Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

# Duiding Frans verbod op macrogetextureerde en polyurethaan gecoate borstimplantaten

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

**Ons kenmerk**
061/2019 V&Z AvB/AB/js

Per 5 april 2019 heeft de Franse toezichthouder op medische hulpmiddelen ANSM uit voorzorg de verkoop en het gebruik van borstimplantaten met een ruw oppervlak (macrotextuur) of met een polyurethaan coating verboden in verband met risico op 'Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL)', een zeer zeldzame vorm van lymfeklierkanker. Het Franse verbod[1] is gebaseerd op een groot aantal overwegingen. Op basis van de onderliggende informatie,[2] met in achtneming van de later beschreven kanttekeningen, komt het RIVM tot de volgende duiding:

### *Het Franse verbod*

- ANSM ziet voldoende aanwijzingen dat Allergan implantaten met de structuur Biocell (hierna: Biocell) een verhoogd risico geven op BIA-ALCL en dat de macrotexturering van Biocell hierbij een bepalende factor is.[3-22] Frankrijk heeft de categorie 'macrotextuur' gebaseerd op de mate van ruwheid van het oppervlak en/of het productieproces.[9] Daarmee valt een aantal andere implantaten met een ruw oppervlak (waaronder poly-urethaan (PU) gecoate implantaten) volgens de Fransen ook binnen het verbod, op basis van equivalentie.

### *Allergan Biocell implantaten*

- De meeste gevallen van BIA-ALCL zijn bekend bij Biocell implantaten.[4, 6, 23-25] Voor Biocell implantaten is het aannemelijk dat er een verhoogd risico is op BIA-ALCL. De fabrikant beschrijft ook gevallen van BIA-ALCL in een FDA Post approval study.[26] Het exacte risico is niet bekend.

### *Andere implantaten die vallen onder het Franse verbod*

- Bij andere implantaten met een ruw oppervlak die in het Franse verbod zijn opgenomen, zijn er ook gevallen van BIA-ALCL bekend, maar deze implantaten worden minder vaak gebruikt dan Biocell.[3, 16, 24, 27-28] Het is niet duidelijk hoe de mate van textuur van invloed is op het ontstaan van BIA-ALCL. Hier zijn wel hypotheses over in de literatuur.[29]
- Het is niet mogelijk wetenschappelijk te onderbouwen dat overige macrogetextureerde implantaten een vergelijkbaar risico geven als de Biocell implantaten vanwege het geringe aantal BIA-ALCL gevallen, het beperkte gebruik van deze implantaten en onduidelijkheid over de definitie van texturering.[13, 16]
- Het is eveneens niet mogelijk wetenschappelijk te onderbouwen dat PU-gecoate implantaten (die wel een ruw oppervlak hebben, maar een heel ander productieproces dan de macrogetextureerde implantaten) een vergelijkbaar risico geven als Biocell implantaten. Echter, één studie uit Australie en Nieuw Zeeland laat bij PU-gecoate implantanten een risico zien in de zelfde ordegrootte als dat bij Biocell implantaten.[24]

***Nederlandse situatie***

- De gevallen in Nederland bevestigen het beeld dat BIA-ALCL vooral gevonden wordt bij Biocell implantaten, maar ook bij andere macro-getextureerde implantaten (zie tabel in bijlage 1). In Nederland worden PU-gecoate implantaten weinig gebruikt en zijn er voor dit type geen gevallen van BIA-ALCL bekend . [6, 30-31]

**Vraagstelling**

Per 5 april 2019 heeft de Franse toezichthouder op medische hulpmiddelen ANSM uit voorzorg de verkoop en het gebruik van borstimplantaten met een ruw oppervlak (macrotextuur) of met een polyurethaan coating verboden in verband met risico op 'Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL)'. Gladde implantaten en implantaten waarbij de textuur is aangebracht met een stempeltechniek zijn niet verboden. Het RIVM is gevraagd om een duiding te geven van de wetenschappelijke onderbouwing van dit besluit. Inmiddels heeft de Nederlandse Vereniging Voor Plastische Chirurgie (NVPC) op verzoek van de minister aan haar leden geadviseerd om in afwachting van de RIVM-duiding de bewuste implantaten voorlopig niet te gebruiken.

