



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

1^{er} avril 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	MATRIX P PLUS , conduit pulmonaire valvé (conduit en péricarde équin et valve pulmonaire d'origine porcine)
Fabricant :	AutoTissue GmbH
Demandeur :	IST CARDIOLOGY
Indications :	<ul style="list-style-type: none">- Construction ou reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit dans les malformations congénitales cardiaques- Remplacement de la valve pulmonaire (opération de Ross)
Données disponibles :	<p>Seules les données cliniques spécifiques au dispositif ont été retenues. Elles concernent une série de cas prospective unicentrique portant sur la valve pulmonaire d'origine porcine MATRIX P (prédécesseur du MATRIX P PLUS dans la gamme).</p> <p>L'étude est menée chez 43 adultes nécessitant une opération de Ross et suivis pendant 2 ans (résultats chez 1 patient à 2 ans).</p> <p>Les résultats mettent en évidence des performances hémodynamiques acceptables. Deux réopérations liées à la valve ont été observées. L'étude n'a pas mis en évidence de calcification liée à la valve pendant le suivi.</p> <p>Les données sont difficiles à interpréter et extrapoler en raison :</p> <ul style="list-style-type: none">-du nombre restreint de patients suivis,-de l'indication limitée de l'étude,-du recul insuffisant sur le produit lui-même.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt thérapeutique de MATRIX P PLUS ne peut être établi dans le traitement de certaines cardiopathies congénitales complexes.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande 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

Conduits valvés pulmonaires MATRIX P PLUS
Diamètres disponibles : 11 à 28 mm

▪ Conditionnement

Unitaire stérile dans un flacon scellé contenant un liquide de conservation (sans matériel de pose).

▪ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- construction ou reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit dans les malformations cardiaques congénitales ou acquises,
- remplacement de la valve pulmonaire dans le cas de cardiopathies de la valve aortique traitées par l'opération de Ross,
- remplacement d'allogreffes ou de xéno greffes sclérosées dans la zone de l'infundibulum pulmonaire.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale. Les conduits valvés pulmonaires sont inscrits sous nom de marque.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ Marquage CE

Classe III, notification par *TUV Product Service GmbH* (0123), Allemagne.

▪ Description

- MATRIX P PLUS :

- valve pulmonaire d'origine porcine décellularisée par une solution de traitement des tissus (mélange d'acide désoxycholique et d'éthanol)
- conduit péricardique intact cousu en amont et en aval de la valve d'origine équine (fixé par du glutaraldéhyde)

▪ Fonction assurée

Rétablissement de la continuité ventricule droit - artères pulmonaires, notamment chez l'enfant.

▪ Actes et prestations associés

- Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC)
- Choix de la taille du conduit effectué à l'aide d'une échocardiographie

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Six études menées chez le mouton et une étude *in vitro* n'ont pas été retenues par la Commission. Seules les données cliniques ont été retenues.

Parmi les données cliniques fournies, seules celles concernant le dispositif (ou celui de génération précédente) ont été analysées. Les études cliniques non retenues par la commission étaient :

- 2 cas rapportés et 1 série de cas menée chez 11 enfants ou jeunes adultes implantés d'homogreffes cryopréservées décellularisées par la même solution que celle utilisée pour le MATRIX P PLUS ,
- 1 série de cas menée chez 12 adultes implantés d'une valve pulmonaire décellularisée d'origine porcine et recolonisée *in vitro* par des cellules endothéliales autologues.

Les données retenues concernent **1 série de cas unicentrique prospective portant sur le MATRIX P** (valve pulmonaire décellularisée d'origine porcine) (cf. ANNEXE). Le MATRIX P correspond au MATRIX P PLUS sans le conduit péricardique.

Cette étude a inclus 43 adultes sortis de l'hôpital après avoir bénéficié du MATRIX P dans le cadre de l'opération de Ross. Le suivi était de 2 ans (résultats chez 1 patient à 2 ans).

Les résultats mettent en évidence des performances hémodynamiques (vitesse moyenne du courant et gradient moyen) stables pendant le suivi.

