



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

30 janvier 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	NEW-FILL , acide L-poly lactique
Modèle et référence retenu :	NEW-FILL (acide L-poly lactique), boîte de 2 flacons de lyophilisat injectable
Fabricant :	DERMIK Laboratories a business of sanofi-aventis US
Demandeur :	SANOFI-AVENTIS France
Données disponibles :	Un suivi de cohorte, réalisé à la demande de la CEPP pour le renouvellement d'inscription, décrit les données de tolérance de NEW-FILL chez 1591 patients. Deux études comparatives, sur respectivement 149 patients suivis 48 semaines et 59 patients suivis 24 semaines, apportent des données d'efficacité et de tolérance sur la technique de Coleman, NEW-FILL et le gel de polyacrylamide. Cinq autres études cliniques, regroupant au total 335 patients suivis entre 12 et 18 mois, sont fournies et documentent l'intérêt de NEW-FILL dans la correction des lipoatrophies faciales des patients séropositifs pour le VIH, traités par antirétroviraux.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de l'intérêt thérapeutique et de l'intérêt pour la santé publique.
Indications :	Correction des lipoatrophies faciales chez les patients présentant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral.
Eléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. La Commission recommande d'attribuer à NEW-FILL le statut de produit d'exception. La prise en charge sera conditionnée par la prescription sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception. La prescription et l'injection de l'acide L-poly lactique doivent être faites par des médecins ayant l'expérience du comblement des dépressions cutanées faciales et de l'utilisation de l'acide L-poly lactique dans cette indication : - dermatologues, - chirurgiens plasticiens, - ou médecins prenant en charge les patients atteints de l'infection par le VIH et formés pour l'injection de l'acide L-poly lactique. Cette formation, réalisée par compagnonnage auprès d'un médecin expérimenté, intègre les rappels d'anatomie du visage, la gestion du produit et des déchets, les techniques d'injection, la gestion des événements indésirables. Les injections sont réalisées à intervalle d'un mois. Une évaluation objective (à l'appui de photographies avant et après traitement) et subjective est réalisée 2 mois après la fin d'une cure (maximum

	5 injections). En l'absence de bénéfice après ces 5 injections, le traitement est interrompu. Le renouvellement des injections est autorisé dans un délai de 12 à 18 mois après la dernière injection. La gestion des déchets doit être sécurisée.
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV par rapport à la technique de Coleman , en termes de simplicité de mise en œuvre, d'accessibilité aux soins et de diminution du risque anesthésiologique.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible est estimée à 20 000 patients avec une augmentation de 1 000 patients par an.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale et demande de modification des conditions d'inscription concernant l'indication.

■ **Modèle et référence**

NEW-FILL (acide L-poly lactique), boîte de 2 flacons de lyophilisat injectable à reconstituer et 4 aiguilles stériles.

■ **Conditionnement**

Une boîte du dispositif médical NEW-FILL contient :

- 2 flacons en verre scellés contenant chacun 367,5 mg de lyophilisat ;
- 4 aiguilles stériles de 26G ;
- 1 notice d'utilisation.

■ **Applications**

L'indication actuellement retenue à la LPPR est :

« Lipoatrophie faciale des patients présentant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral, après échec ou impossibilité de réalisation de la technique de Coleman ».

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« Correction des lipoatrophies faciales chez les sujets séropositifs pour le VIH traités par antirétroviraux ».

Historique du remboursement

Dispositif admis au remboursement depuis le 15 février 2005 (avis de la CEPP du 31 mars 2004) sous nom de marque, au titre III, chapitre I, section 12 de la liste des produits et prestations remboursables, selon le libellé suivant : « produit pour le comblement des lipoatrophies faciales iatrogènes » (code LPPR 3180630).

Un nouvel avis a été rendu suite à une saisine ministérielle. Cet avis a donné des précisions supplémentaires sur l'indication et les conditions de prescription et d'utilisation (avis de la CEPP du 23 novembre 2005).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**

Classe III, notification par le G-MED (n°0459), France.

■ **Description**

Dispositif implantable et résorbable à base d'acide L-poly lactique synthétique (150 mg/flacon).

