Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Aan Minister voor MSZ

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Datum 13 mei 2019
Betreft Standpunt IGJ n.a.v. besluit ANSM inzake borstimplantaten

Geachte minister Bruins,

Op 4 april 2019 heeft de Franse toezichthouder ANSM een besluit gepubliceerd om van 6 fabrikanten 13 typen borstimplantaten met een zogenoemde macrotextuur uit voorzorg uit de handel te nemen. ANSM brengt deze borstimplantaten in verband met een verhoogd risico op een zeer zeldzame vorm van lymfeklierkanker, genaamd BIA-ALCL. Naar aanleiding van het Franse besluit is het RIVM gevraagd om een duiding te geven van de wetenschappelijke onderbouwing hiervan en een update van de meest recente publicaties. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ, inspectie) heeft de analyse van RIVM gebruikt om te beoordelen of een wijziging van haar standpunt omtrent BIA-ALCL noodzakelijk is en of andere acties noodzakelijk zijn. Met deze brief informeert de inspectie u over haar standpunt en de in te zetten acties en de overwegingen die hieraan ten grondslag liggen.

Standpunt IGJ
Het besluit van de Franse toezichthouder heeft uiteraard de IGJ doen overwegen of ook in Nederland een soortgelijke actie aangewezen is. Medische hulpmiddelen en dus ook implantaten, moeten voldoen aan de essentiële eisen voor veiligheid en effectiviteit. Wanneer na marktintroductie de veiligheid in het geding is, is de inspectie bevoegd om op basis van artikel 12a van de Wet op de medische hulpmiddelen ter voorkoming van schade aan de volksgezondheid, een bevel te geven om de handel, invoer, uitvoer of aflevering van een medisch hulpmiddel op te schorten of te beëindigen, alsmede om een medisch hulpmiddel uit de handel te laten nemen.
Het RIVM is gevraagd om op zo kort mogelijke termijn een wetenschappelijke analyse te maken van de recente relevante literatuur (2017-heden) en van de informatie waarop ANSM zich gebaseerd heeft.

Op basis van de analyse die het RIVM op 2 mei 2019 heeft opgeleverd, ziet de inspectie op dit moment onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing om een bevel te geven om borstimplantaten uit de handel te nemen. Dat standpunt wordt verderop in deze brief nader toegelicht.

Daarbij heeft de inspectie een afweging gemaakt tussen de op dit moment bekend zijnde risico's van het hulpmiddel, naar aard en omvang ervan, en het nut van het gebruik. Ook heeft inspectie meegewogen dat de alternatieven voor macro-getextureerde borstimplantaten andere risico's met zich mee brengen. Zo leidt de inkapseling van gladde implantaten vaker tot complicaties waarvoor verwijdering van het implantaat nodig is en is er meer risico dat het implantaat van zijn plek schuift. Daarbij is nog te weinig bekend over het ontstaan van BIA-ALCL om een verband met andere soorten borstimplantaten uit te kunnen sluiten. Tegelijkertijd zien we dat er veel maatschappelijke vragen zijn en onrust over de veiligheid van borstimplantaten. Daarom zetten we verschillende acties in waarop we hieronder uitgebreid ingaan.

Daarnaast is het belangrijk dat patiënten en zorgverleners bijwerkingen blijven melden via het Meldpunt Bijwerkingen Implantaten (MEBI) van het RIVM en het Lareb. Het Expertisecentrum analyseert en interpreteert meldingen over mogelijke bijwerkingen. Zij doen dat samen met deskundigen uit het zorgveld. Als het nodig is kan het Expertisecentrum een onderzoek starten naar een bepaald implantaat waarvoor veel of specifieke bijwerkingen zijn gemeld. Het Expertisecentrum deelt de resultaten hiervan geanonimiseerd met IGJ zodat we indien nodig actie kunnen ondernemen.

Acties IGJ
Hieronder staan de mogelijkheden van de inspectie en de ingezette acties verder beschreven.

