



## Instructions for Use

### DESCRIPTION

Bellafill® is an implant composed of non-resorbable polymethylmethacrylate (PMMA) microspheres, 30 to 50 microns in diameter, suspended in a water-based carrier gel composed of 3.5% bovine collagen, 92.6% buffered isotonic water for injection, 0.3% lidocaine hydrochloride, 2.7% phosphate buffer, and 0.9% sodium chloride.

### INDICATIONS

Bellafill® is indicated for the correction of nasolabial folds.

### CONTRAINDICATIONS

- Bellafill® is contraindicated for patients displaying a positive response to the optional Bellafill® Skin Test. Refer to Bellafill® Skin Test Instructions for Use for complete instructions for administration and evaluation of the skin test.
- Bellafill® is contraindicated for patients with severe allergies manifested by a history of anaphylaxis, or history or presence of multiple severe allergies.
- Bellafill® contains lidocaine and is contraindicated for patients with known lidocaine hypersensitivity.
- Bellafill® contains bovine collagen and is contraindicated for patients with a history of allergies to any bovine collagen products, including but not limited to injectable collagen, collagen implants, hemostatic sponges, and collagen-based sutures, because these patients are likely to have hypersensitivity to bovine collagen in Bellafill®.
- Bellafill® is contraindicated for patients undergoing or planning to undergo desensitization injections to meat products, as these injections can contain bovine collagen.
- Bellafill® is contraindicated for use in lip augmentation and injection into the vermilion or the wet mucosa of the lip.
- Bellafill® should not be used in patients with known susceptibility to keloid formation or hypertrophic scarring.

### WARNINGS

- The safety of Bellafill® when used within 6 months of collagen, botulinum toxin, or other wrinkle therapies has not been studied.
- At the discretion of the physician, an optional skin test may be administered and evaluated prior to injection of Bellafill®. Patients demonstrating a positive skin test or 2 equivocal skin tests should not be considered candidates for treatment. Patients demonstrating an anti-bovine collagen serum IgG level outside of the normal range at baseline also should not be considered candidates for treatment. Refer to the Bellafill® Skin Test Instructions for Use.
- Bellafill® must not be implanted into blood vessels. Implantation of Bellafill® into dermal vessels may cause vascular occlusion, infarction, or embolic phenomena.
- Use of Bellafill® at specific sites in which an active inflammatory process (skin eruptions such as cysts, pimples, rashes, or hives) or infection is present should be deferred until the inflammatory process has been controlled.
- Patients who are using substances that interfere with platelet function or have any condition that reduces coagulation may experience increased bruising or bleeding at injection sites.
- Granulomas, lumps, and swelling have been reported in Bellafill® patients and may form years after injection. Granulomas, lumps, and swelling frequently resolve over time or with treatment. See Adverse Events section.
- Introduction of product into the vasculature may lead to embolization, occlusion of the vessels, ischemia, or infarction.
- Rare but serious adverse events associated with the intravascular injection of soft tissue fillers in the face have been reported and include temporary or permanent vision impairment, blindness, cerebral ischemia or cerebral hemorrhage, leading to stroke, skin necrosis, and damage to underlying facial structures.
- Immediately stop injection if a patient exhibits any of the following symptoms, including changes in vision, signs of a stroke, blanching of the skin, or unusual pain during or shortly after the procedure.
- Patients should receive prompt medical attention and possibly evaluation by an appropriate health care practitioner specialist should an intravascular injection occur.

### PRECAUTIONS

- Bellafill® contains non-resorbable PMMA microspheres. Implantation is permanent and will not be reversed without excision.

