

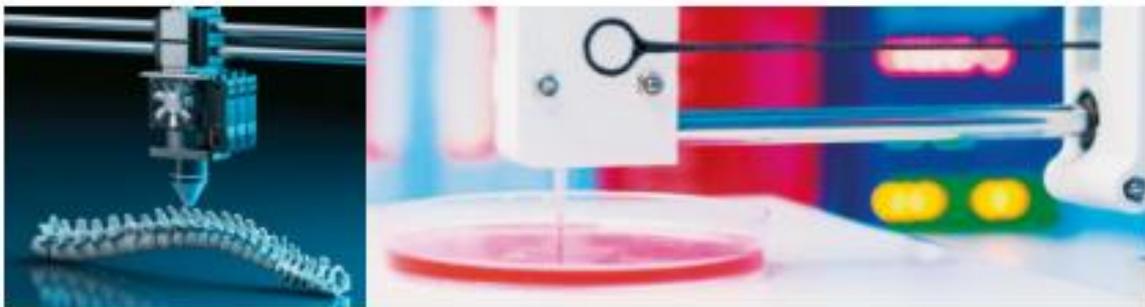


CAMERA DI COMMERCIO
PADOVA
il futuro a portata di impresa

Dispositivi medici & Stampa 3D

DOCUMENTO DI ORIENTAMENTO POSITION PAPER

*sulla regolamentazione dei dispositivi medici realizzati in stampa additiva,
sulla sicurezza e l'efficacia del dispositivo*



A cura di Sandro Storelli
CNA Padova Settore medicale
Novembre 2023

INTRODUZIONE

Utilizzo di tecnologie di additive manufacturing in sanità

Negli ultimi 10 anni il supporto delle tecnologie additive all'interno del settore sanitario si è rilevato preponderante come metodologia di fabbricazione di dispositivi su misura e performanti, mettendo al centro dell'attenzione l'importanza di una terapia personalizzata sul paziente. Inoltre, l'avanzamento dello sviluppo delle tecnologie 3D nei settori industriali sta superando la funzione iniziale che ne vedeva il vantaggio principale nella versatilità e velocità con cui si integra nella fase di prototipazione fino alla necessità di introdurlo in una vera e propria tecnologia per la produzione in serie.

Nell'evoluzione dell'approccio normativo in ambito UE e internazionale, le indicazioni per la stampa 3D di dispositivi medici necessitano via via di approfondimenti e di ulteriore chiarezza. In tal senso, nell'ambito di *Additive Manufacturing e Dispositivi Medici: evoluzione normativa e affidabilità delle tecnologie*, progetto realizzato da CNA provinciale di Padova nel contesto delle attività di *Padova Innovation Hub*, è stato curato questo *Documento di orientamento - Position paper*, per fare il punto sull'evoluzione tecnologica e normativa, partendo dai dati pubblici di letteratura regolatoria e tecnico scientifica, così come dalle esperienze sul campo.

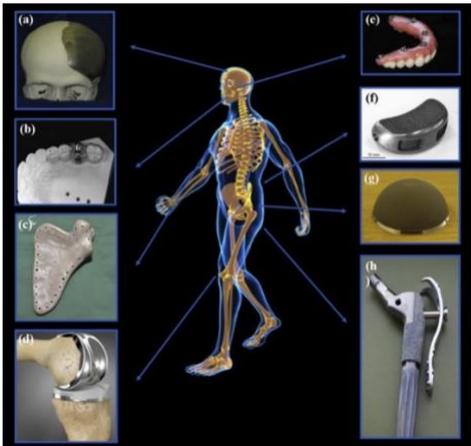
Auspichiamo che questo lavoro possa aiutare gli operatori nel lavoro di progettazione e realizzazione di dispositivi medici, mirato a fornire soluzioni sicure ed efficaci per i pazienti/utilizzatori.