***Onderzoeksmethode***

*Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van verschillende informatiebronnen. Wetenschappelijke literatuur, vertrouwelijke technische dossiers van fabrikanten en openbare stukken van de bijeenkomsten georganiseerd door ANSM en FDA zijn geraadpleegd. Daarnaast heeft het RIVM zich laten informeren door vertegenwoordigers van de ANSM, het Nederlandse BIA-ALCL consortium, de NVPC, de Australische toezichthouder TGA en de Britse adviesgroep PRASEAG.*

**Achtergrond**

ALCL is een zeer zeldzame vorm van lymfeklierkanker.[6] In 2008 kwamen de eerste signalen van een specifieke vorm van ALCL in nabijheid van borstimplantaten (BIA-ALCL). In 2011 besloot de Amerikaanse toezichthouder FDA om te waarschuwen voor het risico op de ontwikkeling van BIA-ALCL.[32] Inmiddels is dit risico algemeen bekend en staat BIA-ALCL ook in de gebruiksaanwijzingen van borstimplantaten opgenomen als zeer zeldzame bijwerking. BIA-ALCL wordt beschouwd als een opkomende ziekte: het aantal tot nu toe gemelde gevallen is nog erg laag, maar neemt toe. Vaak ontstaat het langere tijd na het plaatsen van het borstimplantaat. Dit verschilt van enkele maanden tot vele jaren na de implantatie.

Op 4 januari 2018 zijn de uitkomsten van Nederlands onderzoek naar de relatie tussen ALCL en borstimplantaten gepubliceerd.[6] Dit onderzoek waarin 32 gevallen werden beschreven wijst uit dat vrouwen met een borstimplantaat weliswaar een 400 keer verhoogd risico hebben op het krijgen van ALCL, maar omdat de ziekte zo zeldzaam is, is de kans op het krijgen van ALCL voor hen nog steeds heel klein. Ook beschrijft het onderzoek een kans van ongeveer 1 op 7.000 dat een vrouw met een

borstimplantaat deze ziekte krijgt voordat zij 75 jaar is. BIA-ALCL is goed behandelbaar wanneer het tijdig wordt ontdekt.

Op 19 november 2018 organiseerde het RIVM een internationale expertbijeenkomst over BIA-ALCL.[11]

**Wat was er bekend in november 2018?**
Tijdens de RIVM bijeenkomst op 19 november 2018 hebben verschillende internationale partijen kennis over het verband tussen ALCL en borstimplantaten met elkaar gedeeld, onderzoeksvragen geformuleerd en verkend hoe dit onderzoek uitgevoerd kan worden. Er werd onder andere aanbevolen om goede registers op te zetten in zoveel mogelijk landen met een onderling afgestemde minimale dataset, gebruik makend van dezelfde definities. In het bijzonder werd het nodig geacht om te komen tot een internationaal geharmoniseerde indeling van oppervlaktestructuren. Dit werd gezien als voorwaarde om in de toekomst mogelijk wel koppelingen tussen type implantaat en BIA-ALCL risico te kunnen maken. Het oordeel van de aanwezige experts was dat er nog onvoldoende vergelijkbare data waren om te kunnen concluderen of er een causaal verband bestond tussen een bepaald type borstimplantaat en het risico op BIA-ALCL.