Deux réopérations ont été observées, l'une sur la valve pulmonaire l'autre sur la valve aortique. L'étude n'a pas mis en évidence de calcification liée à la valve.

Les résultats sont difficiles à interpréter en raison du nombre restreint de patients suivis.

Les données sont difficiles à extrapoler car elles sont limitées des adultes traités dans l'indication de l'opération de Ross. Les problèmes soulevés sont la méconnaissance :

- de l'évolution du conduit péricardique, l'étude portant uniquement sur la valve pulmonaire **MATRIX P** et non le conduit valvé **MATRIX P PLUS**,
- et du comportement du conduit valvé pour des pressions plus élevées comme cela peut être le cas dans certaines cardiopathies congénitales (atrésie pulmonaire à septum interventriculaire ouvert),

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La construction ou la reconstruction chirurgicale 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 inter-ventriculaire, etc.
- chez des patients ayant des rétrécissements ou fuites aortiques congénitaux ou acquis nécessitant une opération de Ross (dite « d'autogreffes pulmonaires » 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 homogreffe (notamment pour les petits diamètres utilisés chez le jeune enfant), les conduits (ou tubes) pulmonaires biologiques ou synthétiques constituent la seule alternative envisageable.

Les conduits valvés associent une valve d'origine animale et un conduit (ou tube) 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 sont utilisés dans certaines cardiopathies congénitales complexes. En dehors de l'homogreffe, il n'existe pas d'alternative à l'utilisation d'un conduit valvé pulmonaire dans les indications concernées.

Néanmoins, la Commission estime que les données fournies pour le conduit pulmonaire valvé d'origine animale MATRIX P PLUS sont insuffisantes pour établir son intérêt thérapeutique 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 (re)construction de la voie d'éjection du ventricule droit chez le patient jeune comprennent notamment :

- le tronc artériel commun
- les rétrécissements des branches pulmonaires.

A cela s'ajoutent les formes de rétrécissements ou de fuites 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 Epidémiologie de la pathologie

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises pour les cardiopathies congénitales complexes correspondant aux indications des conduits pulmonaires valvés. En France, les cardiopathies congénitales ont une prévalence estimée entre 0,5 et 0,8 pour 1 000 naissances sur la période allant de 2000 à 2005 selon le registre des malformations congénitales français¹. Les cardiopathies congénitales impliquant une construction ou reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit représentent environ 18% des cardiopathies congénitales de ce registre¹.

Ces chiffres sont sous-estimés pour les raisons suivantes :

- les cas inclus dans le registre sont repérés souvent en prénatal et durant le séjour à la maternité alors que certaines cardiopathies moins sévères peuvent être repérées plusieurs semaines voire plusieurs mois après la naissance ;
- le taux de dépistage prénatal est hétérogène selon les établissements de santé ;
- la proportion des enfants nécessitant un remplacement du conduit pulmonaire valvé anciennement mis en place et dégénérés est difficilement estimable.

Les cardiopathies congénitales concernées sont des pathologies peu fréquentes.

¹ EUROCAT <http://www.bio-medical.co.uk/eurocatlive/search.cgi>

2.3 Impact

La construction ou la reconstruction chirurgicale de la voie d'éjection droite a fait la preuve de son efficacité. Cependant, les conduits valvés d'origine animale utilisés sont exposés au risque de dégénérescence fibro-calcaire avec sténoses et fuites du tissu biologique 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...). La détérioration intrinsèque du substitut biologique n'est pas maîtrisé actuellement d'où le caractère inéluctable d'une ré-intervention (dans un délai de 10-15 ans). La ré-intervention est d'autant plus précoce que les enfants sont opérés jeunes.

En cas d'indisponibilité d'homogreffes, le chirurgien choisit entre les différents conduits commercialisés en fonction de critères multiples : données à long terme, souplesse du conduit et habitudes opératoires.

MATRIX P PLUS répond à un besoin déjà couvert.

Le traitement des cardiopathies congénitales complexes par construction ou reconstruction de la voie d'éjection droite présente un intérêt de santé publique. Néanmoins, les données disponibles sont insuffisantes pour établir l'intérêt de santé publique du conduit valvé pulmonaire MATRIX P PLUS.