DOCUMENTO DI ORIENTAMENTO - POSITION PAPER

sulla regolamentazione dei DM realizzati in stampa 3D, sulla sicurezza e l'efficacia del dispositivo

1 -DISPOSITIVI MEDICI E REGOLAMENTAZIONE DELLA STAMPA 3D NEL MDR

In campo sanitario la manifattura additiva sta sviluppando una vera e propria rivoluzione. Dispositivi medici su misura nei settori odontoiatrico, ortopedico e acustico, ma anche in ambiti innovativi come quelli di tessuti, organi e ossa, nonché vari dispositivi di serie, sono in continua espansione.



Escludendo i casi in cui i prodotti in stampa 3D sono modelli didattici o utili alla miglior comunicazione tra medico e paziente, si tratta di prodotti qualificati come dispositivi medici, nel campo di applicazione del Regolamento UE MDR 2017/745 sui dispositivi medici. Eppure, nel MDR non è stata introdotta alcuna disciplina specifica.

L'operatore interessato dovrà applicare le disposizioni del MDR e potrà utilizzare le ancora scarse norme tecniche di riferimento, per soddisfare i Requisiti Generali di Sicurezza e Prestazione.

Per comodità e per meglio comprenderne le caratteristiche dal punto di vista regolamentare, i dispositivi medici realizzati con la stampa additiva potrebbero essere raggruppati in tre categorie: dispositivi su misura, dispositivi in serie su prescrizione di persona autorizzata e dispositivi realizzati all'interno di una istituzione sanitaria.

1.1 -Dispositivo su misura

Nella definizione del MDR, art.2 par.1 lett.3, il dispositivo su misura è *“qualsiasi dispositivo fabbricato appositamente sulla base di una prescrizione scritta di qualsiasi persona autorizzata dal diritto nazionale in virtù della sua qualifica professionale, che indichi, sotto la responsabilità di tale persona, le caratteristiche specifiche di progettazione, e che è destinato a essere utilizzato solo per un determinato paziente esclusivamente al fine di rispondere alle sue condizioni ed esigenze individuali”*.

Elementi centrali e necessari sono la prescrizione con le specifiche di progettazione e la destinazione per singolo paziente.

1.2 - Dispositivo in serie su prescrizione di persona autorizzata

La stessa norma, di seguito, stabilisce che *“I dispositivi fabbricati in serie che devono essere adattati per soddisfare le esigenze specifiche di un utilizzatore professionale e i dispositivi che sono fabbricati in serie mediante processi di fabbricazione industriale conformemente alle prescrizioni scritte di qualsiasi persona autorizzata non sono tuttavia considerati dispositivi su misura.”*

E' il caso di DM realizzati su prescrizione di una persona autorizzata, ma attraverso un processo di fabbricazione in serie: si tratterà di DM in serie con obbligo di marcatura CE.

1.3 - Fabbricante e Istituzione sanitaria

Ai sensi del MDR, art. 2, art. 10 e art. 5, «FABBRICANTE» è la persona fisica o giuridica che fabbrica o rimette a nuovo un dispositivo oppure lo fa progettare, fabbricare o rimettere a nuovo, e lo commercializza apponendovi il suo nome o marchio commerciale.



«ISTITUZIONE SANITARIA», ai sensi del MDR, art. 2 e art. 5, è un'organizzazione il cui fine principale è la cura o il trattamento di pazienti o la promozione della salute pubblica.

Sono Istituzioni sanitarie, ad esempio: Aziende Unità Sanitarie Locali (AUSL); strutture ospedaliere; Strutture ambulatoriali; strutture sanitarie diverse, pubbliche o private; studi mono professionali.

1.4 - Dispositivo realizzato all'interno di una istituzione sanitaria

Il MDR introduce una disciplina specifica nel caso in cui una istituzione sanitaria realizzi DM all'interno della propria struttura, per gruppi di pazienti.

