




RAPID HTA REPORT		
N° della richiesta	Data della richiesta	Richiedente
322	02/05/2024	Cardiochirurgia - AOUC
Tipo di report		
Nuovo report		
Aggiornamento di un report precedente		X
Se aggiornamento, indicare il motivo: l'aggiornamento della valutazione si basa sulla recentissima pubblicazione del trial COMMENCE per la sostituzione della valvola aortica che riporta i risultati ad un follow-up di 7 anni.		

Dati generali della tecnologia					
Nome commerciale					
Mitris Resilia					
Nome generico					
Valvola Mitrale MITRIS RESILIA					
Nome fabbricante					
Edwards Lifesciences					
Nome fornitore					
Edwards Lifesciences					
RDM	REF				
2491202	11400M25				
2491253	11400M27				
2491258	11400M29				
2491262	11400M31				
2491267	11400M33				
Tipo	Marchio CE (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA		
1	12/10/2023	III	Si		
CND					
P070301010202 - VALVOLE MITRALICHE BIOLOGICHE CON SUPPORTO PER IMPIANTO CHIRURGICO, TESSUTO NON VALVOLARE DI ORIGINE ANIMALE					
Problema clinico e rationale della richiesta					
<p>La malattia della valvola mitrale è una delle patologie valvolari più comuni con una prevalenza in aumento nei Paesi sviluppati a causa dell'invecchiamento della popolazione [1]. Secondo le linee guida sulle cardiopatie valvolari, la sostituzione della valvola mitrale (MVR) può essere presa in considerazione nei pazienti con rigurgito mitralico e stenosi mitralica quando una riparazione duratura non è fattibile [2]. La valvola protesica ottimale è ancora oggetto di dibattito in particolare per i pazienti di età inferiore ai 65 anni [3]. I pazienti possono essere impiantati con una valvola bioprotesica o con una valvola meccanica. Le valvole meccaniche possono offrire una maggiore durata, ma richiedono una terapia anticoagulante per tutta la vita con un potenziale rischio di emorragia [4]. In contrasto, le valvole bioprotesiche sono state associate ad un rischio maggiore di deterioramento strutturale della valvola soprattutto nei pazienti più giovani ed una ridotta sopravvivenza nei pazienti di età inferiore ai 50 anni [5]. La Società Europea di Cardiologia suggerisce l'intervento con valvole meccaniche per i pazienti di età inferiore ai 65 anni e con bioprotesi per i pazienti di età superiore ai 70 anni [6]. In questo intervallo, la scelta del tipo di valvola protesica si dovrebbe basare su un processo decisionale condiviso tra le preferenze del paziente e il parere del clinico.</p> <p>Il tessuto RESILIA, progettato per l'uso nella sostituzione delle valvole cardiache, è un'opzione promettente che può migliorare la durata delle valvole bioprotesiche. Tale tessuto ha mostrato una ridotta calcificazione in studi preclinici</p>					



Dati generali della tecnologia

e animali rispetto ad altri tessuti [7].

Indicazioni d'uso

La valvola mitrale MITRIS RESILIA è destinata all'uso come sostituzione di una valvola cardiaca. E' indicata per la sostituzione della valvola mitrale nativa o protesica

Paziente target

Soggetti giovani di età inferiore ai 75 anni affetti da steno-insufficienza mitralica non candidabili a riparazione valvolare in un quadro di malattia reumatica e/o nuovi quadri di degenerazione valvolare a seguito di terapie radianti. In queste casistiche si osservano gravi calcificazioni dell'apparato valvolare che determinano complesse condizioni di steno-insufficienza.

Principali competitor

Valvola Magna Mitral Ease (valvola biologica mitralica da tessuto di origine animale -pericardio bovino- con supporto aggiudicata al lotto 3 della determina n.1402/2022 in vigore dal 1.1.2023)

Dettagli tecnologici

Descrizione

Mitris Resilia è una valvola biologica a tre lembi costituita da tessuto di origine animale (pericardio bovino RESILIA) e dotata di stent in nitinolo; sono presenti una striscia in cromo-cobalto e una striscia in poliestere che circondano la base della valvola sotto il telaio in rete metallica fornendo un supporto strutturale per l'orifizio. Le due leghe metalliche sono visibili alla fluoroscopia per l'identificazione dei margini di afflusso ed efflusso. Al telaio in rete metallica è fissato un anello di sutura in politetrafluoroetilene (PTFE) che facilita l'integrazione del tessuto e l'orientamento della valvola nel momento del posizionamento.

Elementi di innovazione

Il tessuto Resilia di cui sono costituite le valvole Mitris prevede un processo di anti-calcificazione che blocca i gruppi aldeidici residui che si legano al calcio. La tecnologia include la conservazione dei tessuti in glicerolo che elimina l'esposizione dei tessuti a gruppi aldeidici residui non legati che si trovano comunemente nelle soluzioni di glutaraldeide. Il tessuto Resilia permette, inoltre, di conservare le valvole a secco anziché nel liquido di conservazione semplificando e rendendo più rapido il lavoro in sala operatoria. I recenti dati dello studio COMMENCE [8], vedi sezione "Studi clinici", dimostrano che il tessuto Resilia, a 5 anni dall'impianto, determina bassi tassi di deterioramento strutturale della valvola, spesso causato da un accumulo di calcio che può influire sulla durata a lungo termine delle valvole bioprotesiche.

