

Evaluación del uso de implantes mamarios de silicona (excluyendo PIP) en Francia 2010-2013

Abril 2014





Resumen

La misión de la Agencia Nacional para la Seguridad de los Fármacos y Productos Sanitarios (ANSM), creada por la ley del 29 de diciembre del 2011 en relación con el fortalecimiento de la seguridad sanitaria de los productos médicos y sanitarios, es de supervisar los dispositivos médicos una vez que se han lanzado al mercado.

ANSM ha implementado un plan de control mejorado para 5 categorías de dispositivos médicos que se consideran que presentan los riesgos más elevados. Entre estos dispositivos se encuentran los implantes mamarios rellenos de gel de silicona.

3 aspectos clave:

- ◆ análisis de incidentes relacionados con la vigilancia de los que se ha informado al ANSM;
- ◆ campaña de inspección de fabricantes de implantes mamarios que se venden en Francia;
- ◆ pruebas de laboratorio de muestras tomadas durante esta campaña.

Desde el 2001, la fecha de su reintroducción en el mercado francés, se han vendido más de 610000 implantes mamarios de silicona. Así, habría aproximadamente 340000 mujeres que llevan (o han llevado) estos implantes en el país.

En todo el mundo, doce fabricantes se reparten el mercado de los implantes mamarios, de los cuales ocho promocionan sus implantes en Francia.

Debido al uso muy bajo de implantes rellenos de hidrogel e implantes rellenos de solución salina, en este informe, estos implantes no se han tenido en consideración.

De forma similar, los implantes de gel de silicona de la marca Poly Implant Prothèse (PIP), que ya no se venden y que ya han sido sometidos a dos informes específicos¹ y a actualizaciones de datos de vigilancia regulares², tampoco se han incluido en este informe.

El análisis de los incidentes de vigilancia de dispositivos médicos se centra en la ruptura de los implantes declarada a ANSM entre 2010 y 2012 así como en las incidencias de cáncer de mama (adenocarcinomas) y linfomas mamarios declarados entre enero de 2010 y octubre de 2013.

En resumen, estos datos no alertan sobre los implantes mamarios rellenos de gel de silicona.

Basándose en las declaraciones de vigilancia de dispositivos médicos de todos los fabricantes, el tiempo medio entre la colocación del implante y el descubrimiento de la ruptura es de 7,6 años (desviación estándar de ± 4 años). La tasa de ruptura aumenta con la edad de implantación.

A finales del mes de octubre de 2013, se habían identificado 22 casos de cáncer de mama entre mujeres con implantes de silicona. Estos números no difieren mucho en comparación con la frecuencia de estos cánceres observada en la población general de mujeres.

En los informes de vigilancia de dispositivos médicos, se han informado de seis casos de linfoma anaplásico de células grandes (LACG), situado en las mamas. Estos temas se están investigando en profundidad.

¹ Los implantes de mama implantables PIP: Vista general de la situación- Abril 2013 y evaluaciones realizadas por las autoridades sanitarias sobre Poly Implant Prothèse - 1er Informe - Febrero 2012

² Resumen de datos de incidentes declarados por mujeres con implantes mamarios PIP - Diciembre 2013

Para asegurar la calidad y el control de la cadena de producción, su trazabilidad y las comprobaciones del producto, se han realizado varias inspecciones a diferentes fabricantes de implantes de silicona entre 2010 y 2013. Asimismo se han realizado pruebas de laboratorio en implantes de cada fabricante recogidos durante estas inspecciones así como sobre su gel de silicona.

No se han producido faltas de cumplimientos que puedan suponer un riesgo para los pacientes.

Esta serie de inspecciones permitieron confirmar que en general los fabricantes cumplen satisfactoriamente con el proceso de comercializar los implantes, aunque hay algunos puntos que todavía es necesario mejorar, en especial, respecto a las fases de esterilización.

La materia prima empleada para la fabricación de implantes es proporcionada por dos proveedores diferentes y los controles realizados han demostrado que su calidad cumplía con los estándares vigentes para la fabricación de implantes de mama.

Se ha realizado una comparación de las cantidades de materia prima adquiridas y el número de implantes fabricados para asegurarse de que no existe ningún tipo de fraude con la materia prima usadas en la fabricación de implantes. Estas comparaciones no mostraron nada anormal. Además, se ha analizado la calidad de la materia prima y la de los implantes acabados: estas pruebas han demostrado que la materia prima es asimismo apta para la fabricación de implantes mamarios.

Se han implementado satisfactoriamente acciones correctivas por parte de cada fabricante con posterioridad a la identificación de no cumplimientos identificados durante estas inspecciones.

Los análisis de todos los datos disponibles en este informe muestran que los implantes mamarios de silicona de los que se ocupa este informe no han mostrado ningún incumplimiento importante que pudiera afectar a su seguridad.

No obstante, ANSM desea implementar varias acciones para una supervisión activa de los implantes e información a mujeres que deben someterse a una reconstrucción o a aquellas que se someten a un aumento por motivos estéticos con estos implantes de silicona.

Supervisión mejorada de fabricantes y evaluación continua de riesgos

Para fortalecer el control actual de los implantes mamarios, ANSM solicita ahora a cada fabricante, además de la declaración normativa actual, que envíen informes de seguridad, informes de tendencias así como la declaración inmediata de ciertos tipos de incidentes.

La ruptura es un evento esperado en la vida útil de un implante mamario. ANSM ha implementado un seguimiento específico y fortalecido para una detección rápida de ratios anormales. Este método de control comparativo de los riesgos de ruptura entre los diversos fabricantes podrá detectar una gama de frecuencia relativamente alta.

Respecto a los casos de cáncer y de linfomas mamarios (LACG) de los que se ha informado a la Agencia, no se puede realizar su análisis sin los datos actualizados en la población general: así se está recabando una opinión actualizada de expertos sobre el riesgo de ocurrencia de cánceres y linfomas mamarios en el Instituto Nacional sobre Cáncer (INCa) en vista de los nuevos datos disponibles.

Asimismo se ha solicitado a los fabricantes que realicen un análisis de riesgo específico de

LACG teniendo en cuenta todos los casos enumerados en el mundo de los que se les haya informado o que hayan sido publicados en la literatura.

Información para mujeres

Se debe informar claramente a aquellas mujeres que deseen obtener implantes o reimplantarse uno de los riesgos asociados con la colocación del implante (específicos de la operación, la anestesia y el mismo dispositivo médico) y del límite de vida útil de los implantes colocados de forma que puedan dar un consentimiento informado más allá de la información suministrada ya por la normativa vigente.

Es necesario un seguimiento médico regular de las mujeres con implantes mamarios. Así ANSM colaborará especialmente con la Autoridad Nacional Francesa para la Salud (HAS) y las Sociedades Relacionadas para la publicación de recomendaciones sobre información y seguimiento de mujeres con implantes mamarios.



Resumen

Glosario y abreviaturas	8
Introducción	12
Parte I. Datos de la vigilancia	13
I. Datos de la vigilancia 2010-2012	13
1. Contexto	13
2. Metodología	13
3. Número de declaraciones	15
4. Análisis de rupturas	18
II. Análisis de los datos observados hasta octubre de 2013 sobre adenocarcinomas y linfomas mamarios	21
1. Adenocarcinomas mamarios	21
2. Linfomas anaplásticos de células grandes	21
III. Conclusión de los datos de vigilancia	24
Parte 2. 2010-2013 Inspección y campañas de control de fabricantes de implantes mamarios que contienen gel de silicona	25
1. Contexto de las inspecciones y campañas de control	25
2. Objetivo	25
3. Realización	26
3.1 Fases de la campaña	26
3.2 Operadores inspeccionados.....	26
3.3 Protocolo	27
4. Evaluación de la campaña	29
4.1 Materia prima	29
4.2 Fortaleza y áreas de mejoría de los fabricantes.....	31
4.3 Controles realizados en las muestras.....	35
5. Fin de las inspecciones y campañas de controles	39



Parte 3: Conclusión y discusión sobre los implantes mamarios de gel de silicona..... 40

1. Implementación de un mecanismo específico de control fortalecido ..40

1.1. El fortalecimiento de la maquinaria de vigilancia de los dispositivos médicos incluirá tres componentes adicionales 41

1.2. Mejora cuantitativa y cualitativa de las declaraciones de vigilancia de los dispositivos médicos 41

1.3. Análisis del riesgo de rupturas..... 42

1.4. Análisis del riesgo de cáncer y de linfomas anaplásicos de células grandes 42

2. Plan de seguimiento de las inspecciones.....42

3. Harmonización de la información y de los formularios de consentimiento informado para mujeres que desean obtener un implante mamario42

4. Recomendación de un seguimiento médico regular para mujeres con implantes mamarios43

Anexos 44

Anexo 1

Número de incidentes por tipo de declarante.....44

Anexo 2

Número de incidentes por tipología (números absolutos)45

Anexo 3

Cálculo del PRR (Ratio de informe proporcional).....46

Anexo 4

Datos de ventas de los fabricantes47

Anexo 5

Tabla resumen de casos de LACG mamario en mujeres con implantes mamarios extraídos del artículo de Mychaluk et al. 2012.....48

Anexo 6

Lista de operadores inspeccionados en el contexto de la campaña de implantes mamarios (excluyendo OBL)50



Glosario y abreviaturas

ANSM

Agencia Nacional para la Seguridad de los Fármacos y Productos Sanitarios, autoridad francesa competente.

Cápsula o contractura capsular o retracción periprostética

La retracción periprostética o contractura capsular, incorrectamente denominada cápsula, se deriva de la evolución anormal o excesiva de la respuesta fisiológica del cuerpo a cualquier elemento extraño que se introduce y que no puede eliminar. Como no puede eliminarse, el cuerpo lo aísla rodeándolo de una membrana fibrosa de exclusión consistente en vasos sanguíneos, colágeno y células "miofibroblásticas".

Si esta membrana permanece fina y flexible, el implante mantiene su forma y consistencia; si se retrae y/o se hace más gruesa, la superficie que se ofrece al implante disminuye; se hace más esférica y firme. La formación de esta contractura a menudo se ve acompañada de malestar, dolor y una firmeza excesiva de la mama. La frecuencia de esta complicación varía dependiendo del tipo, volumen y calidad de la prótesis pero también de las condiciones de implantación.

La mejor clasificación se debe a Baker; ésta es la que se emplea más a menudo:

Escala de Baker:

Grado I: normal, mama suave, ausencia de modificación de la mama cuando se examina y palpa,

Grado II: retracción ligera palpable aunque invisible,

Grado III: retracción visible y palpable; la mama está deformada,

Grado IV: la mama está rígida, dura, deformada, duele y a veces está fría.

Citotoxicidad

Propiedad de un agente químico o biológico de alterar o destruir una célula.

Dispositivo médico (MD)

Cualquier instrumento, aparato, equipo, material, producto, excluyendo productos de origen humano, u otros artículos, usados solos o en combinación, incluyendo los accesorios y el software requerido para un buen funcionamiento del último, previsto por el fabricante para su uso en humanos con una finalidad médica y cuya principal acción necesaria no se obtiene por medios farmacológicos o inmunológicos ni metabólicos, sino cuya función puede verse ayudada por tales medios. El software previsto por el fabricante para usarse específicamente para el diagnóstico u otra finalidad terapéutica asimismo constituye un dispositivo médico.

Decisión de la seguridad sanitaria (DPS)

Si el marketing o la utilización de un producto sanitario constituyen un riesgo para la salud pública, ANSM puede tomar medidas de seguridad conforme a las condiciones especificadas en el código de salud pública.

Estas decisiones de seguridad pueden tener como objetivo:

- ◆ productos o actividades sujetas a autorización o registro, en tales casos las decisiones de seguridad (suspensión, revocación, restricción) se especifican en las provisiones legislativas y normativas específicas de cada producto o actividad;
- ◆ productos o actividades no sujetas a autorización o registro (productos cosméticos, por ejemplo). En este caso las medidas de seguridad se especifican en los artículos L.5312-1 y siguientes del código de salud pública.

Estas decisiones de seguridad son actos legales firmes que se derivan de un proceso de evaluación normativa y científica cuyo objetivo es asegurar la proporcionalidad de la medida respecto al riesgo sanitario.

Se realiza un procedimiento antagonista con el operador en cuestión sobre el que la decisión tiene su impacto antes de la firma la decisión de seguridad sanitaria, excepto en casos de emergencia sanitaria pública.

Una decisión de seguridad puede ser ejecutada por la persona afectada tras su notificación y por terceras personas tras su publicación, en especial en el Boletín Oficial.

Una decisión de seguridad puede ser revocada por una nueva decisión, es decir, que la autorización emitida previamente puede restaurar o se puede rescindir la suspensión o prohibición por la resolución de los descubrimientos que motivaron la decisión de seguridad.

Genotoxicidad

Una sustancia genotóxica es aquella que cambia la estructura del genoma.

Vigilancia de dispositivos médicos

Control de incidentes o de riesgos de incidentes que se derivan del uso de dispositivos médicos una vez que han salido al mercado.

La obligación de informar impuesta por el artículo L 5212-2 del código de salud pública se relaciona únicamente con los incidentes o riesgos de incidentes que pueden que provoquen la muerte o una degradación grave del estado de salud del paciente. No obstante, se puede informar voluntariamente de los incidentes no serios o incluso de las anomalías de los implantes mamarios sin que el paciente muestre ningún signo clínico (artículo R5212-15).

Marca CE

La marca CE ("Conformidad Europea") certifica que el producto cumple con las exigencias esenciales de las directivas aplicables y que los productos se han remitido al procedimiento de evaluación de conformidad proporcionado por las directivas. La marca CE se debe fijar al producto antes de que salga al mercado por parte del fabricante.

Los tres depositarios de la marca CE:

- ◆ **Fabricante:** responsable del lanzamiento al mercado, él elige el organismo notificado (NB: esto indica el organismo acreditado en Francia) y debe fijar la marca CE una vez que se obtenga el certificado de conformidad de NB.
- ◆ **Organismo notificado:** evalúa la conformidad del procedimiento seguido por el fabricante para demostrar el cumplimiento con las exigencias esenciales y emite el certificado de conformidad con estas exigencias esenciales.
- ◆ **Autoridad competente:**
 - designa e inspecciona los organismos notificados;
 - supervisa el mercado;
 - centraliza y evalúa los datos de vigilancia;
 - toma las medidas de seguridad sanitaria oportunas;
 - inspecciona a los operadores.

Aquellos dispositivos que no están fabricados por encargo y aquellos destinados a la investigación médica lanzados al mercado o usados en Francia deben contener la marca CE.

