

Avis de la Commission

31 mars 2004

Dispositif : NEW-FILL, acide L-poly lactique

Conditionnement : le conditionnement comprend

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

Fabricant et demandeur : AVENTIS DERMATOLOGY DIVISION – AVENTIS PHARMA
SPECIALITES (France)

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
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

Marquage CE

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

En réponse à une note du Directeur Général de la Santé, l'afssaps a confirmé par note du 29 juillet 2002 le statut de dispositif médical pour NEW-FILL considérant que l'action principale de NEW-FILL est une action mécanique (comblement) et n'est pas obtenue pas des moyens pharmacologiques ou immunologiques.

Description

NEW-FILL est un dispositif implantable et résorbable à base d'acide L-poly lactique d'origine synthétique.

NEW-FILL se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée. La reconstitution s'effectue avec un volume variable d'eau pour préparation injectable (eau p.p.i.), de 3 à 5 ml en fonction de la viscosité désirée.

La composition qualitative et quantitative du lyophilisat est présentée dans le tableau ci-dessous :

Composition par flacon	Masse (mg)	% (v/v)	Propriétés
Acide L-poly lactique	150	40,82	Insoluble
Carboxyméthylcellulose sodique	90	24,49	Soluble
Mannitol (non pyrogène)	127,5	34,69	soluble
TOTAL	367,5	100	

Fonctions assurées

Comblement des dépressions cutanées.

Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : traitement des lipoatrophies faciales chez les sujets séropositifs traités par antirétroviraux.

Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- Conservation : le lyophilisat est conservé à température ambiante.
- Reconstitution : après reconstitution par un volume compris entre 3 et 5 ml d'eau p.p.i. le produit est laissé au repos pendant au moins 2 heures afin de permettre une réhydratation complète du produit et afin d'être dans les conditions optimales d'utilisation. Le produit reconstitué doit être utilisé dans les 24 heures.
- Injection : la suspension doit être agitée avant injection afin d'obtenir une préparation homogène. L'injection est réalisée dans le derme selon une "technique de tunnelisation".
- Après injection, le massage de la zone traitée permet une répartition homogène du produit.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

NEW-FILL est destiné au comblement des lipoatrophies faciales chez les sujets atteints de l'infection à VIH traités par antirétroviraux.

« Les stratégies antivirales actuelles ont considérablement amélioré la morbidité et la mortalité liées à l'infection à VIH. Cependant, l'utilisation prolongée de ces médicaments expose à des effets indésirables à moyen et long terme. »¹ Les lipodystrophies et, notamment les lipoatrophies faciales, constituent l'un de ces effets iatrogènes.

« Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements par la mauvaise observance qu'elle induit [...] »¹.

Les lipoatrophies faciales sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation de la qualité de vie.

2 Rapport performances/risques

Le dossier repose sur 4 études.

Etude VEGA

Objectif : déterminer le pourcentage de sujets répondeurs à NEW-FILL et évaluer l'efficacité et la tolérance de NEW-FILL

Méthodologie : étude monocentrique, prospective, ouverte non comparative

Critères d'inclusion :

- patients d'âge >18 ans et présentant des lipoatrophies faciales sévères (épaisseur du tissu graisseux <2mm)
- taux plasmatique d'ARN du VIH stable et <5000 copies/ml durant les 3 derniers mois.

Nombre de sujets inclus : 50 patients (49 hommes, 1 femme)

Age : 44,9" 6,8 ans (33-58)

Protocole de traitement: les injections sont réalisées tous les 15 jours dans le derme (J1, J15, J30, J45, J60) ; le patient reçoit entre 1 et 6 injections tant que le derme est <8mm.

Durée de l'étude : 96 semaines avec des visites de suivi 3, 6, 12, 18 et 24 mois après la première injection

Critères de jugement :

- Critère de jugement principal : épaisseur cutanée totale (TCT), critère permettant de définir le pourcentage de répondeurs.