Evidenze cliniche ed economiche

Studi clinici

La ricerca di letteratura ha selezionato uno studio osservazionale (trial COMMENCE limitatamente ai pazienti sottoposti a sostituzione della valvola mitrale [8]), e tre case report [9-11].

Il trial COMMENCE (FAD Investigational Device Exemption) è stato pianificato per valutare le prestazioni di RESILIA nella sostituzione della valvola aortica e mitrale. Lo studio qui descritto riporta i risultati a medio termine dello studio COMMENCE della coorte mitralica [8].

Tra gennaio 2013 e febbraio 2016, sono stati arruolati 83 pazienti in 17 centri del Nord America, con 82 pazienti impiantati con successo con la valvola di studio. 54 pazienti avevano dati disponibili a 5 anni di follow-up. I pazienti erano prevalentemente anziani e presentavano patologie cardiovascolari concomitanti. L'età media dei pazienti al momento dell'intervento era di 70 anni, con il 52,4% dei pazienti di età pari o superiore a 70 anni.

Le diagnosi erano le seguenti: 48,8% insufficienza pura (n = 40/82), 30,5% stenosi con insufficienza (n = 25/82), 11,0% stenosi (n = 9/82), 7,3% disfunzione della valvola protesica (n = 6/82) e 2,4% altra diagnosi (n = 2/82). La



Evidenze cliniche ed economiche

maggior parte dei pazienti assumeva una terapia antiaggregante (51,2%) e il 46,3% dei pazienti assumeva una terapia anticoagulante al basale. La mortalità per tutte le cause entro 30 giorni dall'intervento è stata dell'1,2%. Si sono verificati 2 ictus ischemici precoci correlati alla procedura (2,4%) e 1 evento emorragico precoce (1,2%) dovuto a una lacerazione esofagea, anch'essa ritenuta correlata alla procedura. Nei 30 giorni successivi alla procedura non sono stati osservati espunti di valvole, trombosi valvolari, endocarditi, emolisi o reinterventi. A 5 anni di follow-up, la libertà dalla mortalità per tutte le cause, dal deterioramento strutturale della valvola e dal re-intervento è stata del 79,9%, 98,7% e 97,1%, rispettivamente. Le misure emodinamiche della funzione valvolare sono rimaste stabili durante il periodo di follow-up di 5 anni; le perdite valvolari sono state osservate raramente e per lo più clinicamente insignificanti/lievi. Complessivamente, a 5 anni di follow-up, lo studio COMMENCE Mitral ha riportato un buon profilo di sicurezza della valvola Mitral Mitris con tessuto RESILIA. Un limite dello studio è rappresentato dalle dimensioni ridotte della coorte di pazienti e dalla natura non comparativa. Inoltre, visto che diversi studi mostrano un aumento significativo del deterioramento della valvola a partire da 5 anni [12-15], è necessario un follow-up a lungo termine per capire se questi risultati si mantengono oltre i 5 anni. Sono per questo importanti gli esiti della coorte di follow-up esteso a 10 anni dello studio COMMENCE come pure i risultati del trial prospettico MOMENTIS, in corso di svolgimento (ClinicalTrial.gov, NCT05526560), che raccoglie dati sulla sicurezza e sulle prestazioni in acuto e a lungo termine della valvola MITRIS RESILIA, con risultati riferiti a 10 anni dall'impianto.

Ricerca Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): parola chiave "mitris resilia"; data 15/05/2024.

Sperimentazioni cliniche in corso

Su ClinicalTrials è registrato il trial "Real-world Clinical Outcomes of the MITRIS RESILIA Mitral Valve (MOMENTIS)" (NCT05526560). MOMENTIS è uno studio prospettico, osservazionale, a braccio singolo, multicentrico, progettato per raccogliere gli esiti clinici in un massimo di 500 soggetti che hanno ricevuto la valvola mitrale MITRIS RESILIA, modello 11400M per sostituzione della valvola mitrale nativa o protesica con o senza procedure concomitanti. Il termine dello studio è previsto per dicembre 2035. Gli end-point primari sono: la libertà da morte o reintervento valvolare a 12 mesi dall'intervento e la performance emodinamica misurata in base al gradiente di picco e medio mediante ecocardiografia a 12 mesi dall'intervento.

Ricerca su ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>): parole chiave "mitris resilia", data 15/05/2024.

