



Mode D'emploi

DESCRIPTION

Bellafill® est un implant composé de microsphères de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) non résorbable de 30 à 50 microns de diamètre en suspension dans un gel porteur à base d'eau composé à 3,5 % de collagène bovin, à 92,6 % d'eau isotonique tamponnée pour injection, à 0,3 % de chlorhydrate de lidocaïne, à 2,7 % de tampon phosphate et à 0,9 % de chlorure de sodium.

INDICATION

Bellafill® est indiqué pour la correction des sillons nasogéniens.

CONTRE-INDICATIONS

- Bellafill® est contre-indiqué pour les patients affichant une réponse positive au test cutané optionnel de Bellafill®. Reportez-vous aux instructions d'utilisation du test cutané optionnel de Bellafill® pour des instructions complètes concernant l'administration et l'évaluation du test cutané.
- Bellafill® est contre-indiqué pour les patients souffrant d'allergies graves qui se sont manifestées par des antécédents d'anaphylaxie ou de multiples allergies graves.
- Bellafill® contient de la lidocaïne et est contre-indiqué pour les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la lidocaïne.
- Bellafill® contient du collagène bovin et est contre-indiqué pour les patients ayant des antécédents d'allergies aux produits de collagène bovin, y compris, mais non limité au collagène injectable, aux implants de collagène, aux éponges hémostatiques et aux sutures à base de collagène, car ces patients sont susceptibles d'avoir une hypersensibilité au collagène bovin contenu dans Bellafill®.
- Bellafill® est contre-indiqué pour les patients subissant ou prévoyant subir des injections de désensibilisation aux produits carnés étant donné que ces injections peuvent contenir du collagène bovin.
- Bellafill® est contre-indiqué pour un usage destiné à l'augmentation des lèvres et à l'injection dans le vermillon ou dans la muqueuse humide de la lèvre.
- Bellafill® ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une sensibilité connue à la formation de chéloïdes ou de cicatrices hypertrophiques.

MISES EN GARDE

- L'innocuité de Bellafill® lorsqu'il est utilisé dans les six mois suivants un traitement antirides au collagène, à la toxine botulique ou à une autre substance n'a pas été étudié.
- À la discrétion du médecin, un test cutané optionnel peut être effectué et évalué avant l'injection de Bellafill®. Les patients montrant un test cutané positif ou un deuxième test cutané ambigu ne devraient pas être considérés comme des candidats au traitement. Les patients qui au départ montrent une concentration sérique d'IgG anticollagène bovin en dehors de la plage de valeurs normales ne devraient pas être considérés comme des candidats au traitement. Reportez-vous aux instructions d'utilisation du test cutané de sensibilité au collagène Bellafill®.
- Bellafill® ne doit pas être implanté dans les vaisseaux sanguins. L'implantation de Bellafill® dans les vaisseaux dermiques peut provoquer une occlusion vasculaire, un infarctus ou des phénomènes emboliques.
- L'utilisation de Bellafill® sur des sites spécifiques où un processus inflammatoire actif (éruptions cutanées comme des kystes, des boutons, des rougeurs ou de l'urticaire) ou une infection est présente devrait être reportée jusqu'à ce que le processus inflammatoire soit contrôlé.
- Les patients qui consomment des substances qui interfèrent avec la fonction plaquettaire ou sont affectés de toute condition qui réduit la coagulation peuvent présenter des ecchymoses ou des saignements au site d'injection.
- Des granulomes, des bosses et un gonflement ont été rapportés chez des patients du groupe Bellafill® et peuvent se former des années après l'injection. Les granulomes, les bosses et le gonflement se résorbent fréquemment avec le temps ou avec un traitement. Consultez la section Effets indésirables.
- L'introduction de ce produit dans la vasculature peut entraîner une embolisation, l'occlusion des vaisseaux, une ischémie ou un infarctus.
- Des événements indésirables rares mais graves associés à l'injection intravasculaire d'agents de remplissage des tissus

mous dans le visage ont été rapportés; parmi ces effets figurent une déficience visuelle temporaire ou permanente, la cécité, une ischémie cérébrale ou une hémorragie cérébrale pouvant entraîner un accident vasculaire cérébral, une nécrose de la peau et des lésions aux structures faciales sous-jacentes.

- Cesser immédiatement l'injection si un patient présente l'un des symptômes suivants : altération de la vision, signes d'un accident vasculaire cérébral, blanchissement de la peau ou douleur inhabituelle pendant ou peu après l'intervention.
- Si une injection intravasculaire se produit, le patient doit recevoir rapidement des soins médicaux et éventuellement être évalué par un spécialiste des soins de santé approprié.
- Bellafill® n'est pas indiqué pour une utilisation dans la région périoculaire (p. ex. la dépression entre les paupières inférieures et les joues) parce que les effets de l'injection dans cette région n'ont pas été étudiés. Les événements indésirables suivants incluant, sans s'y limiter, des bosses, des enflures, des granulomes et une perte de vision due à une occlusion vasculaire ont été signalés dans les données de surveillance après commercialisation lors d'une injection dans la région périoculaire n'ayant pas reçu une approbation officielle.