Allergan Biocell implantaten
Op dit moment zijn de Biocell implantaten van Allergan niet meer in de handel. Daarom is het voor de inspectie nu niet aan de orde om voor deze implantaten actie te ondernemen. Op het moment dat Allergan opnieuw een CE-certificaat aanvraagt, zal de notified body beoordelen of de implantaten aan de essentiële eisen voldoen met inachtneming van de laatste stand van de wetenschap. In samenwerking met andere Europese collega's zullen we dit proces volgen en indien nodig actie ondernemen.

Overige macrogetextureerde borstimplantaten
Een medisch hulpmiddel, dat alle noodzakelijke procedures bij een notified body met goed gevolg heeft doorlopen, is toegelaten tot de (Europese) interne markt. Het uit de handel halen hiervan is een zware maatregel, waartoe de IGJ alleen kan overgaan indien daar voldoende grondslag voor bestaat. Uit de RIVM-analyse is niet gebleken dat er een verhoogd risico op BIA-ALCL bij de overige macro-getextureerde borstimplantaten is. Er is (onder meer) daarom op dit moment onvoldoende grondslag voor de IGJ om een bevel te geven om deze implantaten uit de handel te halen.

Notified bodies
Voor siliconen borstimplantaten geldt het strengste toelatingssysteem dat de (Europese) wetgeving met betrekking tot medische hulpmiddelen kent. Een notified body toetst of het medische hulpmiddel voldoet aan de essentiële eisen die daarop van toepassing zijn en die zijn opgenomen in bijlage 1 van de Europese Richtlijn 93/42/EEG. Onderdeel van het toelatingsregime is verder dat de notified body onderzoekt of het fabricageproces en de medische hulpmiddelen voldoen aan de daaraan gestelde eisen. Omdat borstimplantaten in de hoogste risicoklasse vallen, moet de notified body ook de technische documentatie beoordelen. Als het

resultaat van de gehele conformiteitsbeoordeling voldoende is, mag de fabrikant een CE-markering aanbrengen op het product. Het hulpmiddel mag dan in heel Europa in de handel worden gebracht. Vast staat dat CE-markeringen zijn afgegeven voor de op de markt zijnde siliconen borstimplantaten. Dat neemt niet weg dat fabrikanten hun producten voortdurend moeten verbeteren en de technische documentatie moeten aanpassen aan informatie die na marktintroductie beschikbaar komt. Die informatie moeten fabrikanten onder andere via hun *Post-Marketing Surveillance (PMS)* verzamelen.
Nieuw beschikbare informatie over BIA-ALCL moeten fabrikanten dus ook meenemen in hun PMS en hun documentatie zoals de risicoanalyse en gebruiksaanwijzing – en waar nodig hun producten – daarop aanpassen. De inspectie ziet daarom aanleiding om in samenwerking met andere Europese toezichthouders de notified bodies te verzoeken om op korte termijn te beoordelen of fabrikanten de meest recente gegevens voldoende in hun risicoanalyse hebben uitgewerkt en passende maatregelen hebben getroffen. De inspectie vraagt de betrokken notified bodies om een dossierbeoordeling uit te voeren en/of een reeds geplande beoordeling naar voren te halen. De inspectie doet dat in overleg met de Europese toezichthouders.

Voorlichting
Aan de toepassing van een medisch hulpmiddel zal altijd een zeker risico verbonden zijn, dat geldt zowel voor de risico's van het product zelf als risico's van de ingreep. Daarbij spelen ook de kennis en kunde van artsen een rol, evenals patiëntgerelateerde factoren. Het is dan ook van belang dat artsen die risico's bespreken en deze samen met hun patiënt/cliënt tegen de baten afwegen. De beroepsvereniging van plastisch chirurgen heeft al veel gedaan om de voorlichting te verbeteren, onder andere door het opstellen van een chirurgische bijsluiter. Een belangrijk uitgangspunt van het gezondheidsrecht is dat de patiënt toestemming geeft voor het uitvoeren van een medische behandeling. Zonder toestemming is er immers sprake van een ongeoorloofde inbreuk op de integriteit van een patiënt. Om rechtsgeldig toestemming te geven heeft de patiënt goede informatie nodig. Daarom moet een arts, alvorens toestemming te vragen, de patiënt eerst informatie geven over het voorgenomen onderzoek of de voorgestelde behandeling. Bij een minder ingrijpende of noodzakelijke verrichting zal dit eerder zo zijn dan bij een ingrijpende, riskante of electieve behandeling. In dat laatste geval moet de patiënt in ieder geval expliciet instemmen met de behandeling en wordt dit ook door de arts in het dossier vastgelegd. Het aanwezig zijn van 'informed consent' blijft één van de thema's waarop de inspectie in dit verband toezicht houdt.