Linee guida

Secondo le linee guida sulle cardiopatie valvolari, la sostituzione della valvola mitrale (MVR) può essere presa in considerazione nei pazienti con rigurgito mitralico e stenosi mitralica quando una riparazione duratura non è fattibile [2]. La valvola protesica ottimale è ancora oggetto di dibattito in particolare per i pazienti di età inferiore ai 65 anni [3]. Le valvole meccaniche possono offrire una maggiore durata, ma richiedono una terapia anticoagulante per tutta la vita con un potenziale rischio di emorragia [4]. D'altro lato, le valvole bioprotesiche sono state associate ad un rischio maggiore di deterioramento strutturale della valvola soprattutto nei pazienti più giovani ed una ridotta sopravvivenza nei pazienti di età inferiore ai 50 anni [5]. La Società Europea di Cardiologia suggerisce l'intervento con valvole meccaniche per i pazienti di età inferiore ai 65 anni e con bioprotesi per i pazienti di età superiore ai 70 anni [6]. In questo intervallo, la scelta del tipo di valvola protesica si dovrebbe basare su un processo decisionale condiviso tra le preferenze del paziente e il parere del clinico.

Non vi sono invece linee guida relative al tipo di valvola biologica (origine porcina o bovina) da utilizzare. Due recentissime pubblicazioni hanno riscontrato che non vi è alcuna differenza nella durata della sopravvivenza dei pazienti e di deterioramento strutturale tra le valvole in pericardio bovino e quelle in suino a lungo termine (10 anni di follow-up). Il deterioramento strutturale è associato all'età più giovane del paziente, ma non al tipo di valvola biologica [16-17].

**Evidenze cliniche ed economiche****Analisi di costo-efficacia**

Non sono disponibili analisi di costo-efficacia

Report HTA

Non sono disponibili report di HTA

Benefici attesi

Aumento della durata della valvola.

Prezzo e costo terapia per paziente

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario* (euro)	Costo terapia per paziente (euro)	Fabbisogno annuale (N. pezzi)
Mitris Resilia (Edwards Lifesciences)	3.850	3.850	30

*IVA esclusa al 4%.

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

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario* (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
Mosaic Mitralica [^] (Medtronic)	1.550	1.550
EPIC SUPRA [^] (Abbott)	1.400	1.400
MAGNA MITRAL EASE ^{^^} (Edwards Lifesciences)	2.500	2.500

*IVA esclusa al 4%.

[^]valvole cardiache biologiche mitraliche da tessuto valvolare porcino con supporto aggiudicate al lotto 1 della determina n.1402/2022 in vigore dal 1.1.2023. Nel 2023 Mosaic Mitralica risulta acquistata da tutte e tre le AOU e dalla Fondazione Monasterio. Epic Supra risulta acquistata dalla AOUP e dalla Fondazione Monasterio (fonte: BO, dati aggiornati al 12/05/2024).

^{^^}valvola cardiaca biologica mitralica da tessuto di origine animale (pericardio bovino) con supporto aggiudicata al lotto 3 della determina n.1402/2022 in vigore dal 1.1.2023. Questa valvola risulta acquistata da tutte e tre le AOU (fonte: Qlik, dati aggiornati al 12/05/2024).

Impatto economico ed organizzativo

L'impiego di questa valvola comporta un aumento della spesa visto che ha un prezzo più alto rispetto a quello del comparator in uso.

Informazioni di rimborsabilità

Diagnosi principale (codice ICD9-CM)	Intervento (Codice ICD9-CM)	Codice DRG	Tariffa (euro)
394.0 - 394.2 - 396.0 - 394.1 - 396.1	35.23	-	-

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
322	02/05/2024	Cardiochirurgia - AOUC
Tecnologia		
Valvola Mitrale MITRIS RESILIA (valvola mitrale biologica da pericardio bovino per il trattamento della stenosi insufficienza mitralica in pazienti non candidabili a riparazione valvolare)		
Conclusioni		
<p>La valvola Mitris Resilia di Edwards Lifesciences ha ricevuto recentemente il marchio CE per la sostituzione della valvola mitrale nativa o protesica. E' realizzata con un tessuto pericardico bovino (Resilia) che, riducendo l'accumulo di calcio sulla valvola, dovrebbe preservare e proteggere il tessuto, consentendo alla valvola di durare potenzialmente più a lungo rispetto alle valvole bioprotesiche tradizionali la cui durability media è di circa 7 anni che si riduce nei pazienti di età inferiore ai 65 anni [6].</p> <p>I recenti dati dello studio COMMENCE [8] dimostrano che il tessuto Resilia determina bassi tassi di deterioramento strutturale della valvola ad un follow-up di 5 anni dall'impianto. Tuttavia, dato che la letteratura evidenzia un aumento significativo del deterioramento delle valvole biologiche a partire da 5 anni [12-15], è necessario un follow-up a lungo termine per capire se i risultati del trial COMMENCE si mantengono oltre i 5 anni. Dati a più lungo termine sono disponibili per la valvola aortica Resilia; la recente pubblicazione dei risultati del trial COMMENCE per la coorte aortica riportano difatti una libertà di deterioramento strutturale del 99,3% ad a 7 anni dall'intervento [18].</p> <p>In regione Toscana sono già disponibili valvole di origine animale per la sostituzione della valvola mitrale (Mosaic Mitralica, Epic Supra e Magna Mitral Ease) il cui prezzo è inferiore a quello di Mitris Resilia. D'altro lato non sappiamo se Mitris Resilia sia in grado di apportare vantaggi nel confronto con le valvole già in uso.</p> <p>Il tessuto RESILIA può tuttavia rappresentare un'opzione promettente per i pazienti giovani visto che è possibile ipotizzare un miglioramento della durability anche alla luce dei risultati del trial COMMENCE per la valvola aortica [18]. Sulla base di queste considerazioni, il CO esprime parere favorevole.</p>		
Data di redazione del report		
20/05/2024, aggiornata 1/10/2024		
Autore/i del report		
Sabrina Trippoli		
Farmacista referente		
Monica Vaiani		