Il MDR, all'articolo 5 stabilisce che l'istituzione sanitaria dovrà in questo caso non solo rispettare i requisiti RGSP cui all'Allegato I, ma soddisfare le seguenti prescrizioni:

1. *Giustificare tale scelta dimostrando che le esigenze specifiche del gruppo di pazienti destinatario non possono essere soddisfatte (o non possono essere soddisfatte con risultati del livello adeguato) da un dispositivo equivalente disponibile sul mercato.*
2. *Garantire che la fabbricazione e l'utilizzo dei dispositivi avvengano secondo sistemi adeguati di gestione della qualità.*
3. *Redigere una dichiarazione che mette a disposizione del pubblico, comprendente i) il nome e l'indirizzo dell'istituzione sanitaria in cui i dispositivi sono fabbricati; ii) le informazioni necessarie per identificare i dispositivi; iii) una dichiarazione che i dispositivi soddisfano i requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del presente regolamento e, se del caso, informazioni sui requisiti che non sono pienamente soddisfatti, con la relativa giustificazione motivata.*
4. *Compilare una documentazione che consenta di conoscere il sito di fabbricazione, il processo di fabbricazione, i dati di progettazione e di prestazione dei dispositivi, compresa la destinazione d'uso, in maniera sufficientemente dettagliata affinché l'autorità competente possa accertare il rispetto dei requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del presente regolamento.*
5. *Adottare tutte le misure necessarie per garantire che tutti i dispositivi siano fabbricati in conformità della documentazione di cui sopra.*
6. *Valutare l'esperienza acquisita mediante l'utilizzazione clinica dei dispositivi e adottare tutte le azioni correttive necessarie.*
7. *Fornire, su richiesta, informazione all'autorità competente, informazioni in merito all'uso di tali dispositivi che comprendano una giustificazione della loro fabbricazione, modifica e utilizzo.*

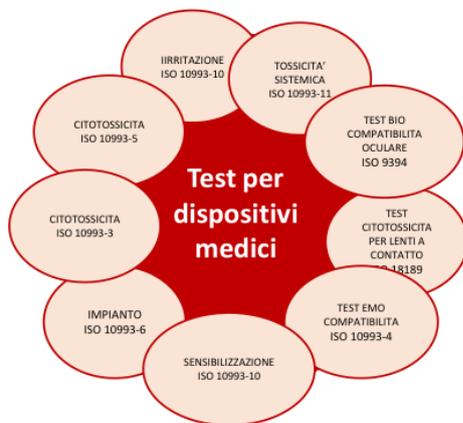
2 - STAMPA 3D E TEMI CENTRALI PER LA CONFORMITA'

Il Regolamento UE MDR 2017/745, agli artt. 8 e 9, richiama l'applicazione di norme tecniche o specifiche comuni.

Il soggetto che realizza il dispositivo medico con stampa 3D, indipendentemente dalla tipologia in cui rientra il dispositivo, dovrà rispettare i requisiti Generali di Prestazione e Sicurezza ed effettuare la dimostrazione di beneficio clinico.

2.1 - Sicurezza

Per la dimostrazione della sicurezza del dispositivo, l'operatore ha a disposizione lo standard ISO 10993 relativo alla biocompatibilità dei materiali, oltre a diversi standard relativi alla convalida dei cicli di sterilizzazione e ai test da carico, che vanno identificati in base al tipo di utilizzo atteso per il dispositivo.



In ogni caso, per la gestione del rischio è di riferimento lo standard ISO 14971, che produce effetti in particolare sulla scelta dei materiali, sulla progettazione, sui test di qualità.

Il risultato della applicazione di questo standard sarà volto a dimostrare che il dispositivo ottenuto dal processo di fabbricazione additiva non produrrà rischi inaccettabili per la sicurezza del paziente.

2.2 - Beneficio clinico

In riferimento all'attività di progettazione, è disponibile lo standard ISO 14155, relativo alle buone prassi di sperimentazione clinica per i dispositivi medici.

