

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****CONTEGRA****Conduit pulmonaire valvé d'origine bovine**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 18 avril 2023

Faisant suite à l'examen du 18 avril 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 18 avril 2023.

Demandeur : MEDTRONIC SAS (France)**Fabricant** : MEDTRONIC INC (Etats-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	– 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.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Absence d'allogreffes
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 29/05/2018, trois études spécifiques avec collecte rétrospective des données ont été analysées :

- Une multicentrique permettant de renseigner les résultats à moyen terme de l'implantation de CONTEGRA chez 178 patients inclus consécutivement.
- Deux monocentriques :
 - Comparative non randomisée dont l'objectif est de comparer les performances de CONTEGRA 12 mm par rapport aux

	allogreffes chez 53 nouveau-nés inclus consécutivement pour la construction de la voie d'éjection ventriculaire droite. Comparative avec appariement par score de propension dont l'objectif est de comparer les données de morbi-mortalité opératoires de CONTEGRA par rapport aux allogreffes chez 87 enfants bénéficiant d'un remplacement de conduit déjà implanté.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable CONTEGRA est IRM compatible sans conditions. Une IRM à 3,0 T et 1,5 T peut être réalisée juste après l'implantation du dispositif.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible ne peut être estimée, en l'absence de donnée épidémiologique spécifique à l'indication. À titre informatif, le nombre maximum de patients pouvant bénéficier d'un conduit pulmonaire valvé est d'au maximum 400 patients par an. Ce nombre est surestimé car il ne permet pas de faire la distinction entre les allogreffes et les xénogreffes, d'une part, et les conduits valvés ou non, d'autre part.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	5
4. Service rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	11
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	12
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	12
5.1 Spécifications techniques minimales	12
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	12
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	13
6.1 Comparateurs retenus	13
6.2 Niveau d'ASR	13
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	13
8. Durée d'inscription proposée	13
9. Population cible	13

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Diamètre interne (mm)	12	14	16	18	20	22
Référence sans renfort	PVC212	PVC214	PVC216	PVC218	PVC220	PVC222
Longueur totale (cm)	7	10-12				

1.3 Conditionnement

Unitaire ; stérile et apyrogène dans un récipient scellé en verre de borosilicate, fermé par un bouchon à vis.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

- « *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. »*

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le comparateur revendiqué est : « *l'absence d'allogreffes* ».

1.4.3 ASR revendiquée

Il est revendiqué une amélioration mineure du service rendu (ASR IV) par rapport à l'absence d'allogreffes.

2. Historique du remboursement

Le dispositif CONTEGRA a été évalué pour la première fois par la Commission en 2003. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 01/10/2003 (Journal Officiel du 17/10/2003).

¹ Arrêté du 01/10/2003 relatif à l'inscription du conduit pulmonaire valvé d'origine bovine CONTEGRA de la société Medtronic au chapitre 2 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 17/10/2003. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

Le dernier renouvellement d'inscription du dispositif CONTEGRA par la Commission date du 29 mai 2018². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'avis relatif au renouvellement d'inscription publié au Journal Officiel du 20 décembre 2018³.

Enfin, pour rappel, la Commission s'est prononcée en faveur de la radiation des six références du conduit CONTEGRA avec renfort dans son avis du 7 décembre 2021 avec une publication consécutive au Journal Officiel de l'arrêté⁴ du 27/02/2023 (Journal Officiel du 02/03/2023).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

Le dispositif CONTEGRA est un conduit pulmonaire valvé monobloc fabriqué à partir d'une veine jugulaire hétérologue (bovine) contenant naturellement une valve tricuspide. Les références faisant l'objet de la demande sont sans renfort.

3.3 Fonctions assurées

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

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 72, 01/04/2023), les actes associés au remplacement de la valve pulmonaire sont référencés sous le chapitre « Remplacement des valves cardiaques » :

DBLA001	Pose d'un tube valvé ou non entre un ventricule et l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC
DFMA011	Réparation d'une atrésie de l'artère pulmonaire avec fermeture d'une communication interventriculaire avec prothèse (tube valvé ou non), par thoracotomie avec CEC
DZMA010	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
DASA001	Fermeture d'une communication interventriculaire avec pose d'un conduit extracardiaque, par thoracotomie avec CEC
DBMA004	Reconstruction de la voie aortique par transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire, par thoracotomie avec CEC
DBKA007	Remplacement de la valve pulmonaire par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC

² Avis de la commission du 29 mai 2018 relatif à CONTEGRA, conduit pulmonaire valvé d'origine bovine. HAS ; 2018.

