




RAPID HTA REPORT		
N° della richiesta	Data della richiesta	Richiedente
322	02/05/2024	Cardiochirurgia - AOUC
Tipo di report		
Nuovo report		X
Aggiornamento di un report precedente		
Se aggiornamento, indicare il motivo:		

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]. Tra queste età, recenti linee guida di consenso raccomandano la scelta delle valvole protesiche sulla base delle preferenze del paziente e del parere degli esperti, e suggeriscono che dovrebbe essere un processo decisionale condiviso.</p> <p>Il tessuto RESILIA, progettato per l'uso nella sostituzione delle valvole cardiache, è un'opzione promettente che può</p>					



### Dati generali della tecnologia

migliorare la durata delle valvole bioprotesiche. Tale tessuto ha mostrato una ridotta calcificazione in studi preclinici 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. La valvola Mitris presenta buoni risultati in termini di sicurezza e efficacia. Le valvole biologiche attualmente impiantate in posizione mitralica presentano una durability media di circa 7 anni e questo dato si riduce nei pazienti di età inferiore ai 65 anni.

### 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 [11]. 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



### Evidenze cliniche ed economiche

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 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.

A 5 anni di follow-up, lo studio COMMENCE Mitral ha riportato un buon profilo di sicurezza della valvola Mitral Mitris con tessuto RESILIA. Questi risultati sono coerenti con i risultati di sicurezza ed efficacia a medio termine osservati con il tessuto RESILIA in posizione aortica [12].

Un'analisi comparativa di 940 pazienti sottoposti ad intervento con le valvole mitraliche Medtronic Mosaic o PERIMOUNT ha riportato tassi di libertà da deterioramento strutturale della valvola a 5 anni rispettivamente del 91,0% e del 90,3% [13]. Inoltre, pubblicazioni relative alle valvole bioprotesiche PERIMOUNT Magna, Medtronic Mosaic e Abbott Epic hanno riportato tassi di libertà da deterioramento strutturale della valvola a 5 anni rispettivamente del 90%, 94% e 93% [14-16]. Il tasso di libertà da deterioramento strutturale osservato nel trial COMMENCE è in linea con quello degli altri studi già pubblicati a medio termine [14-16].

Un limite dello studio è rappresentato dalle dimensioni ridotte della coorte di pazienti. Inoltre, visto che diversi studi mostrano un aumento significativo del deterioramento della valvola a partire da 5 anni [13-16], 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 (ClinicalTrials.gov, NCT05526560), che raccoglie dati sulla sicurezza e sulle prestazioni in acuto e a lungo termine della valvola mitrale 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

Non vi sono 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 e di deterioramento strutturale tra le valvole in pericardio bovino e quelle in suino a lungo termine. Il deterioramento strutturale è associato all'età più giovane del paziente, ma non al tipo di valvola [17-18].

**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, valvola Magna Mitral Ease, 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. Tali risultati sono in linea con quelli osservati con le altre valvole di origine animale [13-16]. Tuttavia, dato che la letteratura evidenzia un aumento significativo del deterioramento delle valvole biologiche a partire da 5 anni [13-16], è necessario un follow-up a lungo termine per capire se i risultati del trial COMMENCE si mantengono oltre i 5 anni. Gli esiti della coorte di follow-up esteso a 10 anni dello studio COMMENCE e gli esiti dello studio prospettico MOMENTIS, in corso di svolgimento (ClinicalTrials.gov. NCT05526560), con risultati a 10 anni dall'impianto, potranno definire questo aspetto.</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). Ad oggi non è noto se Mitris Resilia sia in grado di apportare vantaggi, soprattutto in termini di deterioramento strutturale della valvola, nel confronto con le valvole già in uso dal momento che, come ricordato sopra, mancano dati a lungo termine. Nonostante ciò, Mitris Resilia ha un prezzo più alto rispetto ai comparator.</p> <p>Mitris Resilia non ha ottenuto il riconoscimento di innovatività sulla base dei criteri definiti dalla regione Toscana (delibera n. 737/2022).</p> <p>Sulla base di queste considerazioni, il CO esprime parere sfavorevole all'acquisto.</p>		
Data di redazione del report		
20/05/2024		
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. Bavaria JE, Griffith B, Heimansohn DA, Rozanski J, Johnston DR, Bartus K, Girardi LN, Beaver T, Takayama H, Mumtaz MA, Rosengart TK, Starnes V, Timek TA, Boateng P, Ryan W, Cornwell LD, Blackstone EH, Borger MA, Pibarot P, Thourani VH, Svensson LG, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators. Five-year Outcomes of the COMMENCE Trial Investigating Aortic Valve Replacement With RESILIA Tissue. *Ann Thorac Surg.* 2023 Jun;115(6):1429-1436. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.12.058. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065065.
13. 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.
14. 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.