OBL

Los fabricantes originales fabrican (ellos mismos o *mediante* una subcontratación) dispositivos médicos que lanzan al mercado bajo su propio nombre y su marca. Los fabricantes denominados "de sus propias marcas" u "OBL" son operadores que adquieren los mismos dispositivos de los fabricantes originales y posteriormente los lanzan al mercado bajo su propio nombre y marca OBL. En dicha configuración, los fabricantes originales se denominan "Fabricantes Originales de Equipos" u "OEM". Los dispositivos médicos que están sujetos a contratos OBL-OEM son por lo tanto estrictamente idénticos en términos de diseño y fabricación. Sólo cambia el etiquetado y la marca.

Sudoración (o trasudación)

El fenómeno de la sudoración (o trasudación) es una complicación física que consiste en una filtración de silicona a través de la pared de un implante intacto. Se trata de un fenómeno silencioso que no es detectable mediante imágenes. Además, en caso de ruptura del implante, este fenómeno se ve ocultado por la presencia de silicona en el espacio del implante. Así, la sudoración normalmente solo se detecta durante la retirada preventiva de implantes intactos.

Reacciones inflamatorias

Reacción del sistema inmunológico a una agresión de una forma estereotípica. Una reacción inflamatoria inoportuna puede causar:

- ◆ una retracción periprostética o cápsula;
- ◆ una efusión serosa;
- ◆ una linforrea;
- ◆ la aparición de adenopatías;
- ◆ aparición de nódulos o induraciones.

La sudoración, ruptura del implante, siliconomas pueden provocar una reacción inflamatoria, pero esto no es sistemático.

Ruptura de la prótesis o implante mamario

Según la literatura médica, el término "desinflado" del implante se asocia con los implantes mamarios rellenos con solución salina y el término "ruptura" trata sobre los implantes mamarios del gel de silicona. Aunque, según los expertos, la ruptura de la capa produce el desinflado del implante independientemente del producto de relleno.

Por lo tanto, los términos "desinflado" y "ruptura" se agrupan bajo la misma categoría. Existen diversos factores que favorecen el desinflado o la ruptura del implante, incluyendo:

- ◆ un relleno insuficiente o excesivo del implante más allá de las características del implante debilitando sus propiedades mecánicas;
- ◆ incluso un ligero daño de la envoltura debido a instrumentos quirúrgicos;
- ◆ actividades físicas intensas no indicadas para mujeres con implantes mamarios;
- ◆ examen de la región de la aureola durante una mamografía, una presión excesiva ejercida sobre la mama puede provocar una apertura de la válvula y provocar una efusión del líquido de relleno;
- ◆ un defecto de la unión;
- ◆ un trauma violento (accidente de tráfico, por ejemplo);
- ◆ envejecimiento del implante que la causa principal de la ruptura del implante. De hecho, es más probable que la envoltura se rompa si el implante está expuesto a un desgaste significativo o a daños regulares. Debido a ello, la probabilidad de ruptura de un implante mamario aumenta con la duración de la implantación. Por consiguiente, los implantes mamarios no deben considerarse como implantes permanentes.

SCENIHR

Comité Científico sobre Riesgos Sanitarios Emergentes o Recién Identificados: el comité científico de la Comisión Europea.

Trasudación

Remítase a Sudoración.

Categorías de incidentes

Categoría de los incidentes mencionados en la base de datos de vigilancia de dispositivos médicos que permite el agrupamiento de tipos similares de incidentes de los que se informa.



Introducción

El mercado de los implantes mamarios rellenos de gel de silicona ha estado históricamente sujeto a una sucesión de medidas, en especial en Francia y en los Estados Unidos, para prever la seguridad de estos productos.

El lanzamiento al mercado francés de un implante mamario, como cualquier otro dispositivo médico, solo puede producirse tras el cumplimiento con el procedimiento de la marca CE, en aplicación de la directiva enmendada N° 93/42/CEE. Adicionalmente, además de la directiva 2003/12/CE, los implantes mamarios se reclasifican como clase III, lo que asegura que el dossier técnico de los implantes está sujeto a la evaluación del organismo notificado (NB) dentro del marco de los procedimientos de marca CE; el NB emite un certificado confirmando la conformidad del procedimiento seguido por el fabricante a la luz de estas exigencias.

El lanzamiento de implantes mamarios rellenos previamente con un producto diferente a suero salino fisiológico en el mercado francés, suspendida en 1995, sólo es posible de nuevo desde finales de 2001, una vez que los fabricantes demostraron su conformidad con las exigencias esenciales expuestas en la directiva.

La ANSM es la autoridad francesa competente, como tal, supervisa los dispositivos disponibles en su territorio (información procedente del control del mercado y de los incidentes de vigilancia de dispositivos médicos). Asimismo tiene el poder de la seguridad sanitarias y herramientas como la gestión de la trazabilidad, comprobaciones documentales y/o de laboratorio de la conformidad de los productos en su mercado y su inspección.

Para finalizar, los dispositivos Clase II a III y los dispositivos médicos implantables activos deben estar sujetos a su comunicación a la agencia cuando estén listos para su comercialización en Francia.

La Ley de 29 de diciembre de 2011 sobre el fortalecimiento de la seguridad sanitaria de los fármacos y productos sanitarios se ha asignado especialmente a la Agencia con objeto de fortalecer el control de los dispositivos médicos. En su informe de septiembre de 2012 al parlamento, ANSM ha propuesto un plan de control mejorado de 5 categorías de dispositivos médicos que presentan un mayor riesgo integrando las tres aproximaciones de evaluación, inspección y control de laboratorio.

Dentro de este marco y la posterior decisión de seguridad sanitaria, con fecha 29 de marzo de 2010 relativa a la suspensión de la comercialización, distribución, exportación y uso de implantes mamarios rellenos de gel de silicona de Poly Implant Prothèse (PIP), se ha llevado a cabo una supervisión mejorada de los implantes mamarios rellenos de gel de silicona en Francia, que son dispositivos médicos implantables Clase III, usados principalmente con una finalidad estética en vista de un aumento de mama, pero también en la cirugía reparadora de malformaciones, asimetrías y reconstrucciones tras mastectomías.

Frente a estos antecedentes, este informe tiene como finalidad realizar una actualización del estado en 2013 sobre los implantes mamarios rellenos de gel de silicona comercializados en Francia. Consta de tres partes:

- ◆ presentación y análisis de incidentes registrados por ANSM en el marco de la vigilancia de dispositivos médicos;
- ◆ presentación de los resultados de las comprobaciones e inspecciones realizadas por la ANSM en el marco de la campaña de inspecciones de los fabricantes de implantes mamarios;
- ◆ resumen de los descubrimientos y medidas propuestas.



Parte I. Datos de la Vigilancia

I. 2010-2012 Datos de la vigilancia

1. Contexto

La vigilancia de los dispositivos médicos es un sistema para controlar de incidentes o de riesgos de incidentes que se derivan del uso de dispositivos médicos una vez que han salido al mercado. El artículo L.5212-2 del código de salud pública requiere el informe obligatorio por parte de los fabricantes, usuarios o terceras personas que informan de un incidente grave o del riesgo de un incidente grave que implique a un dispositivo médico.

La población expuesta al riesgo de incidentes es notable respecto a los implantes de silicona. Se han realizado más de 610.000 implantes mamarios desde 2001 según las cifras de ventas proporcionadas por ocho fabricantes que comercializan implantes de silicona en Francia.

2. Metodología

2.1. Datos de origen

Esta parte del informe describe los datos de vigilancia del dispositivo médico de los que se ha informado a ANSM entre el 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2012 en relación con los implantes mamarios rellenos de gel de silicona comercializados en Francia (excepto implantes marca PIP que han estado sometidos a un informe específico³ publicado en abril de 2013 y actualizado periódicamente). Los implantes rellenos de hidrogel y solución salina fisiológica han quedado excluidos deliberadamente, los últimos representando una cuota de mercado relativamente pequeña y en disminución (aproximadamente el 5 por ciento de los implantes en los últimos 10 años) y los datos de vigilancia de los dispositivos médicos por lo tanto, no son comparables con los datos en relación a los implantes rellenos de gel de silicona en términos de categorías de incidentes. De hecho, entre 2010 y 2012, se ha informado de 192 incidentes de implantes de hidrogel (n = 3) o de suero salino fisiológico (n = 189). La gran mayoría de estos informes (90 %) hablaron de una ruptura del implante, mientras que solo el 65 % de los incidentes en relación con los implantes de silicona hacen referencia a rupturas (remítase al párrafo 3.2). Sin embargo, los datos disponibles no ofrecen una indicación suficiente de que la ruptura de implantes salinos se produzca con mayor frecuencia que los de silicona. La diferencia puede ser una consecuencia de la publicidad sobre los implantes PIP, tipo de medios que han tenido como objetivo los implantes de silicona y han modificado los criterios de informes de incidentes en relación con este tipo de implante (remítase al párrafo 3.2).

En 2010, ANSM emitió recomendaciones para el control de mujeres con implantes mamarios que han modificado sustancialmente los criterios para informar de incidentes relacionados con estos implantes. Así, los datos registrados desde 2010 en adelante no son comparables con los informes registrados con anterioridad.

Todos los informes relacionados con los implantes de silicona o de tipo desconocido registrados durante el periodo del estudio, que son 2684, se han revisado. Los 138 duplicados y aquellos implantes identificados como que tienen un relleno desconocido (n = 287) o un relleno no de silicona (n = 90) han quedado excluidos. Para finalizar, **se analizaron 2169 informes relacionados con implantes rellenos de gel de silicona**. Cada informe se corresponde con un implante mamario.

³ Informe ANSM sobre la actualización del estado de implantes mamarios PIP - Abril 2013

Al igual que los datos de vigilancia, que son datos recogidos de informes no solicitados, los datos de vigilancia de dispositivos médicos pueden presentar una influencia menos difundida. Estos datos puede que no sean ajustados ya que la tasa de difusión baja es desconocida. Los informes están relacionados con varios tipos de incidentes con o sin consecuencias clínicas para el paciente.

El análisis según el fabricante tiene muchas limitaciones. Exige la presunción de que la baja difusión es comparable entre fabricantes, tanto de forma cuantitativa (proporción general de incidentes informados) como cualitativa (tasa de declaración respecto al tipo de incidentes), y que la evolución de estas tasas con el tiempo es la misma para todos los fabricantes. Además, los fabricantes han podido cambiar su marca comercial con el tiempo (estrategia de comprar de fabricantes por parte de otras personas). Para finalizar, el mismo fabricante fabrica varios modelos de implantes y un único modelo de implante es probable que cambie con el debido transcurso de tiempo.

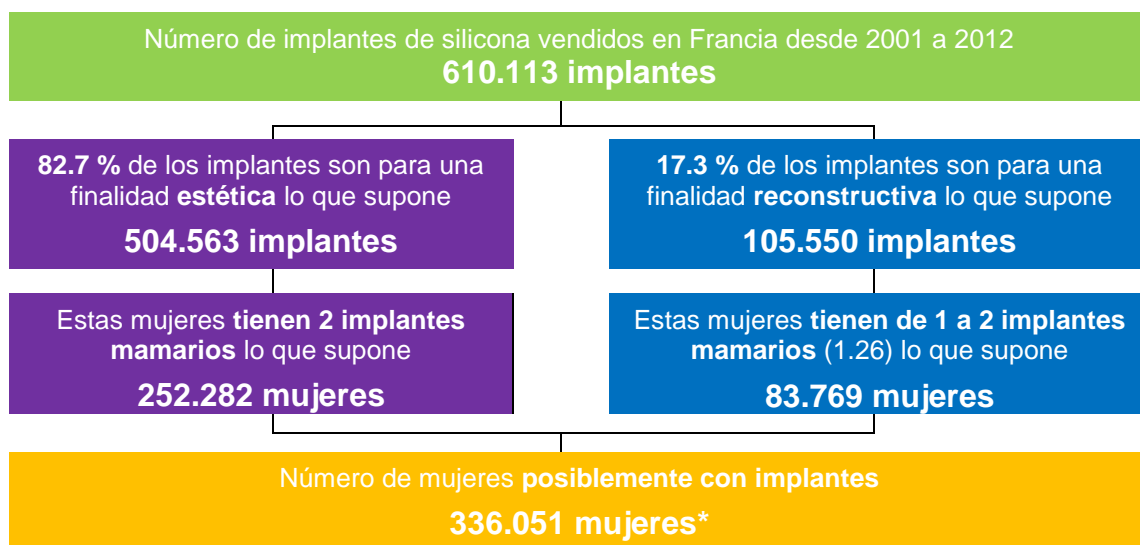
Los datos actuales, por lo tanto, no permiten un análisis detallado de sus modelos de implante.

2.2. Cálculo del número de mujeres implantadas con implantes de silicona

Los implantes que han estado sujetos a la declaración de vigilancia de dispositivos médicos entre 2010 y 2012 puede que hayan sido implantados varios años antes. 2001 se corresponde con la reintroducción de los implantes mamarios de silicona en el mercado francés. Los incidentes declarados entre 2010 y 2012 pueden hacer referencia a implantes que fueron implantados y vendidos entre 2001 y 2012. Así, el cálculo del número de mujeres implantadas se ha obtenido a partir de los datos de ventas recogidos desde 2001 en adelante. Los fabricantes han proporcionados estos datos (remítase al Anexo 4) e indican que se habían distribuido 610.113 implantes mamarios de silicona en Francia entre 2001 y 2012.

En su informe de febrero de 2012 y según los datos daneses y norteamericanos, el Comité Científico sobre Riesgos Sanitarios Recién Identificados y Emergentes (SCENIHR) calculó que el 80 % de los implantes mamarios son por motivos estéticos y el 20 % tiene una finalidad reconstructiva⁴. Un análisis reciente de los datos de vigilancia de los dispositivos médicos franceses en relación con los implantes PIP ha confirmado este cálculo, con un implante por motivos estéticos en el 82,7 % de los casos frente al 17,3 % de los implantes con una finalidad reconstructiva. A partir de esta información, el número de mujeres con implantes entre 2001 y 2012 con implantes de silicona de marcas diferentes a PIP se calcula en 340.000.