***Welke verschillende texturen worden gebruikt op borstimplantaten.***
*Er is geen eenduidige indeling van implantaten op basis van textuur. Op dit moment gebruikt de NVPC 4 categorieën: glad, microgetextureerd, macrogetextureerd en PU-gecoat.*

*Borstimplantaten zijn op de markt sinds de jaren '60 en het ontwerp is meermaals veranderd. Er wordt textuur aangebracht op het oppervlak om draaien van het implantaat en vorming van hard littekenweefsel tegen te gaan. De textuur wordt aangebracht met een stempel, met verschillende zoutkristallen of door het aanbrengen van een polyurethaan-schuimlaag.*

**Welke nieuwe informatie is er sinds de bijeenkomst in november 2018?**
De IGJ heeft in 2019 gerapporteerd dat er in Nederland in totaal 52 gevallen van ALCL bij vrouwen met een borstimplantaat bekend zijn.[30] Er zijn 20 nieuwe gevallen bekend sinds de Nederlandse studie naar gevallen tot 2016 (gegevens uit registratie BIA-ALCL consortium, verkregen via IGJ). In februari 2019 heeft de FDA gegevens gerapporteerd over BIA-ALCL.[13] Verder was er in februari een expertbijeenkomst bij de ANSM.[12] Vervolgens was er in maart een expertbijeenkomst bij de FDA waarbij ook over BIA-ALCL werd gesproken.[33-34] Health Canada maakte in april 2019 nieuwe gegevens over BIA-ALCL in Canada openbaar.[25] Er is ook een aantal nieuwe wetenschappelijke studies gepubliceerd.[24, 35-51] Gegevens uit deze studies zijn opgenomen in een tabel in bijlage 1.

De belangrijkste bevindingen hieruit zijn:

- Er zijn nieuwe gevallen van BIA-ALCL in Nederland, Frankrijk, Australië en Nieuw-Zeeland. Deze gevallen worden vooral gevonden bij macrogetextureerde implantaten en dan met name bij Biocell implantaten, meer dan op basis van marktaandeel te verwachten is.
- Health Canada meldde dat BIA-ALCL in Canada eveneens vooral voorkomt bij vrouwen met Biocell implantaten terwijl deze implantaten minder dan een kwart uitmaken van de markt.
- In Nederland is het grootste deel van de geregistreerde gevallen BIA-ALCL gevonden bij macrogetextureerde implantaten en vooral bij Biocell implantaten. Deze implantaten zijn in het verleden veel gebruikt, maar vormden niet het grootste marktaandeel.

**Kanttekeningen bij de beschikbare informatie**

- BIA-ALCL is een zeer zeldzame ziekte waardoor het moeilijk is om hier onderzoek naar te doen. Er zijn weliswaar veel nieuwe publicaties, maar de set gegevens blijft beperkt.
- Het kan lang duren voordat BIA-ALCL ontstaat en vrouwen laten regelmatig in hun leven een implantaat vervangen. Het implantaat kan door een zelfde type of een ander type implantaat worden vervangen. Vaak is de informatie over de verschillende implantaten in de voorgeschiedenis van de patiënt onvolledig. Als BIA-ALCL is geconstateerd, is het hierdoor niet duidelijk welk implantaat mogelijk een rol heeft gespeeld bij het ontstaan van BIA-ALCL.
- Er ontbreekt een internationale eenduidige indeling van typen implantaten op basis van textuur. Dat heeft tot gevolg dat gegevens niet goed vergelijkbaar zijn.
- Sommige publicaties zijn gebaseerd op verkoopdata. Verkoopdata zijn niet te verifiëren en niet noodzakelijkerwijs gelijk aan wat daadwerkelijk geïmplanteerd is.
- Een deel van het beschikbare wetenschappelijke onderzoek is uitgevoerd door wetenschappers met banden met fabrikanten die een specifieke textuur op de markt brengen.