³ Arrêté du 20 décembre 2018 portant renouvellement d'inscription du conduit pulmonaire valvé d'origine bovine CONTEGRA-BOVIN de la société MEDTRONIC France SAS inscrit au titre III de la liste des produits et prestations remboursable prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 26/12/2018. <http://www.le-gifrance.gouv.fr/>

⁴ Arrêté du 27 février 2023 portant radiation de produits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 02/03/2023. <http://www.le-gifrance.gouv.fr/>

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué le conduit CONTEGRA à plusieurs reprises :

Date de l'avis	ASR et comparateur	Eléments de preuve
21 mai 2003	ASR II / tubes valvés synthétiques et homogreffes	— Une étude non publiée multicentrique, prospective, non randomisée portant sur 176 patients âgés de moins de 20 ans avec un suivi moyen d'un an. — Une étude multicentrique comparative non randomisée comparant 3 cohortes de patients opérés par le même chirurgien (71 patients avec CONTEGRA, 52 patients avec allogreffe et 30 patients avec TISSUEMAD), âgés de 1,2 ans suivis en moyenne 1,2 ans.
30 septembre 2008	ASR IV / l'absence d'allogreffe	— 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.
14 mai 2013		— Une étude prospective, monocentrique, portant sur 205 patients au total dont 85 patients implantés avec CONTEGRA, suivis pendant une durée allant jusqu'à 14 ans. — Une étude prospective, multicentrique, non comparative, portant sur 165 patients implantés avec CONTEGRA suivis pendant une durée allant jusqu'à 7 ans. — Deux études prospectives, monocentriques, non comparatives, portant sur un total de 201 patients implantés avec CONTEGRA avec un suivi médian maximum de 65,3 mois.
29 mai 2018		— Deux études rétrospectives, monocentriques, comparant les patients avec CONTEGRA (n=280 au total), les patients avec le conduit pulmonaire d'origine porcine HANCOCK (n=472 au total) et les patients avec allogreffe (n=185 au total) suivis pendant une durée allant jusqu'à 20 ans. — Trois études rétrospectives, monocentriques, comparant les patients avec CONTEGRA (n=801 au total) et les patients avec allogreffe (n=538 au total) suivis pendant une durée allant jusqu'à 11,9 ans. — Deux études rétrospectives, monocentriques, non comparatives portant sur 119 patients au total implantés avec CONTEGRA, suivis pendant une durée allant jusqu'à 12,7 ans.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Sans objet.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Trois nouvelles études ont été fournies. Elles sont détaillées dans le tableau suivant :