⁴ *Opinion on the safety of Poly Implant Prothèse (PIP) Silicone Breast Implants – Version of 1st February 2012 - Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*

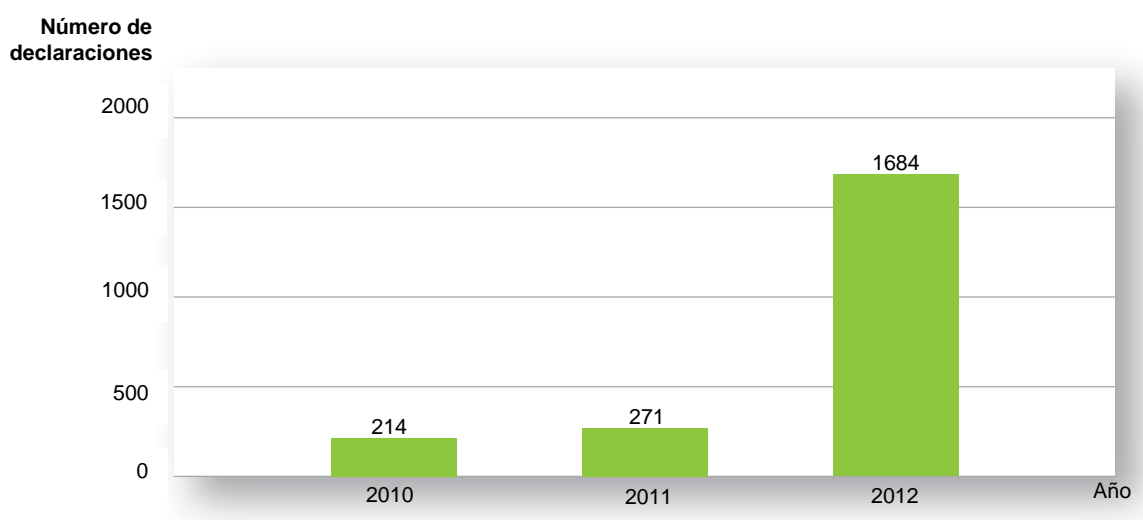
Figura 1: cálculo del número de mujeres con implantes

**Debe tenerse en cuenta que es probable que exista un cálculo elevado ya que estas cifras no tienen en cuenta el hecho de que una mujer ha podido beneficiarse de múltiples implantes con el tiempo.*

3. Número de declaraciones

La distribución anual de las declaraciones de vigilancia de dispositivos médicos en relación a los implantes de silicona se presenta en el cuadro 1.

Cuadro 1: número de declaraciones relacionadas con los implantes de silicona registradas entre 2010 y 2012



Durante el período de 2010 a 2012, se han informado de 2169 declaraciones de incidentes en relación con los implantes mamarios de silicona. En 2010 y 2011, hubo 214 y 271 declaraciones respectivamente. En 2012, este número se multiplicó por seis y alcanzó 1684.

Este aumento en 2012 debe relacionarse con la publicidad mediática alrededor de la marca PIP de implantes mamarios, en especial hasta finales de 2011, que animó a pacientes y cirujanos a realizar un mejor seguimiento y ha aumentado la concienciación entre fabricantes y profesionales sanitarios de la necesidad de declarar incidentes de vigilancia de dispositivos médicos. Esta concienciación se ocupa, tal y como se describe en los capítulos posteriores, de incidentes graves pero también de incidentes leves. Se ha descubierto la misma tendencia para declaraciones respecto a implantes PIP con un aumento de seis veces del número de declaraciones en 2012.

Aproximadamente cuatro de cada cinco informes los declaran a la Agencia los profesionales sanitarios. Desde 2010, la tasa de incidentes informados directamente por los fabricantes no ha cambiado mucho (16 % en 2010, 19 % en 2012, remítase al anexo 1). Desde 2011, asimismo se ha percibido que los pacientes y las asociaciones de pacientes han empezado también a contribuir, aunque de forma baja: 17 declaraciones o 1 % del total.

3.1. Explantaciones preventivas sin signos clínicos

"La explantación preventiva" es la retirada de un implante aunque no se haya detectado una anomalía aparente en el implante durante el control clínico del paciente, un examen mediante imágenes, o un examen preoperatorio. Esta retirada normalmente tiene lugar a petición del paciente (para una explantación definitiva o una sustitución) o por asesoramiento del cirujano.

Entre las 2169 declaraciones realizadas durante el periodo 2010 y 2012 (anexo 2), 10 % (n = 222) están relacionadas con explantaciones preventivas sin ningún signo clínico que indicase una anomalía del implante o un efecto al nivel de la mama. Se ha creado esta categoría de declaración en la base de datos de vigilancia de dispositivos médicos a finales de 2010 debido a la publicidad mediática que rodea a los implantes mamarios PIP. Antes de esta fecha, estos tipos de declaraciones no se tenían en cuenta dentro del marco de vigilancia de dispositivos médicos, ya que, hablando estrictamente, no se consideraban un incidente. De hecho, el procedimiento quirúrgico se decide como una medida preventiva sin las indicaciones de ninguna anomalía identificable del implante o de las consecuencias clínicas para el paciente.

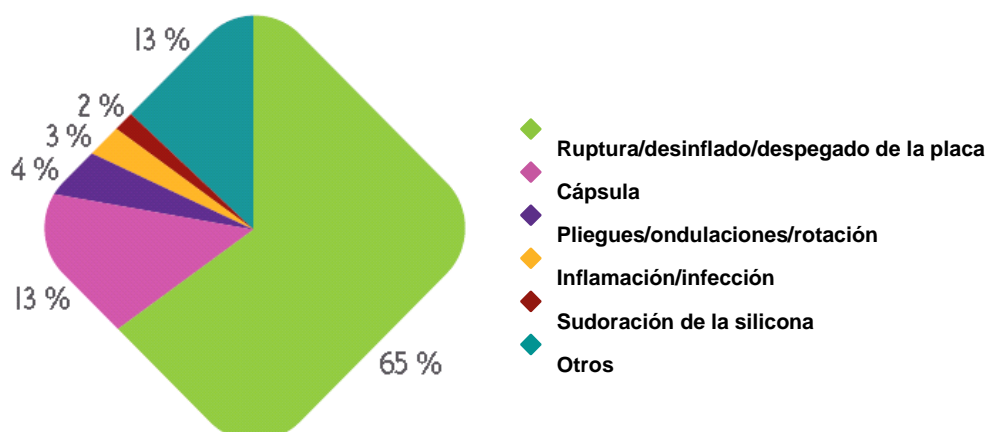
A ellas hay que añadir, un 10 % de explantaciones sin signos indicativos, además del 8 % (n = 178) de explantaciones del implante colateral preventivo tras su descubrimiento durante un examen clínico o imagen de una ruptura del otro implante. Esta categoría asimismo se ha creado en la base de datos de vigilancia de dispositivos médicos a finales de 2010.

De un total de 400 explantaciones asintomáticas (18 %), se detectaron 51 rupturas de forma secundaria.

3.2. Las diferentes categorías de incidentes sobre los que se ha informado

Las explantaciones sin síntomas (preventivas o controlaterales) mencionadas en la sección anterior no se tienen en cuenta para los siguientes análisis porque, aun cuando se haya descubierto un incidente de forma incidental (anomalía del implante o un efecto no deseado), el último era asintomático y por lo tanto no se considera que sea de la misma naturaleza que aquellos que provocan una explantación tras la detección de un incidente. Estos análisis, por lo tanto, se realizan sobre **1769 declaraciones**.

Cuadro 2: porcentaje de incidentes según categoría (n = 1769)



La primera causa de declaración de incidente es la rotura con signos de advertencia (cuadro 2). Las rupturas se encuentran en el origen de más del 65% de las declaraciones de incidentes durante el periodo 2010-2012 (n = 1148).

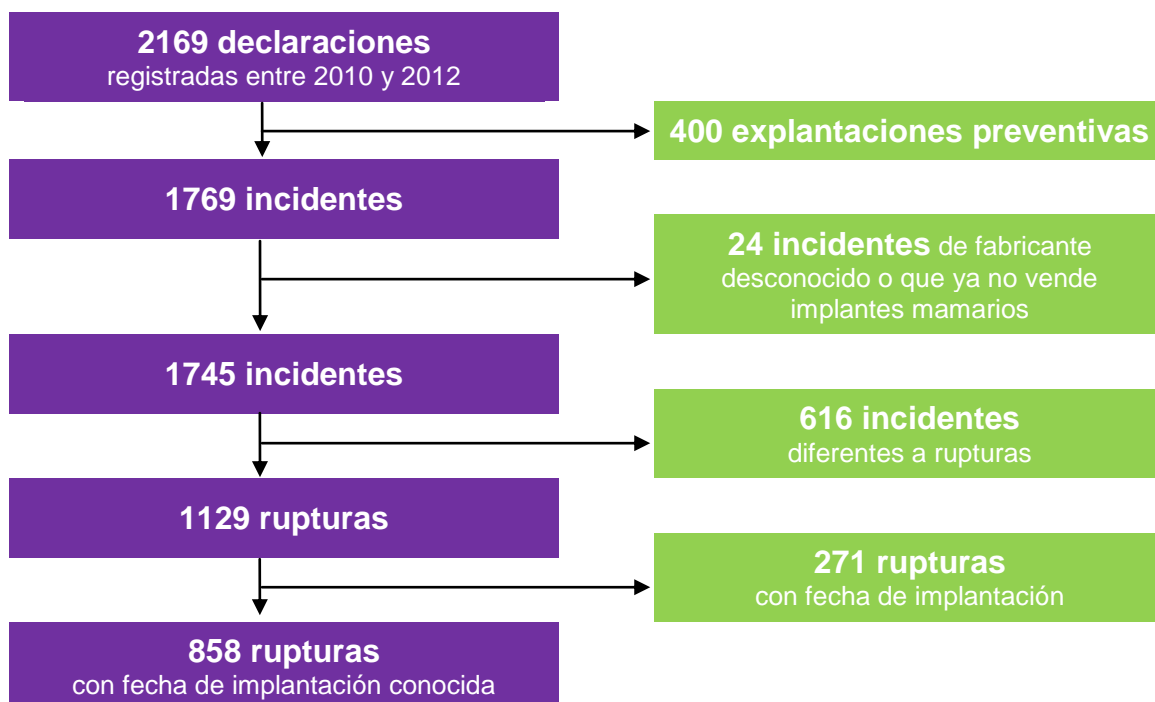
El porcentaje de rupturas en todas las categorías encontradas está en declive durante el periodo de estudio: en 2010, las rupturas llegaban al 78 % de los incidentes informados frente al 70 % en 2011 y al 62 % en 2012. Esto es probablemente una consecuencia de la cobertura mediática de los implantes mamarios PIP que en general ha fomentado la declaración de un gran número de incidentes incluyendo incidentes diferentes a las rupturas.

La segunda causa de declaración de incidentes es la presencia de una cápsula. Representan, en todas las etapas (escala de Baker) de cápsulas combinadas, el 13 % de la declaración de incidentes (n = 235). Casi una tercera parte de las declaraciones de cápsulas (n = 74) no especifican la etapa. La cápsulas de etapa 3 y 4 lógicamente representan la mayoría de las declaraciones en las que se introduce la etapa (n = 132 u 82 % de las declaraciones).

La categoría "otros" (n = 228) incluye incidentes de gravedad variable que están vinculados a un funcionamiento incorrecto del dispositivo médico o de efectos adversos en el paciente. Los tumores mamarios (adenocarcinoma y linfomas anaplásicos de células grandes) son los más graves y serán el tema del capítulo II.

El siguiente análisis se centrará en las rupturas de implantes de un fabricante conocido, ya que es la categoría más frecuente y posiblemente la que presenta más riesgos ya que en general provoca una nueva intervención.

Cuadro 3: datos de vigilancia de dispositivos médicos disponibles para los análisis



4. Análisis de las rupturas

Los siguientes análisis se limitan a incidentes en los que el fabricante es conocido ($n = 1745$). El tiempo medio entre la implantación y el diagnóstico de una ruptura, con objeto de comparar los fabricantes, se ha calculado a partir de las declaraciones en las que se introdujeron las fechas de explantación e implantación ($n = 816$ para 42 casos de ruptura, la fecha de explantación era desconocida) mientras que la tasa de ruptura se calcula sobre la base de las declaraciones de rupturas para las que se introdujeron datos de la fecha de implantación y son anteriores a 2001, correspondiéndose el intervalo de tiempo usado para el cálculo del número de mujeres implantadas ($n = 791$ para 67 casos de ruptura, con una fecha de implantación anterior a 2001). Los detalles se presentan en el cuadro 3.

4.1. Detección de señal de vigilancia de dispositivos médicos

La detección de las señales de vigilancia se basa especialmente en el uso de indicadores como el PRR (remítase al Anexo 3). El PRR (Ratio de Informe Proporcional) es un método estadístico frecuente que evalúa la desproporcionalidad de un factor entre dos categorías. Un valor en la terminal inferior del intervalo de confianza (CI) del PRR superior a 1 indica que la categoría de interés (en este caso, las rupturas) se observa más habitualmente en el fabricante estudiado respecto a la comparación de fabricante y las demás categorías de incidentes, de un tipo de dispositivo dado (en este caso, los implantes de silicona).

Se han realizado los siguientes cálculos sobre la base de 1745 declaraciones de incidentes registradas entre 2010 y 2012 en relación a los implantes de silicona. Las declaraciones con un fabricante desconocido (no introducidas en las declaraciones) o que ya no comercializa implantes en Francia ($n = 24$) no podían tenerse en cuenta.

Estos resultados muestran las desproporcionalidades que varían de 0,83 a 1,22 todas, por lo tanto, por debajo del umbral de 2 normalmente usado en la vigilancia⁵. Esta desproporcionalidad es estadísticamente significativa en dos de los fabricantes más antiguos: Allergan con 1,16 veces más de rupturas (95 %CI = [1,08; 1,24]) y Sebbin con 1,22 veces más de declaraciones de rupturas (95 %CI = [1,10; 1,36]) en comparación con otras categorías de incidentes.

4.2. Tasas de ruptura

La Tabla 2 muestra la tasa de rupturas con signos clínicos o imágenes conforme al año de implantación, combinados todos los fabricantes. La tasa de rupturas se calcula relacionando el número de rupturas declaradas entre 2010 y 2012 con el número de implantes vendidos en el año de implantación (entre 2001 y 2012) y por el fabricante correspondiente.

El método para obtener los datos de venta necesarios para calcular estas tasas se proporciona en el anexo 4.

Se han excluido las declaraciones en las que la fecha de implantación era desconocida (n = 271) o anterior a 2001⁶ (n = 67). Pudieron analizarse 791 rupturas (76 %).

Es importante tener en cuenta que las tasas de rupturas calculadas a partir de los datos registrados entre 2010 y 2012 no son comparables con la tasa de rupturas calculada en los datos declarados antes de 2010, considerando que ha habido una mayor concienciación de la declaración de vigilancia del dispositivo médico que siguió tras la cobertura mediática sobre los PIP y las recomendaciones de la agencia.