L'acide L-Poly lactique est encapsulé dans des microparticules de taille moyenne comprise entre 40 et 63 µm.

Le dispositif est présenté sous forme de lyophilisat à reconstituer avec un volume variable d'eau pour préparation injectable (3 à 5 ml en fonction de la viscosité désirée).

■ **Fonctions assurées**

Comblement des dépressions cutanées faciales.

L'injection est réalisée en intradermique profond ou sous-cutané, selon une technique de tunnelisation.

La cure comporte 3 à 5 injections réalisées à 1 mois d'intervalle. Un ou 2 flacons sont utilisés par séance. Les cures peuvent être renouvelées après un délai de 12 à 18 mois.

La prescription et l'injection sont réalisées par des médecins ayant l'expérience du comblement des dépressions cutanées faciales et de l'utilisation de l'acide L-poly lactique dans cette indication :

- dermatologues,
- chirurgiens plasticiens,
- ou médecins prenant en charge les patients atteints de l'infection par le VIH et formés pour l'injection de l'acide L-poly lactique.

Actuellement, NEW-FILL est délivré sur présentation d'un bon de commande issu d'un carnet de suivi et d'une ordonnance qui permet la délivrance en pharmacie. Le carnet est complété par le médecin avant la 1ère séance d'injections, à chaque séance d'injections suivante et 2 mois après la dernière séance d'injections.

■ **Acte ou prestation associée**

Acte inscrit à la nomenclature CCAM (arrêté du 23 décembre 2004) selon le libellé suivant :

« injection intradermique de produit de comblement biodégradable dans le comblement des lipoatrophies iatrogènes, par un médecin ayant l'expérience de l'utilisation de l'acide poly lactique, dans la limite, par cure, de cinq séances d'injection à intervalle d'un mois chacune. »

Acte subordonné à l'indication suivante :

« lipoatrophie faciale des patients présentant une infection par le VIH sous antirétroviraux, en traitement de deuxième intention, après échec ou impossibilité de réalisation de la technique de Coleman ».

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données

Un suivi de cohorte, réalisé à la demande de la CEPP pour le renouvellement d'inscription, décrit les données de tolérance de NEW-FILL chez 1591 patients. Il s'agit d'un rapport intermédiaire, mars 2005 – mars 2007 ; le rapport final est attendu en décembre 2008.

Ces données ont été recueillies à partir des carnets de suivi des 1591 patients implantés avec NEW-FILL. Elles permettent de décrire la tolérance de NEW-FILL en conditions réelles.

Aucun effet indésirable grave n'a été relié au traitement par NEW-FILL. Vingt-six patients ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires : 15 nodules cutanés et/ou zones indurées et 4 granulomes.

Parmi les effets secondaires survenant le jour de la séance, sont principalement recensés des saignements (3,4% des séances d'injections), ecchymoses (2,5%) et des douleurs (2,1%).

Le principal effet secondaire non immédiat, apparaissant dans un délai médian de 56 jours après la cure, est l'apparition de nodules ou indurations sous-cutanées (dans 5,8% des cures). Dans 27 cas sur les 93 répertoriés, les nodules et zones indurées ont régressé. Pour les autres cas, les données sur la régression sont manquantes.

Le respect des recommandations d'utilisation est observé dans 77,4% des cas.

Deux études comparatives apportent des données d'efficacité et de tolérance sur la technique de Coleman, NEW-FILL et le gel de polyacrylamide :

L'étude Negredo¹ est une étude comparative, non randomisée de 149 patients répartis en 3 groupes : graisse autologue (n=8), NEW-FILL (n=26) ou gel de polyacrylamide (n=115). L'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'infiltration de ces 3 types de produits dans les traitements des lipoatrophies faciales chez les patients séropositifs pour le VIH. Les injections de graisses

¹ Negredo E. Reconstructive treatment for antiretroviral associated facial lipoatrophy : a prospective study comparing autologous fat and synthetic substances, AIDS Patients Care STDs, 2006 dec ; 20(12) :829-837

autologues (technique de Coleman) ont été réalisées chez les patients ayant une accumulation de graisses au niveau de l'abdomen. Pour les autres patients ne présentant pas une telle accumulation, l'injection de NEW-FILL ou de gel de polyacrylamide leur a été proposée.

