



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ

SESSIONE LII

SEZIONE II e V CONGIUNTE

Vista la relazione della Direzione Generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico (DGDMF) protocollo n. 19678 del 5 aprile 2019 avente per oggetto: *“Protesi mammarie e Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL) diagnosticato in pazienti portatori di protesi mammarie - Richiesta di parere al Consiglio superiore di sanità”*;

Premesso che con tale relazione la DGDMF - illustrando quanto rilevato dalla Food and Drug Administration, dall'Unione Europea e, infine, dall'Italia stessa in merito all'insorgenza di un numero anomalo di casi di Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL) in pazienti portatrici di protesi mammarie impiantate sia per fini ricostruttivi che estetici, e illustrando altresì i provvedimenti già adottati - chiede al Consiglio superiore di sanità (CSS) un parere, *“anche al fine di tutelare la salute dei cittadini e di avviare eventuali iniziative nei confronti dei fabbricanti coinvolti nella produzione dei dispositivi a rischio”*;

Vista la Direttiva 93/42/CEE del Consiglio del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici;

Visto il Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 *“Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici”*;

Visto il Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 37 *“Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi”*;

Vista la Direttiva 2003/12/CE della Commissione del 3 febbraio 2003 riguardante la riclassificazione degli impianti mammari nel quadro della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici;

Visto il Decreto Legislativo 2 dicembre 2004, n. 304 *“Attuazione della direttiva 2003/12/CE concernente la riclassificazione delle protesi mammarie”* che recepisce la Direttiva 2003/12/CE, definendo i requisiti della progettazione, realizzazione e commercializzazione con marcatura CE, e che riclassifica le protesi mammarie dalla classe IIb alla classe III (dispositivi a più alto livello di rischio) al fine di elevarne lo standard di qualità e sicurezza a garanzia di un elevato livello di tutela della salute;

Visto il Regolamento UE 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il Regolamento

CE n. 178/2002 e il Regolamento CE n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio;

Considerato che:

- sul mercato europeo sono disponibili protesi mammarie di forma tonda e anatomica, le prime disponibili con superficie sia liscia che testurizzata (ruvida); le seconde solo con superficie testurizzata; il contenuto può essere di silicone, di soluzione salina oppure esistono protesi espandibili, a doppia camera, con al centro il silicone e intorno la soluzione salina;
- le protesi mammarie sono dispositivi medici e, come tali, sono disciplinati sul territorio dell'Unione Europea dalla Direttiva 93/42/CEE, recepita in Italia dal Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modifiche e integrazioni;
- in quanto invasive, le protesi mammarie vengono inquadrate come dispositivi medici di classe III e, pertanto, appartenenti alla classe di rischio più alta, per la quale è previsto che l'Organismo Notificato, prima di rilasciare la certificazione CE, e quindi prima di consentirne l'immissione in commercio, ne valuti attentamente progettazione, qualità e produzione;
- una volta che le protesi sono state immesse in commercio, è compito del Ministero della salute svolgere un'attenta e costante attività di vigilanza e sorveglianza del mercato a garanzia di sicurezza nell'utilizzo delle stesse;

Tenuto conto che la testurizzazione è stata introdotta sul mercato perché riduce e ritarda il rischio di contrattura capsulare e rende più stabile la protesi nella sua posizione in quanto, consentendo una maggiore adesione dell'impianto ai tessuti, riduce il rischio di rotazione e/o dislocamento della protesi anatomica;

Rilevato che, ad oggi, sono circa 800 i casi di BIA-ALC diagnosticati nel mondo su circa 10-35 milioni di pazienti impiantate (non si conosce ancora il valore esatto del denominatore) e che:

- nel 2011 la Food and Drug Administration (FDA) ha rilevato un numero anomalo di casi (circa 60 nel mondo) di Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL, dall'inglese Anaplastic Large Cell Lymphoma) una rara forma di Linfoma non Hodgkin (NHL) che si sviluppa a carico dei linfociti T del sistema immunitario, in pazienti portatici di protesi mammarie impiantate sia per fini ricostruttivi che estetici. Tale anomalia deriva dal fatto che l'ALCL, benchè possa svilupparsi in qualsiasi parte del corpo, per la prima volta si manifestava in corrispondenza del tessuto mammario periprotetico;
- nel 2013, lo Scientific Committee on Emerging and Newly Identifiend Health Risks (SCENIHR) ha riferito 130 casi nel mondo di Breast Implant Associated ALCL (BIA-ALCL);
- nel 2014, si è costituita una Task Force, composta dalle Autorità Competenti Europee, volta a monitorare continuamente il numero di nuovi casi in Europa;
- nel marzo 2016, la World Health Organization (WHO) ha riconosciuto e definito tale emergente forma di linfoma, inquadrandola nell'ultima revisione della classificazione dei NHL;
- nell'ottobre 2017, lo Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risk (SCHEER) ha raccomandato, al mondo scientifico, di condurre una valutazione più approfondita sulla possibile associazione tra le protesi mammarie e l'insorgenza di ALCL, anche se in presenza di una bassa incidenza, i limitati dati scientifici disponibili, non consentono di effettuare una solida valutazione del rischio;
- nel novembre 2018, la Task Force europea ha presieduto un workshop internazionale a cui hanno partecipato esperti clinici, le Autorità competenti, i Fabbrikanti di protesi

mammarie e le Società Scientifiche; è emerso che, sebbene una predominanza di casi di BIA-ALCL sia stata riportata nei pazienti impiantati con protesi mammaria a superficie testurizzata, non ci sono evidenze scientifiche che supportino la correlazione causale tra l'insorgenza di questa patologia e il tipo di protesi mammaria;

- nel dicembre 2018, l'Agenzia regolatoria francese (ANSM) ha disposto il ritiro dal mercato e la sospensione della commercializzazione delle protesi mammarie prodotte dall'azienda Allergan;
- in data 02 Maggio 2019, l'FDA ha fornito raccomandazioni sulle protesi mammarie non limitando l'impianto delle protesi, ma ponendo un "boxed warning" sulle protesi stesse; il documento conclude che *"The FDA believes regulatory action must be based on scientific data. While the majority of women who develop BIA-ALCL have had textured implants, there are known cases in women with smooth-surface breast implants and many reports do not include the surface texture of the implant at the time of diagnosis. We are focused on strengthening the evidence generated to help inform future regulatory actions and to assure that women and providers are adequately informed of the risk of BIA-ALCL, including that the risk is higher with the use of textured implants, albeit still low. We are still investigating the cause of the association and we will continue to monitor, assess and report our findings as we continue to strengthen our evidence collected so that women and providers can be better informed about BIA-ALCL as they consider breast implants"*;

Preso atto che in Italia, dal 2014 al 1 aprile 2019, sono stati diagnosticati e notificati al Ministero della salute 41 casi di BIA-ALCL su un totale di circa 400.000 protesi impiantate negli ultimi 8 anni e che, a seguito della segnalazione dei primi 3 casi italiani, la DGDMF

- ha istituito un tavolo di lavoro a cui hanno partecipato i rappresentanti delle principali Società Scientifiche del settore;
- ha emanato, in data 11 marzo 2015, una Circolare con l'obiettivo di sensibilizzare gli operatori sanitari al problema, richiamando l'attenzione sui più comuni sintomi di insorgenza della patologia e indirizzare ad una corretta diagnosi; nella stessa circolare sono contenute tutte le indicazioni per consentire agli operatori sanitari la segnalazione al Ministero della Salute dei nuovi casi rilevati sul territorio italiano;
- ha effettuato uno studio clinico retrospettivo dal quale si evince che l'insorgenza dei sintomi varia da 1 a 22 anni dalla data dell'impianto, con un tempo medio di 6,8 anni;
- ha ribadito, con nota del 4 febbraio 2019, inviata agli Assessorati alla sanità di tutte le Regioni e Province Autonome, le raccomandazioni per medici e pazienti relativamente al problema del BIA-ALCL;
- ha presentato, nel febbraio 2019, la propria esperienza al Meeting internazionale tenutosi a Parigi presso l'ANSM sul tema *"Public hearing on breast implants in cosmetic and reconstructive surgery"*;
- è costantemente in contatto con le Società scientifiche nazionali del settore che si sono espresse sull'argomento formalmente in comunicati stampa e mediante pubblicazioni sui rispettivi siti web;

Ritenuto di approfondire le tematiche sopra citate anche attraverso l'istituzione, nell'ambito delle Sezioni II e V congiunte, di un Gruppo di lavoro, approvato dal Comitato di Presidenza del CSS, così composto: prof. Giuseppe CURIGLIANO (componente della Sezione V) e prof. Marco MONTORSI (componente della Sezione II), Relatori; prof.ssa Paola DI GIULIO (componente della Sezione II), prof.ssa Silvia GIORDANO (componente della Sezione II) e, in qualità di Esperti, prof. Roy DE VITA (Chirurgia plastica e ricostruttiva IFO Regina Elena), prof.ssa Arianna DI NAPOLI

(Medicina Clinica e Molecolare, Università "La Sapienza" di Roma), prof. Maurizio MARTELLI (Ematologia, Università degli Studi di Roma La Sapienza), prof. Stefano PILERI (Università degli Studi di Bologna e Istituto Europeo di Oncologia), prof. Alessandro RAMBALDI (Ematologia, Università degli Studi di Milano La Statale), prof. Paolo VERONESI (Università degli Studi di Milano e Istituto Europeo di Oncologia);

Tenuto conto che il Gruppo di lavoro sopra citato, a seguito di approfondita istruttoria, sulla base della letteratura scientifica pertinente, e della documentazione tecnico-scientifica ad oggi disponibile, ha predisposto una approfondita relazione in merito all'argomento;

Sentiti in audizione, i Rappresentanti delle Società Scientifiche di seguito elencate

- prof. Alessio Caggiati, Associazione Italiana di Chirurgia Plastica Estetica - AICPE
- dott.ssa Francesca Centanini, Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi - ANISC
- prof. Mauro Truini, Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - SIAPEC
- prof. Giuseppe Petrella, Società Italiana Chirurgia - SIC
- prof. Paolo Persichetti, Società Italiana di Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica - SICPRE

che hanno largamente condiviso i punti e le conclusioni riportate nel documento prodotto dal Gruppo di lavoro e si sono, altresì, impegnati a includere la problematica dei BIA-ALCL nei propri eventi congressuali;

Sentita la dott.ssa Marcella Marletta, direttore generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico

Sentiti il Prof. Curigliano e il prof. Montorsi, relatori per il Gruppo di lavoro ad *hoc* istituito;

ESPRIMONO

parere favorevole al documento "*Linfoma anaplastico a grandi cellule associato ad impianto protesico mammario*" che costituisce parte integrante del presente parere (allegato 1) e che si sottopone alla DGDMF quale supporto alle decisioni di competenza.

In particolare, le Sezioni Congiunte II e V condividono e fanno proprie le indicazioni conclusive del documento e, pertanto, sulla base delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili

FORMULANO

le seguenti considerazioni e raccomandazioni:

- 1) Il Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL) è una rara forma di Linfoma non-Hodgkin (NHL) che si sviluppa a carico dei linfociti T del sistema immunitario. Secondo i dati di letteratura e derivanti da registri nazionali si stima una prevalenza di 1/30.000 casi ogni anno negli USA. E' stato rilevato un numero anomalo di casi di ALCL in pazienti portatrici di protesi mammarie testurizzate per fini ricostruttivi o estetici. E' altamente raccomandata un'adeguata e capillare campagna di sensibilizzazione degli Operatori Sanitari verso una corretta e tempestiva diagnosi di ALCL in pazienti portatrici di protesi mammarie e l'obbligo di segnalazione al

Ministero della Salute dei nuovi casi di BIA-ALCL rilevati, anche in ragione dell'esistenza di un registro nazionale di patologia.

- 2) Le donne e gli uomini portatori di protesi mammarie (o non mammarie) testurizzate o lisce devono sottoporsi a regolari controlli clinici di follow-up (almeno una volta l'anno) indicati dal proprio chirurgo e prescritti con cadenza modulabile in base alla valutazione clinica del singolo soggetto. Si raccomanda l'immediata esecuzione di un'ecografia da complementare con esame citologico del liquido di aspirazione in caso di sospetto clinico di sieroma tardivo. Non si pone indicazione alla rimozione della protesi liscia o testurizzata in assenza di sospetto clinico di BIA-ALCL.
- 3) Le pazienti portatrici di protesi mammarie a seguito di mastectomia per carcinoma mammario non necessitano di ulteriori esami oltre quelli richiesti dai regolari follow-up oncologici (che già prevedono ecografia mammaria e mammografia o RMN mammaria) e prescritti sulla base del rischio stratificato sullo stadio e sulla biologia della neoplasia. Non si pone indicazione alla rimozione della protesi liscia o testurizzata in assenza di sospetto clinico di BIA-ALCL.
- 4) In tutti i soggetti o pazienti con un sospetto clinico di sieroma di origine neoplastica si raccomanda di riferire il paziente ad un board multidisciplinare per impostare un adeguato percorso diagnostico terapeutico. Si raccomanda che il Ministero della Salute identifichi almeno 3 centri di riferimento nel Nord, Centro e Sud Italia, per conferma diagnostica attraverso un servizio centralizzato di revisione cito-istopatologica. I centri di riferimento possono anche essere referenti per la gestione clinica della paziente con diagnosi di BIA-ALCL.
- 5) Il board multidisciplinare deve approfondire le indagini diagnostiche nel caso in cui il paziente sviluppi la comparsa di un sieroma "freddo" tardivo (comparso a distanza di almeno 12 mesi dall'intervento, non su base traumatica o infettiva), una massa adiacente l'impianto o un'importante contrattura capsulare spesso associata anche ad una esile falda di siero periprotetico. Indagini citologiche sul liquido aspirato e/o istologiche ed immunoistochimiche sul tessuto capsulare consentiranno di porre una corretta diagnosi. A tal fine, si raccomanda che tutti i pazienti portatori di protesi mammarie ed affetti da un sieroma periprotetico tardivo freddo, specie se persistente e recidivante, siano sottoposti ad un agoaspirato sotto controllo ecografico di almeno 20 cc di siero e questo inviato a fresco entro 24 ore per l'esame citologico o sottoposto a fissazione con successivo allestimento dello striscio e del cito-incluso. Il campione, centrifugato e strisciato sul vetrino, dovrà essere sottoposto a colorazione Giemsa e Papanicolaou e in caso di positività certa o dubbia per anomalie cellulari i pazienti dovranno essere inviati ad un centro specializzato di emolinfopatia per la conferma citologica di BIA-ALCL.
- 6) Ogni nuovo caso di BIA-ALCL dovrà essere riportato nel registro nazionale utilizzando un modulo pubblicato on-line sul sito del Ministero della Salute. Nel compilare i campi di registrazione, si raccomanda di porre particolare attenzione alla descrizione dell'evento, che dovrà contenere precise informazioni su: tipo di protesi mammaria impiantata al momento della diagnosi; data dell'impianto; tempo intercorso tra impianto e comparsa dei sintomi; sintomatologia in corso; iter diagnostico; stadiazione della neoplasia; terapia intrapresa.

- 7) Le pazienti che avranno indicazione ad impiantare protesi anatomiche testurizzate (quando indicato per motivi di outcome chirurgico o per un risultato estetico ottimale) o lisce per motivi cosmetici o nell'ambito di chirurgia ricostruttiva, dovranno essere dettagliatamente informate sul rischio di BIA-ALCL, incluso l'obbligo dei controlli periodici (soprattutto nei casi di chirurgia estetica) con specifica menzione di queste raccomandazioni nel consenso informato. Con l'occasione, si rammenta che il medico chirurgo ha l'obbligo di informare i pazienti o soggetti candidati a un impianto con protesi mammarie, per ragioni estetiche o ricostruttive, di tutti i benefici e potenziali rischi connessi all'utilizzo di tali dispositivi, così come indicato anche nelle istruzioni d'uso che costituiscono parte integrante della documentazione tecnica del dispositivo. Si ribadisce la necessità di informare i pazienti ed i soggetti del rapporto rischio-beneficio derivante da tale protesi. Il processo di consenso informato va implementato con una campagna nazionale di sensibilizzazione che coinvolga enti regolatori, il Ministero, la comunità dei chirurghi e dei chirurghi plastici e le associazioni dei pazienti. Una "check list" standard deve essere riportata nel consenso informato.
- 8) Le protesi mammarie devono avere un "boxed warning".
- 9) Per i futuri impianti protesici, sia a scopo estetico che ricostruttivo, si raccomanda l'istituzione di un registro nazionale obbligatorio delle protesi posizionate creato ad hoc con "un minimum data set" di informazioni da definire con le Società Scientifiche di riferimento.
- 10) Si ritiene di raccomandare che gli impianti protesici vengano posizionati da medici-chirurghi con specializzazione in chirurgia generale o in chirurgia plastica ricostruttiva o estetica.
- 11) Si raccomanda che vengano implementati programmi di formazione specifica, anche attraverso l'inclusione della tematica nei programmi delle scuole di specializzazione in chirurgia generale, o in chirurgia plastica ricostruttiva o estetica, o in anatomia-patologica, o in ematologia ed oncologia medica e tramite la creazione di programmi FAD.
- 12) Si auspica che il gruppo di lavoro costituito dalle Sezioni II e V del CSS possa trovare continuità di attività nell'ambito del Ministero della Salute.

RITENGONO

che, alla luce di tutto quanto sopra esposto, non si ravvedono motivazioni sufficienti per raccomandare il ritiro dalla disponibilità commerciale delle protesi testurizzate.

Parere reso dalle sezioni II e V congiunte
nella seduta del 7 maggio 2019

IL SEGRETARIO GENERALE

Dott.ssa Daniela Rodorigo

IL PRESIDENTE DEL CSS

Prof. Franco Locatelli

Allegati: 1

Allegato 1 pagg. 22