Les répondeurs sont définis par une épaisseur cutanée totale (TCT) supérieure à 10mm, le TCT étant mesuré au niveau du pli nasogénien par ultrasonographie. L'épaisseur de 10mm a été retenue pour déterminer les sujets répondeurs comme valeur moyenne mesurée chez les patients non infectés par le VIH.

- Critères de jugement secondaires : variations du TCT, qualité de vie entre l'inclusion et les semaines 6, 12, 24, 48, 72, 96, tolérance.

La qualité de vie est évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 10 :

- 0-4 : insatisfaction physique et/ou émotionnelle
- 5 : « ça va »
- 6-10 : satisfaction physique et/ou émotionnelle.

¹ Prise en charge des personnes infectées par le VIH – Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy (2002)

Résultats :

Selon les dates de visite, le nombre de patients évalués fluctue. Aucun élément n'indique que l'analyse a été faite en intention de traiter.

Nombre total d'injections	Nombre de patients
3	4 (8%)
4	24 (48%)
5	19 (38%)
6	3 (6%)

Critère principal :

Date de mesure	n	TCT(mm)	Variation du TCT (mm)			Répondeurs (%)
		Moyenne (SD)	moyenne	(min, max)	p*	
Etat de base		3,0 (0,6)	-	-	-	-
S8**	48	8,2 (1,7)	5,2 (1,7)	(2,2 , 8,7)		9 (18,8%)
S24	50	9,4 (1,5)	6,4 (1,6)	(3,0 , 9,1)		19 (38,0%)
S48	49	10,2 (1,2)	7,2 (1,3)	(4,3 , 9,6)	<0,001	30 (61,2%)
S72	48	10,2 (1,2)	7,2 (1,3)	(3,5 , 9,3)		24 (50,0%)
S96	45	10,0 (1,3)	7,0 (1,4)	(3,9 , 10,2)		19 (42,2%)

* comparaison avant-après

** amendement au protocole : la visite à S6 a été déplacée à S8.

Augmentation du pourcentage de patients présentant un TCT>10mm jusqu'à la 48^e semaine et diminution à partir de cette date. Cette diminution serait liée à la durée d'action et à la résorption de l'acide L-poly lactique.

- Qualité de vie :

Date de mesure	n	Score	Score	Variation du score		
		Etat de base	Médiane (SD)	Médiane (SD)	(min, max)	p
S12	20	6,3 (2,6)	8,0 (2,3)	0,3 (2,7)	(-2,9 , 10,0)	0,185
S24	32	6,3 (2,5)	7,9 (1,8)	0,8 (2,4)	(-3,9 , 10,0)	0,012
S48	37	6,6 (2,2)	8,0 (1,7)	0,8 (2,3)	(-2,9 , 10,0)	0,019
S72	38	6,7 (2,4)	7,8 (1,8)	0,4 (2,5)	(-3,3 , 10,0)	0,213
S96	38	6,1 (2,3)	7,5 (1,8)	0,4 (2,7)	(-3,9 , 10,0)	0,150

Le score de qualité de vie présenté sur l'ensemble de l'effectif est de 6,6" 2,3.

L'amélioration de la qualité de vie est significative aux semaines 24 et 48 (p<0,05). Ce paramètre a été évalué chez 40 à 75% des patients selon les dates, alors que la mesure du TCT a été faite au moins sur 90% des patients.

Etude Chelsea and Westminster

Objectif : comparer l'efficacité de l'acide L-poly lactique après une injection immédiate et après injection différée, chez des patients VIH présentant des lipoatrophies faciales

Méthodologie : étude ouverte, comparative, randomisée

Protocole de traitement

Groupe injection immédiate: injections à J1, S2 et S4

Groupe injection différée (= groupe contrôle) : S12, S14, S16

L'acide L-poly lactique est injecté dans la région nasolabiale et dans les joues par de multiples injections dans le derme profond.

Critère d'inclusion : Patients VIH présentant des lipoatrophies faciales modérées à sévères

Nombre de sujets inclus : 30 patients (28 hommes et 2 femmes), 15 sujets par bras. Tous les sujets ont terminé l'étude. Un sujet n'a pas souhaité que les données le concernant apparaissent dans le rapport de l'étude (groupe injection différée).