- The safety of Bellafill® for use during pregnancy, in breastfeeding females, or in patients under 18 years has not been established.
- Bellafill® is packaged in sealed syringes and cartons. The tip of the syringe is sealed with a Winged cap. Do not use if the seal on the carton or syringe is broken or removed. Do not re-sterilize.
- The safety of injecting greater amounts than 3.5 cc per treatment site or 8.9 cc overall has not been established.
- As with all transcutaneous procedures, Bellafill® injection carries a risk of infection. The usual precautions associated with injectable materials should be followed.
- The use of Bellafill® in patients receiving UV light therapy has not been studied.
- The use of Bellafill® in patients on immunosuppressive therapy has not been studied.
- The use of Bellafill® in patients with atrophic skin diseases or thin or flaccid skin has not been studied and the cosmetic results for these patients are unknown.
- The effectiveness of Bellafill® beyond one year has not been established.
- In order to minimize the risks of potential complications, this product should only be used by health care practitioners who have appropriate training, experience, and who are knowledgeable about the anatomy at and around the site of injection.
- Health care practitioners are encouraged to discuss all potential risks of soft tissue injection with their patients prior to treatment and ensure that patients are aware of signs and symptoms of potential complications.
- After use, treatment syringes and needles may be potential biohazards. Handle accordingly and dispose of in accordance with accepted medical practice and applicable local, province, and federal requirements.
- Bellafill® has an opaque, off-white appearance. In the event that the content of a syringe shows signs of separation and/or appears clear (like water), do not use the syringe, and notify Suneva Medical immediately. In the United States or Canada call: 844-Bellafill (844-235-5234). Outside the United States or Canada call +1-858-550-9999.

## ADVERSE EVENTS

### a) Nasolabial Folds Clinical Trials

All adverse events (AEs), including those attributed and not attributed to treatment, reported in Bellafill® or Control subjects at an incidence of 1% or greater in U.S. studies are presented on the following page in descending order according to frequency in the Bellafill® group.

TABLE 1. ADVERSE EVENTS REPORTED AT AN INCIDENCE OF 1% OR GREATER IN U.S. CLINICAL TRIALS OF BELLAFILL®

EVENT	Number of Events (Events/subjects treated, %)		
	Bellafill <sup>1</sup> n=285	Bellafill <sup>2</sup> n=106	Control <sup>3,4</sup> n=123
Lumpiness at injection area more than one month after injection	13 (4.6%)	-	4 (3.3%)
Persistent swelling or redness	10 (3.5%)	3 (2.8%)	13 (10.6%)
Increased sensitivity	5 (1.8%)	2 (1.9%)	-
Rash, itching more than 48 hours after injection	4 (1.4%)	-	2 (1.6%)
Sensitization reactions	-	-	6 (4.9%)
Abscess	-	-	3 (2.4%)
Visibility of puncture area	-	-	2 (1.6%)

<sup>1</sup> 128 Bellafill® subjects in the controlled study and 157 subjects in an open-label study, who were followed for 1 year after implantation.

<sup>2</sup> 106 Control subjects who received Bellafill® in the crossover arm of the controlled study and were followed for 6 months after implantation.

<sup>3</sup> 123 subjects who received the Control treatment in the controlled study and were followed for 6 months after implantation.

<sup>4</sup> The Control treatment in the study was a commercially available collagen implant (Zyplast®).

No systemic adverse events were reported at an incidence of 1% or greater. One severe adverse event (granuloma or enlargement of the implant) and 14 moderate adverse events (persistent swelling or redness, lumpiness at injection site more than 1 month after injection, blurred vision, flu-like symptoms, abscess, granuloma or enlargement of the implant, alopecia areata) were reported for Bellafill® subjects. Nine severe adverse events (lumpiness at injection site more than 1 month after injection, abscess, infection, granuloma or enlargement of the implant, sensitization reactions, increased sensitivity, persistent swelling or redness), and 12 moderate adverse events (persistent swelling or redness, rash, itching more than 48 hours after injection, sensitization reactions, lumpiness at injection site more than 1 month after injection, visibility of the puncture area, abscess) were reported for Control subjects.

Local adverse events reported in Bellafill® subjects at an incidence of less than 1% in U.S. studies, whether or not they were determined to be related to the implant, were sensitization reactions, abscess, visibility of the puncture area, blurred vision, recurrence of existing herpes labialis, granuloma or enlargement of the implant, acneiform lesions, occasional tenderness, redness and visible capillaries, alopecia areata, and dry skin. Systemic adverse events reported at an incidence of less than 1% were mild chest congestion, flu-like symptoms and fainting. One subject was diagnosed with breast cancer, determined by the investigator not to be related to the implant.