15. Chiariello GA, Beraud AS, Vahdat O, Van Rothem 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

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](mailto: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
322	02/05/2024	Cardiac Surgery - AOUC
Type of report		
New report		X
Updating a previous report		
If updating, please state the reason:		

General technology data					
<b>Trade name</b>					
Mitris Resilia					
<b>Generic name</b>					
MITRIS RESILIA Mitral Valve					
<b>Manufacturer name</b>					
Edwards Lifesciences					
<b>Supplier name</b>					
Edwards Lifesciences					
<b>RDM</b>	<b>REF</b>				
2491202	11400M25				
2491253	11400M27				
2491258	11400M29				
2491262	11400M31				
2491267	11400M33				
<b>Type</b>	<b>CE marking (date)</b>	<b>Risk class</b>	<b>FDA approval</b>		
1	12/10/2023	III	Yes		
<b>CND</b>					
P070301202 - BIOLOGICAL MITRAL VALVES WITH SURGICAL IMPLANT SUPPORT, NON-VALVULAR TISSUE OF ANIMAL ORIGIN					
<b>Clinical problem and rationale for the request</b>					
<p>Mitral valve disease is one of the most common valve diseases with an increasing prevalence in developed countries due to an ageing population [1]. According to heart valve disease guidelines, mitral valve replacement (MVR) may be considered in patients with mitral regurgitation and mitral stenosis when a durable repair is not feasible [2]. The optimal prosthetic valve is still a matter of debate, 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 anticoagulant therapy with a potential risk of haemorrhage [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 [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]. Among these ages, recent consensus guidelines recommend the choice of prosthetic valves based on patient preference and expert opinion, and suggest that it should be a shared decision-making process.</p> <p>RESILIA tissue, designed for use in heart valve replacement, is a promising option that can improve the durability of bioprosthetic valves. This tissue has shown reduced calcification in preclinical and animal studies compared to other tissues [7].</p>					



General technology data
<b>Indications for use</b>
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
<b>Target patient</b>
Young subjects under 75 years of age with mitral steno-insufficiency who are not candidates for valve repair in the setting of rheumatic disease and/or new valve degeneration following radiation therapy. Severe calcifications of the valvular apparatus leading to complex steno-deficiency conditions are observed in these cases.
<b>Main competitors</b>
Magna Mitral Ease Valve (mitral tissue biological valve of animal origin - bovine pericardium - with support awarded to Lot 3 of Determination No. 1402/2022 effective 1.1.2023)

Technological details
<b>Description</b>
Mitris Resilia is a three-flap tissue valve made of animal tissue (RESILIA bovine pericardium) and fitted with a nitinol stent; a cobalt-chrome strip and a polyester strip surround 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.
<b>Elements of Innovation</b>
The Resilia fabric of which Mitris valves are made incorporates 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 the storage fluid, simplifying and speeding up work in the operating room. Recent data from the COMMENCE study [8], see section "Clinical studies", show that Resilia tissue, 5 years after implantation, results in low rates of structural valve deterioration, often caused by calcium build-up, which can affect the long-term durability of bioprosthetic valves. The Mitris valve shows good results in terms of safety and effectiveness. Currently implanted bioprosthetic valves in the mitral position have an average durability of about 7 years, and this is reduced in patients under 65 years of age.

Clinical and economic evidence
<b>Clinical studies</b>
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 [11]. 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 centres in North America, with 82 patients successfully implanted with the study valve. 54 patients had data available at 5-year follow-up. The patients were predominantly elderly and had concomitant cardiovascular disease. The average age of the 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). The majority of patients were taking antiplatelet therapy (51.2%) and 46.3% of patients were taking anticoagulant therapy at baseline. The all-cause mortality within 30 days after surgery was 1.2%. There were 2 procedure-related



**Clinical and economic evidence**

early ischaemic strokes (2.4%) and 1 early haemorrhagic event (1.2%) due to an oesophageal laceration, which was also considered procedure-related. No valve explants, valve thrombosis, endocarditis, haemolysis 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. Haemodynamic measures of valve function remained stable during the 5-year follow-up period; valve leakage was observed infrequently and mostly clinically insignificant/mild.

At 5-year follow-up, the COMMENCE Mitral study reported a good safety profile of the Mitral Mitris valve with RESILIA tissue. These results are consistent with the mid-term safety and efficacy results observed with RESILIA tissue in the aortic position [12].

A comparative analysis of 940 patients undergoing surgery with the Medtronic Mosaic or PERIMOUNT mitral valves reported 5-year freedom from structural valve deterioration rates of 91.0% and 90.3%, respectively [13]. Furthermore, publications on the PERIMOUNT Magna, Medtronic Mosaic and Abbott Epic bioprosthetic valves reported 5-year freedom from structural valve deterioration rates of 90%, 94% and 93%, respectively [14-16]. The freedom from structural deterioration rate observed in the COMMENCE trial is in line with that of the other already published mid-term studies [14-16].

A limitation of the study is the small size of the patient cohort. Furthermore, as several studies show a significant increase in valve deterioration from 5 years onwards [13-16], long-term follow-up is necessary to understand whether these results are maintained beyond 5 years. For this reason, the results 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 mitral valve, with results reported 10 years after implantation.

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

**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, multicentre 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 haemodynamic performance as measured by peak and mean gradient by echocardiography at 12 months after surgery.

