

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
26 septembre 2017

Faisant suite à l’examen du 26 septembre 2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d’avis le 26 septembre 2017.

CONCLUSIONS**NEW-FILL**, acide L-poly lactique

Demandeur : SINCLAIR Pharmaceuticals Ltd (France)

Fabricant : Q-MED AB (Suède)

Boîte de 2 flacons contenant chacun 367,5 mg de lyophilisat injectable à reconstituer

Indications retenues :	Indications telles que décrites sur la LPPR, à savoir : Correction des lipoatrophies faciales chez les patients ayant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de l’intérêt thérapeutique et de l’intérêt pour la santé publique.
Comparateur(s) retenu(s) :	Technique de Coleman
Amélioration du SR :	ASR 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 anesthésique.
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	Par rapport à l'avis de la Commission du 25 septembre 2012 : - Données de tolérance à 48 semaines relatives à 69 patients issues d'une étude française de non-infériorité ayant pour objectif d'évaluer l'hydrogel de polyacrylamide comparé à NEW-FILL dans le traitement des lipoatrophies faciales ; - 2 études prospectives documentant la tolérance de l'acide L-poly lactique sur un total de 331 patients suivis entre 12 et 24 mois.
Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	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.
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 entre 20 000 et 25 000 patients. La population rejointe serait estimée à environ 3 000 patients.

Avis 1 définitif

01 NATURE 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

01.2. CONDITIONNEMENT

Une boîte du dispositif médical NEW-FILL contient :

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

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

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

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

01.4. COMPARATEUR(S) REVENDIQUE(S)

Technique de Coleman.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

NEW-FILL a été admis au remboursement le 15 février 2005 (avis de la CEPP du 31 mars 2004¹) sous le libellé suivant : « produit pour le comblement des lipoatrophies faciales iatrogènes » (code LPPR 3180630), dans l'indication suivante : « Correction des lipoatrophies faciales chez les sujets séropositifs pour le VIH traités par antirétroviraux » et sous conditions de prescription.

Suite à une saisine ministérielle, l'avis de la Commission du 23 novembre 2005² a limité l'indication à la deuxième intention, après échec ou impossibilité de réalisation de la technique de Coleman ; les conditions de prescription et d'utilisation ont été précisées avec la mise en place d'un carnet de suivi de la tolérance.

Par un avis du 30 janvier 2008³ (arrêté du 23 juin 2008, publié au JO du 1 juillet 2008), la Commission a renouvelé l'inscription en élargissant l'indication à la première intention : « Correction des lipoatrophies faciales chez les patients présentant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral. » ; les carnets de suivi ont été supprimés.

Une demande de modification du conditionnement concernant la suppression des aiguilles a conduit à l'avis de la Commission du 14 octobre 2008⁴.

¹ Avis de la Commission du 31 mars 2004 relatif à NEW-FILL. HAS ; 2004. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020270.pdf>

² Avis de la Commission du 23 novembre 2005 relatif à NEW-FILL. HAS ; 2005. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020389.pdf>

³ Avis de la Commission du 30 janvier 2008 relatif à NEW-FILL. HAS ; 2008. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-1535newfill.pdf>

⁴ Avis de la Commission du 14 octobre 2008 relatif à NEW-FILL. HAS ; 2008. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/cepp-1897_new-fill.pdf

Suite à l'avis favorable de la Commission du 25 septembre 2012⁵, l'inscription du NEW-FILL a été renouvelée dans les mêmes conditions (arrêté du 14 février 2013, publié au JO du 19 février 2013).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

03.2. 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).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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.

03.4. ACTE ASSOCIE

Code de la CCAM (version 28) : QZLB002

Libellé : Séance d'injection intradermique ou hypodermique de produit de comblement de dépression cutanée.

Notes : Séance d'injection intradermique profonde d'acide poly lactique pour comblement de dépression cutanée.

Indication : lipoatrophie faciale de patients séropositifs sous antirétroviraux présentant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral.

Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale.