Critères de jugement :

Î Evaluation des paramètres hématologiques, biologiques et virologiques

Ï Evaluation de l'augmentation de l'épaisseur du derme à l'aide de photographies et de l'ultrasonographie faciale: les photos sont évaluées par 9 personnes (médecins, étudiants,

juristes) à la fin de l'étude par rapport à une échelle de photos présentant différents stades de lipoatrophies faciales (de 0=normal à 3=sévère). L'évaluation porte sur la région buccale au-dessus et en-dessous du zygomatique et de la région temporale.

Ⓓ Evaluation de l'état d'anxiété et de dépression des patients à chaque visite à l'aide d'un questionnaire « Hospital Anxiety and Depression Scale »

Ⓔ Evaluation des changements de la forme du corps, le cas échéant, à l'aide d'une échelle visuelle analogique (créée pour l'étude). Les résultats sont enregistrés pour la face, les jambes, l'abdomen et les fesses. L'évaluation est faite à J0, S12 et S24.

Durée de l'étude : 24 semaines

Résultats

Le critère de jugement principal n'est pas renseigné. Selon les dates de visites, le nombre de patients évalués fluctue. Aucun élément n'indique que l'analyse a été faite en intention de traiter.

Ⓘ Paramètres biologiques : aucune différence significative au cours des 24 semaines de l'étude.

Ⓝ Epaisseur du derme.

Les résultats de l'évaluation prévue à l'aide des photographies ne sont pas fournis. Seules les mesures de l'épaisseur du derme sont fournies.

	semaine	Groupe injection immédiate				Groupe injection retardée				p inter-groupes
		N	Etat de base (moyenne)	Variation par rapport à l'état de base (SD)	p	N	Etat de base (moyenne)	Variation par rapport à l'état de base (SD)	p	
Région nasio-labiale gauche	S12	14	2,4	3,9 (2,1)	<0,001	8	2,4	0,1 (0,6)	0,774	<0,001
	S24	14	2,5	5,3 (1,8)	<0,001	13	2,4	5,7 (2,1)	<0,001	0,525
Région nasio-labiale droite	S12	14	2,7	4,3 (2,9)	<0,001	8	2,3	0,2 (0,7)	0,448	0,001
	S24	14	2,7	4,9 (2,3)	<0,001	13	2,5	6,0 (2,6)	<0,001	0,250
Joue gauche	S12	14	2,4	4,1 (2,8)	<0,001	8	2,1	0,4 (0,4)	0,037	0,001
	S24	14	2,5	4,9 (1,8)	<0,001	13	2,3	5,7 (1,8)	<0,001	0,247
Joue droite	S12	14	2,6	3,9 (2,4)	<0,001	8	2,3	0,3 (0,4)	0,121	<0,001
	S24	14	2,6	4,9 (2,3)	<0,001	13	2,4	5,5 (2,3)	<0,001	0,487

Les résultats sur les zones non traitées sont également présentés et ne montrent pas de différence à 12 et à 24 semaines par rapport à l'état de base. Dans le bras injection différée à la 12^{ème} semaine de l'étude, les données ne sont disponibles que pour 8 des 14 patients inclus (57%). Dans les 2 groupes, la mesure de l'épaisseur du derme 12 semaines après le début du traitement montre une différence significative par rapport à la mesure avant traitement.

A 24 semaines, la différence entre les zones traitées immédiatement et les zones traitées avec délai n'est pas significative.

Ⓓ Scores d'anxiété et de dépression :

	semaine	Groupe injection immédiate				Groupe injection retardée				p inter-groupes
		N	Etat de base (moyenne)	Variation par rapport à l'état de base (SD)	p	N	Etat de base (moyenne)	Variation par rapport à l'état de base (SD)	p	
anxiété	S12	15	8,7	-2,7 (4,6)	0,041	14	9,9	0,3 (4,0)	0,792	0,075
	S24	15	8,7	-2,5 (3,6)	0,016	14	10,2 (donnée erronée?)	-2,5 (4,5)	0,072	0,963
dépression	S12	15	6,0	-1,9 (3,4)	0,047	14	7,2	-0,2 (3,9)	0,841	0,218
	S24	15	6,0	-2,1 (4,2)	0,070	14	7,2	-2,8 (4,2)	0,029	0,681

Les scores d'anxiété et de dépression diminuent dans les 2 groupes. Pour le groupe injection immédiate, la différence est significative ($p < 0,05$), sauf à 24 semaines. Pour le groupe injection

différée, seul le score de dépression à 24 semaines diminue de façon statistiquement significative ($p < 0,05$).