Etude – Objectif	Méthode – Critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																																								
Hoashi <i>et al.</i> 2021⁵ Renseigner les résultats à moyen terme de l'implantation du conduit pulmonaire valvé CONTEGRA pour la reconstruction de la voie d'éjection ventriculaire droite.	Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique (5 centres au Japon). Inclusion consécutive de tous les patients bénéficiant d'une reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit avec un conduit pulmonaire valvé CONTEGRA entre avril 2013 et décembre 2019.	178 patients inclus <table><tr><td>Sexe féminin</td><td>50,6% (90)</td></tr><tr><td>Age</td><td>16 mois [8 ; 32]</td></tr><tr><td>Poids</td><td>8,3 kg [6,4 ; 10,6]</td></tr><tr><td>Néonataux</td><td>9% (16)</td></tr></table> Principaux diagnostics <table><tr><td>Atrésie / communication interv.</td><td>26,4% (47)</td></tr><tr><td>Tronc artériel commun</td><td>14,6% (26)</td></tr><tr><td>Tétralogie de Fallot</td><td>11,8% (21)</td></tr><tr><td>Transposition des gros vaisseaux</td><td>9,6% (17)</td></tr></table> Caractéristiques du conduit <table><tr><td>Avec renfort</td><td>31,4% (56)</td></tr><tr><td>Sans renfort</td><td>68,6% (122)</td></tr></table>	Sexe féminin	50,6% (90)	Age	16 mois [8 ; 32]	Poids	8,3 kg [6,4 ; 10,6]	Néonataux	9% (16)	Atrésie / communication interv.	26,4% (47)	Tronc artériel commun	14,6% (26)	Tétralogie de Fallot	11,8% (21)	Transposition des gros vaisseaux	9,6% (17)	Avec renfort	31,4% (56)	Sans renfort	68,6% (122)	<table><tr><th></th><th>1 an</th><th>3 ans</th><th>5 ans</th></tr><tr><td>Survie globale</td><td colspan="3">91,3%</td></tr><tr><td>Nb pts à risque</td><td>136</td><td>73</td><td>38</td></tr><tr><td>Survie sans explantation</td><td>86%</td><td>78,3%</td><td>71%</td></tr><tr><td>Nb pts à risque</td><td>136</td><td>73</td><td>38</td></tr><tr><td>Survie sans cathétérisme cardiaque</td><td>72,6%</td><td>56,4%</td><td>52,9%</td></tr><tr><td>Nb pts à risque</td><td>109</td><td>48</td><td>22</td></tr><tr><td>Survie sans sténose proximale</td><td colspan="3">89,7%</td></tr><tr><td>Nb pts à risque</td><td>135</td><td>71</td><td>37</td></tr><tr><td>Survie sans sténose du conduit</td><td>90%</td><td>88,9%</td><td>85,3%</td></tr><tr><td>Nb pts à risque</td><td>135</td><td>70</td><td>37</td></tr><tr><td>Survie sans sténose distale</td><td>76,4%</td><td colspan="2">63,9%</td></tr><tr><td>Nb pts à risque</td><td>116</td><td>53</td><td>26</td></tr></table> Absence de régurgitation importante à sévère à 5 ans pour plus des ¾ des patients. Durabilité des conduits : réduite pour les conduits de petite taille avec un taux de survie sans explantation inférieur aux autres tailles.		1 an	3 ans	5 ans	Survie globale	91,3%			Nb pts à risque	136	73	38	Survie sans explantation	86%	78,3%	71%	Nb pts à risque	136	73	38	Survie sans cathétérisme cardiaque	72,6%	56,4%	52,9%	Nb pts à risque	109	48	22	Survie sans sténose proximale	89,7%			Nb pts à risque	135	71	37	Survie sans sténose du conduit	90%	88,9%	85,3%	Nb pts à risque	135	70	37	Survie sans sténose distale	76,4%	63,9%		Nb pts à risque	116	53	26	Etude observationnelle, descriptive à valeur exploratoire sans conclusion possible. Nombre de patients suivis à 5 ans réduit.
Sexe féminin	50,6% (90)																																																																											
Age	16 mois [8 ; 32]																																																																											
Poids	8,3 kg [6,4 ; 10,6]																																																																											
Néonataux	9% (16)																																																																											
Atrésie / communication interv.	26,4% (47)																																																																											
Tronc artériel commun	14,6% (26)																																																																											
Tétralogie de Fallot	11,8% (21)																																																																											
Transposition des gros vaisseaux	9,6% (17)																																																																											
Avec renfort	31,4% (56)																																																																											
Sans renfort	68,6% (122)																																																																											
	1 an	3 ans	5 ans																																																																									
Survie globale	91,3%																																																																											
Nb pts à risque	136	73	38																																																																									
Survie sans explantation	86%	78,3%	71%																																																																									
Nb pts à risque	136	73	38																																																																									
Survie sans cathétérisme cardiaque	72,6%	56,4%	52,9%																																																																									
Nb pts à risque	109	48	22																																																																									
Survie sans sténose proximale	89,7%																																																																											
Nb pts à risque	135	71	37																																																																									
Survie sans sténose du conduit	90%	88,9%	85,3%																																																																									
Nb pts à risque	135	70	37																																																																									
Survie sans sténose distale	76,4%	63,9%																																																																										
Nb pts à risque	116	53	26																																																																									

⁵ Hoashi T, Ichikawa H, Hirose K, Horio N, Sakurai T, Matsuhisa H, *et al.* Mid-term outcomes of CONTEGRA implantation for the reconstruction of the right ventricular outflow tract to proximal branch pulmonary arteries : Japan multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;33(22):227-236.