Tabla 2: tasa de rupturas con síntomas según el año de implantación y con todos los fabricantes combinados (datos registrados entre 2010 y 2012)

año de implantación	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
tasa de rupturas (en %)	0,30	0,30	0,25	0,20	0,24	0,27	0,19	0,06	0,06	0,04	0,03	0,01	0,13

La tasa de rupturas varía con el tiempo entre 0,01 % y 0,30 % con una tasa acumulativa del 0,13 %

Los fabricantes: Allergan, Mentor, Pouse Plastie, Sebbin y Eurosilicone comercializan implantes mamarios desde 2001. Los datos de ventas y las fechas de implantación corresponden al periodo 2001-2012. Su tasa acumulativa anual de rupturas para las implantaciones desde los años 2001 al 2012 son bajas y varían de 0,08 % a 0,22 % con diferencias significativas entre estos cinco fabricantes.

Los implantes mamarios de 7 fabricantes (Silimed llegó al mercado en 2009), han estado disponibles en el mercado desde 2007 en adelante. La tasa acumulada de rupturas en 6 años (para implantaciones realizadas desde 2007 a 2012) por fabricante es extremadamente baja; varían del 0,01 al 0,09 %, y difieren significativamente entre estos siete fabricantes.

⁵ Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system (ref. EMEA/106464/2006)

⁶ 2001 es el año de la reintroducción de los implantes mamarios de silicona en el mercado francés, tras una suspensión de comercialización de implantes mamarios rellenos con un producto diferentes a suero fisiológico (los pedidos datan del 10 de mayo de 1995, 14 de mayo de 1997 y 28 de mayo de 1997).

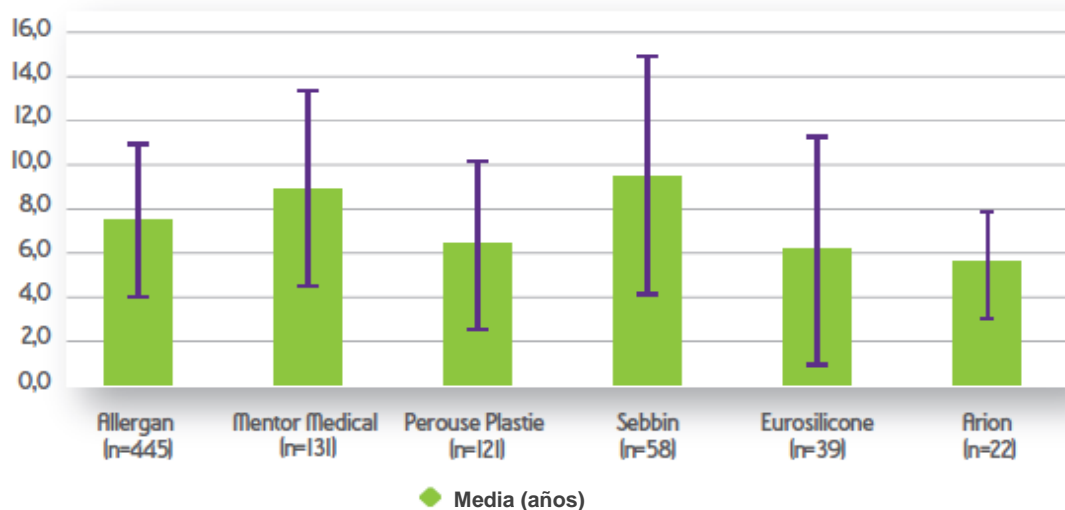
4.3. Tiempo medio antes del diagnóstico de ruptura

El riesgo esperado de ruptura aumentan con la edad del implante. Todas las rupturas no se declaran en la vigilancia de dispositivos médicos. En efecto, las rupturas a menudo son aquellos que los declarantes perciben como "anormales" ya que se producen antes de los 10 años de la implantación en relación con la duración media de la vida útil normal de un implante mamario de silicona. Las rupturas que parecen "anormales" pueden asimismo ser aquellas que van acompañadas de complicaciones clínicas.

El siguiente cuadro 4 ha sido diseñado usando las declaraciones de rupturas con signos clínicos o detectadas durante un examen con imágenes cuando se conocen las fechas de implantación y explantación (n = 816). Por los motivos que se han mencionado anteriormente, este cuadro no refleja la edad media del implante sino únicamente el cuadro temporal entre la introducción del implante y el descubrimiento de la ruptura cuando esta última se declara al ANSM.

Cuadro 4: tiempo medio (en años) y desviación estándar correspondiente según el fabricante entre la introducción del implante y el descubrimiento de una ruptura declarada al ANSM

Tiempo medio (años) entre la implantación y el diagnóstico de ruptura



Según los informes de rupturas recibidos entre 2010 y 2012, el tiempo medio entre la fecha de implantación y el diagnóstico es de 7,6 años (desviación estándar = 4 años), combinados todos los fabricantes. No existe una diferencia significativa en el cuadro temporal entre los fabricantes.

Cereplas y Silimed no aparecen en este cuadro porque se habían establecido hace poco tiempo en Francia (2007 para Cereplas y 2009 para Silimed), y estos implantes representan un número de implantes implantados y un número de declaraciones de rupturas limitado (n = 5 y 1 respectivamente).

Resumiendo, el análisis de los datos de la vigilancia de dispositivos médicos registrados entre 2010 y 2012 no resalta ninguna señal de advertencia sobre los implantes mamarios de silicona en general (nota: esto está en línea con el control y los datos de la inspección contenidos más adelante en este informe). El tiempo medio de ruptura no difiere entre fabricantes. Sin embargo, estos resultados abren la puerta a la pregunta de la duración de la vida útil de los implantes mostrando las diferencias en tasas de rupturas notables según la fecha de

implantación, y diferencias ligeras aunque estadísticamente significativas entre fabricantes según su antigüedad en el mercado para la tasa de rupturas y para la proporción de rupturas declaradas. Los datos de vigilancia de dispositivos médicos deben interpretarse con la mayor de las precauciones debido a la naturaleza de las declaraciones (pasiva) y de la naturaleza no exhaustiva de los datos. Sin embargo, sugieren la necesidad de recomendaciones sobre el espacio temporal para la renovación de estos implantes.

II. Análisis de los datos observados hasta octubre de 2013 sobre adenocarcinomas y linfomas mamarios

1. Adenocarcinomas mamarios

El cáncer de mama es el cáncer femenino más frecuente en Francia⁷. El cáncer de mama más frecuente (95 % de los casos) es el adenocarcinoma.

Hasta finales de octubre de 2013, se ha informado de 22 casos de adenocarcinomas mamarios en mujeres con implantes mamarios de silicona a la Agencia (más de 300.000 mujeres), entre 2001 y 2013. Se observan estas lesiones tumorales independientemente del contexto de implantación (estética o reconstrucción).

Varios estudios, incluyendo uno de la FDA en 2011, han demostrado consistentemente en el pasado la ausencia de aumento en el riesgo de adenocarcinoma mamario en mujeres con implantes mamarios.

De forma similar, en su opinión en diciembre de 2011 sobre los implantes mamarios PIP⁸, el INCa ha indicado que los datos disponibles permitan concluir la ausencia de un aumento de riesgo de adenocarcinoma mamarios en mujeres con implantes mamarios en comparación con la población general. Para finalizar, en su informe de septiembre de 2013 sobre implantes mamarios PIP⁹, el SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) mencionaba que varios estudios han proporcionado evidencias que no hay un aumento de riesgo de cáncer de mama o de cualquier otro tipo de cáncer en mujeres con implantes mamarios.

2. Linfomas anaplásicos de células grandes

Los linfomas anaplásicos de células grandes (LACG) son tumores malignos del sistema linfático que se derivan de linfocitos T individuales. Se trata de una forma muy rara de linfoma; según los registros del Instituto Nacional sobre el Cáncer (SEER)¹⁰, se calcula que en los Estados Unidos una mujer de cada 500.000 padece este tipo de linfoma cada año.

La ubicación de esta forma de linfoma a nivel de la mama es incluso más rara, calculada en los Estados Unidos en 3 casos por cada 100 millones de mujeres al año.

⁷ <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>

⁸ *Propuestas de acción a realizar en mujeres con implantes mamarios PIP: opinión de expertos coordinados por el Instituto Nacional sobre el Cáncer (INCa)*

⁹ *Preliminary Opinion on the safety of Poly Implant Prothèse (PIP) Silicone Breast Implants - (2013 update)*

¹⁰ *Anaplastic Large Cell Lymphoma (LACG) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses (January 2011)*

2.1. Datos recogidos por la ANSM

ANSM fue consciente del primer caso de LACG en la mama de una mujer con implantes mamarios PIP en noviembre de 2011.

Excluyendo PIP, hasta este día, la Agencia ha recibido alertas de vigilancia de dispositivos médicos de cinco casos de LACG en Francia en mujeres con implantes mamarios de silicona.

Además, 1 caso atrajo la atención de la ANSM a través de los datos de la literatura, lo que lleva a 6 casos de LACG de mama en pacientes con implantes mamarios de silicona excluyendo PIP y 1 caso en una mujer con un implante relleno con suero salino fisiológico.

Hasta la fecha, no se ha informado de muertes excluyendo la muerte del paciente con implantes PIP y la evolución clínica de los pacientes es favorable hasta la fecha según la información del ANSM.

Los datos recogidos por la Agencia para estos 6 pacientes indican que, de los 6 casos de LACG en mujeres con implantes de silicona (excluyendo PIP):

- ◆ 3 mujeres se operaron por razones estéticas y 3 en el marco de una reconstrucción mamaria,
- ◆ la duración media del implante es de 10 años en el momento del diagnóstico de linfoma mamario.

Todavía la red Lymphopath no ha confirmado un caso (red francesa responsable del diagnóstico anatomopatológico del linfoma) y además la red Lymphopath no ha informado de casos adicionales.

Estos informes se han producido en un contexto de vigilancia de los profesionales sanitarios y fabricantes de implantes mamarios cuya atención se centró en el primer caso de LACG en una paciente implantada con implantes PIP.

Además, el examen anatomopatológico de la parte operativa durante las explantaciones no fue sistemático antes de 2010.

Los demás países europeos evaluados en el marco del seguimiento de este dossier informan de 5 casos en total (2 en el Reino Unido, 1 en Suiza, 2 en España). Además un fabricante ha informado de dos casos adicionales a la Agencia: 1 en Italia y 1 en los Países Bajos.

Los datos franceses se han enviado al SCENIHR (Comité Científico sobre Riesgos Sanitarios Recién Identificados y Emergentes) a través de la Comisión Europea y asimismo se están intercambiando con la FDA.

Una actualización de la opinión de los expertos sobre el riesgo de ocurrencia de cánceres y linfomas mamarios se está llevando a cabo en el Instituto Nacional del Cáncer (INCA) a la vista de los nuevos datos disponibles.

Asimismo se ha solicitado ya a los fabricantes que realicen un análisis de riesgo específico teniendo en cuenta todos los casos enumerados en el mundo de los que se les haya informado o que hayan sido publicados en la literatura.

2.2. Información transmitida por la red LYMPHOPATH

Basándose en los datos de la red francesa LYMPHOPATH, se han registrado 9 casos de linfoma mamario asociados con la presencia de un implante mamario desde que la red inició sus operaciones el 1 de enero de 2010. Los casos identificados asociados con los implantes mamaros rellenos de gel de silicona son aquellos conocidos por la ANSM.

2.3. Datos en la literatura sobre linfomas anaplásicos de células grandes (LACG) situados en las mamas

El primer caso de linfoma situado en la mama de una mujer con implantes mamaros se documentó en la literatura en 1997 (Keech *et al.*¹¹). Desde esta fecha, se han descrito muchos casos de este tipo de linfoma en la literatura en mujeres con implantes mamaros, que ha provocado que la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA), publicara en enero de 2011 una revisión de 34 casos que había identificado en la literatura. Se ha comunicado al público en general sobre una posible asociación entre la ocurrencia de LACG y la implantación de implantes mamaros.

Sin embargo, dada la baja ocurrencia de este cáncer en el mundo la FDA ha afirmado que hasta la fecha no ha sido posible confirmar esta hipótesis o relacionarla con un tipo de implante (textura, gel de relleno, marca). Asimismo, la agencia de EE.UU., colabora con la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos y científicos y facultativos expertos en el desarrollo de un registro de mujeres con implantes mamaros y casos en estudios de la LACG.

La corriente de publicaciones sobre el tema de "LACG e implantes mamaros" se ha intensificado desde 2011, ya que se publicaron muchos artículos en 2 años (68 en 2011-2013) ya que se publicaron entre 1995 y 2011 (67 en 1995-2011), posiblemente debido al informe sobre el tema de la FDA en enero de 2011 y el caso del linfoma en una mujer con un implante PIP en Francia en noviembre 2011.

Una revisión de la literatura por Mychaluk *et al.*¹² en 2012 añade 7 casos adicionales a los 34 casos estudiados por la FDA (véase tabla en anexo 5). Una literatura reciente revisada por Taylor *et al.*¹³ en el 2013 informaron de 103 casos en la literatura. Estos nuevos datos subrayan el hecho de que los casos de LACG no solo pueden estar relacionados en la actualidad con un tipo de implante y pueden producirse con un implante relleno de suero salino fisiológico así como con gel de silicona.

11 Keech J A Jr and Creech B J (1997), *Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline filled breast implant*, *PlastReconstrSurg*, 100, 554-555.

12 Mychaluk J, Perigon D, Qassemayr Q, Gianfemi M and Sina R (2012) *Prothèse mammaire et lymphome T anaplasique à grandes cellules: que savons-nous ? Annales de chirurgie plastique et esthétique* ISSN 0294-1260, 2012, vol. 57, no1, pp. 1-8

13 Taylor CR, Siddiqi IN, Brody GS(2013), *Anaplastic large cell lymphoma occurring in association with breast implants: review of pathologic and immunohistochemical features in 103 cases.*, *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013 Jan;21(1):13-20. Review

III. Conclusión de los datos de vigilancia

Entre 2010 y 2012, ANSM ha registrado 2169 declaraciones en relación con los implantes de silicona (excluyendo implantes PIP), de las que 1684 fueron en 2012. Este aumento incesante es probablemente una consecuencia de la cobertura mediática alrededor de los implantes mamarios PIP que ha cambiado los criterios de declaraciones y fomentado que los profesionales sanitarios y los fabricantes declaren mejor tanto un punto de vista cuantitativo como cualitativo. Sin embargo estos datos no son exhaustivos y se debe tener en cuenta la falta de información de incidentes.