PRÉCAUTIONS

- Bellafill® contient des microsphères de PMMA non résorbable. L'implantation est permanente et ne sera pas inversée sans excision.
- L'innocuité de Bellafill® pour une utilisation pendant une grossesse, chez les femmes qui allaitent ou chez les individus de moins de 18 ans n'a pas été établie.
- Bellafill® est conditionné dans des seringues et des barquettes scellées. L'embout de la seringue est scellé avec un capuchon à ailettes. Ne pas utiliser si le scellement de la barquette ou de la seringue a été brisé ou retiré. Ne pas stériliser de nouveau.
- La sécurité de l'injection de quantités supérieures à 3,5 cm³ par site de traitement ou 8,9 cm³ au total n'a pas été établie.
- Comme pour toute intervention transcutanée, l'injection de Bellafill® comporte un risque d'infection. Les précautions habituelles associées aux produits injectables doivent être respectées.
- L'utilisation de Bellafill® chez les patients suivant un traitement de luminothérapie aux UV n'a pas été étudiée.
- L'utilisation de Bellafill® chez les patients suivant un traitement immunosuppresseur n'a pas été étudiée.
- L'utilisation de Bellafill® chez les patients souffrant de maladies cutanées atrophiques ou qui ont la peau mince ou flasque n'a pas été étudiée et les résultats cosmétiques pour ces patients sont inconnus.
- L'efficacité de Bellafill® au-delà d'un an n'a pas été établie.
- Afin de réduire au minimum les risques de complications potentielles, ce produit ne doit être utilisé que par des professionnels de la santé possédant la formation et l'expérience appropriées ainsi qu'une connaissance convenable de l'anatomie du point d'injection et de la zone adjacente.
- Il est conseillé aux professionnels de la santé de discuter avec leurs patients de tous les risques potentiels liés à l'injection dans les tissus mous avant le traitement et de s'assurer que les patients soient conscients des signes et des symptômes liés aux complications potentielles.
- Après utilisation, les seringues et les aiguilles de traitement peuvent être potentiellement contaminées. Manipulez le produit en conséquence et éliminez-le en conformité avec les pratiques médicales acceptées et les exigences locales, provinciales et fédérales en vigueur.
- Bellafill® a une apparence opaque et de couleur blanc cassé. Dans le cas où le contenu d'une seringue montre des signes de séparation ou apparaît transparent (comme de l'eau), ne pas utiliser la seringue et aviser Suneva Medical immédiatement. Appelez le +1 844-Bellafill (844-235-5234).

EFFETS INDÉSIRABLES

a) Essais cliniques sur les sillons naso-géniens

Tous les effets indésirables (EI), y compris ceux attribués et non attribués au traitement, qui ont été rapportés chez les sujets du groupe Bellafill® ou du groupe de contrôle dans les études américaines à une incidence de 1 % ou plus sont présents ci-dessous par ordre décroissant en fonction de la fréquence dans le groupe Bellafill®.

TABLEAU 1. EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS. UNE INCIDENCE DE 1 % OU PLUS DANS LES ESSAIS CLINIQUES AMÉRICAINS DE BELLAFILL®

EFFET	Nombre d'occurrences de l'effet (Occurrences de l'effet/sujets traités, %)		
	Bellafill® ¹ n=285	Bellafill® ² n=106	Témoins ^{3,4} n=123
Bosse au point d'injection plus d'un mois après l'injection	13 (4.6)	-	4 (3.3)

EFFET	Nombre d'occurrences de l'effet (Occurrences de l'effet/sujets traités, %)		
	Bellafill® ¹ n=285	Bellafill® ² n=106	Témoins ^{3,4} n=123
Gonflement ou une rougeur persistante	10 (3.5)	3 (2.8)	13(10.6)
Augmentation de la sensibilité	5 (1.8)	2 (1.9)	-
Éruptions cutanées et démangeaisons plus de 48 heures après l'injection	4 (1.4)	-	2 (1.6)
Réactions de sensibilisation	-	-	6 (4.9)
Abcès	-	-	3 (2.4)
Visibilité de la zone de ponction	-	-	2 (1.6)

¹ Après de 128 sujets Bellafill® dans l'étude contrôlée et 157 sujets dans une étude ouverte; suivis pendant un an après l'implantation.

² Après de 106 sujets de contrôle qui ont reçu Bellafill® dans la phase croisée de l'étude contrôlée et ont été suivis pendant six mois après l'implantation.

³ Après de 123 sujets ayant reçu le traitement de contrôle dans l'étude contrôlée et ont été suivis pendant six mois après l'implantation.

⁴ Le traitement de contrôle de l'étude était un implant de collagène offert commercialement (ZyplastMD).

Aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté avec une incidence de 1 % ou plus. Un effet indésirable grave (granulome ou élargissement de l'implant) et 14 effets indésirables modérés (gonflement ou rougeur persistante, bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection, vision floue, symptômes pseudogrippaux, abcès, granulome ou élargissement de l'implant, pelade) ont été signalés par des sujets Bellafill®. Neuf effets indésirables graves (bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection, abcès, infections, granulome ou élargissement de l'implant, réactions de sensibilisation, sensibilité accrue, gonflement ou rougeur persistante) et 12 effets indésirables modérés (gonflement ou rougeur persistante, éruptions cutanées, démangeaisons plus de 48 heures après l'injection, réactions de sensibilisation, bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection, visibilité de la zone de ponction, abcès) ont été signalés par des sujets de contrôle.

Voici les effets indésirables localisés rapportés à une incidence de moins de 1 % chez les sujets ayant reçu Bellafill® dans les études américaines, qu'il ait ou non été déterminé qu'ils étaient liés à l'implant : réactions de sensibilisation, abcès, visibilité de la zone de ponction, vision floue, récurrence d'un herpès labial existant, granulome ou grossissement de l'implant, lésions acnéiformes, sensibilité occasionnelle, rougeurs et capillaires visibles, pelade et peau sèche. Les effets indésirables systémiques rapportés à une incidence de moins de 1 % ont été des oppressions thoraciques bénignes, des symptômes pseudogrippaux et des évanouissements. On a diagnostiqué un cancer du sein chez un sujet qui a été jugé par l'expert clinique comme n'étant pas lié à l'implant.

Pour les sujets témoins, les effets indésirables localisés et systémiques rapportés à une incidence de moins de 1 %, qu'il ait ou non été déterminé qu'ils étaient liés à l'implant, ont été une sensibilité accrue, des symptômes pseudogrippaux, un granulome ou le grossissement de l'implant, une infection et une réaction acnéiforme. Un sujet est mort d'un traumatisme non lié à l'implant.

Effets indésirables durant plus de deux semaines

Ce qui suit est un résumé de la durée des effets indésirables signalés durant plus de deux semaines chez les sujets Bellafill® (n = 391 sujets) dans les études américaines: bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection (n = 12 événements), la durée varie de quatre semaines jusqu'à non résolu après 26 semaines; enflure ou rougeur persistante (n = 8 événements), la durée varie de cinq semaines jusqu'à non résolu après 26 semaines; sensibilité accrue (n = 7 événements), la durée varie de quatre semaines jusqu'à non résolu après 26 semaines; éruptions cutanées et démangeaisons (n = 2 événements), la durée varie de trois à six semaines; réactions de sensibilisation (n = 2 événements), la durée varie de 19 semaines jusqu'à non résolu après 26 semaines; visibilité du site de ponction (n = 1 événement), la durée a été de 13 semaines; granulome ou élargissement de l'implant (n = 4 événements), la durée varie de 10 semaines jusqu'à non résolu après 26 semaines; autres complications locales (n = 5 événements), non résolues après 26 semaines. Un sujet a été atteint d'un cancer du sein non lié à l'implant.

Durée des effets indésirables signalés durant plus de deux semaines chez les sujets contrôles (n = 123 sujets) : bosses au site d'injection plus d'un mois après l'injection (n = 2 événements), la durée varie de 13 semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; enflure persistante ou une rougeur (n = 12 événements), la durée varie de sept semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; sensibilité accrue (n = 1 événement), non résolu après 26 semaines; éruption cutanée et démangeaisons (n = 2 événements), non résolus après 26 semaines; réactions de sensibilisation (n = 4 événements), la durée varie de sept semaines jusqu'à non résolus après 26 semaines; abcès (n = 2 événements), non résolus après 26 semaines; visibilité du site de ponction (n = 1 événement), non résolu après 26 semaines; granulome ou élargissement de l'implant (n = 1 événement), non résolu après 26 semaines; symptômes pseudogrippaux (n = 1 événement), non résolu après 26 semaines. Un sujet est mort d'un accident sans rapport avec l'implant.

Effets indésirables rapportés trois mois ou plus après le traitement

Parmi les 391 sujets traités par Bellafill®, les événements indésirables rapportés dont l'apparition a eu lieu trois mois ou plus après le traitement ont été une bosse au site d'injection (6), une éruption cutanée et des démangeaisons (3), une réaction de sensibilisation (2), une sensibilité accrue (2), un gonflement et une rougeur persistante (1), un granulome ou une inflammation granulomateuse (1), la pelade (1), la visibilité du site de ponction (1) et une rougeur et des capillaires visibles près de la zone d'injection (1).

Parmi les 123 sujets de contrôle, les événements indésirables rapportés dont l'apparition a eu lieu trois mois ou plus après le traitement ont été un abcès (1), une infection (1), une bosse (1), une réaction acnéiforme (1), des symptômes pseudogrippaux (1), une enflure persistante ou une rougeur (1) et un traumatisme fatal non lié à l'implant (1).

b) Étude post-homologation de 5 ans (PAS001–Étude P521-01)

Suneva Medical a réalisé une étude prospective de 5 ans sur l'utilisation de Bellafill® (autrefois appelé Artefill) comme implant injectable pour la correction des sillons naso-géniens (SNG). L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'incidence de la formation de granulomes. La formation de granulomes a été rapportée de façon anecdotique avec l'utilisation de presque tous les agents de remplissage des tissus mous. Cette étude, en plus d'enquêter sur l'incidence de la formation de granulomes, a également évalué l'incidence des effets indésirables (EI) ainsi que la satisfaction des sujets en regard des attentes personnelles du sujet.