For Control subjects, local and systemic adverse events reported at an incidence of less than 1%, whether or not they were determined to be related to the implant, were increased sensitivity, flu-like symptoms, granuloma or enlargement of the implant, infection, and acneiform reaction. One subject died of trauma unrelated to the implant.

### **Adverse Events Lasting Longer Than Two Weeks**

The following is a summary of the reported duration of adverse events lasting longer than 2 weeks in Bellafill® subjects (n=391 subjects) in U.S. studies: lumpiness at injection site more than 1 month after injection (n=12 events), duration varied from 4 weeks to unresolved at 26 weeks; persistent swelling or redness (n=8 events), duration varied from 5 weeks to unresolved at 26 weeks; increased sensitivity (n=7 events), duration varied from 4 weeks to unresolved at 26 weeks; rash and itching (n=2 events), duration varied from 3 weeks to 6 weeks; sensitization reactions (n=2 events), duration varied from 19 weeks to unresolved at 26 weeks; visibility of the puncture site (n=1 event), duration was 13 weeks; granuloma or enlargement of the implant (n=4 events), duration varied from 10 weeks to unresolved at 26 weeks; other local complications (n=5 events), duration was unresolved at 26 weeks. One subject suffered from breast cancer unrelated to the implant.

Reported duration of adverse events lasting longer than 2 weeks in Control subjects (n=123 subjects): lumpiness at injection site more than 1 month after injection (n=2 events), duration varied from 13 weeks to unresolved at 26 weeks; persistent swelling or redness (n=12 events), duration varied from 7 weeks to unresolved at 26 weeks; increased sensitivity (n=1 event), duration was unresolved at 26 weeks; rash and itching (n=2 events), duration was unresolved at 26 weeks; sensitization reactions (n=4 events), duration varied from 7 weeks to unresolved at 26 weeks; abscess (n=2 events), durations were unresolved at 26 weeks; visibility of the puncture site (n=1 event), duration was unresolved at 26 weeks; granuloma or enlargement of the implant (n=1 event), duration was unresolved at 26 weeks; flu-like symptoms (n=1 event), duration was unresolved at 26 weeks. One subject died from an accident unrelated to the implant.

### **Adverse Events Reported Three Months or Longer after Treatment**

Among the 391 subjects treated with Bellafill®, adverse events with reported onset dates 3 months or more after treatment were lumpiness at the injection site (6), rash and itching (3), sensitization reaction (2), increased sensitivity (2), persistent swelling and redness (1), granuloma or granulomatous inflammation (1), alopecia areata (1), visibility of the puncture site (1), and redness and visible capillaries near the area of injection (1).

Among the 123 Control subjects, adverse events with reported onset dates 3 months or more after treatment were abscess (1), infection (1), lumpiness (1), acneiform reaction (1), flu-like symptoms (1), persistent swelling or redness (1), and trauma fatality not related to the implant (1).

### **b) 5-Year Post Approval Study (PAS001-Study P521-01)**

Suneva Medical conducted a 5-year prospective study of Bellafill® (previously known as Artefill®) as an injectable implant for the correction of nasolabial folds (NLF). The primary focus of this investigation was to determine the incidence of granuloma formation. Granuloma formation has been anecdotally reported with virtually all soft-tissue filler materials. In addition to investigating the incidence of granuloma formation, the incidence of adverse events (AEs), and subject satisfaction with respect to the subject's personal expectations were also assessed.

Results confirmed both the short and long term (5-year) safety of Bellafill®, as no device-related serious adverse events (SAEs) or unanticipated AEs were noted; the device-related AEs were generally mild, short-lived, and typical for dermal

fillers, while the granuloma incidence rate was 1.69% (17 out of 1,008 subjects). It is notable that the reported granulomas were typically mild to moderate in severity and typically responded to medical therapy. Nine (9) subjects had unresolved granuloma cases at the end of the 5-year study.