BIBLIOGRAFIA

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Fugar S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123. Epub 2023 Jan 25. Erratum in: *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e622. Erratum in: *Circulation*. 2023 Jul 25;148(4):e4. PMID: 36695182.
2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C; ACC/AHA Joint Committee Members; O'Gara PT, Beckman



- JA, Levine GN, Al-Khatib SM, Armbruster A, Birtcher KK, Cigarroa J, Deswal A, Dixon DL, Fleisher LA, de Las Fuentes L, Gentile F, Goldberger ZD, Gorenek B, Haynes N, Hernandez AF, Hlatky MA, Joglar JA, Jones WS, Marine JE, Mark D, Palaniappan L, Piano MR, Spatz ES, Tamis-Holland J, Wijeyesundera DN, Woo YJ. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Aug;162(2):e183-e353. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.002. Epub 2021 May 8. PMID: 33972115.
3. Yu J, Qiao E, Wang W. Mechanical or biologic prostheses for mitral valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2022 Jul;45(7):701-716. doi: 10.1002/clc.23854. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665516; PMCID: PMC9286334.
 4. Stocco F, Fabozzo A, Bagozzi L, Cavalli C, Tarzia V, D'Onofrio A, Lorenzoni G, Chiminazzo V, Gregori D, Gerosa G. Biological versus mechanical aortic valve replacement in non-elderly patients: a single-centre analysis of clinical outcomes and quality of life. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021 Apr 19;32(4):515-521. doi: 10.1093/icvts/ivaa306. PMID: 33313767; PMCID: PMC8906774.
 5. Chikwe J, Lee T, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Long-Term Outcomes After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting by Experienced Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 25;72(13):1478-1486. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.029. PMID: 30236310.
 6. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Feb 18;: PMID: 34453165.
 7. Shang H, Claessens SM, Tian B, Wright GA. Aldehyde reduction in a novel pericardial tissue reduces calcification using rabbit intramuscular model. *J Mater Sci Mater Med.* 2017 Jan;28(1):16. doi: 10.1007/s10856-016-5829-8. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28000112; PMCID: PMC5174141.
 8. Heimansohn DA, Baker C, Rodriguez E, Takayama H, Dagenais F, Talton DS, Mumtaz MA, Pibarot P, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators. Mid-term outcomes of the COMMENCE trial investigating mitral valve replacement using a bioprosthesis with a novel tissue. *JTCVS Open.* 2023 Jun 2;15:151-163. doi: 10.1016/j.xjon.2023.05.008. Erratum in: *JTCVS Open.* 2023 Dec 27;17:184. PMID: 37808026; PMCID: PMC10556809.
 9. Imada R, Nagatomi S, Kinjo T, Oono H, Tateishi N, Kawazu Y. [Transprosthetic Cuff Leakage of the MITRIS RESILIA Mitral Valve During Mitral Valve Replacement: Report of a Case]. *Kyobu Geka.* 2022 Dec;75(13):1112-1116. Japanese. PMID: 36539229.
 10. Heye T, Reemtsen B, Greiten L. The MITRIS RESILIA mitral valve is a safe and effective option for mitral valve replacement in young patients requiring mitral valve replacement. *Cardiol Young.* 2022 Sep 28:1-3. doi: 10.1017/S1047951122003043. Epub ahead of print. PMID: 36169001.
 11. Ushijima T, Kimura S, Shiose A. Implantability of the MITRIS RESILIA Mitral Valve. *Ann Thorac Surg.* 2022 Apr;113(4):e295-e297. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.05.065. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34147490.
 12. Beute TJ, Goehler M, Parker J, Boeve T, Heiser J, Murphy E, Timek T, Willekes CL. Long-Term Outcomes of Mosaic Versus Perimount Mitral Replacements: 17-Year Follow-Up of 940 Implants. *Ann Thorac Surg.* 2020 Aug;110(2):508-515. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.075. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31866480.
 13. Loor G, Schuster A, Cruz V, Rafael A, Stewart WJ, Diaz J, McCurry K. The Carpentier-Edwards Perimount Magna mitral valve bioprosthesis: intermediate-term efficacy and durability. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Jan 27;11:20. doi: 10.1186/s13019-016-0412-4. PMID: 26818795; PMCID: PMC4728780.
 14. Chiariello GA, Beraud AS, Vahdat O, Van Rothen J, Garcia O, Soula P, Berthoumieu P, Abouliatim I. Late results after mitral valve replacement with Mosaic bioprosthesis in patients aged 65 years or younger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021 Jul 26;33(2):181-187. doi: 10.1093/icvts/ivab066. PMID: 33693682; PMCID: PMC8923380.
 15. Nakazato T, Hata H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Saito S, Domae K, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Midterm Clinical Outcomes of the St Jude Medical Epic Porcine Bioprosthesis in the Mitral Position. *Circ J.* 2018 Dec 25;83(1):110-116. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0483. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30369546.
 16. Zwischenberger BA, Gaca JG, Haney JC, Carr K, Glower DD. Late Outcomes of Porcine and Pericardial Bioprostheses after Mitral Valve Replacement in 1162 Patients. *Ann Thorac Surg.* 2024 Apr 15:S0003-4975(24)00286-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.04.002. Epub ahead of print. PMID: 38631662.