Etude – Objectif	Méthode – Critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																
Falchetti <i>et al.</i> 2019 ⁶ Comparer les performances du conduit pulmonaire valvé CONTEGRA (12 mm) aux allogreffes chez une population de nouveau-nés pour la construction de la voie d'éjection du ventricule droit.	Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique (1 centre en Belgique), comparative, non randomisée. Tous les nouveau-nés inclus entre 1992 et 2014.	53 patients inclus : 20 avec CONTEGRA 12 mm et 23 avec allogreffe <table><tr><th></th><th>CONTEGRA</th><th>Allogreffe</th></tr><tr><td>Age (jours)</td><td>15 ± 8</td><td>10 ± 7</td></tr><tr><td>Poids (kg)</td><td>3,3 ± 0,6</td><td>2,8 ± 0,5</td></tr><tr><td>Sexe (M/F)</td><td>13/17</td><td>16/6</td></tr><tr><td>Index de Nakata⁷ 'mm²/m²)</td><td>166 ± 48</td><td>175 ± 69</td></tr><tr><td>Score z⁸</td><td>2,9 ± 0,2</td><td>2,5 ± 1,1</td></tr><tr><td>Atrésie pulmonaire + CIV</td><td>6</td><td>5</td></tr><tr><td>Atrésie pulmonaire</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Tétralogie de Fallot</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>Truncus artériel</td><td>13</td><td>10</td></tr><tr><td>Autre</td><td>6</td><td>5</td></tr></table>		CONTEGRA	Allogreffe	Age (jours)	15 ± 8	10 ± 7	Poids (kg)	3,3 ± 0,6	2,8 ± 0,5	Sexe (M/F)	13/17	16/6	Index de Nakata ⁷ 'mm²/m²)	166 ± 48	175 ± 69	Score z ⁸	2,9 ± 0,2	2,5 ± 1,1	Atrésie pulmonaire + CIV	6	5	Atrésie pulmonaire	1		Tétralogie de Fallot	4	3	Truncus artériel	13	10	Autre	6	5	Durée de suivi moyenne : 121 mois ± 74 Complications précoces : <table><tr><th></th><th>CONTEGRA</th><th>Allogreffe</th></tr><tr><td>Fermeture sternale retardée</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>Faible débit cardiaque</td><td>16</td><td>16</td></tr><tr><td>ECMO</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>BAV</td><td>0</td><td>1</td></tr></table> Mortalité globale pendant le suivi : 16,6% dans le groupe CONTEGRA et 17,4% dans le groupe allogreffe, tous les décès sont intervenus dans les 6 mois suivant l'intervention (n ND) Défaillance des conduits : A 24 mois : réopération précoce chez 4 patients du groupe CONTEGRA et 3 dans le groupe allogreffe CONTEGRA : 2 sténoses distales, 1 sténose proximale, 1 sténose au niveau de la bifurcation de l'artère pulmonaire avec régurgitation, 3 thromboses de valve Allogreffe : 1 dilatation précoce, 2 calcifications et rétrécissements, 5 régurgitations sévères		CONTEGRA	Allogreffe	Fermeture sternale retardée	3	4	Faible débit cardiaque	16	16	ECMO	3	2	BAV	0	1	Etude exploratoire sans hypothèse formulée a priori et ne permettant pas de conclure sur la comparaison des conduits CONTEGRA <i>versus</i> les allogreffes (simple mise en parallèle des résultats). Absence de hiérarchisation des critères de jugement.
	CONTEGRA	Allogreffe																																																		
Age (jours)	15 ± 8	10 ± 7																																																		
Poids (kg)	3,3 ± 0,6	2,8 ± 0,5																																																		
Sexe (M/F)	13/17	16/6																																																		
Index de Nakata ⁷ 'mm²/m²)	166 ± 48	175 ± 69																																																		
Score z ⁸	2,9 ± 0,2	2,5 ± 1,1																																																		
Atrésie pulmonaire + CIV	6	5																																																		
Atrésie pulmonaire	1																																																			
Tétralogie de Fallot	4	3																																																		
Truncus artériel	13	10																																																		
Autre	6	5																																																		
	CONTEGRA	Allogreffe																																																		
Fermeture sternale retardée	3	4																																																		
Faible débit cardiaque	16	16																																																		
ECMO	3	2																																																		
BAV	0	1																																																		

⁶ Falchetti A, Demanet H, Dessy H, Melot C, Pierrakos C, Wauthy P. CONTEGRA versus pulmonary homograft for right ventricular outflow tract reconstruction in newborns. *Cardiol Young*. 2019;29(4):505-510.

⁷ Indice de Nakata : évaluation de la corrélation entre la surface des artères pulmonaires et la dégradation du conduit. Un indice au-dessus du seuil de 170 mm²/m² a été considéré comme simple à gérer.