A 48 semaines, 11 patients sont perdus de vue dont 10 dans le groupe polyacrylamide. L'efficacité a été mesurée à partir de photographies avant-après et par un examen au dexascan (méthode non invasive d'étude de l'épaisseur du tissu adipeux par absorptiométrie). Les auteurs concluent à une absence de différence significative entre les 3 groupes à la fin de la cure, puis à 14 et 48 semaines en terme d'efficacité, de satisfaction et de qualité de vie. Mais les résultats communiqués sont parcellaires et difficiles d'interprétation.

En terme de tolérance, des douleurs et des œdèmes sont rapportés dans les 3 groupes. Dans le groupe NEW-FILL, 2 micronodules sont recensés ; dans le groupe polyacrylamide, on note 2 cas d'infections cutanées superficielles et la nécessité de retirer le gel chez 2 patients.

L'étude Guaraldi² est une étude comparative, incluant 59 patients répartis en 3 groupes dont 2 sont randomisés : graisse autologue (n=24), NEW-FILL (n=20) ou gel de polyacrylamide (n=15). L'objectif était de comparer l'autogreffe de tissu adipeux, avec soit des injections de NEW-FILL soit des injections de polyacrylamide pour la prise en charge des lipoatrophies faciales chez des patients séropositifs pour le VIH et traités par antirétroviraux. Les injections de graisses autologues (technique de Coleman) ont été réalisées chez les patients ayant une accumulation de graisses au niveau de l'abdomen. Pour les autres patients sans accumulation de graisses, les patients ont été tirés au sort entre l'injection de NEW-FILL ou de gel de polyacrylamide.

L'efficacité a été évaluée par la mesure échographique de l'épaisseur cutanée. Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes à 24 semaines. A noter qu'à l'inclusion, les 3 groupes n'étaient pas comparables (5,8+/-2,6 ; 4,9+/-2,7 ; 3,9+/-2,0 respectivement p<0,001).

En terme de tolérance, dans le groupe graisse autologue, 2 patients ont nécessité une seconde intervention en raison d'une asymétrie de réabsorption de la graisse, 4 patients ont eu une hypertrophie défigurante dite en « hamsters » et 9 patients ont eu des œdèmes avec régression spontanée après 48h. Dans les 2 autres groupes, aucun effet secondaire grave n'a été recensé sauf 8 cas de papules intradermiques (<3mm).

Depuis la précédente évaluation ayant conduit à l'inscription de NEW-FILL sur la LPPR, cinq autres études cliniques^{3,4,5,6,7} ont été publiées. Il s'agit de séries de cas regroupant au total 335 patients suivis entre 12 et 18 mois. Les études Moyle³, Burgess⁵ et Lafaurie⁷ incluent des patients traités en première intention par NEW-FILL, sauf 11 patients sur 61 dans l'étude Burgess⁵. Dans les 2 autres études^{4,6}, il n'est pas précisé si NEW-FILL est utilisé en première ou seconde intention. Ces cinq études documentent l'intérêt de NEW-FILL dans la correction des lipoatrophies faciales des patients séropositifs pour le VIH, traités par antirétroviraux.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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.

² Guaraldi G. Comparison of three different interventions for the correction of HIV associated facial lipoatrophy : a prospective study – Antivir Ther 2005 ; 10(6) :753-759

³ Moyle G. Long term safety, and efficacy of polyLlactic acid in the treatment of HIV related facial lipoatrophy. HIV Med 2006 apr; 7(3):181-185

⁴ Cattelan A.M. Use of polyacticacid implants to correct facial lipoatrophy in human immunodeficiency virus 1 positive individuals receiving combination antiretroviral therapy – Arch dermatol 2006;14(3) : 329-334

⁵ Burgess C.M. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV associated facial lipoatrophy – J Am Acad dermatol 2005;52:233-9

⁶ Mest DR. Safety and efficacy of polyL lactic acid injections in persons with HIV associated lipoatrophy : the US experience. Dermatol surg 2006; 32:1336-45