Les résultats ont confirmé l'innocuité de Bellafill®, autant à court terme qu'à long terme (5 ans), puisqu'aucun effet indésirable grave (EIG) ou EI inattendu lié au dispositif n'a été observé. Les EI liés au dispositif étaient en général légers, de courte durée et typiques des agents de remplissage dermique; par ailleurs, la fréquence des granulomes était de 1,69 % (17 cas sur 1 008 sujets). Il est à noter que la gravité des granulomes rapportés était généralement légère ou modérée et que ces granulomes répondaient habituellement à un traitement médical. Neuf (9) sujets présentaient un cas de granulome non guéri à la fin de l'étude de 5 ans.

Résultats relatifs à l'innocuité : Au total, 887 EI ont été observés chez 416 des 1 008 sujets traités. Parmi ces EI, 177 cas au total, survenus chez 118 sujets traités, ont été considérés comme étant liés au dispositif (**Tableau 2**). Aucun EI inattendu lié au dispositif n'a été observé au cours de la période d'étude. Au total, 101 EIG ont été observés chez 75 sujets traités; aucun de ces EIG n'a été considéré comme étant lié au dispositif. En général, la plupart des événements liés au dispositif étaient typiques des agents de remplissage dermiques, leur gravité était légère et ils ont disparu au cours de la période d'étude.

TABLEAU 2. RÉSUMÉ DE LA GRAVITÉ DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES LIÉS AU DISPOSITIF* (N=1 008)

CATÉGORIE D'EI	Gravité des EI liés au dispositif			Total
	Légère	Modérée	Grave	
Bosse au point d'injection	46	6	0	52
Rougeur	19	1	0	20
Autres complications localisées	13	5	0	18
Granulome ou grossissement de l'implant	7	9	2	18 ¹
Gonflement	8	8	1	17
Douleur/sensibilité	10	4	0	14

CATÉGORIE D'EI	Gravité des EI liés au dispositif			
	Légère	Modérée	Grave	Total
Blanchissement ou altération de la couleur de la peau au point d'injection	6	3	0	9
Sensibilité accrue	8	0	0	8
Démangeaisons et/ou sensation de brûlure	7	0	0	7
Autres complications systémiques	0	4	0	4
Durcissement de la zone d'injection	1	1	1	3
Éruption cutanée	2	0	0	2
Croûte et/ou cicatrice	0	1	0	1
Récurrence d'un herpès labial existant	1	0	0	1
Picotements, engourdissements, douleur temporaire dans diverses régions du corps	1	0	0	1
Sensation cuisante	1	0	0	1
Petites veines dans la zone de l'implant	1	0	0	1
Total	131	42	4	177

¹ Ces 18 événements sont survenus chez 17 sujets. Un sujet a présenté un granulome bilatéral confirmé par biopsie.

Dix-sept (17) sujets sur 1 008 (1,69 %) ont présenté un granulome. Tous ces cas ont été considérés comme étant à tout le moins potentiellement liés au traitement, mais aucun n'a été classifié comme EIG. Dans la majorité de ces cas, le chercheur a évalué que la gravité était légère ou modérée (15 sujets sur 17), alors qu'il a évalué que 2 sujets présentaient un cas grave. Huit des dix-sept sujets (8/17) ont guéri au cours de l'étude, huit autres des dix-sept sujets (8/17) n'ont pas guéri mais présentaient une amélioration au moment de la sortie d'étude après 5 ans et un (1) sujet était stable à la sortie de l'étude, mais présentait tout de même une amélioration par rapport au moment du diagnostic (**voir le tableau 3**).

TABLEAU 3. INCIDENCE DE FORMATION DE GRANULOME (N=1 008)

DÉLAI EN MOIS À PARTIR DU DERNIER TRAITEMENT JUSQU'À LA DATE D'APPARITION	DURÉE AU MOMENT DE LA SORTIE D'ÉTUDE (MOIS)	STATUT À LA SORTIE DE L'ÉTUDE
5	En cours	Aucun changement (stable)
10	3	Guérison
11	9	Guérison
12	3	Guérison
21	8	Guérison
22	4	Guérison
28	En cours	Amélioration
29	En cours	Amélioration
35	En cours	Amélioration
35	21	Guérison
35	16	Guérison
37	En cours	Amélioration
39	En cours	Amélioration

DÉLAI EN MOIS À PARTIR DU DERNIER TRAITEMENT JUSQU'À LA DATE D'APPARITION	DURÉE AU MOMENT DE LA SORTIE D'ÉTUDE (MOIS)	STATUT À LA SORTIE DE L'ÉTUDE
41	18	Guérison
42	En cours	Amélioration
57	En cours	Amélioration
61	En cours	Amélioration

EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Les expériences cliniques avec des produits similaires utilisés à l'extérieur des États-Unis indiquent que les effets indésirables suivants, qui ne se sont pas produits dans les essais cliniques américains, pourraient se produire : hypersensibilité au collagène bovin, réaction anaphylactique grave et drainage de liquide du point d'injection.