**Referenties**


1. Decision ANSM 04/04/2019. Conclusions du CSST.
2. Presentaties bij expert bijeenkomsten, expert advies van CSST, INCA en SOFCPRE, wetenschappelijke publicaties.
3. Brody, G. S.; Deapen, D.; Taylor, C. R.; Pinter-Brown, L.; House-Lightner, S. R.; Andersen, J. S.; Carlson, G.; Lechner, M. G.; Epstein, A. L., Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg* **2015,** *135* (3), 695-705.
4. Loch-Wilkinson, A.; Beath, K. J.; Knight, R. J. W.; Wessels, W. L. F.; Magnusson, M.; Papadopoulos, T.; Connell, T.; Lofts, J.; Locke, M.; Hopper, I.; Cooter, R.; Vickery, K.; Joshi, P. A.; Prince, H. M.; Deva, A. K., Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. *Plast Reconstr Surg* **2017,** *140* (4), 645-654.
5. Adams, W. P., Jr.; Culbertson, E. J.; Deva, A. K.; M, R. M.; Layt, C.; Jewell, M. L.; Mallucci, P.; Heden, P., Macrotextured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42,000 Implants. *Plast Reconstr Surg* **2017,** *140* (3), 427-431.
6. de Boer, M.; van Leeuwen, F. E.; Hauptmann, M.; Overbeek, L. I. H.; de Boer, J. P.; Hijmering, N. J.; Sernee, A.; Klazen, C. A. H.; Lobbes, M. B. I.; van der Hulst, R.; Rakhorst, H. A.; de Jong, D., Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA oncology* **2018,** *4* (3), 335-341.
7. Atlan, M.; Bigerelle, M.; Larreta-garde, V.; Hindie, M.; Heden, P., Characterization of Breast Implant Surfaces, Shapes, and Biomechanics: A Comparison of High Cohesive Anatomically Shaped Textured Silicone, Breast Implants from Three Different Manufacturers. *Aesthetic Plast Surg* **2016,** *40* (1), 89-97.
8. TSSC 7 and 6 February 2018 Presentation Dr Bricout et al. https://www.youtube.com/channel/UCLwzdfn_TDPGz7p7nbDryQ.
9. Rebiere, B.; Petit, E.; Cot, D. *Defenition dúne gamme de texturation pour les implants mammaires (Rev 2)*; Institut Européen des Membranes: Montpellier, 2018.
10. Institut National du Cancer (INCa), Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphomas, an expert opinion. 2015.
11. RIVM Summary International Expert Meeting on BIA-ALCL - November 19th 2018. https://www.rivm.nl/documenten/summary-international-expert-meeting-on-bia-alcl-november-19th-2018.

12. ANSM Consultation publique sur la place et l'utilisation des implants mammaires texturés en chirurgie esthétique et reconstructrice - Communiqué. https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Consultation-publique-sur-la-place-et-l-utilisation-des-implants-mammaires-textures-en-chirurgie-esthetique-et-reconstructrice-Communique.
13. FDA Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) - Letter to Health Care Providers. https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/LetterstoHealthCareProviders/ucm630863.htm (accessed 25-04-2019)).
14. FDA 5 Things to Know About Breast Implants. https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm338144.htm (accessed 25-04-2019)).
15. Doren, E. L.; Miranda, R. N.; Selber, J. C.; Garvey, P. B.; Liu, J.; Medeiros, L. J.; Butler, C. E.; Clemens, M. W., U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg* **2017,** *139* (5), 1042-1050.
16. Institut National du Cancer (INCa), Lymphomes Anaplastiques A Grandes Cellules Associes A Un Implant Mammaire, Avis d'experts. 2019.
17. ANSM, Analyse des cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM). 2018.
18. TSSC, Compte-rendu du CSST « implant mammaire et lymphome à grandes cellules » 19/06/15.
19. TSSC, Compte-rendu du CSST « implant mammaire et lymphome à grandes cellules » 27/03/15.
20. TSSC, Compte-rendu du CSST « implant mammaire et lymphome à grandes cellules » 17/04/15.
21. TSSC, Comité Scientifique Spécialisé Temporaire « Lymphome à grandes cellules et port d'implant mammaire, bilan des actions et actualisation des recommandations » 02 février 2018.
22. SOFCPRE RECOMMANDATIONS du Directoire Professionnel des Plasticiens relatives aux implants mammaires et au risque de LAGC. https://www.chirurgiens-esthetiques-plasticiens.com/actualite-lacg-aim-les-reponses-a-vos-questions/ (accessed 25-04-2019)).
23. Brody, G. S., Anaplastic Large Cell Lymphoma Occurring in Women with Breast Implants: Analysis of 173 Cases. *Plast Reconstr Surg* **2015,** *136* (4), 553e-4e.
24. Magnusson, M.; Beath, K.; Cooter, R.; Locke, M.; Prince, H. M.; Elder, E.; Deva, A. K., SPECIAL UPDATE: The epidemiology of Breast Implant Associated Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand confirms the highest risk for grade 4 surface breast implants. *Plast Reconstr Surg* **2019**.