⁷ Lafaurie M. Treatment of facial lipoatrophy with intradermal injections of polyactic acid in HIV infected patients. J Acquir Immune defic Syndr, 2005; 38(4):393-8

La prise en charge des lipoatrophies repose sur :

1. La modification du traitement antirétroviral :

Le rôle des antirétroviraux sur la physiopathologie du syndrome lipoatrophique a été largement démontré. Certaines molécules 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).⁸

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 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. Les services hospitaliers pratiquant cette méthode par des chirurgiens formés sont peu nombreux et le délai d'attente peut être long (12 à 18 mois). »*⁸

- Techniques médicales avec des produits de comblement biodégradables ou non

Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par des injections intradermiques. 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. *« Son efficacité dans les lipoatrophies des patients VIH a été bien démontrée. La probabilité de réinjection, estimée selon la méthode de Kaplan-Meier, est de 45%, 15 mois après la fin du traitement. La durée de l'efficacité du traitement peut être estimée de 1 à 3 ans. Des nodules cutanées, non visibles, mais palpables sont possibles. Sur des lipoatrophies profondes et anciennes, NEW-FILL n'est pas toujours efficace et il faut envisager une autre solution si, après une série de 5 injections, aucun bénéfice substantiel n'est noté. »*⁸

D'autres produits de comblement existent mais sont en cours d'évaluation (produits résorbables d'origine biologique (acide hyaluronique), produits lentement et non résorbables (gel de polyacrylamide, gel d'alkylimide)).

3. Les traitements médicaux :

Des thiazolidinediones, en particulier la pioglitazone, sont en cours d'évaluation dans le traitement correctif de la lipoatrophie.⁸

Au total, les données disponibles confirment l'intérêt de NEW-FILL dans la correction des lipoatrophies faciales chez les patients présentant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral. Cet intérêt n'est pas limité à la deuxième intention, après échec ou impossibilité de réalisation de la technique de Coleman.

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.

⁸ Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH – Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Patrick Yeni (2006)

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 est estimée à 100 000 patients en France. L'incidence est de l'ordre de 6 000 nouvelles contaminations par an⁹.

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.

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.

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 d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par NEW-FILL est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans la correction des lipoatrophies faciales chez les patients présentant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral.

Par ailleurs, les données de tolérance apportées par le suivi de cohorte étant satisfaisantes, la Commission estime que le carnet de suivi peut être supprimé.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

La Commission recommande d'attribuer à NEW-FILL le statut de produit d'exception. La prise en charge sera conditionnée par la prescription sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception.

La prescription et l'injection de l'acide L-poly lactique doivent être faites par des médecins ayant l'expérience du comblement des dépressions cutanées faciales et de l'utilisation de l'acide L-poly lactique dans cette indication :

- dermatologues,
- chirurgiens plasticiens,
- ou médecins prenant en charge les patients atteints de l'infection par le VIH et formés pour l'injection de l'acide L-poly lactique. Cette formation, réalisée par compagnonnage auprès d'un

⁹ Institut de veille sanitaire. L'infection à VIH/sida en France et en Europe. 27 novembre 2007, Bulletin épidémiologique hebdomadaire.

médecin expérimenté, intègre les rappels d'anatomie du visage, la gestion du produit et des déchets, les techniques d'injection, la gestion des événements indésirables.

Les injections sont réalisées à intervalle d'un mois.

Une évaluation objective (à l'appui de photographies avant et après traitement) et subjective est réalisée 2 mois après la fin d'une cure (maximum 5 injections). En l'absence de bénéfice après ces 5 injections, le traitement est interrompu.

Le renouvellement des injections est autorisé dans un délai de 12 à 18 mois après la dernière injection.

La gestion des déchets doit être sécurisée.

Amélioration du Service Attendu

Compte-tenu du fait que la technique de Coleman est réservée à un certain type de patients (accumulation de graisses suffisante au niveau abdominal) ainsi que des réserves méthodologiques émises sur les études comparatives ci-dessus ^{1,2}, l'intérêt en terme d'efficacité de NEW-FILL sur les autres techniques ne peut pas être démontré.