ESSAIS CLINIQUES AMÉRICAINS

a) Étude Clinique Contrôlée

Un essai prospectif, multicentrique, à double insu et répartition aléatoire a comparé Bellafill® à un implant de collagène déjà commercialisé pour le traitement des défauts des tissus mous du visage. Un total de 251 sujets ont été inscrits (soit 128 dans le groupe Bellafill® et 123 dans le groupe de contrôle) et les sillons nasogéniens de 212 sujets ont été traités (soit 108 dans le groupe Bellafill® et 104 dans le groupe de contrôle).

Le paramètre primaire d'efficacité était une comparaison de la correction esthétique fournie par le traitement Bellafill® et le traitement de contrôle à la fin d'une période de six mois après l'injection, évaluée au moyen d'une échelle d'évaluation validée, la « Facial Fold Assessment Scale » (l'échelle FFA) à l'aide de photographies standardisées comme référence. Les valeurs numériques de l'échelle FFA sont : zéro — sans sillons; un — sillons à peine perceptibles (c.-à-d., ~ 0,1 mm); deux — sillons peu profonds avec certains bords définis (c.-à-d., ~ 0,2 mm); trois — sillons modérément profonds avec certains bords bien définis (c.-à-d., ~ 0,5 mm); quatre — sillons profonds avec la plupart des bords bien définis et quelques sillons redondants (c.-à-d., ~ 1,0 mm) et cinq — sillons très profonds avec la plupart des bords bien définis et quelques sillons redondants (c.-à-d., ~ 2,0 mm). Les comparaisons avec les photos de référence ont été faites durant le prétraitement et à chaque visite de suivi. L'innocuité a été évaluée en comparant l'incidence et la gravité des manifestations cliniques pendant 12 mois après la fin du traitement.

Les caractéristiques de base et des sujets sont présentés dans le **Tableau 4**.

TABLEAU 4. CARACTÉRISTIQUES DE BASE ET DES SUJETS

INFORMATIONS DÉMOGRAPHIQUES	Bellafill® (n=128)	Control (n=123)
SEXE		
Homme	11 (8.6%)	11 (8.9%)
Femme	117 (91.4%)	112 (91.1%)
AGE, EN ANNÉES		
Moyenne	53.2	51.2
Plage	28-82	29-78
ORIGINE ETHNIQUE		
Caucasien	100 (78.1%)	101 (82.1%)
Hispanique	21 (16.4%)	20 (16.3%)
Asiatique	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Autre ¹	6 (4.7%)	1 (0.8%)
ZONE DU VISAGE TRAITÉE		
Sillons nasogéniens	108 (84.4%)	104 (84.6%)

INFORMATIONS DÉMOGRAPHIQUES	Bellafill® (n=128)	Control (n=123)
-----------------------------	-----------------------	--------------------

SÉVÉRITÉ DES RIDES

Sillons nasogéniens ²	Valeur moyenne 1.74	Valeur moyenne 1.45
----------------------------------	---------------------	---------------------

¹ Les « autres » origines ethniques, comme rapportées par les sujets Bellafill®, ont été mexicaine/grecque/anglaise, italienne, hispanique/irlandaise, amérindienne, premières nations et moyenne orientale. Une « autre » origine ethnique, comme rapportée par un sujet de contrôle, a été persique.

² Les sujets du groupe traité avec Bellafill® avaient des sillons d'une gravité plus élevée que ceux du groupe contrôle. La différence était statistiquement significative (p = 0,039).

RÉSULTATS

L'amélioration moyenne de la gravité des rides nasogéniens des sujets avant le traitement et six mois après la fin du traitement, comme caractérisée par des observateurs non informés du traitement, a été : Bellafill® — 0,77 point et groupe contrôle — 0,00 point. La différence était statistiquement significative (p = < 0,001).

ANALYSES SUPPLÉMENTAIRES

Un mois après le traitement, une différence de 0,75 point (Bellafill®) et de 0,74 point (groupe contrôle) entre le niveau de la gravité des sillons nasogéniens par rapport au début a été enregistrée. Trois mois après le traitement, une différence de 0,81 point (Bellafill®) et de 0,15 point (groupe contrôle) a été déterminée pour les sillons nasogéniens. À 12 mois après le traitement, une différence entre le niveau de gravité des sillons nasogéniens de 0,98 point (par rapport au point de départ) a été enregistrée pour les sujets Bellafill®. Aucune évaluation de la gravité des sillons nasogéniens n'a été réalisée 12 mois après le traitement pour les sujets du groupe contrôle.

Le nombre de séances de traitement et les volumes administrés dans les sillons nasogéniens au cours de l'étude sont affichés dans les **tableaux 5** et **6** respectivement.

