



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES  
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

24 novembre 2009

| CONCLUSIONS             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom :                   | <b>RESTYLANE SubQ</b> , gel injectable d'acide hyaluronique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Modèles et références : | Seringue pré-remplie de 2 ml avec une canule à bout mousse et à lumière latérale de 16 G, 17 G, 18 G, 19 G ou 21 G<br>Seringue pré-remplie de 2 ml avec une aiguille de 21G                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Fabricant :             | <b>Q-MED, AB (Suède)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Demandeur :             | <b>Q-MED, SARL (France)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Indication              | Correction des lipoatrophies faciales chez les patients ayant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Données disponibles :   | <p>Une étude prospective non comparative conduite sur un faible effectif de patients (n=20), suivis pendant 52 semaines rapporte un taux de réponse au RESTYLANE SubQ, défini comme une épaisseur cutanée moyenne supérieure à 10 mm, de 100% à 6 semaines et de 60% à la 52<sup>ème</sup> semaine. Le score de satisfaction des patients et le score Rosenberg sur l'estime de soi sont statistiquement différents à la 24<sup>ème</sup> et à la 52<sup>ème</sup> semaine par rapport à l'inclusion. Aucun effet indésirable grave n'est décrit mais des nodules palpables sont rapportés.</p> <p>Le suivi de ces patients à 24 et 36 mois est rapporté dans une autre publication.</p> <p>Il n'existe pas d'étude clinique prospective randomisée comparant RESTYLANE SubQ à un autre produit de comblement ou à toute autre technique de prise en charge des lipoatrophies faciales consécutives aux antirétroviraux.</p> |
| Service Attendu (SA) :  | <p><b>Insuffisant</b></p> <p>Compte-tenu des éléments fournis, la Commission estime que le Service Attendu de RESTYLANE SubQ 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.</p> <p>La Commission estime qu'une étude randomisée comparant RESTYLANE SubQ à un autre produit de comblement inscrit à la LPPR doit être apportée afin d'évaluer son intérêt dans le traitement des lipoatrophies faciales des patients ayant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral. Cette étude devra être conduite sur une population bien définie et un nombre suffisant de patients.</p>                                                                                                                                                                                                                                         |

## 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

Seringue pré-remplie de 2 ml avec une canule à bout mousse et à lumière latérale de 16 G, 17 G, 18 G, 19 G ou 21 G

Seringue pré-remplie de 2 ml avec une aiguille de 21G

#### ■ Conditionnement

RESTYLANE SubQ est présenté en conditionnement unitaire, dans une seringue en verre pré-remplie et prête à l'emploi.

#### ■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Correction des lipoatrophies faciales chez les patients présentant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral ».

### Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la LPPR.

### Caractéristiques du produit et de la prestation associée

#### ■ Marquage CE

Classe III, notification le 01/10/2002 par Kema Quality B. (n°0344), Pays-Bas.

#### ■ Description

Dispositif implantable et résorbable, à base d'acide hyaluronique (20 mg/ml) stabilisé selon la méthode brevetée NASHA. L'acide hyaluronique est présenté sous forme de microsphères de 400 µm à la concentration de 1000 particules par ml.

Le dispositif est présenté dans une seringue pré-remplie et prête à l'emploi. Le gel est injecté à l'aide soit d'une canule à bout mousse et à lumière latérale de 16G, 17G, 18G, 19G ou 21G soit d'une aiguille de 21G.

#### ■ Fonctions assurées

Comblement des dépressions cutanées faciales par effet volumateur.

Après une anesthésie locale à la lidocaïne à 0,5% avec de l'épinéphrine, l'injection est réalisée en sous-cutané profond, selon une technique de tunnelisation. Le volume moyen administré est compris entre 1,5 à 2 ml par joue pour la primo-administration. Une nouvelle administration de 1 à 2 ml est possible quelques semaines plus tard chez les patients pour lesquels la première administration est jugée insuffisante. Une ré-administration annuelle est nécessaire.