En revanche, l'injection de NEW-FILL, comparée à la technique de Coleman, est plus accessible (délai d'attente pour la technique de Coleman) et ne nécessite pas une anesthésie générale.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Attendu mineure (niveau IV) de NEW-FILL par rapport à la technique de Coleman, en termes de simplicité de mise en œuvre, d'accessibilité aux soins et de diminution du risque anesthésiologique.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée :

5 ans.

Population cible

La population séropositive est estimée à 100 000 patients en France. 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.

Si l'on estime que les lipoatrophies faciales touchent en moyenne 20% des patients sous traitement antirétroviral, la population susceptible de bénéficier de NEW-FILL est de l'ordre de 20 000 patients.

Les études récentes portant sur les nouvelles thérapeutiques antirétrovirales montrent une diminution de la prévalence des lipoatrophies, environ 1% par an, soit une augmentation de 1 000 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Suivi d'une cohorte de patients traités par NEW-FILL dans le cadre de la prise en charge des lipoatrophies faciales chez les sujets séropositifs pour le VIH traités par antirétroviraux, en conditions réelles d'utilisation Rapport de l'analyse intermédiaire Mars 2005 – Mars 2007
Type de l'étude	Etude observationnelle, épidémiologique, longitudinale et descriptive
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : mars 2005 Début du recrutement : mars 2005 Fin du recrutement : février 2008 Durée de l'étude : 44 mois Rapport final : décembre 2008
Objectif de l'étude	<u>Objectif principal</u> : Décrire la tolérance de NEW-FILL en conditions réelles d'utilisation dans la prise en charge des lipoatrophies faciales chez les patients séropositifs pour le VIH traités par antirétroviraux. <u>Objectifs secondaires</u> : Décrire les modalités d'utilisation de NEW-FILL et les comparer aux recommandations de la CEPP.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients séropositifs VIH traités par antirétroviraux pour lesquels le médecin décidera librement l'utilisation de NEW-FILL pour corriger une lipoatrophie faciale.
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique – France
Produits étudiés	NEW-FILL
Critère de jugement principal	- effets secondaires immédiats mentionnés dans la notice du produit : saignements, rougeurs au point d'injection, douleurs, ecchymoses et oedèmes du visage - effets indésirables non immédiats : nodules, granulomes, inflammation, décoloration, réactions allergiques, hypertrophie et atrophie cutanée - effets secondaires non répertoriés, classés « autres » recueillis par verbatim
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- modalités d'utilisation de NEW-FILL comparées aux recommandations de la CEPP
Taille de l'échantillon	1591 patients suivis (par 129 médecins) nombre calculé de sujets nécessaires : non applicable
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Non applicable
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	1591 patients âgés en moyenne de 46,6±8,1 ans dont 88,6% d'hommes. 138 patients ont été perdus de vue avant la fin des 5 séances de la cure.
Durée du suivi	
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Patients âgés en moyenne de 46,6±8,1 ans dont 88,6% d'hommes (n=1397). Ancienneté de la séropositivité = en moyenne 14,8±4,4 ans Patients traités par anti-rétroviraux depuis 9,9±4,3 ans : 40,3% en tri-thérapie (641), 38,5% en quadrithérapie (612) et 7% sans traitement antirétroviral (111) au moment de l'étude. La charge virale est <400copies/ml pour 70% d'entre eux (n=1127). Ancienneté de la lipoatrophie à l'inclusion = 4,8±2,5 ans. Notion de traitement antérieur par NEW-FILL chez 35,7% (n=556) le médecin a pris une photographie à l'initiation de la cure dans 85,6% des cas.

