



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

30 septembre 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	CONTEGRA , conduit pulmonaire valvé d'origine bovine
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	MEDTRONIC USA
Demandeur :	MEDTRONIC France
Données disponibles :	Deux études cliniques étaient disponibles en 2003 lors de la première inscription : - Une étude multicentrique, prospective non publiée menée chez 176 patients ayant bénéficié du CONTEGRA avec une durée moyenne de suivi de 1 an. - Une étude multicentrique comparative non randomisée menée chez 153 patients dont 71 CONTEGRA, 52 allogreffes et 30 xénogreffes TISSUEMED avec une durée moyenne de suivi de 1,2 ans. Deux nouvelles études sont fournies : - Une étude prospective, non randomisée, non comparative menée chez 374 patients de moins de 18 ans suivis pendant une durée allant jusqu'à 6 ans. - Une étude rétrospective, monocentrique, non comparative menée chez 62 patients d'âge moyen 7 ans suivis en moyenne 30 mois. Avis d'expert : les résultats de ces deux études sont comparables à ceux habituellement retrouvés avec les différents autres procédés (allogreffe, autres conduits valvés).
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du conduit valvé CONTEGRA dans les cardiopathies congénitales complexes concernées - l'intérêt de santé publique attendu du conduit valvé CONTEGRA compte tenu du caractère de gravité des cardiopathies congénitales complexes
Indications :	- Construction ou reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit dans les malformations congénitales cardiaques, y compris en cas de réintervention ; - Remplacement de la valve pulmonaire dans le cas de cardiopathies de la valve aortique traitées par l'opération de Ross, y compris en cas de réintervention.

Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	- Équipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie). - Choix de la taille orienté par l'échographie. - Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC).
Amélioration du SR :	ASR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique en l'absence d'allogreffe.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Des données actualisées seront demandées lors du renouvellement d'inscription
Population cible :	De 200 à 300 patients

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

6 tailles et 12 références de conduits pulmonaire valvés sont disponibles :

Diamètre interne (mm)	12	14	16	18	20	22
Référence sans renfort	PVC 212	PVC 214	PVC 216	PVC 218	PVC 220	PVC 222
Référence avec renfort	PVC 212S	PVC 214S	PVC 216S	PVC 218S	PVC 220S	PVC 222S

■ Conditionnement

Unitaire stérile et apyrogène dans un flacon de verre scellé.

■ Applications

La demande concerne les indications suivantes :

- o Construction ou reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit dans les malformations congénitales cardiaques ;
- o Remplacement de la valve pulmonaire dans le cas de cardiopathies de la valve aortique traitées par l'opération de Ross ;
- o Remplacement d'allogreffe défectueuse ou échec de prothèse en position pulmonaire.

Historique du remboursement

C'est une première demande de renouvellement d'inscription.

Le conduit pulmonaire valvé CONTEGRA est inscrit sur la LPPR (arrêté du 1^{er} octobre 2003) à la suite de l'avis de la CEPP du 21 mai 2003.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par TÜV Product Service GmbH (0123), Allemagne, 19/12/2006.

■ Description

CONTEGRA est un conduit valvé pulmonaire d'origine bovine monobloc, fabriqué à partir d'une veine jugulaire de veau contenant naturellement une valve tricuspide.

Il est disponible avec ou sans anneau de renfort ; le choix est effectué en fonction des caractéristiques anatomo-physio-pathologiques.

■ Fonctions assurées

Rétablissement de la continuité entre le ventricule droit et les artères pulmonaires.

■ Acte ou prestation associée

Les actes associés à la pose d'un conduit valvé pulmonaire sont référencés à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

Lors de l'inscription en 2003, deux études étaient disponibles :

- Une étude multicentrique, prospective non comparative, non publiée, portant sur 176 patients âgés de moins de 20 ans ayant des malformations congénitales cardiaques et nécessitant une reconstruction de la voie d'éjection droite.
 - Le suivi moyen était de un an ;
 - Les résultats hémodynamiques montraient 22% de régurgitations modérées à sévères à un mois et 13 à 15% entre 3 et 6 mois ;
 - 19 décès avaient été notés dont 13 en post-opératoire immédiat et 6 tardifs (aucun lié au dispositif).
 - 11 événements indésirables avaient conduit à une explantation (8 sténoses, 1 thrombose valvulaire, 1 dilatation anévrysmale et 1 dilatation avec régurgitation sévère) ;

Cette étude est de faible niveau de preuve.