La mayoría de declaraciones informan de rupturas con signos clínicos o escáneres de ultrasonidos. Se trata de una complicación conocida y seria de los implantes mamarios que requiere una intervención quirúrgica. Las rupturas declaradas a la ANSM se producen en una media de 7,6 años (desviación estándar +/- 4 años) tras el implante. Esta duración media no se corresponde con la vida útil media de un implante. En efecto, las rupturas a menudo son aquellos que los declarantes perciben como "anormales" ya que se producen antes de los 10 años de la implantación en relación con la duración media de la vida útil normal de un implante mamario de silicona.

La tasa acumulada de rupturas en los últimos 12 años de los ocho fabricantes presentes en el mercado francés es de 0,13 %.

Los 7 casos conocidos por el ANSM en Francia, de linfomas anaplásicos mamarios debidos a implantes mamarios de silicona (1 asociado con un implante PIP y 6 con otras marcas) y la investigación sobre el tema de la FDA representan una señal que impone nuevas investigaciones sobre la ocurrencia de LACG en mujeres con implantes mamarios de silicona.

La ANSM continúa sus investigaciones con fabricantes.

Al mismo tiempo, el Ministerio de Sanidad está en contacto con el Instituto Nacional sobre el Cáncer (INCa) y el ANSM para un estudio de los casos, de la bibliografía y de los datos epidemiológicos.

Todos los descubrimientos de la vigilancia de dispositivos médicos han llevado al ANSM a tomar acciones específicas sobre este tipo de dispositivos médicos, que se esboza al final de este informe.



Parte 2. 2010-2013 Inspección y campañas de control de fabricantes de implantes mamarios que contienen gel de silicona

1. Contexto de las inspecciones y campañas de control

Un aumento en el número de casos informados de rupturas de implantes mamarios rellenos de gel de silicona fabricados por Poly Implant Prothèse (PIP) en Francia (Var) ha llevado a ANSM a realizar una inspección en los complejos de esta empresa en marzo de 2010. La inspección reveló que disponía del dossier de la marca CE y un sistema de calidad aparentemente satisfactorio, este fabricante vendía implantes mamarios cuyas características - incluidas el gel de relleno - eran diferentes a aquellas especificadas en el dossier de la marca CE presentado al organismo notificado.

Consecuentemente, el Director General del ANSM suspendió, mediante decisión con fecha 29 de marzo de 2010, la comercialización, distribución, exportación y uso de implantes mamarios rellenos de gel de silicona fabricados por esta empresa.

En este contexto, el ANSM ha decidido llevar a cabo una campaña de inspecciones de todos los fabricantes que comercializan implantes mamarios de gel de silicona en Francia, debido a las siguientes dos preguntas surgidas a raíz del caso PIP:

- ◆ ¿contienen los implantes mamarios comercializados por los fabricantes la materia prima especificada en el dossier de la marca CE?
- ◆ ¿Están los procesos de producción controlados, ya que la parte automatizada de la producción es particularmente pequeña?

Esta campaña e inspecciones se realizaron desde octubre de 2010 hasta diciembre de 2013. Forma parte de un marco más general del plan de acción de ANSM de monitorizar los dispositivos médicos que supongan un riesgo.

2. Objetivo

En respuesta a las dos preguntas de arriba, los objetivos de la campaña eran por lo tanto comprobar:

- ◆ registro efectivo y exhaustividad de los expedientes de la marca CE de implantes mamarios comercializados en Francia;
- ◆ la trazabilidad y conformidad con las especificaciones del dossier de la marca CE, la materia prima empleada así como las operaciones de producción y control de estos dispositivos.

Además, se decidió comprobar las condiciones de gestión de los informes de vigilancia de dispositivos médicos por los fabricantes.

3. Realización

3.1 Fases de la campaña

La campaña de inspecciones de 2010-2013 de fabricantes de implantes mamarios de gel de silicona se ha realizado en 2 fases:

1. la primera fase se realizó de octubre de 2010 a diciembre de 2012. Consistía en realizar una inspección de todos los operadores establecidos en Francia e implicados en la producción y comercialización de implantes mamarios (excluyendo fabricantes de OBL (remítase al glosario) y distribuidores en particular) en el territorio nacional;
2. la segunda fase se realizó de enero de 2012 a diciembre de 2013. Consistía en:
 - ◆ inspecciones de seguimiento para verificar:
 - las acciones correctivas implementadas por los fabricantes establecidos en Francia, como resultados de las inspecciones llevadas a cabo en la primera fase,
 - la validación de transferencias de productos respecto a dos fabricantes;
 - ◆ inspecciones de todos los fabricantes identificados en el extranjero, siempre y cuando exista la posibilidad de que los implantes mamarios que fabrican, vayan a comercializarse en Francia;
 - ◆ específicamente verificar las condiciones de esterilización y comprobación, por todos los fabricantes (en Francia y en el extranjero), los residuos de óxido de etileno en los implantes esterilizados.

3.2 Operadores inspeccionados

Entre 2010 y 2012, se han vendido cada año en Francia un volumen medio de 78.000 unidades de implantes mamarios. La cuota de fabricantes extranjeros es del 36 %. La mayoría de los fabricantes son PME (pequeñas y mediana empresas). En general la cantidad de personal varía de 50 a 150 empleados y sus beneficios anuales varía de 5 a 20 millones de euros para una producción anual que varía de, según los establecimientos, 50.000 a 200.000 implantes. Los fabricantes franceses tienen una cuota del 70 % al 90 % de sus beneficios fuera de Francia (Europa incluida). Sudamérica es su mercado más grande. De media, representa el 40 % de los beneficios de los fabricantes establecidos en Europa.

Se han identificado a 12 fabricantes que comercializan o es probable que comercialicen sus implantes mamarios en Francia.

El panel de establecimientos inspeccionados es el siguiente (remítase ala anexo 4) :

- ◆ 11 fabricantes, incluyendo 6 en Francia y 5 en el extranjero;
- ◆ 1 agente (representante europeo de un fabricante extranjero) establecido en Francia;
- ◆ 1 subcontratista de fabricación (extranjero) ;
- ◆ 4 distribuidores franceses:
- ◆ 1 operador comercial francés;
- ◆ 1 proveedor de materia prima entre los 2 proveedores existentes en el mercado de implantes mamarios;
- ◆ el organismo notificado francés que está a cargo de la certificación de conformidad de los implantes mamarios de 3 fabricantes entre los 12 identificados en todo el mundo.

Esta campaña ha provocado 35 inspecciones incluyendo 9 internacionalmente entre septiembre de 2010 y diciembre de 2013. Estas corresponden a 20 inspecciones iniciales y 15 inspecciones de seguimiento. Algunos fabricantes han sido inspeccionados dos veces e incluso tres veces. Más del 50% de los operadores establecidos en Francia han estado sujetos a una inspección no programada. Sólo uno de los 12 fabricantes de todo el mundo no ha sido inspeccionado. Es HansBiomed Corporation, la empresa surcoreana (remítase al capítulo 3.4). Esta síntesis no incluye, por lo tanto, información sobre este fabricante.

Somos capaces de distinguir los extremos en el panel de establecimientos inspeccionados:

- ◆ el fabricante más pequeño que tenía a 5 personas en su personal;
- ◆ los dos fabricantes más grandes que estaban afiliados a empresas multinacionales y que tenía a más de 1000 personas en su personal.

3.3. Protocolo

3.3.1. Metodología de la inspección

Para asegurarse que todas las inspecciones se realizaban conforme a métodos estandarizados, se ha desarrollado una metodología de inspección para esta campaña. Esta metodología consiste en:

- ◆ un módulo general examinado durante cada inspección;
- ◆ módulos específicos particulares a la actividad del operador inspeccionado.

El módulo general consistía en comprobar:

- ◆ las condiciones de gestión del personal dedicado a las actividades principales con responsabilidad (organigramas, descripciones de trabajos, autorizaciones, delegaciones, formación);
- ◆ el sistema de gestión de calidad (sistema documental, auditorías internas, auditorías externas);
- ◆ los certificados CE de implantes mamarios;
- ◆ la exhaustividad de la documentación técnica, etiquetado e instrucciones para el uso de estos dispositivos, las condiciones de producción, control y lanzamiento de lotes de productos, trazabilidad de los materiales entrantes (materiales, componentes, productos semiacabados) y salientes (productos acabados);
- ◆ las condiciones de gestión de incumplimientos, las quejas y los informes de vigilancia de dispositivos médicos así como los procesos planificados en caso de recaídas de productos;
- ◆ la presencia de contratos entre los fabricantes de implantes mamarios y sus proveedores y subcontratistas

3.3.2. Módulos específicos

Se han usado cuatro módulos específicos, dependiendo de la actividad de los operadores inspeccionados:

1. En las fábricas de los productores (responsables de la comercialización en el mercado) que son titulares del dossier de la marca CE, un **módulo de "Documentación técnica"** en el que se ha prestado especial atención al análisis de riesgos, datos preclínicos y pruebas de seguridad mecánica de estos dispositivos médicos;

2. En los lugares de producción, un **módulo de "Producción"** cuyo objetivo era comprobar:
- que las referencias del gel de relleno usado en la fabricación se corresponden con aquellas especificadas en el dossier de la marca CE, a la luz de conciliación de cuentas que establece una coherencia entre las cantidades de gel pedidas y recibidas con el número de implantes mamarios fabricados;
 - que los procesos de producción son coherentes con aquellos especificados en el dossier de la marca CE, que los puntos de fabricación y esterilización críticos (relacionados con el análisis de riesgos) se identifican y controlan;
3. En los lugares de fabricación y en los de los distribuidores, un módulo de "Muestras" de productos acabados (implantes mamarios) y geles de relleno con objeto de comprobar mediante el muestreo los productos para su análisis:
- la conformidad del contenido del gel en los implantes con la que afirman los fabricantes y están especificados en los expedientes de la marca CE (pruebas de caracterización del gel de relleno),
 - la característica de liberación de silicona en los implantes,
 - resistencia de los implantes a la elongación en la prueba de ruptura, tal y como se especifica en el estándar ISO 14607 que describe la novedad en términos de diseño de implantes mamarios,

Los productos recogidos fueron enviados a la División de Control de ANSM, así como al Laboratorio de Prueba y Metrología Nacional (LNE) para su análisis,

4. En los lugares que gestionan la vigilancia de los dispositivos médicos: un **módulo de "vigilancia de dispositivos médicos"** cuyo objetivo era comprobar las condiciones de gestión de los informes de la vigilancia de los dispositivos médicos y recoger las categorías principales de alertas, en términos de número de unidades vendidas por año y por país.

3.4. El caso específico de HansBiomed Corporation, el fabricante surcoreano

HansBiomed Corporation, el fabricante surcoreano, envió una comunicación a ANSM acerca de su intención de "lanzar al mercado" implantes mamarios en Francia.

Es probable que los implantes mamarios fabricados por HansBiomed Corporation se comercialicen en el mercado europeo bajo varias marcas. Las entidades responsables de comercializarlo que se han identificado son:

- ◆ HANSBIOMED Corporation bajo la marca BELLAGEL®;
- ◆ ROFIL MEDICAL IMPLANTS Ltd bajo la marca M-IMPLANTS®;
- ◆ VITAL ESTHETIQUE bajo la marca NATURESHAPE®.

Según los datos de ANSM, ninguno de estos productos de implantes de HansBiomed Corporation se han implantado en Francia.

A pesar de programar una inspección cuyo principio se ha notificado a los representantes de HansBiomed Corporation en junio de 2012, indicaron que no estaban disponibles para recibir a los inspectores de ANSM en 2012, ni siquiera en la primera mitad de 2013. Esta práctica anormal constituye una excepción a la conducta suave de esta campaña, ya que todos los demás operadores tomaron parte en el ejercicio.

Los representantes de HansBiomed Corporation anunciaron finalmente que la reconstrucción completa de su planta podría impedir en el corto plazo la comercialización de los implantes mamarios y la realización de una inspección. Sin embargo, el código de salud pública obliga al operador a someterse a las inspecciones del ANSM a partir del momento de la comercialización de los dispositivos médicos en el territorio francés.

Con respecto a los implantes mamarios comercializados bajo su propia marca (Bellagel®), está claro a partir de la comunicación arriba mencionada que el representante europeo autorizado de HansBiomed Corporation (representante de su fabricante en Europa) está establecido en Francia. Se realizó una inspección en la fábrica de este agente. Se sacaron a la luz grandes incumplimientos que evita que el agente realice la asignación. No había implantes mamarios en la fábrica de este agente durante la inspección. En vista de la carta de aviso formal de que ANSM se ocuparía del tema, este agente decidió dejar de representar a este fabricante en Europa.

En el contexto de esta campaña, se comprobaron los implantes de la marca M-Implants® y de las marcas NATURESHAPE® por parte de los laboratorios de ANSM. Se puso en cuestión la calidad de estos implantes mamarios a la luz de los resultados de las comprobaciones realizadas. Sin embargo, aparentemente los implantes NATURESHAPE® no se han comercializado en Francia y la empresa en cuestión ha detenido su actividad en este área. Con respecto a los implantes M-Implants®, ANSM ha tomado medidas de seguridad sanitaria contra ROFIL MEDICAL IMPLANTS Ltd y su subcontratista HansBiomed Corporation, prohibiendo en toda la nación comercializar este tipo de implantes mamarios aunque la información disponible de ANSM confirma que hasta la fecha no se han implantado en Francia. Se ha informado a las autoridades sanitarias europeas.

No obstante, lo que debe tenerse en cuenta es que además de esta inspección y tras los intercambios con HansBiomed Corporation, se analizó un implante mamario marca BELLAGEL que lo envió directamente HansBiomed. Estos análisis han resaltado niveles de D4 y D5 inferiores a 50 ppm.

4. Evaluación de la campaña

4.1. Materia prima

4.1.1. Naturaleza de la materia prima usada

La materia prima usada para la fabricación de implantes mamarios rellenos de gel de silicona es polímeros de la familia de los polidimetilsiloxano. Los fabricantes de implantes preparan la cobertura y el relleno de gel mezclando dos partes (A y B) de la materia prima correspondiente para provocar el enlace cruzado de los polímeros. La eficiencia del proceso de enlace cruzado y la estabilidad de la red así formada aumenta con la homogeneidad de la longitud de la cadena de polímeros, caracterizada por el concepto de monodispersidad. Cuanto mayor sea la monodispersidad de la materia prima, menor será el número de moléculas sin enlace cruzado con cadenas cortas. Estas moléculas de cadenas cortas son:

- ◆ Octametil ciclotetrasiloxano o "D4";
- ◆ Decametil ciclopentasiloxano o "D5";
- ◆ Dodecametil ciclohexasiloxano o "D6"...

El tratamiento de la materia prima con un proceso de destilación de vapor, realizado por los proveedores de estos materiales ayuda a minimizar el contenido de las cadenas cortas. La calidad y el precio de los materiales aumentan con la calidad de ese tratamiento.