**Safety Results:** A total of 887 AEs were noted among 416 of the 1,008 treated subjects. Of these AEs, a total of 177 were considered device-related and occurred in 118 treated subjects. See **Table 2**. No device-related unanticipated AEs were noted during the study period. A total of 101 SAEs were noted among 75 treated subjects; none of these SAEs were considered device-related. In general, the majority of device-related events were typical of dermal fillers, mild in severity, and resolved during the study period.

TABLE 2. SUMMARY OF DEVICE-RELATED ADVERSE-EVENT SEVERITY\* (n=1,008)

AE CATEGORY	Device-Related AE Severity			Total
	Mild	Moderate	Severe	
Lumpiness at injection site	46	6	0	52
Redness	19	1	0	20
Other local complications	13	5	0	18
Granuloma or enlargement of the implant	7	9	2	18 <sup>1</sup>
Swelling	8	8	1	17
Pain/Tenderness	10	4	0	14
Skin blanching or discoloration at injection site	6	3	0	9
Increased sensitivity	8	0	0	8
Itching and/or burning	7	0	0	7
Other systemic complications	0	4	0	4
Hardness at the injection area	1	1	1	3
Rash	2	0	0	2
Scab and/or Scar	0	1	0	1
Recurrence of pre-existing Herpes labialis	1	0	0	1
Tingling, numbness, temp pain in various areas of the body	1	0	0	1
Stinging	1	0	0	1
Small veins in the implant area	1	0	0	1
Total	131	42	4	177

<sup>1</sup>These 18 events occurred in 17 subjects. One subject had bilateral, biopsy-proven granuloma .

Granulomas were encountered in 17 of 1,008 subjects (1.69%). All of these cases were considered at least possibly related to the treatment, but none were identified as SAEs. The majority of these cases were assessed as mild or moderate in severity by the investigator (15/17 subjects), with 2 subjects assessed as having severe cases. Eight of seventeen subjects (8/17) resolved during the course of the study, eight of seventeen subjects (8/17) were unresolved but showed improvement by the 5-year study exit, and one (1) subject remained stable at study exit, although improved from the time of diagnosis (See **Table 3**).

TABLE 3. INCIDENCE OF GRANULOMA FORMATION (n=1,008)

MONTHS FROM LAST TREATMENT TO ONSET DATE	DURATION AT THE TIME OF STUDY EXIT (MONTHS)	STATUS AT STUDY EXIT
5	Ongoing	No change (stable)
10	3	Resolved
11	9	Resolved

MONTHS FROM LAST TREATMENT TO ONSET DATE	DURATION AT THE TIME OF STUDY EXIT (MONTHS)	STATUS AT STUDY EXIT
12	3	Resolved
21	8	Resolved
22	4	Resolved
28	Ongoing	Improved
29	Ongoing	Improved
35	Ongoing	Improved
35	21	Resolved
35	16	Resolved
37	Ongoing	Improved
39	Ongoing	Improved
41	18	Resolved
42	Ongoing	Improved
57	Ongoing	Improved
61	Ongoing	Improved

### POTENTIAL ADVERSE EVENTS

Clinical experience with similar products used outside United States suggest that the following adverse events that did not occur in U.S. clinical trials might occur: the hypersensitivity to bovine collagen, severe anaphylaxis reaction, and drainage of fluid from the injection site.

### U.S. CLINICAL TRIALS

#### a) Controlled Trial

A prospective, multi-center, double-masked, randomized trial compared Bellafill® and a commercially available collagen implant for the treatment of soft-tissue defects of the face. A total of 251 (i.e., 128 Bellafill® and 123 Control) subjects were enrolled, and the nasolabial folds of 212 (i.e., 108 Bellafill® and 104 Control) subjects were treated.