⁸ Score z : évaluation de l'inadéquation entre la taille du conduit implanté et la taille idéale de la valve pulmonaire. Score considéré idéal si sa valeur est comprise entre 1 et 3.

Etude – Objectif	Méthode – Critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats			Commentaires																																																	
Poinot <i>et al.</i> 2018⁹ NCT03048071 Comparer les données de morbi-mortalité opératoires de CONTEGRA aux allogreffes dans une population pédiatrique bénéficiant d'un remplacement de conduit déjà implanté.	Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique (1 centre en Belgique), comparative, non randomisée, appariement par score de propension. Tous les patients inclus entre janvier 1999 et décembre 2016.	87 patients inclus : 60 dans le groupe CONTEGRA et 27 dans le groupe allogreffe Principales caractéristiques des patients après appariement : <table><thead><tr><th></th><th>CONTEGRA</th><th>Allogreffe</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (mois)</td><td>95,55 ± 56,88</td><td>95,55 ±61,09</td></tr><tr><td>Durée d'implantation du précédent conduit (mois)</td><td>80,94 ± 57,06</td><td>80,94 ± 53,46</td></tr><tr><td>Poids (kg)</td><td>24,88 ± 14,81</td><td>24,88 ± 18,43</td></tr><tr><td>Sexe</td><td>45,55%</td><td>45,55%</td></tr><tr><td>Implantation extra-anatomique</td><td>59,46%</td><td>59,46%</td></tr><tr><td>Implantation anatomique (hors Ross)</td><td>30,38%</td><td>30,38%</td></tr><tr><td>Intervention de Ross</td><td>10,16%</td><td>10,16%</td></tr><tr><td>Intervention concomitante</td><td>34,48%</td><td>34,48%</td></tr></tbody></table>		CONTEGRA	Allogreffe	Age (mois)	95,55 ± 56,88	95,55 ±61,09	Durée d'implantation du précédent conduit (mois)	80,94 ± 57,06	80,94 ± 53,46	Poids (kg)	24,88 ± 14,81	24,88 ± 18,43	Sexe	45,55%	45,55%	Implantation extra-anatomique	59,46%	59,46%	Implantation anatomique (hors Ross)	30,38%	30,38%	Intervention de Ross	10,16%	10,16%	Intervention concomitante	34,48%	34,48%	<table><thead><tr><th></th><th>CONTEGRA</th><th>Allogreffe</th></tr></thead><tbody><tr><td>Durée de l'anesthésie (min)</td><td>345,95 ± 79,05</td><td>356,22 ± 92,83</td></tr><tr><td>Durée de la chirurgie (min)</td><td>221,61 ± 71,04</td><td>215,56 ± 41,13</td></tr><tr><td>Durée de la CEC (min)</td><td>99,4 ± 40,39</td><td>97,93 ± 36,08</td></tr><tr><td>Durée du clampage aortique (min)</td><td>11,99 ± 28,38</td><td>11,44 ± 23,68</td></tr><tr><td>Complications opératoires</td><td>13,47%</td><td>15,36%</td></tr><tr><td>Pertes sanguines (mL)</td><td>581,76 ± 216,36</td><td>551,46 ± 185,80</td></tr><tr><td>Apports de produits sanguins (mL)</td><td>351,81 ± 217,93</td><td>428,03 ± 197,08</td></tr></tbody></table>		CONTEGRA	Allogreffe	Durée de l'anesthésie (min)	345,95 ± 79,05	356,22 ± 92,83	Durée de la chirurgie (min)	221,61 ± 71,04	215,56 ± 41,13	Durée de la CEC (min)	99,4 ± 40,39	97,93 ± 36,08	Durée du clampage aortique (min)	11,99 ± 28,38	11,44 ± 23,68	Complications opératoires	13,47%	15,36%	Pertes sanguines (mL)	581,76 ± 216,36	551,46 ± 185,80	Apports de produits sanguins (mL)	351,81 ± 217,93	428,03 ± 197,08	Etude à valeur exploratoire. Comparaison des groupes discutable au regard de l'absence de randomisation avec des facteurs de confusion non pris en compte dans l'appariement. Documentation des seules données opératoires de remplacement de conduits dégénérés sans donnée à long terme.
				CONTEGRA	Allogreffe																																																		
			Age (mois)	95,55 ± 56,88	95,55 ±61,09																																																		
			Durée d'implantation du précédent conduit (mois)	80,94 ± 57,06	80,94 ± 53,46																																																		
			Poids (kg)	24,88 ± 14,81	24,88 ± 18,43																																																		
			Sexe	45,55%	45,55%																																																		
			Implantation extra-anatomique	59,46%	59,46%																																																		
			Implantation anatomique (hors Ross)	30,38%	30,38%																																																		
			Intervention de Ross	10,16%	10,16%																																																		
			Intervention concomitante	34,48%	34,48%																																																		
	CONTEGRA	Allogreffe																																																					
Durée de l'anesthésie (min)	345,95 ± 79,05	356,22 ± 92,83																																																					
Durée de la chirurgie (min)	221,61 ± 71,04	215,56 ± 41,13																																																					
Durée de la CEC (min)	99,4 ± 40,39	97,93 ± 36,08																																																					
Durée du clampage aortique (min)	11,99 ± 28,38	11,44 ± 23,68																																																					
Complications opératoires	13,47%	15,36%																																																					
Pertes sanguines (mL)	581,76 ± 216,36	551,46 ± 185,80																																																					
Apports de produits sanguins (mL)	351,81 ± 217,93	428,03 ± 197,08																																																					
Deux décès post-opératoires dans le groupe CONTEGRA et aucun dans le groupe allogreffe <table><thead><tr><th></th><th>CONTEGRA</th><th>Allogreffe</th></tr></thead><tbody><tr><td>Score PRISM¹⁰</td><td>6,12 ± 5,06</td><td>4,46 ± 2,64</td></tr><tr><td>Arrêt des inotropes (j post-op)</td><td>1,59 ± 5,21</td><td>1,16 ± 1,41</td></tr><tr><td>Jour d'extubation (h post-op)</td><td>24,48 ± 62,16</td><td>12,72 ± 16,08</td></tr><tr><td>Jours en soins intensifs</td><td>13,97 ± 77,94</td><td>4,14 ± 1,88</td></tr><tr><td>Jours d'hospitalisation</td><td>28,90 ± 103,04</td><td>13,85 ± 11,13</td></tr></tbody></table> Complications : 2 lésions dans chaque groupe dont trois ont nécessité en urgence un pontage fémoro-fémoral cardiopulmonaire				CONTEGRA	Allogreffe	Score PRISM ¹⁰	6,12 ± 5,06	4,46 ± 2,64	Arrêt des inotropes (j post-op)	1,59 ± 5,21	1,16 ± 1,41	Jour d'extubation (h post-op)	24,48 ± 62,16	12,72 ± 16,08	Jours en soins intensifs	13,97 ± 77,94	4,14 ± 1,88	Jours d'hospitalisation	28,90 ± 103,04	13,85 ± 11,13																																			
	CONTEGRA	Allogreffe																																																					
Score PRISM ¹⁰	6,12 ± 5,06	4,46 ± 2,64																																																					
Arrêt des inotropes (j post-op)	1,59 ± 5,21	1,16 ± 1,41																																																					
Jour d'extubation (h post-op)	24,48 ± 62,16	12,72 ± 16,08																																																					
Jours en soins intensifs	13,97 ± 77,94	4,14 ± 1,88																																																					
Jours d'hospitalisation	28,90 ± 103,04	13,85 ± 11,13																																																					