Regione Toscana

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

Centro operativo

17. Koulouroudias M, Di Mauro M, Chiariello G, Meani P, Lorusso R. Long-Term Outcomes of Bioprosthetic Valves in the Mitral Position: A Pooled Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Individual Patient Data. *Am J Cardiol.* 2024 Apr 16;221:64-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2024.04.008. Epub ahead of print. PMID: 38636624.
18. Beaver T, Bavaria JE, Griffith B, Svensson LG, Pibarot P, Borger MA, Sharaf OM, Heimansohn DA, Thourani VH, Blackstone EH, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators. Seven-year outcomes following aortic valve replacement with a novel tissue bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024 Sep;168(3):781-791. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.09.047. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37778503.

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		
No. of the request	Date of request	Applicant
322	02/05/2024	Cardiac Surgery - AOUC
Type of report		
New report		
Update of a previous report		X
If update, please state reason: The update of the evaluation is based on the very recent publication of the COMMENCE trial for aortic valve replacement, which reports results at a 7-year follow-up.		

General technology data

Trade name			
Mitris Resilia			
Generic name			
MITRIS RESILIA Mitral Valve			
Manufacturer name			
Edwards Lifesciences			
Supplier name			
Edwards Lifesciences			
RDM	REF		
2491202	11400M25		
2491253	11400M27		
2491258	11400M29		
2491262	11400M31		
2491267	11400M33		
Type	CE mark (date)	Risk class	FDA approval
1	12/10/2023	III	Yes

CND
P070301010202 - BIOLOGICAL MITRAL VALVES WITH SURGICAL IMPLANT SUPPORT, NONVALVULAR TISSUE OF ANIMAL ORIGIN

Clinical problem and rationale for the request

Mitral valve disease is one of the most common valve diseases with an increasing prevalence in developed countries due to an aging population [1]. According to guidelines on valvular heart disease, mitral valve replacement (MVR) may be considered in patients with mitral regurgitation and mitral stenosis when durable repair is not feasible [2]. The optimal prosthetic valve is still debated particularly for patients younger than 65 years of age [3]. Patients can be implanted with a bioprosthetic valve or a mechanical valve. Mechanical valves may offer longer durability but require lifelong anticoagulation therapy with a potential risk of hemorrhage [4]. In contrast, bioprosthetic valves have been associated with an increased risk of structural valve deterioration especially in younger patients and reduced survival in patients younger than 50 years of age [5]. The European Society of Cardiology suggests intervention with mechanical valves for patients younger than 65 years and with bioprostheses for patients older than 70 years [6]. In this range, the choice of prosthetic valve type should be based on a shared decision-making process between patient preference and clinician opinion.

RESILIA tissue, designed for use in heart valve replacement, is a promising option that can improve the durability of bioprosthetic valves. Such tissue has shown reduced calcification in preclinical and animal studies compared with other tissues [7].



General technology data

Indications for use

The MITRIS RESILIA mitral valve is intended for use as a heart valve replacement. It is indicated for replacement of the native or prosthetic mitral valve

Target patient

Young subjects younger than 75 years of age with mitral steno-insufficiency who are not candidates for valve repair in a setting of rheumatic disease and/or new pictures of valve degeneration following radiation therapy. Severe calcifications of the valvular apparatus leading to complex steno-insufficient conditions are observed in these cases.

Main competitors

Magna Mitral Ease Valve (mitral biological valve from tissue of animal origin -bovine pericardium- with support awarded to Lot 3 of Determination No.1402/2022 effective 1.1.2023)

Technology details

Description

Mitris Resilia is a three-flap biological valve made of animal tissue (RESILIA bovine pericardium) and fitted with a nitinol stent; there is a cobalt-chrome strip and a polyester strip surrounding the base of the valve under the wire mesh frame providing structural support for the orifice. The two metal alloys are visible on fluoroscopy for identification of the inflow and outflow margins. A polytetrafluoroethylene (PTFE) suture ring is attached to the wire mesh frame to facilitate tissue integration and valve orientation at the time of placement.