L'encadrement proposé limite la prescription et l'injection aux praticiens formés à la technique d'injection et spécialistes de la correction des défauts de volume de la face notamment :

- dermatologues,
- chirurgiens plasticiens,
- médecins prenant en charge les patients atteints de l'infection par le VIH.

■ **Acte ou prestation associée**

Acte inscrit à la CCAM, code QZLB002 :

« Séance d'injection intradermique ou hypodermique de produit de comblement de dépression cutanée ».

## Service Attendu

### 1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, de compensation du handicap / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Trois publications sont fournies dans le dossier :

Une étude<sup>1</sup> prospective non comparative monocentrique réalisée en ouvert avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de RESTYLANE SubQ. Cette étude a été conduite sur 20 patients infectés par le VIH, avec une atrophie nasogénienne sévère et n'ayant jamais reçu de traitement injectable de comblement. 19 d'entre eux avaient reçu un traitement par un inhibiteur de la transcriptase inverse, la stavudine, pendant 40 mois en moyenne et 17 l'avaient arrêté depuis au moins 1 an avant leur inclusion dans l'étude. Ces patients ont été suivis pendant 52 semaines. Les patients répondeurs ont été définis comme ceux ayant une épaisseur cutanée totale supérieure à 10 mm à l'échographie. A coté de ce critère clinique, des critères de jugement subjectif ont été définis : satisfaction du patient mesurée sur une échelle visuelle analogique de 10 cm, amélioration esthétique globale (très amélioré, modérément amélioré, légèrement amélioré, sans changement, pire) et estime de soi (cotée de 0 (basse estime) à 6 (haute estime)).

Les patients ont reçu à la canule en sous-cutané :

- une injection de RESTYLANE SubQ de 1,5 à 2 ml dans chaque joue pour les 20 patients,
- une injection supplémentaire de 1 ml à la 4<sup>ème</sup> semaine pour 15 patients.

Cette étude rapporte un taux de réponse au RESTYLANE SubQ, de 20/20 à 6 semaines et de 12/20 à la 52<sup>ème</sup> semaine.

Epaisseur cutanée moyenne des joues : augmentation significative par rapport à J0 :

| T0         | à 6 semaines           | à 52 semaines          |
|------------|------------------------|------------------------|
| 6 +/- 1 mm | 15 +/- 3 mm<br>p<0,001 | 10 +/- 2 mm<br>p<0,001 |

|                                                              | 6 semaines | 24 semaines | 52 semaines |
|--------------------------------------------------------------|------------|-------------|-------------|
| taux de réponse en ITT<br>(épaisseur cutanée totale > 10 mm) | 20/20      | 17/20       | 12/20       |

Satisfaction sur son apparence faciale :

|                     | 6 semaines | 24 semaines | 52 semaines |
|---------------------|------------|-------------|-------------|
| très amélioré       | 14/20      | 13/20       | 5/19        |
| modérément amélioré | 6/20       | 5/20        | 10/19       |
| légèrement amélioré | 0          | 2/20        | 2/19        |
| sans changement     | 0          | 0           | 2/19        |
| pire                | 0          | 0           | 0           |

13 patients ont demandé une nouvelle injection à la 52<sup>ème</sup> semaine.

Le score de satisfaction des patients et le score Rosenberg sur l'estime de soi sont statistiquement différents à la 6<sup>ème</sup> et à la 52<sup>ème</sup> semaine par rapport à l'inclusion.

<sup>1</sup> Bugge H and al. Hyaluronic acid treatment of facial fat atrophy in HIV-positive patients. HIV Med 2007 ; 8(8): 475-82

### Score de satisfaction des patients (EVA) et score de l'estime de soi :

|                          | baseline  | 6 semaines  | 52 semaines |
|--------------------------|-----------|-------------|-------------|
| EVA en mm                | 39 +/- 25 | 80 +/- 15 * | 71 +/- 16 * |
| score de l'estime de soi | 41 +/- 10 | 47 +/- 8 *  | 44 +/- 9 *  |

\*p<0,05 par rapport baseline

Aucun effet indésirable grave n'est rapporté mais des nodules palpables sont décrits chez 8 patients et pour 3 d'entre eux, ils sont toujours palpables à la 52<sup>ème</sup> semaine. Un patient a eu de la fièvre, un érythème, un oedème et des vésicules après le traitement.