Borstimplantatenregister
In 2015 is het borstimplantatenregister (Dutch Breast Implant Registry, DBIR) van start gegaan. Hierin registreren plastisch chirurgen de borstimplantaten die zij bij vrouwen inbrengen. Daarnaast registreren zij verwijderingen van implantaten en de reden daarvoor. Ook de diagnose BIA-ALCL wordt in DBIR geregistreerd. Op termijn levert dit waardevolle informatie op over het vóórkomen van BIA-ALCL en de implantaten die daarbij betrokken zijn.
De Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC) en de koepel Zelfstandige Klinieken Nederland (ZKN) hebben dit verplicht gesteld voor hun leden. Deelname aan de registratie is tevens opgenomen in de zorgindicatoren waarover zorginstellingen aan de inspectie rapporteren. De inspectie zal stimuleren en erop toezien dat zorgaanbieders borstimplantaties daadwerkelijk registreren in DBIR.

Overige acties
Er is wereldwijd veel aandacht voor BIA-ALCL en de gevolgen daarvan. De inspectie zal de ontwikkelingen op de voet volgen door contact met onderzoekers, experts, andere toezichthouders in Europa en daarbuiten en door deelname aan bijeenkomsten zoals die van het RIVM van afgelopen november. Op basis van nieuwe informatie die daaruit voortkomt zullen wij voortdurend blijven afwegen of aanvullende acties noodzakelijk zijn.

Feiten
Uitkomsten duiding RIVM onderzoek
- Het RIVM stelt vast dat de meeste gevallen van BIA-ALCL bekend zijn bij Biocell implantaten van fabrikant Allergan, en dat het aannemelijk is dat deze implantaten een verhoogd risico geven op BIA-ALCL.
- Het is niet mogelijk wetenschappelijk te onderbouwen dat de 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. Het is eveneens niet mogelijk wetenschappelijk te onderbouwen dat polyurethaan-gecoate implantaten (die wel een ruw oppervlak hebben, maar een heel ander productieproces dan de macrogetextureerde implantaten) een vergelijkbaar risico geven als Biocell implantaten.
- De gevallen van BIA-ALCL in Nederland bevestigen het beeld dat de ziekte vooral gevonden wordt bij Biocell implantaten. Maar ook bij andere macrogetextureerde implantaten komt BIA-ALCL voor. In Nederland worden polyurethaan-gecoate implantaten weinig gebruikt en zijn er voor dit type geen gevallen van BIA-ALCL bekend.

Overwegingen IGJ in relatie tot BIA-ALCL:
- Er is wetenschappelijk onderbouwd dat vrouwen met borstimplantaten verhoudingsgewijs een hoger risico hebben op het krijgen van BIA-ALCL dan vrouwen die geen borstimplantaat hebben.
- Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat BIA-ALCL als een zeldzame aandoening beschouwd wordt, ook bij vrouwen met borstimplantaten. Zij hebben een kans van 1 op 35.000 om BIA-ALCL te krijgen tegen de tijd dat ze 50 zijn en een kans van 1 op 7000 tegen de tijd dat ze 75 zijn.
- Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat het gemiddeld 10 jaar duurt voor BIA-ALCL tot ontwikkeling komt.
- BIA-ALCL is goed behandelbaar, wanneer het vroeg gediagnosticeerd wordt. De klachten die kunnen duiden op BIA-ALCL – zwelling van de borst, knobbel naast het implantaat – zijn duidelijk merkbaar. De kans om te overlijden aan BIA-ALCL is zeer klein. Dat neemt niet weg dat de diagnose tot veel pijn en verdriet kan leiden bij betrokken patiënten.
- Naar schatting hebben momenteel 200.000 vrouwen in Nederland een borstimplantaat, we weten echter niet hoeveel vrouwen in het verleden borstimplantaten hebben gehad. Er zijn tot nu toe 52 gevallen van BIA-ALCL bekend sinds 1997, waarvan 20 gevallen in 2017 en 2018 zijn vastgesteld. Deze toename is onder andere te verklaren door meer bewustwording en een grotere aandacht voor de ziekte en een stijging van het aantal vrouwen met borstimplantaten in de afgelopen jaren.