⁵ Avis de la Commission du 25 septembre 2012 relatif à NEW-FILL. HAS ; 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/new_fill-25_septembre_2012_4321_avis.pdf

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son **avis du 31 mars 2004**¹, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant avec une amélioration du service rendu de niveau IV en termes de qualité de vie dans l'indication « Correction des lipoatrophies faciales chez les sujets séropositifs pour le VIH traités par antirétroviraux » sur la base des résultats de 4 études soit au total 153 patients suivis entre 6 et 24 mois :

- une étude prospective monocentrique non comparative évaluant le pourcentage de sujets répondeurs à NEW-FILL par la mesure ultrasonographique faciale de l'épaisseur cutanée totale chez 50 patients séropositifs pour le VIH suivis 24 mois ;
- une étude comparative randomisée en ouvert évaluant l'augmentation de l'épaisseur du derme et des scores d'anxiété et de dépression chez 30 patients VIH après injection immédiate de NEW-FILL ou après injection différée (groupe contrôle) sur 24 semaines ;
- une série de cas visant à déterminer si l'injection de NEW-FILL entraîne une augmentation de l'épaisseur du derme des joues chez 33 patients à 12 et 24 semaines ;
- une série de cas relative au score de satisfaction, à la mesure de l'épaisseur du derme par photographie tridimensionnelle et la tolérance chez 40 patients traités.

La Commission a recommandé un suivi de cohorte avec mise en place d'un carnet de suivi afin de recueillir des éléments sur la tolérance et les modalités d'utilisation.

Suite à une saisine ministérielle, l'**avis de la Commission du 23 novembre 2005**² a limité l'indication à la deuxième intention, après échec ou impossibilité de réalisation de la technique de Coleman.

Dans son **avis du 30 janvier 2008**³ relatif à une demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant avec une amélioration du service attendu de niveau IV par rapport à la technique de Coleman, sur la base des éléments suivants :

- un rapport intermédiaire (mars 2005 – mars 2007) du suivi de cohorte, réalisé à la demande de la Commission par avis du 31 mars 2004 pour le renouvellement d'inscription, décrivant 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, apportant 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 documentant l'intérêt de NEW-FILL dans la correction des lipoatrophies faciales des patients séropositifs pour le VIH, traités par antirétroviraux.

En effet, la Commission a considéré que les données disponibles confirmaient l'intérêt de NEW-FILL dans la correction des lipoatrophies faciales chez les patients ayant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral, cet intérêt n'étant pas limité à la deuxième intention, après échec ou impossibilité de réalisation de la technique de Coleman.

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

Dans son avis du **25 septembre 2012**⁵, la commission s'est prononcée pour un renouvellement dans les mêmes conditions du service rendu et de l'amélioration du service rendu. En effet, elle a considéré que les données du rapport final du suivi de cohorte⁶ décrivant les données de tolérance sur 4112 patients dont 2713 ont été revus 2 mois après la dernière séance d'injections et les résultats d'une étude ancillaire⁷ évaluant l'impact de NEW-FILL sur la qualité de vie chez 197 patients à 2 mois et à 12-18 mois confirmaient l'intérêt de NEW-FILL dans la correction des lipoatrophies faciales chez les patients ayant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Trois nouvelles études cliniques sont fournies :

- une étude française de non-infériorité⁸ comparant l'hydrogel de polyacrylamide à NEW-FILL dans le traitement des lipoatrophies faciales ;
- 2 études prospectives non comparatives^{9,10} réalisées respectivement aux Pays-Bas et aux Etats-Unis où l'acide L-poly lactique est commercialisé sous le nom de SCULPTRA.

Compte-tenu de l'absence de randomisation, de la non comparabilité des groupes à l'inclusion, des faibles effectifs, des données parcellaires fournies notamment dans le groupe SCULPTRA et de l'absence de données de tolérance, l'étude Nelson¹¹ n'est pas retenue dans le cadre de cette évaluation.

Etude SMILE : Lafaurie et al., 2013⁸ :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de l'hydrogel de polyacrylamide EUTROPHILL par rapport à NEW-FILL en termes de satisfaction des patients mesurée sur une échelle visuelle analogique à 48 semaines.

Cette étude avait pour objectif de documenter l'intérêt de l'hydrogel de polyacrylamide EUTROPHILL par rapport à NEW-FILL. L'hydrogel de polyacrylamide EUTROPHILL n'étant plus commercialisé, seules les données de tolérance relatives à NEW-FILL sont rapportées dans le cadre de cette évaluation.