Ñ Auto-évaluation des changements de morphologie :

	semaine	Groupe injection immédiate				Groupe injection retardée				p inter-groupes
		N	Etat de base (moyenne)	Variation par rapport à l'état de base (SD)	p	N	Etat de base (moyenne)	Variation par rapport à l'état de base (SD)	p	
Visage	S12	15	2,3	4,9 (2,4)	<0,001	14	1,4	0,6 (1,7)	0,241	<0,001
	S24	15	2,3	5,3 (1,8)	<0,001	14	1,4	4,5 (2,2)	<0,001	
Bras	S12	15	4,7	0,7 (2,6)	0,294	14	4,0	0,1 (2,5)	0,836	0,542
	S24	15	4,7	0,3 (2,5)	0,609	14	4,0	0,6 (2,3)	0,372	0,791
Fesses	S12	15	2,4	1,0 (2,2)	0,101	14	2,9	-0,3 (2,1)	0,612	0,116
	S24	15	2,4	0,7 (2,4)	0,296	14	2,9	0,7 (1,5)	0,096	0,949
Jambes	S12	15	3,7	0,8 (2,1)	0,158	14	3,1	0,2 (2,2)	0,720	0,466
	S24	15	3,7	0,4 (2,2)	0,486	14	3,1	1,1 (2,0)	0,048	0,342
Taille / abdomen	S12	15	4,9	1,9 (3,4)	0,049	14	4,9	0,1 (4,3)	0,951	0,219
	S24	15	4,9	1,6 (3,0)	0,056	14	4,9	0,4 (2,9)	0,593	0,295

Les différences sont non significatives durant toute l'étude pour les bras, les jambes, les fesses et l'abdomen, sauf à 12 semaines dans le groupe injection immédiate (taille abdomen) et à 24 semaines dans le groupe injection différée (jambes). L'évolution du poids des sujets n'est pas renseignée.

L'auto-évaluation des changements de forme de la face ne met pas en évidence de différence significative entre les groupes à l'inclusion. Pour le visage, la différence est significative à 12 semaines ($p < 0,001$) (comparaison entre groupe traité et groupe non traité). La différence devient non significative à 24 semaines.

Etude AMARD

Objectif : déterminer si l'injection d'acide L-poly lactique entraîne une augmentation de l'épaisseur du derme des joues chez les patients VIH présentant des lipoatrophies sévères de la face et traités par des antirétroviraux

Méthodologie : série de cas

Traitement : les injections sont réalisées 1 fois toutes les 2 semaines, le nombre d'injections réalisées par patient variant de 2 à 5. La dose injectée est de 3 ml dans chaque joue.

Effectif : 33 patients (âge moyen = 38,7), présentant des lipoatrophies de la face depuis au moins 19,4 mois, ont été traités. La lipoatrophie était diagnostiquée par un clinicien (examen clinique, mesure par ultrasons de l'épaisseur du derme et de la graisse au niveau des joues).

Critère de jugement principal : épaisseur du derme

Durée de l'étude : l'évaluation de l'épaisseur du derme est réalisée à J14, S12 et S24

Résultats : Les résultats portent sur 26 des 33 patients traités (79%). Augmentation significative de l'épaisseur du derme à S12 ($p < 0,01$) et S24. L'épaisseur de graisse est inchangée. L'augmentation maximale a été observée après la seconde injection chez 1 patient (3,1%), après la 3^{ème} injection chez 6 patients (18,2%). Pour la plupart des patients, l'augmentation maximale est observée après 5 (54,5%) ou 6 (24,2%) injections.