Les données de suivi à 24 et 36 mois de ces patients sont rapportées dans une autre publication<sup>2</sup>. Des résultats sont disponibles pour 19 patients à 24 mois et 17 patients à 36 mois. Tous les patients sauf 5 ont été traités à nouveau 12 mois après la première injection. Treize patients ont eu une nouvelle injection après 24 mois.

Le taux de réponse est de 17/20 à 24 mois et de 14/20 à 36 mois, en intention de traiter. Aucun effet indésirable grave n'est rapporté. Un patient ayant eu une nouvelle injection après 24 mois a décrit des nodules toujours palpables à 36 mois.

Une revue<sup>3</sup> de la littérature sur les produits de comblement disponibles dans la lipoatrophie faciale des patients infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral est également fournie dans le dossier. Une série de 13 patients infectés par le VIH ayant une lipoatrophie faciale traitée par RESTYLANE SubQ est citée mais les résultats ne sont pas exploitables. Cet article ne peut être retenu pour l'évaluation.

Il n'existe pas d'étude clinique prospective randomisée comparant RESTYLANE SubQ à un autre produit de comblement ou à toute autre technique dans le traitement des lipoatrophies faciales consécutives aux antirétroviraux.

Au total, une seule étude non comparative et de faible effectif rapporte une amélioration clinique et subjective jusqu'à 52 semaines.

## 1.2 Place dans la stratégie thérapeutique et de compensation du handicap

L'attitude thérapeutique devant un syndrome de lipodystrophie doit tenir compte de l'histoire du patient (antécédents cardio-vasculaires, anomalies métaboliques, état nutritionnel, habitudes alimentaires, histoire de la maladie VIH) et de l'historique des antirétroviraux reçus par le patient.

La prise en charge des lipoatrophies repose sur :

### 1. La modification du traitement antirétroviral :

Le rôle des antirétroviraux sur l'apparition du syndrome lipoatrophique est démontré. Certaines spécialités pharmaceutiques appartenant à la classe des inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) et à la classe des inhibiteurs de protéases (IP) sont impliquées.

Parmi les INTI, il est admis et recommandé d'éviter l'utilisation des dérivés de la thymidine (stavudine et zidovudine) et de les remplacer par des INTI moins toxiques (ténofovir, abacavir)<sup>4</sup>.

### 2. L'intervention réparatrice :

- Autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman

La graisse du patient, prélevée à un endroit où elle est normale ou excédentaire (au niveau abdominal) subit un traitement spécifique et est réinjectée au niveau du visage dans les zones atrophiées. « Cette méthode n'est applicable que si la quantité de graisse prélevable est suffisante

<sup>2</sup> Skeie L et al. Large particle hyaluronic acid for the treatment of facial lipoatrophy in HIV-positive patients : 3-year follow-up study. HIV Med 2009 DOI: 10.1111/j.1468-1293.2009.00761.x

<sup>3</sup> Strand A and al. HIV-related lipodystrophy and facial lipoatrophy : the role of RESTYLANE SubQ in reversing facial wasting. Aesthetic Surg J 2006; 26(suppl): S35-S40

<sup>4</sup> Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH – Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Patrick Yeni ( rapport 2008)

et nécessite une anesthésie générale. Cette technique permet un maintien au-delà d'un an sans complication. La graisse peut parfois se résorber en quelques années et une ré-intervention chirurgicale peut être nécessaire. »<sup>4</sup>

- Techniques médicales avec des produits de comblement biodégradables ou non

Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par des injections intradermiques. Plusieurs produits sont disponibles. Les produits résorbables nécessitent des injections itératives, à intervalles réguliers de 3 mois à 1 an ou plus :