La caracterización del contenido en las cadenas cortas es importante para caracterizar la calidad del gel empleado.

Sin embargo, la presencia de estos compuestos en los dispositivos médicos no está prohibida o restringida a contenidos límites máximos por ninguna referencia regulatoria o estándar existente.

Esta campaña de inspecciones revela que la materia prima usada para la fabricación de implantes mamarios, por los fabricantes inspeccionados se origina en 2 proveedores:

- ◆ NUSIL TECHNOLOGY LLC (1050 Cindy Lane, Carpinteria, CA 93013, USA);
- ◆ APPLIED SILICONE CORPORATION (270 Quail Court, Santa Paula, CA 93060, USA).

Entre los 11 fabricantes de implantes mamarios inspeccionados:

- ◆ 6 usan únicamente de materia prima suministrada por NUSIL TECHNOLOGY LLC;
- ◆ 3 usan únicamente de materia prima suministrada por APPLIED SILICONE CORPORATION;
- ◆ 2 usan de materia prima que pueda originarse de estos 2 proveedores.

4.1.2. Materia prima suministrada por "NUSIL TECHNOLOGY LLC"

La inspección realizada en la fábrica de distribución francesa de este proveedor permitió:

- ◆ identificar a los fabricantes de los implantes mamarios que son clientes de este proveedor así como las referencias de materia prima NUSIL usada por cada cliente;
- ◆ recoger los volúmenes de ventas correspondientes a cada uno para obtener una media anual suave (de julio de 2009 a julio de 2010 por ejemplo);
- ◆ recoger especificaciones de materia prima.

Los fabricantes de implantes mamarios usan 9 referencias de geles de relleno de este proveedor.

NUSIL TECHNOLOGY LLC asegura límites de contenido de moléculas de cadena corta en la materia prima indicada para fabricar membranas y geles de relleno de implantes mamarios, que no superan 50 ppm (partes por millón) de D4 y 50 ppm de D5. Estos límites están incluidos en las especificaciones de diseño de la materia prima.

4.1.3 Materia prima suministrada por APPLIED SILICONE CORPORATION

La información recogida durante las inspecciones de fabricantes de implantes mamarios suministrados por APPLIED SILICONE CORPORATION mostraron que se pueden usar 4 referencias de geles de relleno que se originan de este proveedor:

- ◆ referencia 40004, para las que los límites de D4 y D5 garantizados por este proveedor varían con el tiempo y según los clientes, este proveedor, de hecho clarificó:
 - por carta con fecha 03/10/2011 a uno de los fabricantes: un límite de contenido de D4 < 50 ppm y un límite de contenido de D5 < 50 ppm en los lotes suministrados a este cliente,

- por carta con fecha 03/01/2012 al mismo fabricante: un límite de contenido de D4 < 150 ppm y un límite de contenido de D5 < 150 ppm en los lotes suministrados a este cliente,
- por carta con fecha marzo 2012 a otro fabricante: un límite de contenido de D4 < 20 ppm y un límite de contenido de D5 < 20 ppm en los lotes suministrados a este cliente;
- ◆ referencia 40008, para la que el proveedor garantiza un límite de contenido de D4 < 20 ppm y un límite de contenido de D5 < 20 ppm, en los lotes suministrados a uno de los fabricantes (documento del proveedor con fecha marzo 2012) ;
- ◆ referencia 40135, por la que el proveedor garantiza un límite de contenido de D4 de 2 a 5 ppm y un límite de contenido de D5 de 5 a 25 ppm, en los lotes suministrados por un tercer fabricante (documento del proveedor con fecha 15/08/2011);
- ◆ referencia 40077, para la que el proveedor no proporciona ninguna especificación en términos de límites de contenido de D4 y D5, y que no pudo presentarse durante la campaña de inspecciones.

Estos datos muestran una variación significativa de las características de estas materias primas que no obstante siguen siendo compatibles con su uso para la fabricación de implantes mamarios.

4.1.4. Control de niveles de D4 y D5

Aunque se estaba en posesión de las especificaciones de materias primas usadas durante la fabricación de implantes mamarios, el día de la inspección varios fabricantes no disponían de la información respecto a los límites de contenidos de las moléculas de cadena corta D4 y D5 garantizados por estos proveedores de materias primas. Esta ausencia llevó a la notificación de no cumplimiento de los fabricantes en cuestión. La gestión de este no cumplimiento está sujeto al control caso por caso de ANSM.

Los fabricantes en cuestión están obligados a realizar las acciones correctivas necesarias.

4.2. Puntos positivos y áreas de mejora de los fabricantes

Este capítulo esboza los principales puntos positivos y áreas de mejora ya que tienen origen en un análisis de la documentación adquirida en el transcurso de la campaña de inspecciones.

4.2.1. Fortalezas

⇒ Sistema de documentación

La mayoría de los fabricantes inspeccionados presentan una seguridad de calidad bien construida y gestionada, así como un sistema de calidad y un sistema de documentación y registros que cubren todas sus actividades.

Los fabricantes a los que se les ha notificado no cumplimiento están comprometidos a implementar las acciones correctivas necesarias para complementar su sistema de documentación.

⇒ **Documentación técnica**

La mayoría de los fabricantes inspeccionados están en posesión de la siguiente documentación técnica de los implantes mamarios que comercializan:

- ◆ un análisis de riesgos generalmente satisfactorio;
- ◆ una descripción satisfactoria de los procesos de producción;
- ◆ datos preclínicos generalmente satisfactorios, divididos entre informes de pruebas realizadas sobre la materia prima que usan, informes de pruebas sobre pruebas realizadas en los productos acabados (implantes mamarios) y estudios bibliográficos no obstante a complementar por 7 fabricantes (en especial en el campo de evidencia documental de la equivalencia entre los datos bibliográficos y los implantes comercializados en el mercado);
- ◆ suficientes datos clínicos anteriores cuya representatividad debe no obstante fortalecerse por parte de dos fabricantes para tener en cuenta las condiciones de producción actuales;
- ◆ datos clínicos tras la comercialización basados en el seguimiento de un grupo de pacientes, que, no obstante, deben mejorar 3 fabricantes en términos de descripción metodológica, cumplimiento del protocolo de control y trazabilidad de los implantes probados.

Los fabricantes a los que se les ha notificado el incumplimiento están comprometidos a implementar las acciones correctivas necesarias para complementar su sistema de documentación. Cumplir con estos compromisos ha sido el objeto de un control rutinario durante 2013.

⇒ **Etiquetado e instrucciones de uso**

El etiquetado de los implantes mamarios y las instrucciones de uso son en general satisfactorios en la mayoría de fabricantes, aunque todavía deben clarificarlo 6 fabricantes.

⇒ **Trazabilidad**

Conjuntamente con el sistema de documentación descrito arriba, los fabricantes inspeccionados manejan correctamente la trazabilidad de los materiales, componentes y productos semiacabados entrantes y la trazabilidad de los productos acabados salientes. Debido a esto, la conciliación contable entre las cantidades de gel de relleno pedidas y recibidas por una parte y el número de implantes mamarios fabricados y comercializados por la otra, tal y como se ofrece en el módulo de "Producción" de esta campaña (remítase al capítulo 3.3.b punto 2), era consistente y satisfactoria en todos los fabricantes inspeccionados.

⇒ **Gestión de incumplimientos, vigilancia de dispositivos médicos, quejas y retiradas**

La mayoría de los fabricantes inspeccionados gestionan con éxito los incumplimientos y las quejas. Asimismo han formalizado procesos en caso de retiradas de productos.

Los fabricantes a los que se les ha notificado incumplimientos se han comprometidos a implementar las acciones correctivas necesarias para complementar su incumplimiento, quejas y procesos de gestión de retiradas del producto.

La mayoría de los operadores controlados manejaban correctamente la vigilancia de los dispositivos médicos. Tienen representantes de vigilancia de dispositivos médicos declarados a l'ANSM, procedimiento y registros de señales que se les remiten.

El fabricante al que se le notificó su incumplimiento en este área se ha comprometido a implementar las acciones correctivas esperadas.

Todas las alertas de vigilancia de dispositivos médicos informadas por los fabricantes y presentadas durante las inspecciones no superan el 1 % del volumen comercializado. Las primeras causas de alertas son las rupturas de la membrana y contracturas capsulares.

Algunos, pero no todos los fabricantes asimismo informan de incidentes relacionados con las manipulaciones hechas por cirujanos durante la implantación (con golpes de escalpelo en el implante).

⇒ **Contratos con proveedores y subcontratistas**

La mayoría de los fabricantes controlados ha firmado contratos con sus proveedores de materia prima y componentes y con sus subcontratistas. Estos contratos especifican la calidad esperada de los productos y servicios y están vinculados a las especificaciones.

Entre los 11 fabricantes controlados, 5 necesitan clarificar y complementar estos contratos mediante auditorías y cláusulas de intercambio de información en caso de cambios que es probable que tengan un impacto en la calidad de productos y servicios. Entre los 11 fabricantes controlados, 3 han firmado contratos con solo algunos de sus proveedores de materiales y componentes.

Todos los fabricantes a los que se les ha notificado el incumplimiento están comprometidos a implementar las acciones correctivas necesarias para completar contratos con sus proveedores y subcontratistas.

4.2.2. Áreas de mejora

Los principales puntos para mejorar por parte de los fabricantes entra dentro de las condiciones de producción, aunque no se identificó ningún riesgo sanitario. Están relacionados con:

- ◆ las auditorías de los proveedores de materiales y componentes y las auditorías de subcontratistas de esterilización, en 8 fabricantes entre los 11 inspeccionados y un agente. Estas auditorías deben realizarse, y mantenerse dentro del cumplimiento del ámbito planificado de la auditoría, registrarse en los informes de auditoría y deben permitir verificar la implementación de acciones correctivas posteriores a los resultados de auditorías previas;
- ◆ el personal que realice el lanzamiento al mercado del lote, y que están formalmente autorizados para esta responsabilidad (incluida en la descripción de su trabajo) y organizar las operaciones de formación de producción principales como la esterilización, en 10 de los 11 fabricantes inspeccionados;
- ◆ esterilización de los implantes mamarios: de los 11 fabricantes inspeccionados, 3 esterilizaban los implantes mamarios usando calor seco y 8 esterilizaban los implantes mamarios usando óxido de etileno. De los 8 fabricantes que esterilizaban usando óxido de etileno, 2 están actualmente validando un proceso de esterilización con calor seco. La mayoría de los fabricantes tienen las actividades de esterilización subcontratadas.

De los 11 fabricantes, 7 deben hacer esfuerzos para:

- completar la validación del proceso y los métodos de control asociados (en especial respecto al límite biológico y al control de la esterilidad) ;
 - realizar las acciones necesarias para asegurar que la esterilización y la destrucción de los residuos de óxido de etileno se controlen mejor de forma rutinaria;
 - establecer la trazabilidad para certificar que la esterilización rutinaria y la destrucción de los residuos de óxido de etileno se realicen cumpliendo procesos válidos.
- ◆ contratos con proveedores de materias primas y subcontratistas de procesos de esterilización que deben firmarse o complementarse en 7 de los 11 fabricantes inspeccionados;
 - ◆ producción de implantes mamarios.

Los mayores incumplimientos en producción se notaron en 2 fabricantes. Estos incumplimientos hacen referencia a:

- la fabricación y condiciones de control de las membranas, el parche y las soluciones adhesivas,
- el control bacteriológico del entorno y de los productos acabados,
- así como las condiciones del proceso de esterilización.

Estos incumplimientos crean un riesgo de desviación respecto a las especificaciones establecidas en la documentación técnica del fabricante. Aunque es improbable que aumenten el riesgo en pacientes, se ha puesto sobre aviso a los fabricantes afectados por ANSM para que realicen las acciones correctivas requeridas para el cumplimiento de su actividad. Estos dos fabricantes en cuestión se han comprometido a realizar las acciones correctivas esperadas.

El primero de estos fabricantes, EUROSILICONE, fue objeto de una inspección de seguimiento en julio de 2013. Esta inspección ha revelado que las acciones implementadas tuvieron en cuenta los términos de la carta de aviso formal de manera apropiada. Esta nueva inspección ha mostrado nuevos descubrimiento que justifican una nueva carta de aviso formal. Este operador permanece bajo vigilancia mejorada por ANSM.

El segundo fabricante, CEREPLAS, fue objeto de una inspección de seguimiento en diciembre de 2013. Esta inspección reveló que el operador no había cumplido con algunos de sus compromisos. Las medidas paliativas implementadas por la empresa a petición de ANSM permiten asegurar la seguridad de los productos. Sin embargo, como tal, no se puede sostener con el tiempo un acuerdo alternativo, ANSM pretende tomar una decisión seguridad sanitaria.

Un tercer fabricante, establecido en el extranjero, ha recibido el informe final de la inspección acompañado por un aviso ya que no ha proporcionado una respuesta satisfactoria a los incumplimientos que se le han notificado. Estos incumplimientos están relacionados con la ausencia injustificada de algunos datos de biocompatibilidad de los implantes mamarios y en algunos aspectos relacionados con el entorno de producción y su impacto en términos de control de la esterilidad de los implantes. Este fabricante actualmente no comercializa implantes mamarios en Francia. No obstante, se realizó una inspección en la fábrica asumiendo que sus proyectos de comercialización en Francia iban a materializarse al final. Este fabricante, será sometido, por tanto, a un control especial.

Aparte de estos 3 fabricantes, ninguno de los demás operadores inspeccionados durante esta campaña está actualmente bajo amenaza de un aviso o carta formal de ANSM.

* inspección de una fábrica que se cierra

Fabricantes	Fecha de la inspección inicial	Desviaciones identificadas durante la inspección inicial						
		Diferencias totales	Incumplimiento con las exigencias antes de la comercialización	Falta de control de sistema de gestión de calidad	Falta de control de los procesos y fabricación	Falta de control de las verificaciones y la puesta en el mercado del producto	Falta de control de las entradas y de la producción de la subcontratada	Incumplimiento de los requerimientos aplicables tras la comercialización
PEROUSE PLASTIE*	25 al 28/10/2010	0						
PVP-SEBBIN	22 al 26/11/2010	9	4		3		2	
EMSI	26 al 28/01/2011	13	8		2		2	1
CEREPLAS	07 al 10/02/2011	21	6		11	1	2	1
LABORATOIRE ARION	01 al 04/03/2011	10	6		1	1	1	1
EUROSILICONE	07 al 11/03/2011	16	4	1	8	2	1	
SILIMED	09 al 13/04/2012	7	1	2	2	1	1	
NAGOR	14 al 18/05/2012	13	5	2	4	2		
ESTABLISHMENT LABS	16 al 20/04/2012	13	9	1	3			
ALLERGAN	23 al 27/04/2012	10	3	1	3	1	1	1
MENTOR	18 al 22/06/2012	20	11	2	6		1	

Estos datos son el resultado de las inspecciones iniciales realizadas a 11 fabricantes de implantes mamarios. Por lo tanto ofrecen una imagen sintética del estado de las prácticas de los fabricantes antes de que implementen los planes de acción definidos tras cada inspección. Se realizó una inspección de seguimiento cuando la comprobación de la implementación de estos planes de acción los requería (anexo 6).