Etude compassionnelle LAFAURIE

Objectif : recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance de NEW-FILL dans un programme compassionnel

Méthodologie : Série de cas

Critères d'inclusion :

- patients VIH ayant des lipoatrophies de la face
- recevant un traitement stable par antirétroviraux depuis au moins 3 mois
- âge : 18-65 ans
- CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$ et charge virale $\leq 20\ 000$ copies/ml depuis au moins 3 mois

Effectif : 40 sujets inclus selon le dossier. Les données de ce programme compassionnel ont fait l'objet d'une communication récente lors d'un congrès² et portaient sur 94 patients ayant reçu au moins 1 injection de NEW-FILL.

Age : entre 30 et 58 ans (moyenne=43 ans)

Traitement : Les injections sont réalisées 1 fois toutes les 2 semaines par le même dermatologue, le nombre d'injections réalisées par patient variant de 2 à 5. La dose injectée est de 3 ml dans chaque joue. Après injection, un massage prolongé du visage est effectué afin de répartir de façon homogène le produit. Chaque séance dure environ 30 minutes. Les injections sont précédées de tests de coagulation réalisés la veille. Les patients doivent éviter tout traitement inflammatoire non stéroïdien et toute prise d'aspirine dans les 10 jours précédents le geste.

Critères de jugement :

- critère principal : score de satisfaction des patients (échelle visuelle analogique graduée de 1 à 10)
- mesure de l'épaisseur du derme par une photographie tridimensionnelle analysée à l'aide d'un logiciel comparant les photographies prises 2 jours avant la première injection, 2 jours après la 3^{ème} injection, 2 mois et 6 mois après la dernière injection
- évaluation de la qualité de vie (questionnaire MOS SF36)
- évaluation à l'aide de photographies (2 évaluateurs indépendants doivent classer les photographies « avant traitement »/ « après traitement »)
- tolérance : évaluée à chaque visite à l'aide d'un questionnaire et d'un examen clinique.

Durée de l'étude : les évaluations sont réalisées après 2 injections et durant la période de suivi.

Résultats :

- critère principal d'efficacité

	Etat de base	Fin du traitement	Dernière visite
	(n=94)	Après 5" 0,9 injections (n=93)	7,5" 4,8 mois après traitement (n=87)
Score de satisfaction Médiane (min ; max)	3,4 (0 ; 9,3)	6,8 (1,7 ; 9,9)*	7 (1,8 ; 9,5)*

* p<0,001 par rapport à l'état de base

- critères secondaires d'efficacité

	Etat de base	Fin du traitement		Dernière visite	
Score de qualité de vie Médiane (min ; max)	(n=89)	(n=90)		(n=87)	
- composante mentale du score	42,9 (17,9 ; 65,6)	44,8 (17,5 ; 63 ; 5)		41,6 (17,5 ; 63,5)	
- Composante physique du score	53,7 (28,8 ; 65,6)	52,8 (28,9 ; 63,5)		51,9 (28,9 ; 64,5)	
Classement des photographies (évaluation à l'aveugle) Taux de succès Kappa	(n=86)	Evaluateur A (n=83) 56% 0,26	Evaluateur B (n=83) 59% 0,26	Evaluateur A (n=72) 52% 0,38	Evaluateur B (n=83) 59% 0,38
Augmentation de l'épaisseur du derme (mm) par une photographie tridimensionnelle Médiane (min ; max)		Après 2 injections		Dernière visite	
		Joue droite (n=49)	Joue gauche (n=49)	Joue droite (n=36)	Joue gauche (n=36)
		1,9 (0,5 ; 4,7)*	1,9 (0,4 ; 5,5)*	2,4 (0,7 ; 6,1)*	2,2 (0,9 ; 5,9)*
Taux de succès (augmentation ≥2mm)		44%	46%	44%	48%

L'indice de satisfaction des patients est significativement augmenté par rapport à l'inclusion après la 2^{ème} injection et le reste 7 patients après la dernière injection.

L'augmentation de l'épaisseur du derme est significative. Le score de qualité de vie reste constant au cours des évaluations.