The primary effectiveness endpoint was a comparison of the cosmetic correction provided by Bellafill® and Control treatments at the end of a 6-month period after injection, evaluated by means of a validated Facial Fold Assessment Scale (FFA Scale) using standardized photographs as reference. The numerical values for the FFA Scale were: zero—no folds; one—folds just perceptible (i.e., ~0.1 mm); two—shallow folds with some defined edges (i.e., ~0.2 mm); three—moderately deep folds with some well-defined edges (i.e., ~0.5 mm); four—deep folds with most edges well-defined and some redundant folds (i.e., ~1.0 mm); and five—very deep folds with most edges well-defined and some redundant folds (i.e., ~2.0 mm). Comparisons to the reference photos were made at pre-treatment and at each follow-up visit. Safety was evaluated by comparing the incidence and severity of clinical events during and for 12 months after treatment completion.

Subject and Baseline Characteristics are presented in **Table 4**.

TABLE 4. SUBJECT AND BASELINE CHARACTERISTICS

DEMOGRAPHIC		Bellafill® (n=128)	Control (n=123)
GENDER	Male	11 (8.6%)	11 (8.9%)
	Female	117 (91.4%)	112 (91.1%)
AGE, YEARS	Mean	53.2	51.2
	Range	28–82	29–78
ETHNICITY	Caucasian	100 (78.1%)	101 (82.1%)
	Hispanic	21 (16.4%)	20 (16.3%)
	Asian	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Other <sup>1</sup>	6 (4.7%)	1 (0.8%)
FACIAL AREA TREATED	Nasolabial Folds	108 (84.4%)	104 (84.6%)
WRINKLE SEVERITY	Nasolabial Folds <sup>2</sup>	Mean Value 1.74	Mean Value 1.45

<sup>1</sup> “Other” ethnicities, as reported by Bellafill® subjects, were Mexican/Greek/English, Italian, Hispanic/Irish, American Indian, Native American, Middle Eastern. “Other” ethnicity, as reported by a Control subject, was Persian.

<sup>2</sup> Subjects in the Bellafill®-treated group had a higher baseline fold severity than those in the Control group. The difference was statistically significant (p=0.039).

## RESULTS

The mean improvement in nasolabial wrinkle severity, as characterized by the masked observers, for subjects from before treatment to 6 months after completion of treatment was Bellafill® –0.77 points, and Control –0.00 points. The difference was statistically significant (p<0.001).

## ADDITIONAL ANALYSIS

At 1 month after treatment, 0.75 points (Bellafill®) and 0.74 points (Control) differences from baseline for nasolabial fold wrinkle severity were recorded. At 3 months after treatment, differences of 0.81 points (Bellafill®) and 0.15 points (Control) were determined for nasolabial folds. At 12 months after treatment, a nasolabial wrinkle severity difference of 0.98 points (compared to baseline) was recorded for Bellafill® subjects. No assessment of nasolabial fold wrinkle severity was performed at 12 months after treatment for Control subjects. The number of treatment sessions and volumes administered in nasolabial folds over the course of the study are displayed in **Tables 5** and **6**, respectively.

TABLE 5. MEAN NUMBER OF TREATMENT SESSIONS PER PRODUCT

TREATMENT AREA	Bellafill®	Control
Nasolabial Folds	2.28 (n=108)	2.18 (n=104)

TABLE 6. MEAN VOLUME OF PRODUCT USED PER SIDE (LEFT/RIGHT)

TREATMENT AREA	Bellafill® (cc)	Control (cc)
Nasolabial Folds	0.82 (n=108)	1.46 (n=104)

### b) Open Label Study

This open label, single-arm, multi-center study assessed the safety of Bellafill® injections for the correction of soft-tissue defects of the face. 157 subjects were enrolled and monitored at 3, 6, and 12 months post-treatment. 126/157 (80.2%) subjects completed the 1-year study. The safety data collected in this study were included in **Table 1**.

### c) Collagen Immunoreactivity

The immunoreactivity of the collagen component was evaluated in the randomized study. All patients were required to have a skin test prior to being considered for injection with Bellafill®. In this trial, 128 patients received Bellafill® Skin Test as their first injection. The 123 patients in the Control group received skin tests with the control collagen. Of the 123 patients in the control group, 106 patients received the Bellafill® Skin Test after 6 months when they decided to receive Bellafill® in the crossover portion of the study.