25. Health Canada Health Canada advises Allergan of its intent to suspend its licences for Biocell breast implants as a precautionary measure https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69520a-eng.php.

26. McGuire, P.; Reisman, N. R.; Murphy, D. K., Risk Factor Analysis for Capsular Contracture, Malposition, and Late Seroma in Subjects Receiving Natrelle 410 Form-Stable Silicone Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* **2017,** *139* (1), 1-9.

27. Becherer, B. E., Dutch Breast Implant Registry (DBIR) Annual report 2015-2017. 2018.

28. FDA Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma (accessed 25-04-2019)).

29. Rastogi, P.; Riordan, E.; Moon, D.; Deva, A. K., Theories of Etiopathogenesis of Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. **2019,** *143* (3S), 23S-29S.

30. IGJ Borstimplantaten en Grootcellig Anaplastisch Lymfoom (ALCL). https://www.igj.nl/onderwerpen/borstimplantaten/grootcellig-anaplastisch-lymfoom-alcl.

31. BIA-ALCL consortium via IGJ.

32. FDA Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm239995.htm (accessed 25-04-2019)).

33. FDA 2019 Meeting Materials of the General and Plastic Surgery Devices Panel. https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/GeneralandPlasticSurgeryDevicesPanel/ucm632855.htm (accessed 25-04-2019)).

34. Rakhorst, H. A.; Cooter, R.; Hopper, I.; Mureau, M. A. M.; Perks, G.; Stark, B.; Pince, H. M.; Deva, A., Submission to the United States Food & Drug Administration on the Safety of Breast Implants. ICOBRA: 2018.

35. Van Natta, B. W., Determining the True Incidence of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): The Need for Accurate Data. *Aesthetic surgery journal* **2019**.

36. Shauly, O.; Gould, D. J.; Siddiqi, I.; Patel, K. M.; Carey, J., The First Reported Case of Gluteal Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Aesthetic surgery journal* **2019**.

37. Roberts, J. M.; Carr, L. W.; Jones, A.; Schilling, A.; Mackay, D. R.; Potochny, J. D., "A Prospective Approach to Inform and Treat 1,340 Patients at Risk for BIA-ALCL.". *Plast Reconstr Surg* **2019**.

38. Munhoz, A. M., The Functional Influence of Breast Implant Outer Shell Morphology on Bacterial Attachment and Growth. *Plast Reconstr Surg* **2019**.

39. Miranda, R. N.; Medeiros, L. J.; Ferrufino-Schmidt, M. C.; Keech, J. A., Jr.; Brody, G. S.; de Jong, D.; Dogan, A.; Clemens, M. W., Pioneers of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: History from Case Report to Global Recognition. *Plast Reconstr Surg* **2019,** *143* (3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma), 7s-14s.

40. McCarthy, C. M.; Loyo-Berrios, N.; Qureshi, A. A.; Mullen, E.; Gordillo, G.; Pusic, A. L.; Ashar, B. S.; Sommers, K.; Clemens, M. W., Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings, 2012-2018. *Plast Reconstr Surg* **2019,** *143* (3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma), 65s-73s.

41. Lamaris, G. A.; Butler, C. E.; Deva, A. K.; Miranda, R. N.; Hunt, K. K.; Connell, T.; Lipa, J. E.; Clemens, M. W., Breast Reconstruction Following Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg* **2019,** *143* (3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma), 51s-58s.