Parmi les 73 patients randomisés dans le groupe NEW-FILL, 4 n'ont pas reçu d'injection et 69 ont été suivis pour la tolérance. Parmi eux, on recense 4 décès dont aucun n'est imputable au produit (2 cancers du poumon, 1 carcinome hépatocellulaire, 1 ischémie mésentérique).

Aucun effet indésirable grave n'est rapporté dans le groupe NEW-FILL.

Les effets indésirables immédiats et retardés rapportés dans le groupe NEW-FILL sont présentés dans le tableau ci-dessous :

⁶ « 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 finale, version 5, 30 novembre 2009 et publié sous la référence suivante : Duracinsky M, Leclercq P, Herrmann S, Christen MO, Dolivo M, Goujard C et al. Safety of poly-L-lactic acid (New-Fill) in the treatment of facial lipoatrophy: a large observational study among HIV-positive patients. BMC Infect Dis. 2014; 14: 474

⁷ « Evaluation de l'impact de NEW-FILL sur la qualité de vie », étude ancillaire de l'étude « Suivi d'une cohorte de patients traités par NEW-FILL dans le cadre de la prise en charge des lipoatrophies faciales chez les sujets VIH traités par antirétroviraux, en conditions réelles d'utilisation » : rapport de l'analyse finale, version 3, 18 octobre 2010 et publié sous la référence suivante : Duracinsky M, Leclercq P, Armstrong AR, Dolivo M, Mouly F et al. A longitudinal evaluation of the impact of a poly lactic acid injection therapy on health related quality of life amongst HIV patients treated with anti-retroviral agents under real conditions of use. BMC Infect Dis. February 2013 ;13:92

⁸ Lafaurie M, Dolivo M, Girard PM, May T, Bouchaud O, Carbonnel E, Madelaine I, Loze B, Porcher R, Molina JM on the behalf of ANRS 132. SMILE study : Poly lactic acid vs. polyacrylamide hydrogel for treatment of facial lipoatrophy: a randomized controlled trial. HIV Med. August 2013, 14; 140-420.

⁹ Van Rozelaar L, Kadouch JA, Duyndam DA, Nieuwkerk PT, Lutgendorff F, Karim RB. Semipermanent filler treatment of HIV-positive patients with facial lipoatrophy: long-term follow-up evaluating MR imaging and quality of life. Aesthet Surg J. January 2014, Vol 34(1) 118-132

¹⁰ Bassichis B, Blick G, Conant M, Condoluci D, Echavez M, Eviatar J et al. Injectable poly-L-lactic acid for human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: cumulative year 2 interim analysis of an open-label study (FACES). Dermatol Surg. July 2012. 38; 1193-205.

¹¹ Nelson L, Stewart KJ. Psychological morbidity and facial volume in HIV lipodystrophy: quantification of treatment outcome. J Plast Reconstr Aesthet Surg. April 2012. 65; 439-447

	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Effets indésirables immédiats (lors de l'injection de NEW-FILL)		
Douleur Score de douleur moyen [0-10] = 3 (0;7)	66	96
Saignements	4	6
Hématomes	6	9
Hypertonie vagale	2	3
Autres	4	6
Effets indésirables non immédiats		
Œdème	2	3
Hématomes	7	10
Douleur	7	10
Nodules sous-cutanés	28	41
Lésions inflammatoires	0	0
Granulomes	0	0

On notera que les effets indésirables rapportés dans cette étude sont globalement de même nature que ceux précédemment décrits mais sont rapportés dans des fréquences plus élevées. En effet, le suivi de cohorte réalisé sur 3 ans à partir des carnets de suivi de 4112 patients (avis de la Commission du 25 septembre 2012) décrivait 3,4% de saignements, 2,3% d'ecchymoses, 2% de douleurs, 5,7% de nodules indurés, 0,7% d'inflammations et 0,3% de granulomes.

Les données de tolérance de l'étude SMILE ne semblent pas de nature à remettre en cause la sécurité de NEW-FILL compte-tenu de la nature des effets secondaires rapportés, du faible effectif de l'étude et du fait que les fréquences des douleurs à l'injection et des nodules sous-cutanés rapportés dans cette étude sont pondérées par :

- l'intensité légère des douleurs scorée à 3 (sur une échelle de 0 à 10),
- la non-symptomatologie des nodules détectés.