**Results of the skin tests** – In the randomized study there were no positive skin tests in the 128 patients first randomized to receive Bellafill® treatment or the 106 control patients who elected to receive Bellafill® injections in the crossover cohort. Of the 141 patients who received the collagen control skin test, 6 had a positive skin test and were excluded from the study.

**Serum IgG** – In the randomized study 4 Bellafill® and 2 Control patients were not treated because they displayed abnormal baseline serum IgG levels against collagen during screening. One subject in the Bellafill® group transitioned from a normal IgG level before administration of the skin test to a value above the normal range at 1 month after treatment. This patient’s IgG levels returned to the normal range by 3 months after treatment.

### d) 5-Year Post Approval Study (PAS001-Study P521-01)

This study was a multi-center, open-label, post-approval study in which one thousand and eight (1,008) qualified, and consenting subjects were followed for a 5-year period after their completion of NLF correction per protocol with Bellafill®. Treatments were administered according to the approved labeling for Bellafill®. Thirty days after the first treatment, subjects could receive a second “touch-up” treatment, followed by a third “touch-up” treatment at least 14 days later and no later than 60 days after the initial treatment. Eight hundred and seventy-one (871) subjects completed the study yielding an 87% completion rate.

Follow-up for subject-reported potential AEs and satisfaction data was completed by mail or telephone questionnaire survey at 6, 12, and 18 months, and 2, 3 and 4 years post-treatment. Subjects were seen and examined at 5 years post-treatment.

**Satisfaction Results:** Subjects demonstrated significant early and late satisfaction in this long-term study. The mean subject satisfaction rating at 12 months was 1.80 compared to a mean subject satisfaction rating of 2.00 in the previous pivotal study at 12 months ( $p=0.0416$ ) (where 1 = very satisfied and 5 = very dissatisfied). In addition, the majority (>83%) of subjects were very satisfied or satisfied (scored 1 or 2 on the 5-point scale) with their treatment outcome at the 5-year follow-up/end of trial (mean score equal to 1.70 at 5 years).

#### **INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT**

A complete medical history should be obtained to determine whether the patient is an appropriate candidate for treatment with Bellafill®.

#### **HOW SUPPLIED**

Bellafill® is an aseptic product that is required to pass a USP sterility test before release. It is supplied in a sealed tray containing individual treatment syringes with sterile needles for single patient use, packaged in a box. Each syringe contains: 20% polymethylmethacrylate beads and 80% bovine collagen solution containing 3.5% bovine collagen, 2.7% phosphate buffer, 0.9% sodium chloride, 0.3% lidocaine hydrochloride, and 92.6% water for injection.

The tray lid is sealed with a cover.

Do not use if the cover is broken or removed. Do not re-sterilize.

#### **IMMUNOGENICITY TEST PROCEDURE (optional)**

Four (4) weeks prior to treatment, physicians may choose to give patients a 0.1 cc test injection of the Bellafill® Skin Test material intradermally in the volar forearm, to determine a patient's sensitivity to the treatment material. For a complete discussion of the optional Bellafill® Skin Test, refer to the Instructions for Use supplied with test syringes.

#### **TEST INTERPRETATION**

The patient should observe the test site daily during the 4-week test period and notify the physician immediately if any effects indicative of a positive or equivocal response are observed or if systemic effects are experienced. A Bellafill® Skin Test Results Card may be provided to the patient at the time of the skin test to help the patient assess the test site.

#### **POSITIVE RESPONSE**

A positive response consists of erythema of any degree, induration, tenderness, and swelling, with or without pruritus, which 1) appears immediately following implantation and persists for more than 24 hours, or 2) appears more than 24 hours following implantation.