Overwegingen IGJ in relatie tot de implantaten:

- De meeste gevallen van BIA-ALCL zijn bekend bij de Biocell implantaten van fabrikant Allergan.
- De Biocell implantaten zijn sinds december 2018 niet meer op de Europese /Nederlandse markt. De CE-certificaten zijn verlopen, omdat bepaalde informatie in het technisch dossier ontbreekt. De notified body[1] heeft (nog) geen nieuwe certificaten heeft afgegeven. Allergan heeft in dezelfde maand alle implantaten die nog op voorraad waren teruggehaald.
- Het is niet mogelijk wetenschappelijk te onderbouwen dat overige macrogetextureerde implantaten een vergelijkbaar risico geven als de Biocell implantaten vanwege het geringe aantal gevallen van BIA-ALCL, het beperkte gebruik van deze implantaten en de onduidelijkheid over de definitie van texturering.
- Er ontbreekt een internationale, eenduidige indeling van typen implantaten op basis van textuur. Gegevens die inzicht moeten geven over het vóórkomen van BIA-ALCL in relatie tot het soort texturering zijn daardoor internationaal niet goed vergelijkbaar.
- De risico's van het gebruik van andere typen implantaten dan macrogetextureerde zijn onbekend. Ook komt BIA-ALCL bij andere typen borstimplantaten voor. Daarnaast zijn er de risico's van de ingreep met deze andere implantaten; gladde implantaten vereisen bijvoorbeeld een andere operatietechniek. Verder hebben gladde implantaten een groter risico op verschuiven van het implantaat en kapselcontractie, waardoor mogelijk een heroperatie nodig is. Consequenties van het niet langer gebruiken van macrogetextureerde borstimplantaten worden pas op de langere termijn zichtbaar.
- Bij een eventueel verbod op bepaalde implantaten wordt het aantal beschikbare alternatieven voor artsen en patiënten/cliënten om uit te kiezen beperkt. Artsen kunnen minder 'maatwerk' leveren voor hun patiënten. Er is een (grote) groep vrouwen gebaat bij borstimplantaten. Of ontneemt hun behandelingsmogelijkheden.
- Geen enkel implantaat is risicovrij en er is altijd een kans op complicaties of schade door het implantaat of door de ingreep om het implantaat te plaatsen. Bij de toepassing van medische hulpmiddelen zal altijd een zeker risico geaccepteerd moeten worden, waarbij arts en patiënt/cliënt de risico's tegen de baten samen moeten afwegen. De wetgeving voor medische hulpmiddelen gaat dan ook uit van het voortdurend en afgewogen bewaken van de balans tussen risico's en baten. 100% Veiligheid is niet het wettelijk uitgangspunt. Wel om risico's zo klein mogelijk te maken
- Behoudens het besluit van de Franse toezichthouder ANSM, neemt geen enkele andere Europese lidstaat deze maatregel over. Veel andere autoriteiten richten zich, net als wij, op het verstrekken van informatie, het creëren van bewustwording bij zorgverleners en het doen van nader onderzoek naar BIA-ALCL.

[1] Een notified body, of aangemelde instantie, is een keuringsinstituut dat door de overheid is aangewezen om te beoordelen of medische hulpmiddelen aan de wettelijke eisen voldoen. Zij geven hiervoor CE-certificaten af. De notified bodies staan onder streng toezicht van de autoriteiten van de lidstaat waarin zij gevestigd zijn.

Indien gewenst is de inspectie graag bereid haar overwegingen nader aan u toe te lichten.

Datum
13 mei 2019

Met vriendelijke groet,

dr. J.A.A.M. van Diemen-Steenvoorde
Inspecteur-generaal