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

**Guidelines**

There are no guidelines as to which type of biological valve (porcine or bovine origin) should be used. Two very recent publications found that there is no difference in survival time and structural deterioration between bovine and porcine pericardium valves in the long term. Structural deterioration is associated with the younger age of the patient, but not with the type of valve [17-18].

**Cost-effectiveness analysis**

No cost-effectiveness analysis available

**HTA Report**

No HTA reports available

**Expected benefits**



**Clinical and economic evidence**

Increased valve life.

**Price and cost of therapy per patient**

Product (Manufacturer)	Unit price* (euro)	Therapy cost per patient (euro)	Annual requirements (No. pieces)
Mitris Resilia (Edwards Lifesciences)	3.850	3.850	30

\*VAT excluded at 4%.

**Price and cost of therapy per patient with existing treatment alternatives**

Product (Manufacturer)	Unit price* (euro)	Therapy cost per patient (euro)
Mitral Mosaic <sup>^</sup> (Medtronic)	1.550	1.550
EPIC SUPRA <sup>^</sup> (Abbott)	1.400	1.400
MAGNA MITRAL EASE <sup>^^</sup> (Edwards Lifesciences)	2.500	2.500

\*VAT excluded at 4%.

<sup>^</sup> biologic mitral heart valves from porcine valve tissue with support awarded Lot 1 of Determination No. 1402/2022 effective 1.1.2023. In 2023 Mosaic Mitral was purchased by all three AOU and the Monasterio Foundation. Epic Supra was purchased by the AOUP and the Monasterio Foundation (source: BO, data as at 12/05/2024).

<sup>^^</sup>Biological mitral heart valve from animal tissue (bovine pericardium) with support awarded in Lot 3 of Determination No. 1402/2022 effective 1.1.2023. This valve was purchased by all three AOU (source: Qlik, data as at 12/05/2024).

**Economic and organisational impact**

The use of this valve entails an increase in expenditure as it has a higher price than the comparator, Magna Mitral Ease valve, in use.

**Reimbursability information**

Main diagnosis (ICD9-CM code)	Intervention (ICD9-CM Code )	DRG code	Tariff (euro)
394.0 - 394.2 - 396.0 - 394.1 - 396.1	35.23	-	-

**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
322	02/05/2024	Cardiac Surgery - AOUC
Technology		
MITRIS RESILIA mitral valve (biological mitral valve from bovine pericardium for the treatment of mitral stenosis in patients who are not candidates for valve repair)		
Conclusions		



**Summary data**

The Mitris Resilia Valve from Edwards Lifesciences recently received CE marking for replacement of the native or prosthetic mitral valve. It is made from bovine pericardial tissue (Resilia) which, by reducing calcium build-up 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 under 65 years of age [6].

Recent data from the COMMENCE study [8] show that Resilia tissue results in low rates of structural valve deterioration at a 5-year follow-up after implantation. These results are in line with those observed with other animal-derived valves [13-16]. However, as the literature shows a significant increase in deterioration of tissue valves from 5 years onwards [13-16], long-term follow-up is necessary to understand whether the results of the COMMENCE trial are maintained beyond 5 years. The outcomes of the extended 10-year follow-up cohort of the COMMENCE trial and the outcomes of the ongoing prospective MOMENTIS trial (ClinicalTrials.gov. NCT05526560), with results at 10 years after implantation, may define this.

Valves of animal origin for mitral valve replacement (Mosaic Mitral, Epic Supra and Magna Mitral Ease) are already available in Tuscany. To date, it is not known whether Mitris Resilia has any advantages, especially in terms of structural deterioration of the valve, in comparison with the valves already in use since, as mentioned above, long-term data are lacking. Nevertheless, Mitris Resilia is priced higher than the comparators.

Mitris Resilia did not obtain recognition of innovativeness on the basis of the criteria defined by the Region of Tuscany (Resolution No. 737/2022).

Based on these considerations, the CO expresses an unfavourable opinion on the purchase.

**Date of report**

20/05/2024

**Author(s) of the report**

Sabrina Trippoli

**Referring pharmacist**

Monica Vaiani

**BIBLIOGRAPHY**

19. 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.
20. 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.



21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.jxon.2023.05.008. Erratum in: *JTCVS Open.* 2023 Dec 27;17:184. PMID: 37808026; PMCID: PMC10556809.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Bavaria JE, Griffith B, Heimansohn DA, Rozanski J, Johnston DR, Bartus K, Girardi LN, Beaver T, Takayama H, Mumtaz MA, Rosengart TK, Starnes V, Timek TA, Boateng P, Ryan W, Cornwell LD, Blackstone EH, Borger MA, Pibarot P, Thourani VH, Svensson LG, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators. Five-year Outcomes of the COMMENCE Trial Investigating Aortic Valve Replacement With RESILIA Tissue. *Ann Thorac Surg.* 2023 Jun;115(6):1429-1436. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.12.058. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065065.
31. 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.
32. 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.
33. Chiariello GA, Beraud AS, Vahdat O, Van Rothem 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.
34. 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.
35. 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***

36. 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.

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](mailto:centro.operativo.htart@regione.toscana.it)