- Une étude multicentrique, comparative, non randomisée¹, incluant certains patients de l'étude précédente avec comparaison de 3 cohortes de patients : 71 CONTEGRA, 52 allogreffes, 30 xénogreffes TISSUEMED.

- Le suivi moyen était de 1,2 ans.

Pour la cohorte CONTEGRA, les résultats étaient :

- Absence de cas de calcification ;
- Incompétence valvulaire dans 28% des cas, faible dans 45% des cas, modérée dans 27% des cas (dont 14 sur 19 avec évolution spontanée vers une incompétence faible), 0% d'incompétence grave ;
- 6 décès liés à la pathologie ;
- 7 réinterventions (5 sur une artère pulmonaire et 2 défauts de septum résiduels).

La comparaison des cohortes avait montré :

- une différence non significative du taux de survie par rapport à l'allogreffe ;
- un taux de survie significativement inférieur pour TISSUEMED en comparaison avec les deux autres thérapies.

Cette étude est de faible niveau de preuve.

Pour le renouvellement d'inscription, 2 études complémentaires sont fournies :

- Une étude prospective, non randomisée, non comparative, non publiée, portant sur 374 patients de moins de 18 ans, suivis pendant une durée allant jusqu'à 6 ans.
 - La mortalité précoce (dans les 30 jours) est de 32/374 (8,5%) ;
 - La mortalité à un an est de 1,4% patients-année ;
 - Le taux de survie à 5 ans est de 86,4%.
 - Le gradient de pression moyen au niveau distal passe de 3,9 mmHg à 1 mois, à 7,1 mmHg à 5 ans ;
 - Le taux de régurgitation sévère est stable sur 5 ans, situé entre 2 et 4% ;
 - 94,3% des patients n'ont pas eu de réintervention à 5 ans ;
 - 84,1% des patients n'a pas eu recours au cathétérisme à 5 ans ;
 - 86,6% des patients n'ont pas eu d'hémorragie majeure (ce taux est identique à 1 et 5 ans).
- Une étude rétrospective, monocentrique, non comparative², portant sur 62 patients d'un âge moyen de 7 ans.
 - Le taux de survie à 1 et 5 ans est de 90% ;

¹ Breymann et al. Bovine valved venous xenografts for RVOT reconstruction : results after 71 implantations. European Journal of Cardio-Thoracic surgery. 2002 ; 21 : 703-710

² JW. Brown et al. Valved bovine jugular vein conduits for right ventricular outflow tract reconstruction in children : an attractive alternative to pulmonary homograft. Ann. Thorac. Surg. 2006 ; 82 : 909-916

- Aucun décès n'est lié au dispositif ;
- 8 patients ont eu une réintervention sur les 60 suivis, 6 patients ont eu un cathétérisme lié à une sténose pulmonaire pré-existante non traitée lors de la première intervention ;
- Les gradients de pression sont de 11,8 et 14,4 mm Hg en sortie d'hospitalisation et à 30 mois.

D'avis d'expert, les résultats de ces deux études sont comparables à ceux habituellement retrouvés avec les différents autres procédés (allogreffe, autres conduits valvés).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique.

La construction ou la reconstruction de la voie d'éjection droite est indiquée chez les enfants et les jeunes adultes dans deux situations :

- dans les cardiopathies congénitales complexes avec rétrécissement sévère ou discontinuité entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire. Cette situation peut exister dans diverses malformations cardiaques congénitales complexes : tétralogie de Fallot, atésie pulmonaire à septum interventriculaire ouvert, truncus arteriosus, transposition des gros vaisseaux avec communication interventriculaire , etc.
- chez des patients ayant des rétrécissements ou fuites aortiques congénitaux ou acquis nécessitant une opération de Ross avec emploi de la valve pulmonaire en position aortique et reconstruction de la voie pulmonaire. Cela permet d'éviter la pose d'une prothèse aortique mécanique nécessitant la prise d'anticoagulants à vie.

Lorsque les autres moyens chirurgicaux ne permettent pas d'obtenir un résultat satisfaisant et en cas d'indisponibilité d'une allogreffe (notamment pour les petits diamètres utilisés chez le jeune enfant), les conduits pulmonaires biologiques ou synthétiques constituent la seule alternative envisageable.