Les résultats des études fournies dans le dossier donnent un certain nombre d'informations concernant l'efficacité du comblement des lipoatrophies faciales iatrogènes par NEW-FILL. Cette évaluation est rendue délicate par la difficulté de l'appréciation de la sévérité des lipoatrophies et le manque de critère de jugement reconnu de l'efficacité du traitement. Sur le critère de satisfaction des patients, le score d'efficacité atteint 87%².

² Lafaurie M et al. 11^{ème} Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (11th CROI) - 2004

Concernant la tolérance de NEW-FILL, les études présentées font apparaître des effets indésirables fréquents au moment des injections de type douleurs, œdème du visage, hématomes, malaise. Ces effets indésirables sont modérés et n'empêchent pas la poursuite du traitement. Des effets indésirables graves de type paralysie faciale ou vascularite ont été également recensés. Les données disponibles portent sur 177 patients avec un recul clinique maximal de 2 ans.

Au total, le rapport performances/risques de NEW-FILL est favorable dans le traitement des lipoatrophies faciales des sujets séropositifs traités par antirétroviraux.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

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

➤ Modification du traitement : « *La modification du traitement antirétroviral se discute au cas par cas. »[...] « S'il est peu probable que ces substitutions permettent la régression des lipoatrophies, il est possible que certaines puissent améliorer les troubles biologiques associés ou prévenir l'aggravation d'une lipoatrophie débutante. »¹*

➤ Des interventions réparatrices sont possibles.

- l'autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure ou technique de Coleman :

La graisse du patient, prélevée à un endroit où elle est normale ou excédentaire, subit un traitement spécifique et est réinjectée au niveau du visage dans les zones atrophiées. Cette intervention chirurgicale est réalisée le plus souvent sous anesthésie générale. Le recours à cette technique peut être limité dans un certain nombre de cas liés au patient (graisse en quantité insuffisante pour permettre le prélèvement, contre-indication à l'intervention chirurgicale) ou en raison d'une impossibilité d'accès à ce soins (technique pratiquée dans peu de centres).

- les produits de comblement biodégradables ou non : le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par des injections intradermiques. Il s'agit d'un palliatif. Ce traitement ne permet pas de restaurer la couche graisseuse. De nombreux produits de comblement existent mais leur utilisation n'est pas été spécifiquement validée dans le comblement des lipoatrophies iatrogènes. NEW-FILL est le seul dispositif médical ayant fait l'objet d'investigations cliniques dans cette indication. Le produit étant biodégradable, il est nécessaire de réaliser des injections itératives à intervalles réguliers. De l'avis d'experts, les injections de NEW-FILL doivent être réalisées à intervalle d'1 mois.

L'autogreffe de tissu adipeux et la technique de comblement des lipoatrophies iatrogènes par NEW-FILL sont deux techniques alternatives.

4 Intérêt pour la santé publique

La lipoatrophie faciale iatrogène constitue un signe de reconnaissance de l'infection VIH qui peut stigmatiser les patients. Cet effet secondaire du traitement antirétroviral a des répercussions sur l'image de soi, sur l'acceptabilité du traitement et sur l'observance.

Le traitement des lipoatrophies faciales présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de la fréquence d'apparition de cet effet indésirable et de ses 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 rendu par NEW-FILL est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Éléments conditionnant le service rendu

Indications

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

Modalités de prescription et d'utilisation

La prescription et l'utilisation de NEW-FILL seront réservées aux dermatologues et chirurgiens-plasticiens formés à la technique.

Les injections seront réalisées à intervalles d'un mois, dans la limite de 5 injections par cure. La commission propose qu'une évaluation objective (à l'appui de photographies avant et après traitement) et subjective soit réalisée 2 mois après les 5 premières injections et qu'en l'absence de bénéfice après ces 5 injections, le traitement soit interrompu.

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

La commission demande la mise en place d'un carnet de suivi visant à recueillir la tolérance et les modalités d'utilisation.

La gestion des déchets devra être sécurisée.