42. Har-Shai, L.; Har-Shai, Y.; Metanes, I.; Schindler, Y.; Sabo, E.; Preis, M., Composite breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) and extra-nodal marginal zone lymphoma (MZL) in the capsule of a silicone breast implant. *Autoimmunity reviews* **2019,** *18* (5), 556-557.

43. Fitzal, F.; Turner, S. D.; Kenner, L., Is breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma a hazard of breast implant surgery? *Open biology* **2019,** *9* (4), 190006.

44. Coroneos, C. J.; Selber, J. C.; Offodile, A. C., 2nd; Butler, C. E.; Clemens, M. W., US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients. *Annals of surgery* **2019,** *269* (1), 30-36.

45. Collett, D. J.; Rakhorst, H.; Lennox, P.; Magnusson, M.; Cooter, R.; Deva, A. K., Current Risk Estimate of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* **2019,** *143* (3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma), 30s-40s.

46. Carr, L. W.; Roberts, J.; Potochny, J. D., How Breast Implant Surface Type Is Influenced by Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Survey of the American Society of Plastic Surgeons. *Ann Plast Surg* **2019,** *82* (4S Suppl 3), S208-s211.

47. Calobrace, M. B., Response to "Determining the True Incidence of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): The Need for Accurate Data". *Aesthetic surgery journal* **2019**.

48. Ali, N.; Sindhu, K.; Bakst, R. L., A Rare Case of a Transgender Female With Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma Treated With Radiotherapy and a Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep* **2019,** *7*, 2324709619842192.

49. Collins, M. S.; Miranda, R. N.; Medeiros, L. J.; Silva de Meneses, M. P.; Iyer, S. P.; Butler, C. E.; Liu, J.; Clemens, M. W., Characteristics and Treatment of Advanced Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. **2019,** *143* (3S), 41S-50S.

50. Di Napoli, A., Achieving Reliable Diagnosis in Late Breast Implant Seromas: From Reactive to Anaplastic Large Cell Lymphoma. **2019,** *143* (3S), 15S-22S.

51. Clemens, M. W.; Deva, A. K., Introduction to "A Review of Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma". **2019,** *143* (3S), 5S.