Au total, la Commission considère que le service rendu par le conduit pulmonaire valvé MATRIX P PLUS est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	<i>W. Konertz, P. M. Dohmen, J. Liu, S. Beholz, S. Dushe, S. Posner, A. Lembcke, W. Erdbrügger. Hemodynamic characteristics of the MATRIX P decellularized xenograft for pulmonary valve replacement during the Ross operation. J Heart Valve Dis., 2005 ; 14 (1) : 78-81</i>		
Type de l'étude	Série de cas menée chez des adultes ayant subi une opération de Ross		
Date et durée de l'étude	Juillet 2002 - Mai 2004		
Objectif de l'étude	Evaluer la performance hémodynamique du conduit MATRIX P chez l'adulte dans le remplacement de la valve pulmonaire suite à une opération de Ross.		
METHODE			
Critères d'inclusion	Non renseigné		
Critères de non inclusion	Non renseigné		
Cadre et lieu de l'étude	Berlin		
Produit étudié	Valve MATRIX (valve pulmonaire décellularisée d'origine porcine)		
Critère de jugement principal	Paramètres hémodynamiques <ul style="list-style-type: none"> • moyennes des résultats des échographies transthoraciques à la sortie, à 3, 6, 12, 24 mois (vitesse du courant, calcul du gradient ventricule droit-artère pulmonaire, régurgitation de la valve pulmonaire) • Tomographie avant sortie et durant le suivi 		
Critères de jugement secondaire	Non renseigné		
Taille de l'échantillon	N=50 patients		
Méthode de randomisation et d'analyse des résultats	Non applicable Calcul de moyenne +/- sd)		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	43 patients sortis de l'hôpital <i>1 décès en péri-opératoire et 6 patients toujours hospitalisés car la valve n'était pas correctement positionnée à l'échographie transthoracique</i>		
Durée du suivi	24 mois		
Caractéristiques des patients	Age (ans)	46 (de 17 à 70)	
	Hommes (n)	28	
Caractéristiques des patients	Pathologies (n)	Sténose aortique (SA)	17
		Insuffisance aortique (IA)	27
Caractéristiques des patients		SA + IA	6 dont 3 endocardites aiguës ou subaiguës et 1 sur prothèse de valve avec abcès de l'anneau
	<i>Intervention additionnelle à celle de Ross (n)</i>		
Caractéristiques des patients	Pontage coronarien	6	
	Réopération de la valve mitrale suite à une regurgitation majeure	4	
Caractéristiques des patients	Comblement du septum ventriculaire	1	
	Réduction de l'oreillette droite	1	
Résultats inhérents au critère de jugement principal		Vitesse moyenne du courant (m/s)	Gradient moyen (mmHg)
	Sortie de l'hôpital (N = 43)	0.8 ± 0.2	3.0 ± 1.7
	Suivi à 3 mois (N = 28)	0.8 ± 0.3	2.6 ± 1.0
	Suivi à 6 mois (N = 19)	0.7 ± 0.2	2.2 ± 1.2
	Suivi à 1 an (N = 11)	0.8 ± 0.2	2.8 ± 1.5
	Suivi à 2 ans (N = 1)	0.6	1.4

Complications péri et post-opératoires	<p>4 / 50 causes</p> <ul style="list-style-type: none"> - réopération sur la valve pulmonaire <i>MATRIX P</i> suite à un faux anévrysme situé du côté distal de la suture - réopération sur la valve aortique suite à une insuffisance de l'autogreffe - assistance ventriculaire droite pendant 2 jours après l'opération, sans conséquence - obstruction pulmonaire chronique et septicémie entraînant le décès à 36 jours. <p>A l'échographie, absence de calcification</p>
Remarques sur la méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> -faible nombre de patients -critères de jugement limités aux critères hémodynamiques; méthode de mesure non précisée, méthode d'analyse statistique limitée -difficulté d'interpréter les résultats : expérience d'un centre, analyse de patients adultes sortis de l'hôpital, aucune information sur le devenir des patients (à 2 ans, un seul patient est suivi)