	Objectif principal : tolérance 333/1591 patients (20,9%) ont présenté au moins un effet indésirable : dont 263 patients (16,5%) ont présenté au moins un effet immédiat, dont 110 patients (6,9%) ont présenté au moins un effet non immédiat. Pas d'effet indésirable grave relié au traitement. <u>Effets secondaires immédiats</u> (saignements, rougeurs au point d'injection, douleurs, ecchymoses et œdèmes du visage) : - Dans 92,5% (5719/6181) des séances d'injections, il n'y a pas eu d'effets secondaires immédiats. - Il y a eu au moins un effet secondaire immédiat à l'issue de 462 séances (7,5%), ils surviennent le jour de la séance et cèdent en quelques jours. - o saignement : (210) 3,4% des séances d'injections, - o douleur : (132) 2,1%, - o rougeurs aux points d'injection : (91) 1,5%, - o ecchymoses : (154) 2,5%, - o œdèmes du visage : (39) 0,6%. - La régression du saignement est rapportée dans 68,1% des cas (données manquantes pour 32% des cas), les douleurs dans 77% des cas (données manquantes 23%) , les rougeurs aux points d'injection dans 81% des cas (données manquantes 19%), les ecchymoses dans 76% des cas (données manquantes 24%) et les œdèmes dans 85% des cas (données manquantes 15%). <u>Effets secondaires non immédiats</u> (nodules et/ou indurations sous cutanées, granulomes, inflammation, décoloration, réactions allergiques, hypertrophie et atrophie cutanée) : - 1481 cures (93,1%) n'ont pas été suivies d'effets secondaires non immédiats. - Pour 110 cures (6,9%), 119 effets indésirables non immédiats ont été relevés qui sont apparus dans un délai médian de 54,5 jours après le début de la cure. - o nodules et/ou indurations sous cutanées : (93) 5,8% des cures - o inflammations : (10) 0,6% - o granulomes : (7) 0,4% - o décolorations cutanées : (5) 0,3% - o hypertrophies cutanées : (3) 0,2% - o atrophie cutanée : (1) 0,1% - La régression est observée pour l'inflammation dans 70% des cas (données manquantes = 3/10), 29% des nodules et/ou zones indurées (données manquantes = 66/93) et 14% des granulomes (données manquantes = 6/7). - <u>37 effets indésirables « autres »</u> ont été rapportés : entre 0 et 7 jours après la séance - Picotement : (9) 0,1% - Malaise vagal : (7) 0,1% - Hématome au point d'injection : (2) 0% - Petite exacerbation de follicules acnéique : (2) 0% - Douleur bilatérale type rage de dents, céphalées, contracture de la mâchoire, démangeaisons des joues, démangeaisons jugales, érythème, fièvre, folliculite,) Le nombre d'effets secondaires immédiats est significativement différent selon qu'il s'agisse de la 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} ou 5^{ème} séance d'injections. Le nombre d'effets secondaires immédiats n'est pas significativement différent selon l'ancienneté de formation du médecin. 26 patients ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires (15 pour nodules et/ou zones indurées et 4 pour granulomes).
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<u>Modalités d'administration</u> Tous les médecins (n=129) avaient été formés à la technique d'injection (médiane de l'ancienneté : 0,7 an (0,1-5,0)) - injections par 65 dermatologues : 50,4% - injections par 51 chirurgiens plasticiens : 39,5% - injections par 4 infectiologues : 3,1% - injections par 9 médecins généralistes : 7% Au total, 1591 cures avec 6181 séances d'injections soit en moyenne 3,9 séances par cure. 50,2% des patients (n=798) ont bénéficié des 5 séances de la cure. Délai moyen entre 2 séances = 35 jours (28-49). La consultation de suivi à 2 mois a été effectuée par 75% des patients.

	<u>Modalités de reconstitution (notice)</u> New-Fill était reconstitué 5 à 23 heures avant la séance (17 heures en moyenne) avec en moyenne 5,2 ± 1,5 ml d'eau. 2 flacons utilisés dans 77,6 % des cas. Dans 80,8 % des cas, le produit a été reconstitué avec un volume d'eau compris entre 3 et 5 ml conformément à la notice du produit. Respect des recommandations : séance d'injections espacées d'un mois : 44% des cas maximum 5 séances d'injections évaluation 2 mois après la dernière séance d'injections : 79,1% des cas 75% des patients ont bénéficié d'une photographie 2 mois après la dernière séance. Amélioration de la lipoatrophie constatée par le médecin dans 91,8% des cas. <u>Satisfaction</u> Efficacité du traitement satisfaisante ou très satisfaisante : selon les médecins : 94,6 % selon les patients : 94,2 % Les médecins envisageaient de proposer une nouvelle cure dans un délai de 12 à 18 mois à 915 patients (on ne dispose pas de la réponse pour 496 patients).
--	--