⁹ Poinot N, Fils JF, Demanet H, Dessy H, Biarent D, Wauthy P. Pulmonary valve replacement after right ventricular outflow tract reconstruction with homograft vs CONTEGRA: a case control comparison of mortality and morbidity. J Cardiothorac Surg. 2018;13(1):8.

¹⁰ Score PRISM : risque de morbi-mortalité pédiatrique attendu

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études retenues sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur concernent la période 2018 – 2022 au niveau mondial :

- **France** : aucun événement de matériorigilance n’a été recensé.
- **Europe (hors France)** : sténose de valve (n=2), endocardite (n=1), infection (n=1).
- **Monde (hors Europe)** : sténose de valve (n=3), endocardite (n=2), infection (n=1), thrombus (n=1).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, trois nouvelles études relatives au conduit pulmonaire valvé CONTEGRA ont été fournies ainsi qu’une actualisation des données de matériorigilance. Ces études sont de faible qualité méthodologique et ne permettent pas de comparer avec suffisamment de puissance les données de morbi-mortalité obtenues avec CONTEGRA *versus* une allogreffe. Cependant, les résultats disponibles ne remettent pas en cause le rapport bénéfices / risques des conduits pulmonaires valvés CONTEGRA en l’absence d’allogreffes disponibles.