#### **EQUIVOCAL RESPONSE**

An equivocal response is one in which there is no localized skin reaction, but the patient does elicit a possible systemic reaction such as a rash, arthralgia (aching joints), or myalgia (aching muscles) that occurs at any time during the 4-week observation period. If an equivocal response is observed, a second injection in the opposite arm should be considered, with observation for an additional 4 weeks. Patients demonstrating a positive or equivocal response in this second test should not be treated.

#### **DIRECTIONS FOR USE**

Bellafill® is indicated for the correction of nasolabial folds.

1. Prior to treatment with Bellafill®, the physician may choose to use the optional Bellafill® Skin Test. If used, the results of the skin test must be carefully evaluated; the patient must not have a response to the optional Bellafill® Skin Test. For a complete discussion of the Bellafill® Skin Test, refer to the Instructions for Use supplied with skin test syringes.
2. Prior to treatment with Bellafill®, the patient should be fully informed of the indications, contraindications, warnings, precautions, treatment responses, adverse reactions, and method of administration. Patients also should be advised that supplemental touch-up treatments might be required to achieve optimal correction.
3. A complete medical history should be obtained to determine whether the patient is an appropriate candidate for treatment with Bellafill®.
4. The patient's soft-tissue contour deficiencies should be characterized with regard to etiology, distension, stress at the site, and depth of lesion. Pretreatment photographs are recommended.
5. The Bellafill® syringe must be brought to room temperature before injection.

6. After ensuring that the patient has thoroughly washed the treatment area with soap and water, the area should be swabbed with alcohol or other antiseptic.
7. Bellafill® is implanted through a 26 G needle. Bellafill® should only be used for defects requiring deep dermal implant placement and not into the subcutaneous fat. The rate and degree of correction in the implanted area varies with patient, treatment site, and plane of implant placement. Correction should be conservative during initial treatment.
8. Before injecting the patient, depress the syringe plunger until Bellafill® is visible at the tip of the needle.
9. Inject the product slowly and apply the least amount of pressure necessary.
10. The best cosmetic result can be achieved by moving the needle back and forth 2 to 3 times beneath each skin fold being treated while maintaining constant pressure throughout the implantation procedure (tunneling technique). The injection pressure is correct if the implant flows slowly and evenly, without great exertion. This technique results in subdermal strands, which form a support structure beneath the wrinkle to prevent further wrinkling.
11. If needles become occluded or dull during a treatment session, replacement may be necessary.
12. Gentle pressure on the skin with the fingertips may facilitate even distribution of Bellafill® immediately after implant placement.
13. Successive implantations at intervals of 2 or more weeks may be necessary to achieve the desired level of correction.
14. The area and the borders of the Bellafill® injection should be recorded on an illustration of a face for later comparison.
15. The physician should instruct the patient to report to him or her any evidence of adverse texture change in the surrounding implantation site. Other problems possibly associated with the use of Bellafill® should be promptly brought to the attention of the physician.
16. The syringe and any unused material should be discarded after a single treatment visit.
17. Correction should be limited to no more than 100% of the skin defect during treatment. One to two touch-up implantations at intervals of at least 2 weeks may be required to achieve the desired effect. The interval at which touch-up implantations are needed depends on the nature of the defect, the amount of implant injected, the site of placement, and the dynamics at the corrected sites.

#### STORAGE DIRECTIONS

Bellafill® should be stored at standard domestic refrigerator temperatures (2 – 8°C). **DO NOT FREEZE.** Do not remove syringes from tray until ready for use.

Bellafill® has an off-white appearance. In the event that the content of a syringe shows signs of separation and/or is clear (like water), do not use the syringe and notify Suneva Medical immediately, call +1-844-Bellafill (844-235-5234).

#### PATIENT COUNSELING

Bellafill® Patient Label is available by contacting Suneva Medical. Patients should be told that more than one treatment session might be required to achieve the desired correction.

To place an order, contact Suneva Medical, Inc. or your local representative. Call 1-858-550-9999. Outside Canada: call ++1-844-Bellafill (844-235-5234). Orders may also be sent by fax to +1-858-550-9997 or e-mail to [orders@sunevamedical.com](mailto:orders@sunevamedical.com).