- L'acide L-poly lactique (NEW-FILL) induit une augmentation de la production de collagène par stimulation de la formation de fibroblastes et une augmentation de la fibrose. « L'efficacité du NEWFILL dans la lipoatrophie des patients VIH a été bien démontrée. La durée de l'efficacité du traitement peut être estimée de 1 à 3 ans. Des nodules cutanées, non visibles, mais palpables sont possibles. Le NEWFILL stimulant aussi la fibrose du tissu, il est préférable de choisir un autre produit en cas de dermabrasion antérieure ou de traitement par ROACCUTANE pour l'acné. Sur des lipoatrophies profondes et anciennes, NEW-FILL n'est pas toujours efficace et il faut envisager une autre solution si aucun bénéfice substantiel n'est noté, après une série de 5 injections. »<sup>4</sup>. D'autres produits tels que l'acide hyaluronique, le gel de polyacrilamide, l'hydroxylapatite de calcium ou le gel d'alkylimide sont en cours d'évaluation.

### 3. Les traitements médicaux :

Des thiazolidinediones sont en cours d'évaluation dans le traitement correctif de la lipoatrophie<sup>4</sup>.

**Compte-tenu des éléments fournis, la Commission estime que les données cliniques actuellement disponibles, une seule étude non comparative sur un faible effectif, ne suffisent pas pour établir l'intérêt de RESTYLANE SubQ dans la correction des lipoatrophies faciales chez les sujets séropositifs pour le VIH traités par antirétroviraux.**

## 2. Intérêt de santé publique attendu

### 2.1 Gravité de la pathologie

Le syndrome lipodystrophique est un des effets secondaires des traitements antirétroviraux. La lipodystrophie correspond à une anomalie de la répartition du tissu adipeux. Trois formes se distinguent : la forme lipoatrophique, la forme lipohypertrophique et la forme mixte.

La lipoatrophie correspond à une fonte partielle ou totale du tissu adipeux. Elle prédomine en périphérie et touche le tissu adipeux sous-cutané. Au niveau du visage, elle donne un aspect émacié particulier, avec disparition des boules de Bichat.

**La lipoatrophie faciale est susceptible d'entraîner un handicap physique et psychologique et une dégradation de la qualité de vie.**

### 2.2 Epidémiologie de la pathologie

La population séropositive pour le VIH est estimée à 100 000 patients en France. L'incidence est de l'ordre de 6 500 nouvelles contaminations en 2007<sup>5</sup>.

La prévalence des lipodystrophies varie selon les études : entre 15 et 80% des patients séropositifs, du fait de l'absence de définition univoque et de groupes de patients très hétérogènes.

---

<sup>5</sup> Institut de veille sanitaire. Surveillance de l'infection à VIH/sida en France, 2007. 1 décembre 2008, Bulletin épidémiologique hebdomadaire.

## 2.3 Impact

La lipoatrophie faciale iatrogène constitue un signe de reconnaissance de l'infection VIH. Cette stigmatisation des patients peut entraîner une rupture professionnelle avec désocialisation, anxiété et syndrome dépressif. Elle peut retentir sur l'observance aux traitements antirétroviraux avec pour conséquence un échappement aux traitements et/ou l'apparition de souches virales résistantes.

L'intérêt revendiqué de RESTYLANE SubQ dans la lipoatrophie faciale répond à un besoin déjà couvert.

***Le traitement des lipoatrophies faciales présente un intérêt pour la santé publique compte tenu des répercussions possibles sur la qualité de vie et sur l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement antirétroviral.***

***En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de RESTYLANE SubQ 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.***

***La Commission estime qu'une étude randomisée comparant RESTYLANE SubQ à un autre produit de comblement inscrit à la LPPR doit être apportée afin d'évaluer son intérêt dans le traitement des lipoatrophies faciales des patients ayant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral. Cette étude devra être conduite sur une population bien définie et un nombre suffisant de patients.***