4.1.2 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, atrésie 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.

Conclusion sur l’intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au conduit CONTEGRA pour la construction ou la reconstruction de la voie d'éjection droite dans les cardiopathies congénitales complexes concernées.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 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 sont des affections graves engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises pour les cardiopathies congénitales complexes correspondant aux indications des conduits valvés CONTEGRA. Il peut être estimé que la chirurgie des cardiopathies congénitales représente moins de 10% de l'ensemble des actes de chirurgie cardiaque pratiqués en France¹¹. Environ 22 % de ces patients présentent des malformations au niveau de la voie ventriculaire droite et subissent pour la plupart une intervention dans la petite ou la très petite enfance¹¹. Compte tenu de l'amélioration des techniques, la population des enfants opérés de malformations congénitales devenus adultes augmente ce qui implique un nombre de réinterventions plus élevé. La proportion d'adultes ayant une malformation cardiaque congénitale dépasse à présent celle des enfants présentant ces mêmes pathologies¹¹.

4.2.3 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 pulmonaires valvés CONTEGRA répondent à un besoin thérapeutique déjà couvert.

¹¹ Haute Autorité de Santé - Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée. Novembre 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/pose_de_bioprothese_valvulaire_pulmonaire_par_voie_veineuse_transcutanee_-_document_d_avis.pdf

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par la construction ou la reconstruction de la voie d'éjection ventriculaire droite, le conduit pulmonaire valvé CONTEGRA a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription du conduit pulmonaire valvé CONTEGRA sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes :

- 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.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités de chirurgie cardiaque sont précisées dans le décret n°2022-1766 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie.

Par ailleurs, le choix de la taille du conduit devrait être effectué à l'aide d'une échocardiographie.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable CONTEGRA est IRM compatible sans conditions. La notice du fabricant fait figurer les éléments suivants : « *Le conduit valvé pulmonaire CONTEGRA ne contient aucune partie métallique et ne présente donc aucun risque connu dans tous les environnements à résonance magnétique. Le dispositif n'occasionnera aucune blessure pour le patient lors d'un examen IRM réalisé immédiatement après l'implantation. Une IRM à 3,0 T et 1,5 T peut être réalisée juste après l'implantation du dispositif.* »

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹².

¹² Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

L'allogreffe est le traitement de référence dans les indications retenues, qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

6.2 Niveau d'ASR

En pratique, les greffons sont difficilement disponibles, aussi le conduit pulmonaire valvé CONTEGRA a l'avantage d'être disponible à tout moment et dans différentes tailles.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service rendu (ASR IV) du conduit pulmonaire valvé CONTEGRA dans la stratégie thérapeutique en l'absence d'allogreffe dans les indications retenues.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de la pose d'un conduit pulmonaire valvé.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues.

La population cible peut être approchée à partir des données de la population rejointe correspondant aux patients traités par la construction ou la reconstruction de la voie d'éjection ventriculaire droite :

Code CCAM	Description de l'acte	2017	2018	2019	2020	2021
DBLA001	Pose d'un tube valvé ou non entre un ventricule et l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	112	123	102	88	110
DFMA011	Réparation d'une atrésie de l'artère pulmonaire avec fermeture d'une communication interventriculaire avec prothèse (tube valvé ou non), par thoracotomie avec CEC	21	*	33	*	18

Code CCAM	Description de l'acte	2017	2018	2019	2020	2021
DZMA010	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	32	16	26	21	17
DASA001	Fermeture d'une communication interventriculaire avec pose d'un conduit extracardiaque, par thoracotomie avec CEC	*	*	*	*	11
DBMA004	Reconstruction de la voie aortique par transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	122	118	119	96	112
DBKA007	Remplacement de la valve pulmonaire par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	84	117	117	90	70
Total		Entre 372 et 381	Entre 376 et 394	Entre 398 et 407	Entre 297 et 315	338

* Aucun résultat affiché par l'ATIH en raison du secret statistique (effectif compris entre 1 et 11)

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre des années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

La population cible ne peut être estimée, en l'absence de donnée épidémiologique spécifique à l'indication. À titre informatif, le nombre maximum de patients pouvant bénéficier d'un conduit pulmonaire valvé est d'au maximum 400 patients par an. Ce nombre est surestimé car il ne permet pas de faire la distinction entre les allogreffes et les xénogreffes, d'une part, et les conduits valvés ou non, d'autre part.