**CAUTION:** Applicable law restricts this device to sale by or on the order of a physician or licensed practitioner.

SUNEVA MEDICAL, Inc.  
5870 Pacific Center Blvd.  
San Diego, CA 92121  
United States of America

Phone: +1-844-Bellafill (844-235-5234)  
Fax: +1-858-550-9997  
[customersupport@sunevamedical.com](mailto:customersupport@sunevamedical.com)  
[www.sunevamedical.com](http://www.sunevamedical.com)  
[www.bellafill.com](http://www.bellafill.com)





## 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.

### 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 cm<sup>3</sup> par site de traitement ou 8,9 cm<sup>3</sup> 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® <sup>1</sup> n=285	Bellafill® <sup>2</sup> n=106	Témoins <sup>3,4</sup> n=123
Bosse au point d'injection plus d'un mois après l'injection	13 (4.6)	-	4 (3.3)
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)

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

<sup>2</sup>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.

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

<sup>4</sup>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 résolu après 26 semaines; enflure persistante ou une rougeur (n = 12 événements), la durée varie de sept semaines jusqu'à non résolu après 26 semaines; sensibilité accrue (n = 1 événement), non résolu après 26 semaines; éruption cutanée et démangeaisons (n = 2 événements), non résolu après 26 semaines; réactions de sensibilisation (n = 4 événements), la durée varie de sept semaines jusqu'à non résolu après 26 semaines; abcès (n = 2 événements), non résolu 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 <sup>1</sup>
Gonflement	8	8	1	17
Douleur/sensibilité	10	4	0	14
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
<b>Total</b>	<b>131</b>	<b>42</b>	<b>4</b>	<b>177</b>

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
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)
<b>SEXE</b>		
Homme	11 (8,6%)	11 (8,9%)
Femme	117 (91,4%)	112 (91,1%)
<b>AGE, EN ANNÉES</b>		
Moyenne	53,2	51,2
Plage	28-82	29-78
<b>ORIGINE ETHNIQUE</b>		
Caucasien	100 (78,1%)	101 (82,1%)
Hispanique	21 (16,4%)	20 (16,3%)
Asiatique	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Autre <sup>1</sup>	6 (4,7%)	1 (0,8%)
<b>ZONE DU VISAGE TRAITÉE</b>		
Sillons nasogéniens	108 (84,4%)	104 (84,6%)
<b>SÉVÉRITÉ DES RIDES</b>		
Sillons nasogéniens <sup>2</sup>	Valeur moyenne 1,74	Valeur moyenne 1,45

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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).

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'IMMUNOGÉNÉICITÉ (optionnelle)

Quatre (4) semaines avant le traitement, les médecins peuvent choisir de donner aux patients une injection intradermique de 0,1 cm<sup>3</sup> 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

- 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.
- 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.
- Des antécédents médicaux complets doivent être obtenus afin de déterminer si le patient est un candidat approprié pour le traitement avec Bellafill®.
- 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.
- La seringue Bellafill® doit être amenée à la température ambiante avant l'injection.
- 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.
- 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.
- 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.
- Injecter le produit lentement, en exerçant la plus faible pression requise.
- 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.



12. Si les aiguilles deviennent bouchées ou émoussées au cours d'une séance de traitement, le remplacement peut être nécessaire.
13. Une légère pression sur la peau avec les doigts peut faciliter une distribution uniforme du Bellafill® immédiatement après la pose des implants.
14. Des implantations successives à des intervalles de deux semaines ou plus peuvent être nécessaires pour atteindre le niveau de correction désiré.
15. La région et les limites de l'injection de Bellafill® doivent être enregistrées sur une illustration d'un visage pour une comparaison ultérieure.
16. 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.
17. La seringue et tout autre matériel non utilisé doivent être jetés après une visite de traitement unique.
18. La correction devrait être limitée à un maximum de 100 % de la défektivité 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](mailto: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](mailto:customersupport@sunevamedical.com)  
[www.sunevamedical.com](http://www.sunevamedical.com)  
[www.bellafill.com](http://www.bellafill.com)