Elements of innovation

The Resilia tissue of which Mitris valves are made involves an anti-calcification process that blocks residual aldehyde groups that bind to calcium. The technology includes tissue preservation in glycerol that eliminates tissue exposure to unbound residual aldehyde groups commonly found in glutaraldehyde solutions. Resilia tissue also allows valves to be stored dry rather than in storage fluid, simplifying and speeding up work in the operating room. Recent data from the COMMENCE study [8], see "Clinical Studies" section, show that Resilia tissue, 5 years after implantation, results in low rates of structural valve deterioration, often caused by calcium buildup that can affect the long-term durability of bioprosthetic valves.

Clinical and economic evidence

Clinical studies

The literature search selected one observational study (COMMENCE trial limited to patients undergoing mitral valve replacement [8]), and three case reports [9-11].

The COMMENCE (FAD Investigational Device Exemption) trial was planned to evaluate the performance of RESILIA in aortic and mitral valve replacement. The study described here reports the mid-term results of the COMMENCE trial of the mitral cohort [8].

Between January 2013 and February 2016, 83 patients were enrolled at 17 centers in North America, with 82 patients successfully implanted with the study valve. Fifty-four patients had data available at 5-year follow-up. The patients were predominantly elderly and had concomitant cardiovascular disease. The mean age of patients at the time of surgery was 70 years, with 52.4% of patients aged 70 years or older.

The diagnoses were as follows: 48.8% pure insufficiency (n = 40/82), 30.5% stenosis with insufficiency (n = 25/82), 11.0% stenosis (n = 9/82), 7.3% prosthetic valve dysfunction (n = 6/82), and 2.4% other diagnosis (n = 2/82). Most patients were taking antiplatelet therapy (51.2%) and 46.3% of patients were taking anticoagulant therapy at baseline. All-cause mortality within 30 days after surgery was 1.2%. There were 2 early ischemic strokes related to the procedure (2.4%) and 1 early hemorrhagic event (1.2%) due to an esophageal laceration, also thought to be related to the procedure. No valve explants, valve thrombosis, endocarditis, hemolysis, or reinterventions were



observed in the 30 days following the procedure. At 5-year follow-up, freedom from all-cause mortality, structural valve deterioration and re-intervention was 79.9%, 98.7% and 97.1%, respectively. Hemodynamic measures of valve function remained stable during the 5-year follow-up period; valve leakage was observed rarely and mostly clinically insignificant/mild. Overall, at 5-year follow-up, the COMMENCE Mitral study reported a good safety profile of the Mitral Mitris valve with RESILIA tissue. A limitation of the study is the small size of the patient cohort and the noncomparative nature. In addition, as several studies show a significant increase in valve deterioration from 5 years [12-15], long-term follow-up is needed to understand whether these results are maintained beyond 5 years. For this, the outcomes of the extended 10-year follow-up cohort of the COMMENCE study are important, as are the results of the ongoing MOMENTIS prospective trial (ClinicalTrials.gov, NCT05526560), which collects data on the acute and long-term safety and performance of the MITRIS RESILIA valve, with results reported at 10 years after implantation.

Pubmed search (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>): keyword "mitris resilia"; date 05/15/2024.

Ongoing clinical trials

The trial "Real-world Clinical Outcomes of the MITRIS RESILIA Mitral Valve (MOMENTIS)" is registered on ClinicalTrials.

(NCT05526560). MOMENTIS is a prospective, observational, single-arm, multicenter study designed to collect clinical outcomes in up to 500 subjects who received the MITRIS RESILIA mitral valve, model 11400M for native or prosthetic mitral valve replacement with or without concomitant procedures. The study is scheduled to end in December 2035. The primary end-points are: freedom from death or valve reintervention at 12 months after surgery and hemodynamic performance as measured by peak and mean gradient by echocardiography at 12 months after surgery.

Search ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>): keywords "mitris resilia," date 05/15/2024.

Guidelines

According to guidelines on valvular heart disease, mitral valve replacement (MVR) may be considered in patients with mitral regurgitation and mitral stenosis when durable repair is not feasible [2]. The optimal prosthetic valve is still debated particularly for patients younger than 65 years of age [3]. Mechanical valves may offer longer durability but require lifelong anticoagulation therapy with a potential risk of hemorrhage [4]. On the other hand, bioprosthetic valves have been associated with an increased risk of structural valve deterioration especially in younger patients and reduced survival in patients younger than 50 years [5]. The European Society of Cardiology suggests intervention with mechanical valves for patients younger than 65 years and with bioprostheses for patients older than 70 years [6]. In this range, the choice of prosthetic valve type should be based on a shared decision-making process between patient preference and clinician opinion.

In contrast, there are no guidelines regarding the type of tissue valve (porcine or bovine origin) to be used. Two very recent publications found that there is no difference in the duration of patient survival and structural deterioration between bovine and porcine pericardium valves at long-term (10-year follow-up). Structural deterioration is associated with younger patient age, but not with the type of tissue valve [16-17].