## RIVM - Bijlage bij Duiding Frans verbod op macrogetextureerde en polyurethaan gecoate borstimplantaten

| Bron | Land | Publi-catie | Aantal gevallen | Glad | Textuur onbe-kend | Textuur (micro, macro en PU) | Macro-textuur | Poly-Urethaan (PU) coating | Marktaandeel getextureerd | Opmerkingen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BIA-ALCL consorti-um via IGJ (1, 2) | Nederland | Eind 2018 | 52 (waarvan 2 nog niet bevestigd) | 0 | 9/50 (18%) | 41/50 (82%) | 39/50 (78%); 33/50 (66%) is Biocell | 0 | 45% van implantaten verkocht tussen 2010 en 2015 was macrogetextureerd, 54% was microgetextureerd (3).<br><br>Totaal geïmplanteerde implantaten tussen 1 april 2015 en 23 maart 2019:<br><br>Macrogetextureerd: 38%<br><br>Microgetextureerd: 50%<br><br>PU: 4,5%<br><br>Glad: 4,4% (4). | - Macrotextuur bepaald op basis van indeling aangeleverd door NVPC (4)<br>- Bij een deel van de gevallen is de implantaatgeschiedenis van de patiënten niet beschikbaar.<br>- De meeste BIA-ALCL gevallen komen voor bij macrogetextureerde/Biocell implantaten. Dit is meer dan op basis van marktaandeel te verwachten is. |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ANSM<br><br>(5, 6) | Frankrijk | Juli 2018 en update ANSM 2019 | 80 implantaten bij 50 patiënten; 9 nieuwe patiënten | 0 | 22/80 (27,5%) | 58/80 (72,5%) | 47/80 (59%) Biocell. Andere macroge-textureer-de implanta-ten onbekend | 1/80 (1%) | Markt tussen 2007 en 2016:<br><br>Getextureerd: 85%<br><br>Glad: 13%<br><br>PU: 2%<br><br>Markt in 2018 (7):<br><br>Macrogetextureerd vergelijkbaar met Biocell: 27%<br><br>Andere texturen: 45%<br><br>Glad: 25%<br><br>PU: 3% | - Van 9 nieuwe ALCL gevallen zijn zowel implantaatspecificaties als implantaatgeschiedenis niet beschikbaar.<br>- Van een aanzienlijk deel van de 80 implantaten bij 50 vrouwen is informatie over texturering van de implantaten niet beschikbaar.<br>- De meeste BIA-ALCL gevallen komen voor bij getextureerde/Biocell implantaten. Dit is meer dan op basis van marktaandeel te verwachten is. |
| Magnus-sen et al. (8) | Australië en Nieuw Zeeland | April 2019 | 110 implantaten bij 81 patiënten | 5/110 (5%) | 0 | 105/110 (95%) | 61/110 (55%) Biocell* | 25/110 (23%) | Australië stelt dat de markt vergelijkbaar is met die in Nederland (9)<br><br>Implantaatspecifieke risico's o.b.v. sales data tussen 1999 en 2015: Silimed PU vs. Mentor Siltex: 23,4 keer hoger risico; Biocell vs. Mentor Siltex: 16,5 keer hoger risico | - Alle patiënten met blootstelling aan gladde implantaten zijn voor of na deze implantaten ook blootgesteld aan getextureerde implantaten.<br>- Australië en Nieuw Zeeland zijn de enige landen waar over meerdere gevallen met PU gecoate implantaten wordt gerapporteerd.<br>- Implantaatspecifieke risico's zijn berekend over slechts een klein aantal gevallen.<br>- Voor implantaten anders dan Biocell, Silimed PU en Mentor Siltex waren geen sales data beschikbaar waardoor geen implantaatspecifiek risico berekend kon worden.<br>- De meeste BIA-ALCL gevallen |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | komen voor bij Biocell implantaten. Dit is meer dan op basis van marktaandeel te verwachten is. |
| Health Canada (10, 11) | Canada | April 2019 | 28 | 0 | 2/28 (7%) | 26/28 (93%) | 24/28 (86%) Biocell | 0 | Er zijn 3 merken op de markt in Canada: Allergan, Mentor en IDEAL Implant. Van de implantaten verkocht in de afgelopen 10 jaar betreft 25% getextureerde implantaten (12). | - De implantaatgeschiedenis van de patiënten is niet beschikbaar.<br>- De meeste BIA-ALCL gevallen komen voor bij Biocell implantaten. Dit is meer dan op basis van marktaandeel te verwachten is. |
| McGuire et al. 2017, Calobrace 2019 (13, 14) | VS | April 2019<br><br>17656 deel-nemers aan de studie<br><br>met alleen Biocell | 8 | n.v.t. | n.v.t. | 8/8<br><br>(100%) | 8/8<br><br>(100%) | n.v.t. | n.v.t. | - FDA post approval study met alleen Biocell implantaten (17656 deelnemers).<br>- Ten tijde van oorspronkelijke publicatie McGuire in 2017 waren er 4 gevallen bekend.<br>- Calobrace rapporteerde in april 2019 een update van 4 aanvullende gevallen in een ingezonden brief – geen (peer-reviewed) studie met originele data. |
| McCarthy et al. (15) | VS | April 2019 | 89 | 4/89 (4%) | 15/89 (17%) | 70/89 (79%) | Onbekend | Onbekend | Er zijn 4 merken op de markt: Allergan, Mentor, Sientra, en IDEAL implants.<br><br>Voor implantaten voor cosmetische toepassing geldt dat het aandeel van getextureerde implantaten tussen 2011 en 2015 is gestegen van 2.3% naar 13% (16). | - Alle patiënten met blootstelling aan gladde implantaten zijn voor of na deze implantaten ook blootgesteld aan getextureerde implantaten.<br>- De meeste BIA-ALCL gevallen komen voor bij getextureerde implantaten. Dit is meer dan op basis van marktaandeel te verwachten is. |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FDA (17) | Wereldwijd | Februari 2019 | 457 | 24/457 (5%) | 123/457 (27%) | 310/457 (68%) | Onbekend | Onbekend | Wereldwijd, grote variatie in markt. | - Van een aanzienlijk deel van de gevallen zijn zowel implantaatspecificaties als implantaatgeschiedenis niet beschikbaar.<br>- Omdat het wereldwijde data betreft is het mogelijk dat enkele gevallen meermaals geteld zijn van verschillende bronnen.<br>- De meeste BIA-ALCL gevallen komen voor bij getextureerde implantaten. |