4.3. Comprobaciones realizadas en las muestras

El gel de relleno y las muestras de implantes mamarios tomadas durante esta campaña de inspecciones 2010-2013 fueron sometidos a las siguientes pruebas:

- ◆ ensayo de moléculas con bajo peso molecular (D4 y D5) en estos geles y en los implantes así como la determinación del peso molecular medio (Mw), el peso molecular en z (Mz) y la distribución del peso molecular;
- ◆ liberación de silicona desde los implantes;
- ◆ elongación en las pruebas de ruptura de los implantes.

4.3.1. Técnicas empleadas

Se ha realizado la caracterización de los geles y la cuantificación de las moléculas de cadena corta (D4 y D5) con los siguientes métodos:

- ◆ ensayo de siliconas de bajo peso molecular, octametilciclotetrasiloxano (D4) y decametilciclopentasiloxano (D5) mediante cromatografía de gas con detección de masa;
- ◆ determinación del peso molecular medio (Mw), peso molecular medio z (Mz) y distribución del peso en los implantes mamarios, geles de relleno y materias primas usadas en su preparación por cromatografía de exclusión estérica con detección refractométrica.

Los estudios in vitro de la liberación de silicona se han realizado conforme al estándar NF EN ISO 14607: 2009, anexo H. Estos estudios se emplean para determinar la cantidad de silicona liberada por toda la prótesis (gel y membrana). No obstante, este estándar NF EN ISO 14607:2009 no fija un límite de aceptación respecto a la liberación de silicona.

El laboratorio nacional de pruebas (LNE) ha realizado la elongación del implante en las pruebas de ruptura conforme al punto 7.2.2.2 y al anexo B del estándar NF EN ISO 14607:2009.

4.3.2. Muestras controladas

El ANSM ha analizado 38 implantes mamarios y 14 muestras de geles de relleno.

4.3.3. Niveles de moléculas de bajo peso molecular D4 y D5

La materia prima de NUSIL Technology LLC (remítase al capítulo 4.1), así como los geles de relleno de los implantes (productos acabados) fabricados a partir de esta materia prima presentan bajos niveles de moléculas de cadena corta, excediendo raramente y moderadamente los límites especificados por este proveedor, principalmente 50 ppm de D4 y 50 ppm de D5 (que únicamente constituyen las especificaciones industriales y no los valores límite que pudieran tener un impacto sobre la salud).

Así, en los implantes recogidos y fabricados con materia prima de este proveedor:

- ◆ solo un implantes presentaba un contenido de D4 de 54 ppm;
- ◆ todos los restantes presentaban un contenido de D4 inferior a 50 ppm;
- ◆ algunos implantes presentaban un contenido de D5 que variaba de 56 a 68 ppm;
- ◆ los restantes implantes presentaban un contenido de D5 inferior a 50 ppm.

La materia prima de APPLIED SILICON CORPORATION (remítase al capítulo 4.1), así como los geles de relleno de los implantes fabricados a partir de las mismas materias primas, presentaban niveles de molécula de cadena corta con peso molecular bajo notablemente más variables en comparación con las especificaciones de este proveedor.

Así, en los implantes fabricados con materia prima de este proveedor:

- ◆ los niveles de D4 variaban de inferior a 50 ppm hasta 320 ppm;

- ◆ los niveles de D5 variaban de inferior a 50 ppm hasta 412 ppm;

Se ha identificado una superación de las especificaciones del proveedor en los siguientes 5 fabricantes: EMSI, Nagor, PérousePlastie, PVP- SEBBIN y Silimed. La segunda fase de la campaña (en 2012) sólo identificó lo siguiente entre los fabricantes:

- ◆ uno de ellos había remitido un documento en el que el proveedor indica que había revisado hacia arriba sus especificaciones de límites de contenido de moléculas de cadena corta en la materia prima estableciendo estos límites en 150 ppm de D4 y 150 ppm de D5 (remítase al capítulo 4.1);
- ◆ este mismo fabricante se ha comprometido a exigir que este proveedor conozca los niveles de moléculas de cadena corta D4 y D5 en cada certificado de inspección del lote de materia prima entregado al mismo así como monitorizar de forma periódica los niveles de moléculas de cadena corta en estos lotes para comprobar que no superan los límites especificados;
- ◆ otro fabricante ya no usa materia prima del proveedor de la competencia;
- ◆ ninguno de los fabricantes en cuestión pudo explicar los altos contenidos de moléculas de cadena corta en los implantes muestreados;
- ◆ la conciliación contable que establece la consistencia entre las cantidades de gel pedidas y recibidas con el número de implantes mamarios fabricados es satisfactoria, lo que en principio excluye la presunción de que estos fabricantes estuvieran comercializando implantes mamarios cuyo gel de relleno era diferente del especificado en el dossier de la marca CE.

Estos resultados revelan que uno de los dos proveedores de los fabricantes de implantes mamarios presentes en el mundo entrega materia prima de alta calidad, conforme al criterio de contenido de D4 y D5 y de forma significativamente más constante que el segundo.

4.3.4. Determinación de la masa media y de la distribución de masa

Además de los niveles de D4 y D5, se ha realizado el análisis de la masa media y la distribución de masa en 11 implantes mamarios y en 4 materias primas.

Los perfiles cromatográficos obtenidos en 9 de los 10 implantes mamarios rellenos de gel de NUSIL Technology LLC (3 referencias de geles) presentaban:

- ◆ una masa media M_w entre 34.000 g/mol y 40.000 g/mol;
- ◆ una masa media M_z entre 48.000 g/mol y 64.000 g/mol;
- ◆ contenido de moléculas de masa alta que variaban de 3,8 % al 8,7 %;
- ◆ polidispersidad entre 2,0 y 2,3.

El perfil del décimo implante era diferente.

El perfil cromatográfico obtenido de un implante mamario relleno de gel de APPLIED Silicone Corporation mostraba:

- ◆ una masa media Mw de 40.700 g/mol y una masa media Mz de 92.200 g/mol,
- ◆ un alto contenido en moléculas de masa elevada, 16,4 % respectivamente,
- ◆ polidispersidad superior a 2,8.

Estos nuevos descubrimientos confirman la buena calidad del gel suministrado por NUSIL Technology LLC. Tenga en cuenta que los geles de este fabricante son aquellos que dieron una medida de contenido de moléculas de masa baja.

4.3.5. Liberación de silicona

Se ha realizado el estudio *in vitro* de la liberación de silicona (conforme al estándar NF EN ISO 14607:2009, anexo H) en 28 implantes muestreados. Los resultados se expresan en mg de silicona liberados por gramo de implante mamarios después de 60 días.

Los niveles de liberación de silicona de los implantes recogidos dentro del marco de esta campaña varían según el fabricante. Los contenidos filtrados variaban de 0,02 mg a 0,20 mg de silicona por gramo de implante distribuidos de forma uniforme alrededor del valor medio de 0,10 mg por gramo de implante.

A tener en cuenta que los resultados de la liberación de silicona no parecen ser correlativos con los contenidos de D4 y D5. De hecho, los implantes rellenos de gel del fabricante donde los niveles de D4 y D5 son a veces altos, no muestran niveles de silicona liberada superiores a aquellos observados en los implantes rellenos de gel del segundo fabricante donde los niveles de D4 y D5 son inferiores.

De estas 28 pruebas realizadas, no existe una relación entre la naturaleza de los geles de relleno (en términos de referencias de geles y proveedores de materia prima original), el tipo de membrana (con textura o sin textura) y las cantidades de silicona liberadas.

El estándar NF EN ISO 14607:2009, que describe las novedades en términos de diseño de implantes mamarios, no fija ningún límite de aceptación respecto a la liberación de silicona.

Depende del fabricante controlar los riesgos relacionados con la liberación de silicona en los implantes mamarios que comercializan, en especial en lo que respecta a los riesgos no deseados.

4.3.6. Prueba realizada de elongación en descanso llevado a cabo por LNE

Las pruebas de elongación en descanso revelan que todos los implantes recogidos en el marco de esta campaña presentan una elongación de al menos el 450% y son por lo tanto consistentes con las exigencias establecidas en el párrafo B.1.2 del anexo B del estándar NF EN ISO 14607. Las propiedades de elongación no obstante varían de fabricante a fabricante - del 450 % al 925 %.

5. Fin de las inspecciones y campañas de controles

Esta campaña de inspección, en especial la conciliación contable realizada en todos los fabricantes, entre las cantidades de gel pedidas y recibidas por una parte y el número de implantes mamarios y productos comercializados por otra, no resaltó ningún caso de implantes mamarios que fueran comercializados en Francia y que contuvieran materias primas que fueran diferentes de aquellas especificadas en el dossier de marca CE.

Todos los operadores a los que se les notificó incumplimiento han accedido a implementar las acciones correctivas necesarias para cumplir con la normativa vigente. Las inspecciones de seguimiento en 2013 verificaron lo mismo, excepto en un fabricante, el cual, si no toma las acciones necesarias para su cumplimiento, se prevé una decisión de seguridad sanitaria, sin que se vean afectada la seguridad de sus productos.

Esta campaña ha demostrado que las prácticas de los operadores inspeccionados no es probable que generen ningún peligro en los implantes mamarios que puedan implantarse en Francia.





Parte 3: Conclusión y discusión sobre los implantes mamarios de gel de silicona

En 1995 la Agencia para la Seguridad de los Fármacos y Productos Sanitarios suspendió la comercialización de los implantes rellenos de gel de silicona y ahora está especialmente vigilante respecto a estos dispositivos para documentar mejor las propiedades físicas, químicas y mecánicas, la biocompatibilidad de estos implantes y la revisión de los datos clínicos disponibles. Estos datos adicionales son suficientemente tranquilizadores para que se pudieran volver a comercializar los dispositivos en 2001. Además, respecto a los dispositivos médicos implantables predominantemente para fines estéticos, el ANSM está en máxima vigilancia ya que el beneficio esperado de la implantación es relativo. Para finalizar, la cobertura mediática alrededor de los implantes marca PIP, incluso si fuera en otro contexto, ha minado la confianza femenina en estos dispositivos.

La campaña de inspecciones y controles ha mostrado algunos puntos que deben mejorarse por parte de los fabricantes, aplicable a las condiciones de producción, sin resaltar ningún riesgo sanitario o prácticas desviadas en términos de condiciones de producción.

El análisis de las declaraciones de vigilancia de dispositivos médicos registradas entre 2010 y 2012 muestra diferencias notables en la proporción de rupturas en comparación con otras categorías de incidentes y tasas acumulativas de rupturas en los últimos seis a doce años entre los fabricantes.

Se ha informado de varios casos de linfomas anaplásicos de células T en Francia y en el extranjero, en mujeres con implantes mamarios. Hasta la fecha, no ha habido una confirmación formal de la relación entre la ocurrencia de LACG en mujeres con implantes y la implantación de implantes mamarios.

En esta fase, respecto a los análisis de todos los datos disponibles en este informe, puede concluirse que los implantes mamarios de silicona comercializados en Francia no han demostrado graves incumplimientos que puedan afectar su seguridad. No obstante, ANSM desea implementar varias acciones para una supervisión activa de los implantes e información a mujeres que deben someterse a una reconstrucción o a aquellas que se someten a un aumento por motivos estéticos con estos implantes de silicona, así como realizar estudios epidemiológicos para la evaluación de riesgos de todos los implantes mamarios.

1. Implementación de un mecanismo específico de control fortalecido

La vigilancia de dispositivos médicos sobre implantes mamarios implementada por ANSM anticipa cambios previstos en el contexto de las discusiones acerca de la normativa de vigilancia futura de dispositivos médicos. De hecho, la Agencia planea implementar una aproximación de análisis de incidentes diferenciada conforme al tipo de incidente del que se haya informado. Las líneas que enfatizan este plan de acción han sido validadas de común acuerdo con el comité de control de ANSM que se reunió el 11 de marzo de 2014 para tratar los beneficios y riesgos de los productos sanitarios.

1.1. El fortalecimiento de la maquinaria de vigilancia de los dispositivos médicos incluirá tres componentes adicionales

◆ **Los informes periódicos de seguridad (RPS)** son documentos de vigilancia de dispositivos médicos que tienen como finalidad evaluar la ratio beneficio / riesgo de un dispositivo médico después de su comercialización y los remite el fabricante o su representante a la autoridad competente a intervalos regulares. Refuerzan la seguridad del uso del producto ofreciendo datos además de los remitidos en el momento de su comercialización y así permiten la evaluación clínica durante el ciclo de vida útil del dispositivo médico.

El objetivo del RPS es determinar si han surgido nuevos riesgos en el período a considerar, si los riesgos anteriormente conocidos han cambiado y evaluar el impacto de estos riesgos en la ratio beneficio / riesgo de los dispositivos médicos. Si así se le requiere, el fabricante debe proporcionar detalles de las acciones correctivas implementadas y/o determinar aquellas que planea implementar.

El RPS debe contener todos los datos disponibles del fabricante desde la comercialización de sus productos, que se presentan de forma objetiva, con un análisis especial del período en consideración, principalmente:

- datos de uso tras la comercialización respecto al funcionamiento o seguridad del producto:
 - declaraciones de vigilancia de dispositivos médicos,
 - Resultados de encuestas de pacientes o usuarios,
 - Datos de literatura científica,
 - Resultados del control clínico tras la comercialización,
 - Datos sobre detección automática de señales;
- datos postcomercialización sobre estudios y ensayos clínicos.

Se solicitará un informe anualmente a todos los fabricantes de implantes mamarios.

◆ **Un informe de tendencias** de los desarrollos con el tiempo de un número de incidentes esperados con consecuencias clínicas limitadas, como arrugas o pérdida de sensibilidad en el pezón.

◆ **Una declaración inmediata** de incidentes graves que requieren un informe rápido o aquellos que son inesperados o se sospecha que puedan estar relacionados con el dispositivo implantable.

1.2. Mejora cuantitativa y cualitativa de las declaraciones de vigilancia de los dispositivos médicos

Para mejorar la comprensión de los incidentes de los que se ha informado, la declaración de vigilancia de dispositivos médicos quedará desmaterializada y una hoja con enmiendas específicas recogerá los elementos necesarios.