Etude van Rozelaar et al. 2014⁹ :

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique en ouvert menée chez des patients atteints du VIH présentant une lipoatrophie faciale, et ayant pour objectif d'étudier la visualisation des IRM avant et après injections d'acide-L-polylactique SCULPTRA ou d'hydroxyapatite de calcium RADIESSE afin de déterminer si l'amélioration ressentie de la qualité de vie est corrélée à l'expansion des tissus mesurée par IRM.

Les critères de jugement étaient l'épaisseur sous-cutanée des régions traitées évaluée par IRM et la qualité de vie mesurée par auto-questionnaire (pas de critère principal individualisé).

L'objectif de cette étude n'étant pas de comparer les traitements entre eux (pas de randomisation, groupes non comparables à l'inclusion) et les résultats sur l'épaisseur cutanée n'étant disponibles que sur 26 patients sur les 41 ayant reçu SCULPTRA, seules les données de tolérance sont rapportées.

Dans le groupe SCULPTRA, 6 patients sur 41 ont rapporté des effets indésirables à 12 mois : 2 hématomes spontanément résolutifs, 3 nodules et une lésion inflammatoire. A titre de comparaison, on note 3 hématomes spontanément résolutifs, 3 nodules et 2 lésions inflammatoires parmi les 41 patients du groupe RADIESSE.

Les effets indésirables de l'acide L-polylactique rapportés dans cette étude sont globalement de même nature et de même fréquence que ceux précédemment décrits.

Etude Bassichis et al. 2012¹⁰ :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité à 5 ans de SCULPTRA chez 290 patients atteints du VIH ayant une lipoatrophie faciale et stratifiés selon leur sexe et la classification de Fitzpatrick¹² (patients à peau claire ou à peau foncée). Les résultats intermédiaires à 2 ans sont rapportés. Aucun effet indésirable grave ou sortie d'étude imputable à la procédure d'injection ou au produit n'est décrit. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en lien avec le traitement sont des papules (8,6%), des nodules (8,3%) et des hématomes (7,2%). Pour 39 patients, ces nodules ou papules ont duré plus de 15 jours et étaient résolus ou invisibles à 2 ans dans 77% des cas. Aucune cicatrice hypertrophique n'est rapportée à 2 ans.

L'analyse stratifiée montre que les femmes à peau foncée (type IV et V selon classification de Fitzpatrick) ont moins de risque d'effets indésirables que les autres patients tandis que les hommes à peau claire (type I à III selon classification de Fitzpatrick) ont un risque plus élevé. Cette étude rapporte des effets indésirables de même nature et de même fréquence que ceux précédemment décrits.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les nouvelles études cliniques rapportent des effets indésirables déjà identifiés dans les études ayant soutenu les évaluations antérieures. Ils sont le plus souvent modérés et transitoires. Les effets indésirables immédiats les plus fréquents sont des hématomes, des douleurs et des rougeurs. Les effets indésirables non immédiats les plus fréquents sont des nodules et des inflammations.

Par ailleurs, sur la période 2013 – 2016, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 0,027% d'effets indésirables potentiellement liés à NEW-FILL soit 17 événements sur 63 226 unités distribuées. Parmi eux, cinq effets indésirables sérieux sont recensés : 2 cas d'ischémie/nécrose, 1 cas de douleur, 1 cas de troubles oculaires et 1 cas de granulome/réactions à un corps étranger.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles études cliniques confirment le profil de tolérance acceptable de NEW-FILL. Les précédentes données d'efficacité, de satisfaction et de tolérance ne sont pas remise en cause par les nouvelles données cliniques disponibles.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 lipoatrophies¹³ 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 nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont impliquées. Les INTI de première

¹² Classification des types de peau, fondée sur la réaction de la peau à une exposition au soleil de I (peau très claire, très sensible au soleil) à VI (peau très sombre)

¹³ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS – 2017 – Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique, dernière actualisation publiée en mai 2017. <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>

génération exposent à une plus grande toxicité, notamment mitochondriale (lipodystrophie, stéatose hépatique...). L'éviction de la zidovudine est recommandée.