Spécifications techniques minimales

Sans objet

IV – Amélioration du service rendu

Aucune donnée comparative n'est présentée dans le dossier.

La Commission déplore l'absence d'étude de qualité permettant de mesurer l'impact du comblement des lipoatrophies faciales par NEW-FILL sur la qualité de vie des patients et sur l'observance du traitement antirétroviral.

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure (IV) en faveur de NEW-FILL en termes de qualité de vie.

V – Conditions du renouvellement

Un suivi de cohorte des patients portant notamment sur la tolérance devra être mis en place ainsi qu'une exploitation des données du carnet de suivi. Les données recueillies devront être présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

VI – Population cible

Les données de la littérature mettent en évidence la diversité des phénomènes décrits sous le terme de lipodystrophie, ainsi que l'hétérogénéité des méthodes de mesure de ce syndrome (techniques d'imagerie, mesures anthropométriques, techniques d'appréciation visuelle effectuées par le médecin et/ou par le patient).

Par ailleurs, lipoatrophie et lipodystrophies sont le plus souvent différenciées mais le plus souvent, le taux de lipoatrophie faciale n'est pas précisé dans la littérature retrouvée.

La population cible des sujets atteints de lipoatrophie peut être approchée au vu des données suivantes :

- Selon l'ANRS en 1997, la population séropositive était estimée entre 70 000 et 127 000 personnes.

Au 4^{ème} trimestre 2002, selon la Base de Données Hospitalières Française sur l'infection à VIH DIM2, 81% des patients infectés par le VIH sont traités par antirétroviraux, soit entre 56 700 et 102 900 patients traités.

De nombreuses études transversales ont été réalisées, la prévalence des lipodystrophies variant entre 18 et 70%¹ des patients recevant un traitement antirétroviral, soit entre 10 200 et 72 000 patients.

Dans la cohorte APROCO relative à des patients traités en première intention par une association comprenant une antiprotéase, la prévalence des lipodystrophies est de 54%, dont 32% de lipoatrophies¹. Si l'on extrapole la prévalence des lipoatrophies observée dans la cohorte APROCO à l'ensemble des patients présentant un syndrome de lipodystrophie, le nombre de sujets traités par antirétroviraux et présentant un syndrome de lipoatrophie peut être estimé entre 3 300 et 23 000 sujets.

La population cible des sujets susceptibles de bénéficier d'un traitement correcteur d'une lipoatrophie est difficile à estimer compte tenu notamment de la diversité des phénomènes décrits sous le terme de lipodystrophie, de la diversité des localisations et de l'hétérogénéité des méthodes de mesure du syndrome. Les données disponibles permettent de l'approcher entre 3300 et 23 000 patients. La population cible de chacune des méthodes disponibles (technique de Coleman / technique de comblement) ne peut être estimée.

**RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'ÉVALUATION
DES PRODUITS ET PRESTATIONS**

NOM :	NEW-FILL , acide L-poly lactique
SR :	suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	Correction des lipoatrophies faciales chez les sujets séropositifs pour le VIH traités par antirétroviraux
Conditions de prescription et d'utilisation :	<p>La prescription et l'utilisation de NEW-FILL seront réservées aux dermatologues et chirurgiens-plasticiens formés à la technique.</p> <p>Les injections seront réalisées à intervalles d'un mois.</p> <p>Le renouvellement des injections sera autorisé dans un délai de 12 à 18 mois après la dernière injection.</p> <p>La commission propose qu'une évaluation objective (à l'appui de photographies avant et après traitement) et subjective soit réalisée 2 mois après les 5 premières injections et qu'en l'absence de bénéfice après ces 5 injections, le traitement soit interrompu.</p> <p>La commission demande la mise en place d'un carnet de suivi visant à recueillir la tolérance et les modalités d'utilisation.</p>
Spécifications techniques : -----	
ASR :	IV en termes de qualité de vie
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	Un suivi de cohorte des patients portant notamment sur la tolérance devra être mis en place ainsi qu'une exploitation des données du carnet de suivi. Les données recueillies devront être présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.
Population cible :	Entre 3 300 et 23 000 patients.