TABLEAU 5. MOYENNE DU NOMBRE DE SÉANCES PAR PRODUIT

ZONE DE TRAITEMENT	Bellafill®	Control
Sillons nasogéniens	2.28 (n=108)	2.18 (n=104)

TABLEAU 6. VOLUME DE PRODUIT UTILIS. EN MOYENNE PAR COTÉ (GAUCHE/DROIT)

ZONE DE TRAITEMENT	Bellafill® (cc)	Control (cc)
Sillons nasogéniens	0.82 (n=108)	1.46 (n=104)

b) Étude ouverte

Cette étude multicentrique ouverte, à un seul bras, a évalué l'innocuité des injections de Bellafill® pour la correction des anomalies des tissus mous du visage. Cent cinquante-sept sujets ont été recrutés et suivis post-traitement à 3, 6 et 12 mois. Près de 126/157 (80,2 %) d'entre eux ont terminé l'étude d'un an. Les données d'innocuité recueillies dans cette étude sont présentées au **tableau 1**.

c) Immunoréactivité au collagène

L'immunoréactivité de la composante de collagène a été évalué dans l'étude à répartition aléatoire. Tous les patients étaient tenus de passer un test cutané avant d'être considérés pour l'injection de Bellafill®. Dans cet essai, 128 patients ont reçu le test cutané Bellafill® pour leur première injection. Les 123 patients du groupe témoin ont reçu des tests cutanés avec le collagène de contrôle. Sur les 123 patients du groupe contrôle, 106 patients ont reçu le test cutané Bellafill® après six mois quand ils ont décidé de recevoir le Bellafill® dans la phase croisée de l'étude.

Résultats des tests de la peau – Dans l'étude à répartition aléatoire, il n'y a eu aucun test cutané positif dans les 128 premiers patients attribués au traitement Bellafill® ou les 106 patients qui ont choisi de recevoir les injections de Bellafill® dans la phase croisée. Sur les 141 patients ayant reçu le test cutané avec le collagène de contrôle, six ont présenté un test cutané positif et ont été exclus de l'étude.

Taux d'IgG sérique — Dans l'étude à répartition aléatoire, quatre sujets Bellafill® et deux sujets du groupe contrôle n'ont pas été traités parce qu'ils présentaient des taux sériques d'IgG, de référence, contre le collagène anormalement élevé au cours de la sélection. Un sujet dans le groupe Bellafill® est passé d'un niveau normal d'IgG avant l'administration du test cutané à une valeur supérieure à la normale un mois après le traitement. Le taux d'IgG de ce patient est revenu à la normale trois mois après le traitement.

d) Étude post-homologation de 5 ans (PAS001–Étude P521-01)

Dans le cadre de cette étude multicentrique ouverte post-homologation, mille-huit (1 008) sujets admissibles et consentants ont fait l'objet d'un suivi pendant une période de cinq ans après la fin de leur traitement de correction des SNG par Bellafill® selon le protocole. Les traitements ont été administrés conformément au libellé approuvé de Bellafill. Trente jours après le premier traitement, les sujets pouvaient recevoir un deuxième traitement de « retouche », suivi d'un troisième traitement de « retouche » au moins 14 jours plus tard et pas plus de 60 jours après le traitement initial. Huit-cent-soixante-et-onze (871) sujets ont terminé l'étude, ce qui représente un taux d'achèvement de 87 %.

Le suivi relativement aux EI potentiels rapportés par les sujets et aux données sur la satisfaction a été réalisé par questionnaire postal ou téléphonique, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 2 ans, 3 ans et 4 ans après le traitement. Les sujets se sont présentés pour être examinés 5 ans après le traitement.

Résultats relatifs à la satisfaction : Les sujets ont montré une satisfaction significative au début et à la fin de cette étude de longue durée. La note de satisfaction moyenne des sujets à 12 mois était de 1,80, comparativement à une note de satisfaction moyenne des sujets à 12 mois dans le cadre de l'étude pivot antérieure de 2,00 ($p=0,0416$) (où 1=très satisfait et 5=très insatisfait). De plus, la plupart (>83 %) des sujets étaient très satisfaits ou satisfaits (note de 1 ou 2 sur l'échelle à 5 points) du résultat de leur traitement au suivi de 5 ans/fin d'étude (note moyenne de 1,70 à 5 ans).

SURVEILLANCE POST-COMMERCIALISATION

Depuis l'approbation du produit pour la correction des sillons naso-labiaux, les événements indésirables reçus via la surveillance post-commercialisation de Bellafill® dans des conditions approuvées ou non approuvées ont été peu fréquents. Les événements rapportés à cinq reprises ou plus comprennent (signalement par ordre de fréquence décroissant) boules ou bosses, nodules, gonflement, granulome, ecchymoses, réactions allergiques, rougeur, lésions vasculaires, infection (confirmée ou suspectée), douleurs, décoloration et xanthélasma. Le temps écoulé avant l'apparition de ces événements variait en général de immédiatement à trois ans et demi ou quatre ans après l'injection avec des cas particuliers (env. 2 %) entre quatre et dix ans après l'injection. La majorité des événements (lorsqu'une gravité était signalée) étaient de gravité légère. La majorité des événements de lésions graves se soldant par un rapport de matériovigilance était liée à une injection hors indications et/ou l'utilisation de Bellafill® n'avait pas pu être confirmée. Les résultats de ces événements allaient de la résolution à la progression au moment du dernier contact. Les traitements pour ces événements comprenaient massages, blocs de glace, compresses tièdes, antibiotiques, antihistaminiques, divers soins énergétiques, stéroïdes par voie orale et intralésionnelle et exérèse du dispositif.