Les conduits valvés associent une valve d'origine animale et un conduit d'origine biologique ou synthétique. La valve est nécessairement d'origine biologique car les valves mécaniques sont contre-indiquées sur la voie d'éjection droite qui fonctionne à basse pression.

Les conduits pulmonaires valvés CONTEGRA sont utilisés dans certaines cardiopathies congénitales complexes. En dehors de l'allogreffe, il n'existe pas d'alternative à l'utilisation d'un conduit biologique ou synthétique dans les indications concernées.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la construction ou reconstruction de la voie d'éjection droite avec les conduits valvés CONTEGRA, dans les cardiopathies congénitales complexes concernées.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les cardiopathies congénitales complexes concernées par la reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit chez le patient jeune comprennent notamment :

- le tronc artériel commun
- les rétrécissements des branches pulmonaires
- les formes graves des sténoses valvulaires aortiques, nécessitant une opération de Ross

Ces pathologies exposent au risque de décompensation cardiaque, éventuellement dès les premières semaines de vie.

Les cardiopathies congénitales concernées engagent le pronostic vital.

2.2 Épidémiologie de la pathologie

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises pour les cardiopathies congénitales complexes correspondant aux indications des conduits valvés CONTEGRA. L'ensemble des cardiopathies congénitales ont une incidence estimée entre 0,6 et 0,8% des naissances.

2.3 Impact

La construction ou la reconstruction chirurgicale de la voie d'éjection droite a fait la preuve de son efficacité. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent du malade lui-même (âge), d'autres de la valve (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). Deux inconvénients majeurs s'associent : l'absence de croissance d'un tube inerte et la détérioration intrinsèque du substitut biologique. Aucun des deux n'est maîtrisé actuellement d'où le caractère inéluctable d'une réintervention (de l'ordre de 50% à 5 ans). La réintervention est d'autant plus précoce que les enfants sont opérés jeunes.

Les conduits valvés CONTEGRA bénéficient, comme les allogreffes, d'un recul important. D'autres conduits valvés sont déjà inscrits. En cas d'indisponibilité des allogreffes le chirurgien choisit entre les différents conduits commercialisés en fonction de critères multiples : données à long terme, souplesse du conduit, technique et habitudes opératoires.

Les conduits valvés CONTEGRA répondent à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Dans le traitement des cardiopathies congénitales complexes par construction ou reconstruction de la voie d'éjection droite, les conduits valvés CONTEGRA présentent un intérêt de santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies.

Au total, la Commission considère que le Service Rendu des conduits pulmonaires valvés CONTEGRA est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Eléments conditionnant le Service Rendu
--

- Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités d'utilisation et de prescription

- Equipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie).
- Choix de la taille orienté par l'échographie.
- Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC).

Amélioration du Service Rendu

Le recours à l'allogreffe est le traitement de choix dans les indications retenues, néanmoins ces greffons sont difficilement disponibles. Le conduit valvé CONTEGRA a l'avantage d'être disponible à tout moment et dans différentes tailles.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure (ASA IV) du conduit valvé CONTEGRA dans la stratégie thérapeutique en l'absence d'allogreffe dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données de actualisées seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée :

5 ans

Population cible

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques précises permettant de déterminer la population cible.

D'après les données 2007 du PMSI sur l'emploi des conduits pulmonaires valvés, la population traitée est estimée à environ 290 patients. Ce nombre est surestimé car il ne permet pas de faire la distinction entre les allogreffes et les xénogreffes et les conduits valvés ou non.

Code CCAM	Description de l'acte	Nombre
DBLA001/0	Pose d'un tube valvé ou non entre un ventricule et l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	123
DFMA011/0	Réparation d'une atrésie de l'artère pulmonaire avec fermeture d'une communication interventriculaire avec prothèse (tube valvé ou non), par thoracotomie avec CEC	23
DZMA010/0	Réparation d'une malposition des gros vaisseaux avec communication interventriculaire, par pose de conduit extracardiaque ou mobilisation de l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	48
DASA001/0	Fermeture d'une communication interventriculaire avec pose d'un conduit extracardiaque, par thoracotomie avec CEC	17
DBMA004/0	Reconstruction de la voie aortique par transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	76

D'avis d'expert, la population cible peut être évaluée à 200 à 300 patients par an.