Cost-effectiveness analysis

No cost-effectiveness analysis available

HTA Report

No HTA reports are available

Expected benefits

Increased valve life.



Price and cost of therapy per patient

Product (Manufacturer)	Unit price* (euro)	Cost of therapy per patient (euro)	Annual requirement (No. pieces)
Mitris Resilia (Edwards Lifesciences)	3.850	3.850	30

*VAT excluded at 4%.

Price and cost of therapy per patient with treatment alternatives already in use

Product (Manufacturer)	Unit price* (euro)	Cost of therapy per patient (euro)
Mitral Mosaic [^] (Medtronic)	1.550	1.550
EPIC SUPRA [^] (Abbott)	1.400	1.400
MAGNA MITRAL EASE ^{^^} (Edwards Lifesciences)	2.500	2.500

*VAT excluded at 4%.

[^] biological mitral heart valves from porcine valve tissue with support awarded to Lot 1 of Determination No.1402/2022 effective 1.1.2023. In 2023, Mosaic Mitral is reported to be purchased by all three AOU's and the Monasterio Foundation. Epic Supra results as purchased by AOU's and the Monasterio Foundation (source: BO, data updated as of 12/05/2024).

^{^^}Biological mitral heart valve from animal tissue (bovine pericardium) with support awarded to Lot 3 of Determination No.1402/2022 effective 1/1/2023. This valve is reported to be purchased by all three AOU's (source: Qlik, data updated as of 12/05/2024).

Economic and organizational impact

The use of this valve results in increased expense since it has a higher price than the comparator in use.

Reimburseability information

Principal diagnosis (ICD9-CM code).	Intervention (ICD9-CM Code)	DRG Code	Rate (euro)
394.0 - 394.2 - 396.0 - 394.1 - 396.1	35.23	-	-

Evaluation of innovativeness (according to Regional Resolution No. 737/2022, [link](#) and No. 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
322	02/05/2024	Cardiac Surgery - AOUC
Technology		
MITRIS RESILIA Mitral Valve (biological mitral valve from bovine pericardium for the treatment of mitral stenosis-insufficiency in patients who are not candidates for valve repair)		



Conclusions

The Mitris Resilia Valve by Edwards Lifesciences recently received CE Mark for native or prosthetic mitral valve replacement. It is made from bovine pericardial tissue (Resilia), which, by reducing calcium buildup on the valve, should preserve and protect the tissue, allowing the valve to potentially last longer than traditional bioprosthetic valves whose average durability is about 7 years, which is reduced in patients younger than 65 years of age [6].

Recent data from the COMMENCE trial [8] show that Resilia tissue results in low rates of structural valve deterioration at a follow-up of 5 years after implantation. However, since the literature shows a significant increase in deterioration of tissue valves starting at 5 years [12-15], long-term follow-up is needed to understand whether the COMMENCE trial results are maintained beyond 5 years. Longer-term data are available for the Resilia aortic valve; the recently published COMMENCE trial results for the aortic cohort indeed report a freedom of structural deterioration of 99.3% at 7 years after surgery [18].

Valves of animal origin for mitral valve replacement (Mosaic Mitral, Epic Supra, and Magna Mitral Ease) whose price is lower than that of Mitris Resilia are already available in the Tuscany region. On the other hand, we do not know whether Mitris Resilia is able to provide advantages in comparison with the valves already in use.

RESILIA tissue may, however, be a promising option for young patients given that improved durability can also be assumed in light of the results of the COMMENCE trial for the aortic valve [18]. Based on these considerations, the CO expresses a favorable opinion.

Date of report writing

20 May 2024, updated 1 Oct 2024

Author(s) of the report

Sabrina Trippoli

Referring pharmacist

Monica Vaiani

BIBLIOGRAPHY

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Fugar S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123. Epub 2023 Jan 25. Erratum in: *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e622. Erratum in: *Circulation*. 2023 Jul 25;148(4):e4. PMID: 36695182.
2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C; ACC/AHA Joint Committee Members; O'Gara PT, Beckman JA, Levine GN, Al-Khatib SM, Armbruster A, Birtcher KK, Cigarroa J, Deswal A, Dixon DL, Fleisher LA, de Las Fuentes L, Gentile F, Goldberger ZD, Gorenek B, Haynes N, Hernandez AF, Hlatky MA, Joglar JA, Jones WS, Marine JE, Mark D, Palaniappan L, Piano MR, Spatz ES, Tamis-Holland J, Wijeyesundera DN, Woo YJ. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Aug;162(2):e183-e353. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.002. Epub 2021 May 8. PMID: 33972115.