Des événements indésirables éventuellement liés à une injection intravasculaire ont été rapportés. Les symptômes allaient d'une décoloration possible de la peau à la formation de boules et à une nécrose cutanée. Le temps écoulé avant l'apparition (lorsqu'il était connu) allait du jour de l'injection à 3 jours après le traitement. La majorité des événements liés à l'injection intravasculaire étaient de gravité légère. La majorité des événements de lésions graves liés à une injection intravasculaire s'étant soldés par un rapport de matériovigilance ont été liés à une injection hors indications et/ou l'utilisation de Bellafill® n'avait pas pu être confirmée. Les traitements comprenaient de la pommade à la nitroglycérine, de l'aspirine, des compresses tièdes et des séances en caisson hyperbare. La majorité de ces événements se sont résolus ou étaient en voie de résolution dans un délai d'un mois à quelques mois après leur apparition.

Un seul cas de cécité a été signalé dans un rapport de matériovigilance après l'injection de Bellafill®. Le patient avait reçu une injection dans la région canthale droite (périorbitaire) et avait présenté une perte de vision immédiate de l'œil droit. Les traitements comprenaient l'administration d'une solution saline par voie IV, une libération de la pression directe dans la chambre antérieure de l'œil et une oxygénothérapie dans un caisson hyperbare. Le patient n'a pas recouvré la vue. Dans le cas de ce patient, l'injection périorbitaire de Bellafill® était en dehors des indications recommandées (voir la section Mises en garde).

Les effets indésirables doivent être signalés à Suneva Medical, Inc., au 1 858 550-9999.

INDIVIDUALISATION DU TRAITEMENT

Des antécédents médicaux complets doivent être obtenus afin de déterminer si le patient est un candidat approprié pour le traitement avec Bellafill®.

PRÉSENTATION DU PRODUIT

Bellafill® est un produit aseptique qui doit passer un test de stérilité USP avant la d'être libéré. Il est fourni dans un bac étanche contenant des seringues de traitement individuelles avec des aiguilles stériles à usage unique et emballé dans une boîte. Chaque seringue contient : 20 % de perles de polyméthacrylate de méthyle et 80 % d'une solution contenant 3,5 % de collagène bovin, 2,7 % d'un tampon phosphate, 0,9 % de chlorure de sodium, 0,3 % de chlorhydrate de lidocaïne et 92,6 % d'eau pour injection.

Le couvercle de la barquette est scellé à l'aide d'un capuchon.

Ne pas utiliser si le capuchon est brisé ou a été retiré. Ne pas stériliser de nouveau.

PROCÉDURE DE MESURE DE L'IMMUNOGÉNICITÉ (OPTIONNELLE)

Quatre (4) semaines avant le traitement, les médecins peuvent choisir de donner aux patients une injection intradermique de 0,1 cm³ d'agent de test de sensibilité cutanée Bellafill® dans la face antérieure d'un avant-bras pour déterminer la sensibilité des patients à l'agent de traitement. Pour des informations complètes sur le test cutané optionnel de Bellafill®, reportez-vous aux instructions d'utilisation fournie avec les seringues du test.

INTERPRÉTATION DU TEST

Le patient doit observer le site du test quotidiennement pendant la période d'essai de quatre semaines et consulter immédiatement un médecin si des effets indicatifs d'une réponse positive ou ambiguë apparaissent ou si des effets systémiques sont ressentis. La carte de résultats du test cutané Bellafill® sera fournie au moment du test cutané pour aider le patient à évaluer le site du test.

RÉPONSE POSITIVE

Une réponse positive consiste en un érythème sans égard au degré, en une induration, en une sensibilité ou en un gonflement, avec ou sans prurit, qui 1) apparaît immédiatement après l'implantation et persiste pendant plus de 24 heures ou 2) apparaît plus de 24 heures après l'implantation.

RÉPONSE AMBIGUE

Une réponse ambiguë est une réponse au cours de laquelle il n'y a pas de réaction cutanée localisée, mais le patient présente une réaction systémique possible comme une éruption cutanée, de l'arthralgie (douleurs articulaires) ou des myalgies (douleurs musculaires) qui surviennent à tout moment pendant la période d'observation de quatre semaines. Si une réponse ambiguë est observée, une deuxième injection dans le bras opposé est nécessaire après la période d'observation de quatre semaines. Les patients qui présentent une réponse positive ou ambiguë dans ce second test ne doivent pas être traités.

