORE&gt;15) individuati tramite lo score composito proposto dall'Università di Pittsburgh (5), che ha ottimizzato quello proposto inizialmente dal Valley Health System Study [Mittal et al. (6)]. Negli ultimi 21 mesi in Italia sono stati utilizzati 3300 TYRX in pazienti con score &gt;15 e nessuna infezione si è finora verificata in questi pazienti molto selezionati (oltre l'11% di rischio infettivo date le comorbidità predisponenti). Negli USA Medicare e l'FDA ne hanno incentivato fin dal 2013 l'utilizzo in tutti i Pazienti con score &gt;7 (ad alto rischio) al fine di ridurre ancor di più i costi per le infezioni CIED e salvaguardare l'investimento economico fatto per garantire la terapia CIED, non rimborsando più i costi derivanti dal trattamento per infezione CIED (superiori a 50.000\$ e con mortalità del 50% a tre anni dall'infezione nonostante i migliori possibili trattamenti). Lo Studio Randomizzato WRAP-IT (eseguito con TYRX riassorbibile, ormai unico prodotto disponibile e considerato da FDA perfettamente equivalente al TYRX non riassorbibile al fine di ridurre le possibili infezioni) è stato appositamente concepito e disegnato per dimostrare l'efficacia della prevenzione TYRX anche in pazienti con score &gt;3 (a medio rischio), al fine di ridurre ancor di più il numero di pazienti che potrebbero andare incontro ad infezione CIED causata da attivazione di un biofilm silente in conseguenza di un meno prevedibile possibile abbassamento delle difese immunitarie di questi pazienti a medio rischio. Il WRAP-IT ha concluso gli oltre 7700 arruolamenti a luglio 2017 ed i dati sul completo follow-up a 12 mesi saranno disponibili a luglio 2018. In caso i risultati del WRAP-IT fossero positivi, il ricorso a questo tipo di prevenzione delle infezioni CIED (spesso fatali, 50% di mortalità a 3 anni nonostante espianto completo di CIED ed elettrocateri, più terapia antibiotica</p>





	specifica prolungata) potrà essere eventualmente preso in considerazione anche per pazienti con score < 15.  Ricevuto da TRX Italy srl il 09/09/2017.
<b>RICHEDENTE</b>	Azienda ASL Toscana Centro, AOUS, Fondazione Monasterio
<b>DATA DI REDAZIONE DELLA SCHEDA</b>	28/10/2015
<b>DATA DI REVISIONE DELLA SCHEDA</b>	06/09/2017
<b>NOTE</b>	-
<b>CODICE PORTALE ESTAV</b>	-

NR: non riportato

## BIBLIOGRAFIA

1. Food and Drug Administration (FDA). Summary K130943 510(k). 20 maggio 2013. Indirizzo web: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf13/k130943.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/k130943.pdf). Ultimo accesso al 19 ottobre 2015.
2. Regione Toscana. Determinazione delle tariffe regionali per il pagamento delle prestazioni di ricovero ospedaliero per acuti in vigore dal 1° ottobre 2016. DELIBERAZIONE 27 settembre 2016, n. 947. Supplemento al Bollettino Ufficiale della Regione Toscana n. 40 del 5.10.2016. Ultimo accesso: 7 settembre.
3. 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
4. Mittal S, Shaw RE, Michel K et al. Cardiac implantable electronic device infections: incidence, risk factors, and the effect of the AegisRxantibacterial envelope. *Heart Rhythm.* 2014 Apr;11(4):595-601. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.12.013.
5. Shariff N, Eby E, Adelstein E, Jain S, Shalaby A, et al. Health and Economic Outcomes Associated with Use of an Antimicrobial Envelope as a Standard of Care for Cardiac Implantable Electronic Device Implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Jul;26(7):783-9. doi: 10.1111/jce.12684.
6. Kolek MJ, Patel NJ, Clair WK et al. Efficacy of a Bio-Absorbable Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Electronic Device Infections in High-Risk Subjects. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Jul 29. doi: 10.1111/jce.12768.
7. Hassoun A, Thottacherry ED, Raja M, Scully M, Azarbal A. Retrospective comparative analysis of cardiovascular implantable electronic device infections with and without the use of antibacterial envelopes. *J Hosp Infect.* 2017 Mar;95(3):286-291. doi: 10.1016/j.jhin.2016.12.014.
8. Henrikson CA, Sohail R, Acosta H et al. Antibacterial envelope is associated with low infection rate after implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy device replacement. *J Am Coll Cardiol EP.* 2017, in press.



9. Tarakji KG, Ellis CR, Defaye P, Kennergren C. Cardiac Implantable Electronic Device Infection in Patients at Risk. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016 May;5(1):65-71. doi: 10.15420/aer.2015.27.2.