* Nagor (7 BIA-ALCL gevallen gevonden in hun studie) is volgens Magnussen et al. (8) een microgetextureerd implantaat. ANSM noemt Nagor macrogetextureerd.

1. BIA-ALCL consortium via IGJ.
2. IGJ. Borstimplantaten en Grootcellig Anaplastisch Lymfoom (ALCL) 2019 [Available from: https://www.igj.nl/onderwerpen/borstimplantaten/grootcellig-anaplastisch-lymfoom-alcl.
3. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LIH, de Boer JP, Hijmering NJ, et al. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. JAMA oncology. 2018;4(3):335-41.
4. Personal communication NVPC. April 2019.
5. ANSM. Analyse des cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM). 2018.
6. ANSM. Website ANSM: Actualisation du nombre de cas : 59 cas de LAGC sont recensés à l'ANSM entre 2011 et mars 2019. Accessed April 25th 2019 2019 [Available from: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-mammaires/(offset)/0.
7. Petit Dejeuner presse 4 april 2019 [Available from: https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Fichiers/Infos-de-securite/Communiques-de-presse/2019/Petit-dejeuner-Presse-Implants-mammaires.
8. Magnusson M, Beath K, Cooter R, Locke M, Prince HM, Elder E, et al. SPECIAL UPDATE: The epidemiology of Breast Implant Associated Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand confirms the highest risk for grade 4 surface breast implants. Plast Reconstr Surg. 2019.
9. Personal communication Australian Therapeutic Goods Administration (TGA). April 2019.
10. Canada H. Health Canada advises Allergan of its intent to suspend its licences for Biocell breast implants as a precautionary measure 2019 [Available from: https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69520a-eng.php.
11. FDA. 2019 Meeting Materials of the General and Plastic Surgery Devices Panel 2019 [Available from: https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/GeneralandPlasticSurgeryDevicesPanel/ucm632855.htm.
12. Canada. Health Canada. Summary Safety Review - Breast Implants - Assessing the potential risk of cancer (Breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma). November 24, 2017. [Available from: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/breast-implants-assessing-potential-risk-cancer.html.
13. Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, Pittman TA, Cohen R, Stevens WG. Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants. Aesthetic surgery journal. 2017;38(1):38-48.
14. McGuire P, Reisman NR, Murphy DK. Risk Factor Analysis for Capsular Contracture, Malposition, and Late Seroma in Subjects Receiving Natrelle 410 Form-Stable Silicone Breast Implants. Plast Reconstr Surg. 2017;139(1):1-9.
15. McCarthy CM, Loyo-Berrios N, Qureshi AA, Mullen E, Gordillo G, Pusic AL, et al. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings, 2012-2018. Plast Reconstr Surg. 2019;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):65s-73s.

16. Tandon VJ, DeLong MR, Ballard TN, Clemens MW, Brandt KE, Kenkel JM, et al. Evolving Trends in Textured Implant Use for Cosmetic Augmentation in the United States. Plast Reconstr Surg. 2018;142(6):1456-61.
17. FDA. Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma 2019 [Available from: https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma.