

## La stampa 3D in ambito biomedico: aspetti regolatori (RE 745/47), applicazioni cliniche e sviluppi futuri

*Beatrice Mainero*

Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Genova

Socio SIFO Regione Liguria

**Parole chiave:** Stampa 3D in ambito biomedico, 3D printing, 3D modeling, Bioprinting.

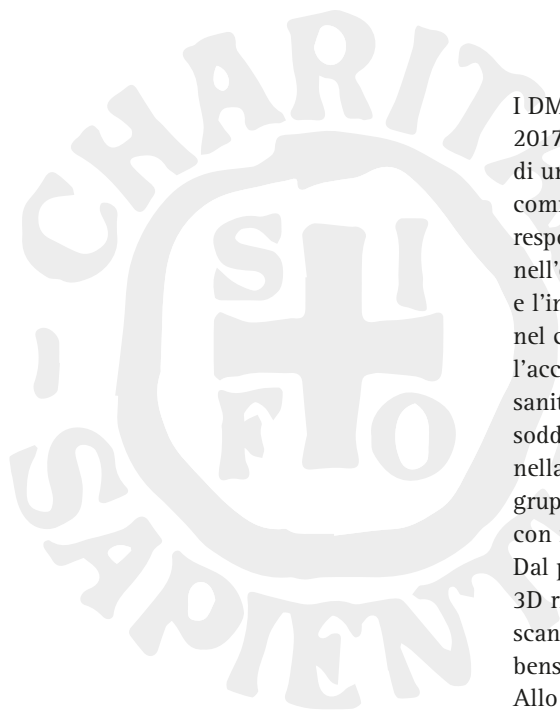
Il XLIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) dal titolo “Clinica, Etica, Managerialità. Costruiamo insieme la salute di domani”, tenutosi a Bologna, dal 27-30 ottobre 2022, ha visto l’alternarsi di molte sessioni, tra cui “La stampa 3D in ambito biomedico: aspetti regolatori (RE 745/47), applicazioni cliniche e sviluppi futuri”.

L’incontro, moderato dalla dott.ssa Maria Barbato dell’Ospedale Cardarelli e dalla dott.ssa Tiziana Corsetti dell’Ospedale pediatrico Bambino Gesù, si è aperto con un’importante questione, la stampa 3D può essere considerata una reale opportunità? Al fine di trovare una risposta, l’argomento è stato trattato dal punto di vista regolatorio, grazie all’intervento dell’ing. Alessandra Basilisco, dall’aspetto tecnico-ingegneristico, con l’ing. Alberto Leardini, e infine la dott.ssa Veronica Bordonaro ne ha mostrato le applicazioni cliniche.

La stampa 3D è una tecnologia additiva in quanto permette di ottenere degli oggetti tridimensionali con elevata complessità geometrica, a partire da un modello digitale, mediante tecniche di aggiunta sequenziale di materiale strato su strato oppure per fusione di polveri. In ambito sanitario si possono ottenere modelli per pianificazione preoperatoria e per training chirurgico; protesi, ortesi e ausili esterni; strumentazione chirurgica e dispositivi protesici impiantabili.

La sessione ha avuto inizio con l’ing. Alessandra Basilisco, del Ministro della salute, la quale ha chiarito le caratteristiche dei diversi DM ai sensi del Regolamento (UE) 2017/745, applicato dal 26 maggio 2021, che ha modificato le norme che disciplinano il sistema dei dispositivi medici (DM).

I DM su misura, ai sensi dell’art.2 paragrafo 3, sono specificatamente realizzati secondo una prescrizione scritta da una persona autorizzata dal diritto nazionale in virtù delle sue qualifiche professionali, riportante l’identificazione della stessa e del paziente, le caratteristiche specifiche di progettazione, le condizioni e le esigenze del paziente. Tali dispositivi, essendo destinati all’uso esclusivo di un determinato e particolare paziente, non richiedono la marcatura CE, che si associa al concetto di una produzione seriale, cioè di ripetibilità di un prodotto standard. Invece, è richiesta sia per i DM adattati/adattabili sia per i DM paziente-specifici: nel primo caso si fa riferimento a DM prodotti in serie, che successivamente all’immissione sul mercato vengono modificati dal professionista sanitario per adattarla a specifiche esigenze del paziente, in conformità alla istruzioni convalidate del produttore, mentre i DM paziente-specifici sono adattati all’anatomia del paziente, ma prodotti in un lotto attraverso un processo convalidato e riprodotto, sotto la responsabilità di un fabbricante, il cui design può essere sviluppato da un professionista sanitario autorizzato.

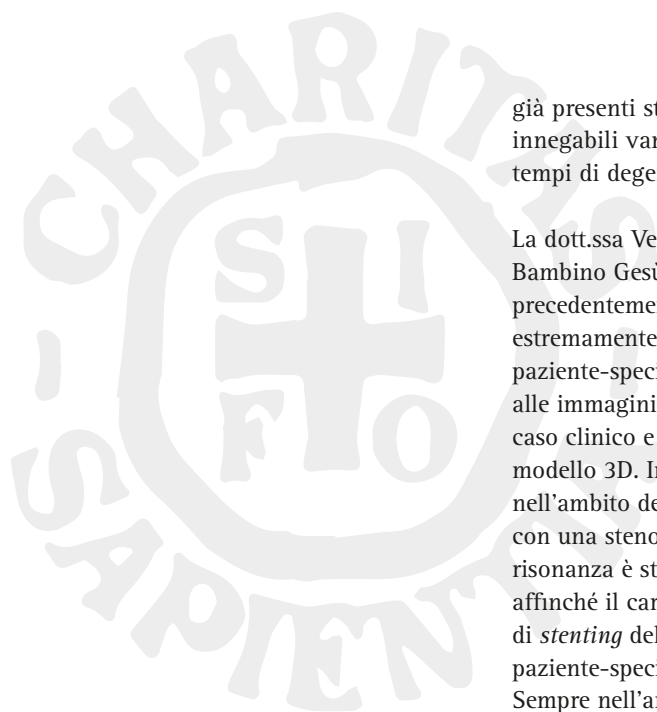


I DM su misura soddisfano i nuovi obblighi introdotti dal Regolamento (UE) 2017/745, quali l'istituzione di un sistema di gestione della qualità, la redazione di un fascicolo tecnico, l'implementazione di un sistema di monitoraggio post-commercializzazione, la segnalazione degli incidenti gravi e la nomina di persona responsabile della *compliance* regolatoria. Inoltre, è necessaria l'iscrizione nell'elenco dei fabbricanti di DM su misura tenuto dal Ministero della Salute e l'intervento di un organismo notificato per la valutazione della conformità nel caso di dispositivi su misura di classe III impiantabili. Infine, è stato posto l'accento sulla possibilità che i DM siano realizzati all'interno delle istituzioni sanitarie, previa verifica dell'indisponibilità di dispositivo analogo che possa soddisfare quel bisogno clinico. Il dispositivo deve essere realizzato e utilizzato nella stessa istituzione sanitaria, ai sensi dell'art. 5 comma 5 del RE 2017/745, per gruppi di pazienti le cui esigenze non possono essere soddisfatte dai dispositivi con marcatura CE.

Dal punto di vista normativo, non tutti i dispositivi fabbricati con la stampa 3D rientrano nei DM su misura, in quanto non è sufficiente che si parta da una scansione di un certo distretto anatomico o da risultati di *imaging* del paziente, bensì deve presentarsi una condizione patologica oltre il raggio del fisiologico. Allo stesso modo, se i DM vengono fabbricati da un'istituzione sanitaria ai sensi dell'art. 5 comma 5, non si tratta necessariamente di DM su misura, in quanto devono essere realizzati per un gruppo di pazienti; qualora si trattasse di DM su misura l'istituzione sanitaria ha l'obbligo di rispettare tutta la normativa relativa. L'esperienza portata dall'ing. Alberto Leardini, Direttore del Laboratorio di Analisi del Movimento e valutazione funzionale protesi dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, ha sottolineato come questa tecnologia richieda l'interfaccia di diverse figure professionali, tra cui l'ingegnere, il tecnologo, il radiologo e il chirurgo e ha mostrato diversi esempi di DM ottenuti mediante stampa 3D. Infatti, il percorso prevede sempre che si parta dalle immagini del paziente per ottenere un *volume rendering* su cui effettuare una progettazione anatomica mediante il software dedicato e infine tornare al paziente con il dispositivo. In primo luogo ha mostrato una sostituzione protesica *ad hoc* sulla persona ottenuta impiegando, come *imaging*, la combinazione di TAC, per ottenere la forma esatta dell'osso e la risonanza magnetica per la locazione esatta del tumore, al fine di identificare i piani di taglio, sviluppare il progetto del dispositivo che prenderà il posto della sezione rimossa e i relativi sistemi di fissaggio. Inoltre, ha riportato la prima esperienza mondiale di placche custom per la osteotomia valgizzante di tibia con la guida di taglio e la placca che andava a "matchare" esattamente l'osso partendo dal modello 3D. La stampa 3D trova moltissime applicazioni in ortopedia, sia per sostituzioni protesiche sia per la revisione delle articolazioni in caso di fratture, si è parlato infatti di astragalo, colonna vertebrale e addirittura di torace. Tale tecnologia trova anche applicazione a livello preoperatorio, infatti permette di maneggiare l'oggetto che sarà impiantato sul paziente prodotto con modelli polimerici di bassissimo costo, dando la possibilità all'équipe chirurgica di prepararsi all'intervento e di comprenderne la complessità in anticipo con grande accuratezza. Può essere impiegata anche nella formazione medica ed è un ottimo strumento anche per informare il paziente dell'intervento eseguito.

Tra i grandi vantaggi si riscontra la possibilità di rivedere completamente tutta la parte di interfaccia tra la protesi e l'osso; infatti, si riesce a replicare la topografia della corticale in modo tale che possa essere studiato l'accrescimento osseo e addirittura la riduzione delle infezioni, in quanto l'accuratezza della produzione è a livello micrometrico.

La stampa 3D in ambito biomedico richiede indubbiamente un maggior lavoro a monte di progettazione e realizzazione ed è ancora molto costosa, tuttavia, sono



già presenti studi di confronto tra il maggior costo del dispositivo *custom* rispetto innegabili vantaggi riguardanti la riduzione della durata dell'intervento e dei tempi di degenza, la riabilitazione e le previsioni di fallimenti.

La dott.ssa Veronica Bordonaro, dirigente medico presso l'Ospedale pediatrico Bambino Gesù nell'unità "Imaging cardiovascolare avanzata", oltre ai vantaggi precedentemente illustrati, ha sottolineato come nella pratica clinica sia estremamente importante l'impiego di un modello atomico tridimensionale paziente-specifico che parta da immagini radiologiche, dia supporto interpretativo alle immagini 2D per una migliore comprensione anatomico-spaziale del caso clinico e che permetta anche di eseguire delle analisi ingegneristiche sul modello 3D. Infatti, dal punto di vista delle applicazioni cliniche del *3D printing* nell'ambito delle cardiopatie congenite, è stato mostrato il caso di un bambino con una stenosi dell'arteria con una di sinistra, dove, a partire dalle immagini di risonanza è stato possibile ottenere un *volume rendering*, poi stampato in resina, affinché il cardiologo interventista potesse eseguire fisicamente una simulazione di *stenting* dell'arteria polmonare, permettendo di scegliere in modo assolutamente paziente-specifico il tipo, le dimensioni e il calibro dello *stent* da impiantare. Sempre nell'ambito del *planning* prechirurgico *hands-on*, è stato presentato il caso di una bimba con una cardiopatia congenita complessa che presentava difetti irregolari multipli in cui, a partire dalle immagini TAC con mezzo di contrasto, è stato segmentato manualmente e semi-automaticamente un *surface rendering* con un software dedicato, stampato in acido polilattico, garantendo al chirurgo la possibilità di valutare l'approccio interventistico più adatto.

Il *3D modeling* è stato impiegato nel progetto "Con il cuore in mano" come importante valore aggiunto nella comunicazione medico-paziente e medico-genitore: infatti, nell'ambito del *counseling* prenatale, è stata prodotta una libreria di modelli anatomici tridimensionali che impiegando un tablet e QR Code, attraverso la realtà virtuale, ha permesso di mostrare ai genitori la patologia di cui era affetto il loro figlio e quali erano le opzioni chirurgiche per poterla trattare.

Inoltre, sono stati esposti esempi di impiego nella chirurgia-maxillo facciale, dove il valore aggiunto è dato dalla possibilità di modellare gli strati titanio per trattare i difetti ortognatici riducendo i tempi operatori del 40%, aumentando la sicurezza dell'atto chirurgico e migliorando la pianificazione degli interventi complessi nell'ambito delle équipes multidisciplinari. Uno degli esempi in proposito riguarda gli interventi di separazione di bambini siamesi dove è stato ampiamente evidenziato come sia fondamentale l'impiego del *3D modeling* e *3D printing* per pianificare l'intervento in sicurezza, riducendo le complicanze.

Infine, è stato introdotto il concetto di *bioprinting*, una tecnologia paziente-specifica che consiste nella produzione di costrutti biologici funzionali con l'uso di polimeri e materiale cellulare per una migliore comprensione delle dinamiche cellulari e, in futuro, probabilmente addirittura la possibilità di abbattere le liste dei trapianti. A tal proposito, è stato presentato il primo caso in Europa, di un bambino con compressione del bronco principale di sinistra a cui è stato chirurgicamente impiantato uno *splint* 3D del bronco di materiale bioassorbibile, per il 96% da policaprolattone e il 4% di un'impalcatura di idrossiapatite con un risultato molto promettente in quanto si è ottenuta una buona pervietà del bronco principale con una riduzione dei sintomi.

Tale processo ha richiesto la presenza di un team multidisciplinare per la produzione e la sterilizzazione di questo di questo dispositivo.

La stampa 3D in ambito biomedico è, dunque, un valido supporto nell'ambito della diagnosi, quindi per quanto riguarda la parte radiologica, ma soprattutto

nella gestione clinico-chirurgica delle patologie complesse. Permette l'adattamento del trattamento al paziente nell'era della medicina personalizzata, dunque, non può avvenire se non in presenza di un gruppo di lavoro, un team multidisciplinare che coinvolge diverse figure professionali e ci permette di raggiungere l'obiettivo solo mediante la collaborazione di figure con competenze differenti. Infatti, si tratta ancora di sperimentazioni, soprattutto nel *bioprinting*, per cui è necessaria e imprescindibile la standardizzazione dei processi per il loro inserimento sostenibile nei percorsi di cura.

#### TAKE HOME MESSAGE

- L'incontro termina con un'importante riflessione: la stampa 3D in ambito biomedico è sicuramente una grande opportunità, che, essendo in fase preliminare, necessita dell'interdisciplinarietà delle diverse professioni. In questo contesto, il farmacista riveste un ruolo di affiancamento ai clinici, ai tecnici, agli ingegneri e agli Enti Regolatori per lavorare insieme grazie alle sue competenze tecniche, le conoscenze in ambito normativo e le abilità in coordinamento e controllo dei processi.