Il est recommandé de « remplacer les antirétroviraux jugés responsables de la lipoatrophie (classiquement les INTI) par des antirétroviraux réputés avoir un moindre impact sur les troubles de la répartition des graisses. Néanmoins aucune intervention thérapeutique n'ayant fait la preuve d'une efficacité à large échelle, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée. »¹³

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 au niveau abdominal et elle nécessite une anesthésie générale. Cette technique permet une amélioration persistante de l'atrophie, au-delà d'un an. La graisse peut se résorber en quelques années et une ré-intervention peut être nécessaire. »*¹³

- 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) induirait une augmentation de la production de collagène par stimulation de la formation de fibroblastes et une augmentation de la fibrose. D'autres produits de comblement existent mais sont en cours d'évaluation (produits résorbables ou lentement résorbables (acide hyaluronique réticulé, hydroxyapatite de calcium). Les produits non résorbables destinés au comblement des rides font l'objet d'une mise en garde par l'ANSM depuis mai 2010. Ils sont déconseillés dans une finalité esthétique (risque d'effets indésirables graves retardes), mais ne sont pas déconseillés dans une finalité reconstructrice.¹³

Au vu des données, la Commission estime que NEW-FILL a un intérêt dans la correction des lipoatrophies faciales chez les patients ayant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données disponibles confirment l'intérêt de NEW-FILL dans la correction des lipoatrophies faciales chez les patients ayant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le syndrome lipodystrophique est un des effets secondaires des traitements antirétroviraux dans le cadre de la prise en charge du patient ayant une infection par le VIH. 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.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Selon le rapport Morlat¹³, la prévalence de la lipodystrophie dans la population infectée par le VIH est variable au cours du temps et dépendante de l'utilisation de certaines molécules antirétrovirales. La survenue de nouvelles lipoatrophies est aujourd'hui rare du fait de l'arrêt de l'utilisation des nucléosidiques thymidiniques (INTI) comme la stavudine et la zidovudine.

Dans une publication issue de la cohorte suisse¹⁴, les modifications de répartition des graisses sont estimées à environ 17% des patients recevant un traitement depuis un peu plus de 6 ans. Ces modifications de répartition du tissu adipeux sont dépendantes de l'âge, la prévalence de la lipohypertrophie passant de 14,3% chez les moins de 50 ans à 27,6% chez les plus de 65 ans. Les modifications de répartition du tissu adipeux sont significativement associées aux troubles métaboliques glucidiques et lipidiques.

04.2.3. 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.

La correction des lipoatrophies faciales fait partie intégrante de la prise en charge des patients VIH.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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 rendu 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 ayant une infection par le VIH sous traitement antirétroviral.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles décrites sur la LPPR, à savoir : 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,

¹⁴ Nguyen A, Calmy A, Schiffer V et al. Lipodystrophy and weight changes : data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. HIV Med 2008 ; 9 : 142-50.

- 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.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

La technique de Coleman.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA/ASR

Bien que la technique de Coleman soit réservée à un certain type de patients (accumulation de graisses suffisante au niveau abdominal), l'intérêt en terme d'efficacité de NEW-FILL porte sur la simplicité de mise en œuvre et l'accessibilité aux soins : l'injection de NEW-FILL, comparée à la technique de Coleman, est réalisée en ambulatoire et ne nécessite pas une anesthésie générale.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu 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.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Dans son avis du 25 septembre 2012, la Commission ayant considéré que la prévalence de la lipoatrophie restait élevée chez les patients ayant reçu des inhibiteurs de la transcriptase inverse mais que l'incidence avait diminué du fait de l'arrêt de l'utilisation de ces molécules, la population cible de NEW-FILL avait été estimée entre 20 000 et 25 000 patients.

On ne dispose pas de données épidémiologiques récentes pour mettre à jour la population cible de la lipoatrophie faciale.

En 2012, la Commission avait estimé la population rejointe de NEW-FILL à 3 000 patients sur la base des données 2006 – 2010 de la CNAMTS.

Les données 2006 – 2010 (4600 unités annuelles) et 2011 - 2015 (4200 unités annuelles) de la CNAMTS rapportant un nombre annuel de boîtes de 2 flacons prises en charge relativement stable, l'estimation de la population rejointe de NEW-FILL n'est pas modifiée par rapport à l'avis du 25 septembre 2012.

Au total, la population cible de NEW-FILL est estimée entre 20 000 et 25 000 patients. La population rejointe serait estimée à environ 3 000 patients.