3. Yu J, Qiao E, Wang W. Mechanical or biologic prostheses for mitral valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2022 Jul;45(7):701-716. doi: 10.1002/clc.23854. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665516; PMCID: PMC9286334.
4. Stocco F, Fabozzo A, Bagozzi L, Cavalli C, Tarzia V, D'Onofrio A, Lorenzoni G, Chiminazzo V, Gregori D, Gerosa G. Biological versus mechanical aortic valve replacement in non-elderly patients: a single-centre analysis of clinical outcomes and quality of life. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021 Apr 19;32(4):515-521. doi: 10.1093/icvts/ivaa306. PMID: 33313767; PMCID: PMC8906774.
5. Chikwe J, Lee T, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Long-Term Outcomes After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting by Experienced Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 25;72(13):1478-1486. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.029. PMID: 30236310.
6. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Feb 18;: PMID: 34453165.
7. Shang H, Claessens SM, Tian B, Wright GA. Aldehyde reduction in a novel pericardial tissue reduces calcification using rabbit intramuscular model. *J Mater Sci Mater Med.* 2017 Jan;28(1):16. doi: 10.1007/s10856-016-5829-8. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28000112; PMCID: PMC5174141.
8. Heimansohn DA, Baker C, Rodriguez E, Takayama H, Dagenais F, Talton DS, Mumtaz MA, Pibarot P, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators. Mid-term outcomes of the COMMENCE trial investigating mitral valve replacement using a bioprosthesis with a novel tissue. *JTCVS Open.* 2023 Jun 2;15:151-163. doi: 10.1016/j.xjon.2023.05.008. Erratum in: *JTCVS Open.* 2023 Dec 27;17:184. PMID: 37808026; PMCID: PMC10556809.
9. Imada R, Nagatomi S, Kinjo T, Oono H, Tateishi N, Kawazu Y. [Transprosthetic Cuff Leakage of the MITRIS RESILIA Mitral Valve During Mitral Valve Replacement: Report of a Case]. *Kyobu Geka.* 2022 Dec;75(13):1112-1116. Japanese. PMID: 36539229.
10. Heye T, Reemtsen B, Greiten L. The MITRIS RESILIA mitral valve is a safe and effective option for mitral valve replacement in young patients requiring mitral valve replacement. *Cardiol Young.* 2022 Sep 28:1-3. doi: 10.1017/S1047951122003043. Epub ahead of print. PMID: 36169001.
11. Ushijima T, Kimura S, Shiose A. Implantability of the MITRIS RESILIA Mitral Valve. *Ann Thorac Surg.* 2022 Apr;113(4):e295-e297. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.05.065. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34147490.
12. Beute TJ, Goehler M, Parker J, Boeve T, Heiser J, Murphy E, Timek T, Willekes CL. Long-Term Outcomes of Mosaic Versus Perimount Mitral Replacements: 17-Year Follow-Up of 940 Implants. *Ann Thorac Surg.* 2020 Aug;110(2):508-515. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.075. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31866480.
13. Loor G, Schuster A, Cruz V, Rafael A, Stewart WJ, Diaz J, McCurry K. The Carpentier-Edwards Perimount Magna mitral valve bioprosthesis: intermediate-term efficacy and durability. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Jan 27;11:20. doi: 10.1186/s13019-016-0412-4. PMID: 26818795; PMCID: PMC4728780.
14. Chiariello GA, Beraud AS, Vahdat O, Van Rothen J, Garcia O, Soula P, Berthoumieu P, Abouliatim I. Late results after mitral valve replacement with Mosaic bioprosthesis in patients aged 65 years or younger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021 Jul 26;33(2):181-187. doi: 10.1093/icvts/ivab066. PMID: 33693682; PMCID: PMC8923380.
15. Nakazato T, Hata H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Saito S, Domae K, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Midterm Clinical Outcomes of the St Jude Medical Epic Porcine Bioprosthesis in the Mitral Position. *Circ J.* 2018 Dec 25;83(1):110-116. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0483. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30369546.
16. Zwischenberger BA, Gaca JG, Haney JC, Carr K, Glower DD. Late Outcomes of Porcine and Pericardial Bioprostheses after Mitral Valve Replacement in 1162 Patients. *Ann Thorac Surg.* 2024 Apr 15:S0003-4975(24)00286-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.04.002. Epub ahead of print. PMID: 38631662.
17. Koulouroudias M, Di Mauro M, Chiariello G, Meani P, Lorusso R. Long-Term Outcomes of Bioprosthetic Valves in the Mitral Position: A Pooled Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Individual Patient Data. *Am J Cardiol.* 2024 Apr 16;221:64-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2024.04.008. Epub ahead of print. PMID: 38636624.
18. Beaver T, Bavaria JE, Griffith B, Svensson LG, Pibarot P, Borger MA, Sharaf OM, Heimansohn DA, Thourani VH, Blackstone EH, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators. Seven-year outcomes following aortic valve



Regione Toscana

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

Centro operativo

replacement with a novel tissue bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Sep;168(3):781-791. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.09.047. epub 2023 Sep 29. PMID: 37778503.

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

Drafting of the report by the Operations Center, Regional Decree No.17610 of September 7, 2022.

For more information email centro.operativo.htart@regione.toscana.it