ANSM ha desarrollado un portal de vigilancia en su página web. Tras la desmaterialización de la declaración de vigilancia farmacológica, es ahora el turno de la declaración de incidentes de vigilancia de dispositivos médicos para implantes mamarios. La hoja de declaración se ha simplificado, clarificado y estructurado para facilitar la tarea del declarante y recoger los datos más relevantes. El declarante puede completar la declaración online, guardarla para mantener un registro y enviarla por correo electrónico a ANSM de forma que pueda tenerse en cuenta.

1.3 Análisis del riesgo de rupturas

La ruptura es un evento esperado en la vida de un implante mamario; así sólo un método de control de los riesgos comparativos de ruptura entre los diversos fabricantes puede permitir la detección de una incidencia anormalmente alta. ANSM estudiará el mejor método para implementar este control para asegurar que es representativa y que permite detectar las posibles desviaciones. Se solicitará a los fabricantes que realicen estudios de seguimiento.

1.4. Análisis del riesgo de cáncer y de linfomas anaplásticos de células grandes

Con respecto a los casos de cáncer y LACG de los que se ha informado a la Agencia en esta fase, no se puede realizar su análisis sin los datos actualizados de la población general. Así, una opinión actualizada del riesgo de ocurrencia de cánceres y linfomas mamarios la repetirá la INCa en vista de los nuevos datos disponibles.

Asimismo se ha solicitado ya a los fabricantes que realicen un análisis de riesgo específico de LACG teniendo en cuenta todos los casos enumerados en el mundo de los que se les haya informado o que hayan sido publicados en la literatura.

2. Plan de seguimiento de las inspecciones

Los implantes mamarios forman parte de los dispositivos médicos que se consideran presentan riesgos. La fabricación y comercialización de los mismos son objeto de un cuidadoso control e inspección por parte de ANSM. Además del control de las instituciones que están actualmente finalizando su cumplimiento, cada año ANSM realizará inspecciones sorpresa conforme al desarrollo de los productos, empresas u los descubrimientos de la vigilancia de dispositivos médicos.

3. Harmonización de la información y de los formularios de consentimiento informado para mujeres que desean obtener un implante mamarios

Se debe informar claramente a aquellas mujeres que deseen obtener implantes o reimplantarse uno de los riesgos asociados con la colocación del implante, del mismo implante y de la vida útil finita de los implantes colocados de forma que puedan dar un consentimiento informado y que el profesional sanitario mantenga un registro del mismo.

Se debe informar a cada mujer de los riesgos asociados con el procedimiento quirúrgico pero también del implante y especialmente del aumento de riesgo de ruptura debido al envejecimiento del implante, que hace que la sustitución del implante sea casi inevitable en cada mujer al menos una vez en su vida.

4. Recomendación de un seguimiento médico regular para mujeres con implantes mamarios

Es recomendable un seguimiento médico regular de las mujeres con implantes mamarios. Así, la Agencia colaborará con la Autoridad Nacional Francesa para la Salud y las Sociedades Relacionadas para la publicación de recomendaciones sobre información y seguimiento de mujeres con implantes mamarios.



Anexos

Anexo I

Número de incidentes por tipo de declarante

Tipo de declarante	2010	2011	2012	Total
Profesionales sanitarios	179	224	1349	1752
	84 %	83 %	80 %	81 %
Fabricantes	35	45	318	398
	16 %	17 %	19 %	18 %
Pacientes	0	0	12	12
	0 %	0 %	1 %	1 %
Asociaciones de pacientes		2	3	5
		1 %	0,2 %	0,2 %
Otras instituciones			2	2
			0,1 %	0,1 %
Total	214	271	1684	2169

Anexo 2

Número de incidentes por tipología (números absolutos)

Tipología	2010	2011	2012	Total
IBP: DESINFLADO/RUPTURA/DESVINCULACIÓN	166	182	800	1148
IBP: EXPLICACIÓN CON / SIN CLÍNICA O RADIOLÓGICA SIGNOS		6	217	222
IBP: EXPLANTACIÓN CONTRALATERAL IBP ROTURA / SUDORACIÓN		5	172	178
IBP: CÁPSULA POSTOPERATORIA	9	10	55	74
IBP: CÁPSULA POSTOPERATORIA 4	7	12	52	71
IBP: CÁPSULA POSTOPERATORIA 3	3	13	45	61
IBP: CÁPSULA POSTOPERATORIA 1 O 2	2	5	22	29
IBP: PLIEGUE DE ONDA POR DESPLAZAMIENTO DE LA ROTACIÓN	6	9	51	66
IBP: POSTOPERATORIO: INFLAMACIÓN/INFECCIÓN	3	6	47	56
IBP: SUDORACIÓN DE LA SILICONA	1	3	38	42
IBP: PERIOPERATORIO: EFECTO VISIBLE	4	5	32	41
IBP: POSTOPERATORIO: CORTE/AGUJERO	2	4	31	37
IBP: FALSO POSITIVO			28	28
IBP: CÁNCER DE MAMA			20	20
IBP: EFUSIÓN		4	15	19
IBP: SILICONOMA	1	1	12	14
IBP: POSTOPERATORIO: LINFORREA			13	13
IBP: ADENOPATÍA			7	7
IBP: DOLOR		1	5	6
IBP: CAMBIO DE GEL (COLOR)			4	4
IBP: NÓDULO			4	4
IBP: LINFOMA			2	2
AE: TRANSUDACIÓN/HEMATOMA		1		1
ERROR DE ETIQUETADO MD	1			1
IBP: POSTOPERATORIO: RUPTURA			1	1
RIESGO DE AUSENCIA DE ESTERILIDAD			1	1
MD DEFECTUOSO		1		1
NO OPERATIVO			1	1
NO DOCUMENTADO	9	3	9	21
Total	214	271	1684	2169

Anexo 3

Cálculo del PRR (Ratio de informe proporcional)

El método de análisis estadístico llamado Ratio de informe proporcional (PRR) se usa en la detección de señales en la vigilancia de dispositivos médicos a partir de la medición de la tasa del incidente de una categoría de incidente de un fabricante de un dispositivo médico dado comparada con la tasa de incidentes de esta categoría de incidentes de otros fabricantes de este dispositivo. Se trata de un análisis de desproporcionalidad. Para ser interpretable individualmente, el número de eventos debe ser superior a 5 para un fabricante y una categoría.

Un PRR superior a 1 indica que la categoría de incidente estudiado se observa más habitualmente en el fabricante en cuestión respecto a los fabricantes comparados. Un PRR que supere 1 asimismo podría reflejar variaciones en el muestreo de los datos, informes sesgados o un número de otras causas.

Para un dispositivo médico dado (MD), el PRR se define como la ratio entre la tasa de incidentes que el fabricante declarada en la categoría estudiada en cuestión (con respecto a la categoría de incidentes que se ha informado de este MD y este fabricante) y la tasa de incidencia con la que se produce la misma categoría en otros fabricantes de este MD (comparada con todas las categorías de incidentes de los que se ha informado de este grupo comparador). En otras palabras:

Tabla de frecuencias observadas

Para un tipo de dispositivo médico dado:

	Tipología estudiada	Todas las categorías restantes
Fabricante estudiado	A	B
Otros fabricantes de esta MD	C	D

Así, el PRR se calcula de la siguiente manera:

$$\text{PRR} = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)}$$

Intervalo de confianza (95 %) del PRR: CI = [PRR/exp (1,96.se); PRR x exp (1,96.se)]

Donde: se = $\sqrt{1/A + 1/C - 1/(A + B) - 1/(C + D)}$ tque representa el error estándar.

Anexo 4

Datos de ventas de los fabricantes

Los datos de ventas exigidos para calcular la tasa de rupturas se han obtenido de la siguiente manera:

- ◆ los fabricantes han enviado los volúmenes de ventas cada 2001 a 2006, a petición de AFSSAPS (que se convertiría en ANSM) en el contexto de los protocolos de evaluación estadística de los dispositivos médicos. Estos datos son incompletos para Arion. Los mismos fabricantes no siempre se consideran fiables debido a la antigüedad de los datos y a la dificultad de reconstituir los volúmenes de ventas cuando un fabricante ha comprado a varios otros (éste es el caso de Allergan por ejemplo);
- ◆ de 2007 a 2012, los fabricantes han proporcionado de forma retrospectiva los volúmenes de ventas y los volúmenes consolidados en 2013 a petición de ANSM. Estos datos se consideran más completos y fiables ya que se han recogido de una forma uniforme y a *posteriori*.

Anexo 5

Tabla resumen de casos de LACG mamario en mujeres con implantes mamarios extraídos del artículo de Mychaluk *et al.* 2012

Número de casos	Referencia	Indicación cosmética / reconstrucción	Gel de relleno	Marca	Tratamiento
1	1997 Keech <i>et al.</i> 1 ^{er} caso informado	E	solución salina	McGhan	radioterapia y quimioterapia
	1998 Jong <i>et al.</i> Estudio epidemiológico comparativo de 11 pacientes				
2		E	silicona	McGhan	NS*
3		E	solución salina	PIP	NS
4		E	NS	NS	NS
5		E	silicona	McGhan	NS
6		E	silicona	McGhan	NS
	2011 informe de la FDA de 34 casos (incluyendo los 5 casos de De Jong <i>et al.</i> y el caso de				
7	Alobeid <i>et al.</i>	RM	silicona	NS	cirugía quimioterapia
8	Bishara <i>et al.</i>	RM	solución salina	NS	cirugía quimioterapia radioterapia
9	Farkash <i>et al.</i>	RM	solución salina	NS	cirugía quimioterapia
10	Fritzsche <i>et al.</i>	RM	silicona	NS	cirugía
11	Gaudet <i>et al.</i>	RM	solución salina	NS	cirugía
12	Gaudet <i>et al.</i>	RM	silicona	NS	quimioterapia
13	Gualco <i>et al.</i>	E	NS	NS	NS
14	Li <i>et al.</i>	RM	NS	NS	NS
15	Miranda <i>et al.</i>	RM	NS	NS	cirugía quimioterapia
16	Miranda <i>et al.</i>	E	NS	NS	cirugía quimioterapia radioterapia
17	Miranda <i>et al.</i>	E	NS	NS	cirugía
18	Mora <i>et al.</i>	NS	silicona	NS	NS
19	Newman <i>et al.</i>	E	silicona	McGhan	cirugía quimioterapia

Número de casos	Référence	Indicación cosmética / reconstrucción	Gel de relleno	Marca	Tratamiento
20	Olack <i>et al.</i>	RM	solución salina	NS	cirugía quimioterapia radioterapia
21	Peralta <i>et al.</i>	NS	NS	NS	NS
22	Peralta <i>et al.</i>	NS	NS	NS	NS
23	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicona	NS	NS
24	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicona	NS	NS
25	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicona	NS	NS
26	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicona	NS	NS
27	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicona	NS	NS
28	Popplewell <i>et al.</i>	E	silicona	NS	NS
29	Roden <i>et al.</i>	RM	solución salina	NS	cirugía
30	Roden <i>et al.</i>	RM	silicona	NS	cirugía radioterapia
31	Roden <i>et al.</i>	E	solución salina	NS	cirugía quimioterapia radioterapia
32	Roden <i>et al.</i>	E	solución salina	NS	cirugía
33	Sahoo <i>et al.</i>	E	silicona	NS	cirugía quimioterapia radioterapia
34	Wong <i>et al.</i>	E	silicona	NS	cirugía quimioterapia radioterapia
	2012 Mychaluk <i>et al.</i> revisión de la literatura de 41 casos				
35	Hanson <i>et al.</i>	E	solución salina	NS	cirugía radioterapia
36	Lechner <i>et al.</i>	E	solución salina	Nagor SFX HP 250	cirugía radioterapia
37	Said <i>et al.</i>	E	silicona	NS	NS
38	Spear <i>et al.</i>	RM	silicona	Allergan	NS
39	Spear <i>et al.</i>	RM	silicona	Allergan	NS
40	Spear <i>et al.</i>	RM	silicona	Allergan	NS
41	DO <i>et al.</i>	RM	silicona	NS	cirugía quimioterapia
	2013 Taylor <i>et al.</i> 103 casos				

NS* no especificado

Anexo 6

Lista de operadores inspeccionados* en el contexto de la campaña de implantes mamarios (excluyendo OBL)

Operadores	Estado del operador	Fechas	Tipo de inspección
ALLERGAN	Fabricante	23 al 27/04/2012	Inicial
LABORATOIRE ARION	Fabricante	01 al 04/03/2011	Inicial
		06 al 08/02/2012	control
ASPIDE AESTHETIC	Distribuidor	24/05/2011	Inicial
CEREPLAS	Fabricante	07 al 10/02/2011	Inicial
		05 al 07/09/2012	control
		09 al 12/12/2013	control
CHOC MEDICAL	Comercialización	20/08/2012 07/09/2012 12/10/2012	Inicial
COXAGONAL	Agente	28/08/2012, 30/08/2012 y 03/09/2012	Inicial
EMSI	Fabricante	26 al 28/01/2011	Inicial
		03 y 04/10/2011	control
		1/23/2012	control
		24/08/2012	control
		16 al 17/12/2013	control
ESTABLISHMENT LABS	Fabricante	16 al 20/04/2012	Inicial
EUROSILICONE	Fabricante	07 al 11/03/2011	Inicial
		03 y 04/01/2012	control
		09 al 11/07/2013	control
LNE/G-MED	Organismo notificado	16 y 17/12/2010	Inicial
MENTOR	Distribuidor	28/10/2010	Inicial
MENTOR	Fabricante	18 al 22/06/2012	Inicial
		18 al 22/06/2013	control

Operadores	Estado del operador	Fechas	Tipo de inspección
NAGOR	Fabricante	14 al 18/05/2012	Inicial
NUSIL	Proveedor de materia prima	20/09/2010	Inicial
PÉROUSE PLASTIE	Fabricante	25 al 28/10/2010	Inicial
		22/02/2011	control
PÉROUSE PLASTIE	Subcontratista de producción	04 al 06/05/2011	Inicial
		02 al 06/07/2012	control
		10 al 13/06/2013	control
PVP-SEBBIN	Fabricante	22 al 26/11/2010	Inicial
		18 al 20/09/2012	control
		15 al 16/06/2013	control
RHENUS	Distribuidor	31/10/2012	Inicial
SILIMED	Fabricante	09 al 13/04/2012	Inicial
WINCANTON MONDIA	Distribuidor	28/10/2010	Inicial

** incluyendo 8 que comercializan implantes en el mercado francés*

143/147 boulevard Anatole France
F-932 85 Saint-Denis Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 87 30 00