MODE D'EMPLOI

1. Avant le traitement par Bellafill®, le médecin peut choisir d'utiliser le test cutané optionnel de Bellafill®. S'il est utilisé, les résultats du test cutané doivent être soigneusement évalués et le patient ne doit pas présenter une réponse au test cutané optionnel de Bellafill®. Pour des informations complètes sur le test cutané de Bellafill®, reportez-vous à la notice d'utilisation fournie avec les seringues du test cutané.
2. Avant le traitement par Bellafill®, le patient doit être pleinement informé des indications, des contre-indications, des avertissements, des précautions, des réponses au traitement, des effets indésirables et du mode d'administration. Le patient doit également être informé que des traitements supplémentaires de retouche pourraient être requis pour obtenir une correction optimale.
3. Des antécédents médicaux complets doivent être obtenus afin de déterminer si le patient est un candidat approprié pour le traitement avec Bellafill®.
4. Le contour des tissus mous du patient devrait être caractérisé à l'égard de l'étiologie, de la distension, du stress sur le site et de la profondeur de la lésion. La prise de photos pré-traitement est recommandée.
5. La seringue Bellafill® doit être amenée à la température ambiante avant l'injection.
6. Après s'être assuré que le patient a soigneusement lavé la zone de traitement avec du savon et de l'eau, la zone doit être tamponnée avec de l'alcool ou un autre antiseptique.
7. Bellafill® est implanté à l'aide d'une aiguille de calibre 26. Bellafill® ne doit être utilisé que pour les défauts nécessitant une implantation dermique profonde et non dans la graisse sous-cutanée. Le taux et le degré de correction dans la zone d'implantation varient selon les patients, le site de traitement et le plan de pose de l'implant. On doit être prudent avec la correction pendant le traitement initial.
8. Avant d'injecter le Bellafill® au patient, appuyez sur le piston de la seringue jusqu'à ce que le produit soit visible à l'extrémité de l'aiguille.

9. Injecter le produit lentement, en exerçant la plus faible pression requise.
10. Le meilleur résultat esthétique peut être obtenu en déplaçant l'aiguille d'avant en arrière 2 à 3 fois en dessous de chaque pli de peau qui est traité tout en maintenant une pression constante durant toute la procédure d'implantation (technique de « tunneling »). La pression d'injection est correcte si l'implant s'écoule lentement et régulièrement, sans grand effort. Cette technique produit des brins sous-cutanés qui forment une structure de soutien sous la ride qui prévient l'apparition de rides subséquentes.
11. Si les aiguilles deviennent bouchées ou émoussées au cours d'une séance de traitement, le remplacement peut être nécessaire.
12. Une légère pression sur la peau avec les doigts peut faciliter une distribution uniforme du Bellafill® immédiatement après la pose des implants.
13. Des implantations successives à des intervalles de deux semaines ou plus peuvent être nécessaires pour atteindre le niveau de correction désiré.
14. La région et les limites de l'injection de Bellafill® doivent être enregistrées sur une illustration d'un visage pour une comparaison ultérieure.
15. Le médecin doit demander au patient de lui signaler tout changement de texture indésirable aux environs du site d'implantation. Les autres problèmes pouvant être liés à l'utilisation de Bellafill® devraient être promptement signalés au médecin.
16. La seringue et tout autre matériel non utilisé doivent être jetés après une visite de traitement unique.
17. La correction devrait être limitée à un maximum de 100 % de la déféctuosité de la peau pendant le traitement. Une ou deux implantations de retouche à des intervalles d'au moins deux semaines peuvent être nécessaires pour obtenir l'effet désiré. L'intervalle auquel les implantations de retouche sont nécessaires dépend de la nature du défaut, de la quantité injectée, du site de placement et de la dynamique des sites corrigés.

INSTRUCTION DE CONSERVATION

Le Bellafill® doit être conservé à la température d'un réfrigérateur domestique standard (2 – 8°C). NE PAS CONGELER. Ne pas retirer les seringues du bac avant leur utilisation.

Le Bellafill® a un aspect blanc cassé. Dans le cas où le contenu d'une seringue montre des signes de séparation ou apparaît transparent (comme de l'eau), ne pas l'utiliser et aviser Suneva Medical immédiatement. Appelez le +1 844-Bellafill (844-235-5234).

CONSEIL AUX PATIENTS

Le libellé Bellafill® pour les patients est disponible en contactant Suneva Medical.

Les patients doivent être informés que plus d'une session de traitement peut être nécessaire pour atteindre la correction désirée.

Pour passer une commande, contacter Suneva Medical inc. Appelez 1 858-550-9999. De l'extérieur du Canada, appelez le +1 844-Bellafill (844-235-5234). Les commandes peuvent également être envoyées par télécopieur au +1 (858) 550-9997 ou par courriel à l'adresse orders@sunevamedical.com.

ATTENTION : la loi en vigueur limite la vente de ce dispositif uniquement par un médecin, un praticien autorisé ou sur prescription médicale.

SUNEVA MEDICAL, INC.
5870 Pacific Center Blvd.
San Diego, Californie 92121

États-Unis d'Amérique
Numéro de téléphone +1 844-Bellafill (844-235-5234)
Télécopieur +1 (858) 550-9997
customersupport@sunevamedical.com
www.sunevamedical.com
www.bellafill.com