Il risultato della applicazione di questo standard sarà volto a dimostrare una relazione statisticamente significativa tra la adeguata performance tecnica del dispositivo e l'effettivo beneficio clinico portato al paziente.

Ogni studio dovrebbe prevedere elementi di valutazione conclusiva in termini di sicurezza ed in termini di efficacia clinica.

Applicando questo standard si punterà a dimostrare che il dispositivo ottiene, nella popolazione campione, un beneficio clinico dimostrabile e significativamente superiore al rischio potenziale di utilizzo.

Il beneficio clinico può essere espresso sia relativamente alla salute o qualità di vita del singolo paziente, sia relativamente ad un impatto positivo sulla gestione del percorso terapeutico tramite indicatori di Health Technology Assessment.

2.3 - Beneficio clinico e DM su misura a stampa 3D

Nel caso dei dispositivi medici su misura, il beneficio clinico per il singolo paziente viene valutato in particolare dal prescrivente che ha in carico il paziente stesso.

Occorrerà quindi applicare alla prescrizione del dispositivo medico su misura una procedura adeguata, nel rispetto delle diverse competenze.

Per quanto attiene alle caratteristiche specifiche di progettazione è possibile fare riferimento alle caratteristiche descrittive dei dispositivi, elencate nella guida Meddev 2/7.1 rev 4 per una valutazione di equivalenza tra dispositivi medici: esse vengono definite come caratteristiche tecniche, biologiche e cliniche.



Ad esempio, a caratterizzare “le condizioni ed esigenze individuali” possono essere: gravità e stadio della malattia, parte del corpo, età, anatomia e fisiologia.

D'altra parte, va sottolineato che, nei dispositivi su misura ottenuti con fabbricazione additiva, il fine di rispondere ad esigenze individuali è strettamente legato a quello di adattarsi alla specifica anatomia del paziente.

2.4 - Qualità

Per dimostrare la qualità, come capacità di rispondere ai requisiti di progettazione, è possibile applicare punti dello standard ISO 13485, in particolare quelli relativi alla gestione della progettazione, alla convalida, al controllo della produzione.

Per la stampa additiva andranno valutati opportunamente:

- Processi primari, quali la progettazione del modello a partire dalle immagini diagnostiche e la fabbricazione.
- Processi secondari, quali la gestione dei fornitori, la formazione delle risorse umane e l'attività di manutenzione e calibrazione.



3 - PRODOTTI REALIZZATI IN 3D IN SANITÀ

Nel settore medico le applicazioni della manifattura additiva spaziano dalla stampa di modelli anatomici per il planning pre-chirurgico a dispositivi medici altamente personalizzati e destinati ad essere impiegati sul paziente, fino alla stampa di materiale biologico. Le potenzialità di diagnosi e di trattamento introdotte da questa tecnologia sono fortemente innovative e in continua espansione. Peraltro, non sempre il risultato del processo di manifattura additiva risulta dispositivo medico così come definito dall'articolo 2 del MDR 745/2017. Diverse sono le categorie di dispositivi in stampa 3D. Eccone alcuni casi.

3.1 -Caso: Modelli Anatomici Didattici

Si tratta di modelli di organi, parti anatomiche, distretti corporei, etc. non realizzati al fine di terapia o diagnosi, ma per fini puramente didattici.

Non rientrano nella definizione di "dispositivo medico" o di "accessorio" ai sensi del MDR 745.



3.2 - Caso: Modelli anatomici per la preparazione dell'intervento

Si tratta di modelli anatomici, quindi dispositivi che non verranno in contatto con il paziente durante l'intervento o che non verranno impiantati nel paziente. Sono tuttavia utilizzati per la preparazione dell'intervento chirurgico.

Avendo un utilizzo diagnostico, sono qualificabili dispositivi medici ai sensi del MDR 745. Ad essi si applicano le prescrizioni previste dal Regolamento.



3.3 - Caso: Guide chirurgiche

Si tratta di oggetti realizzati per consentire il posizionamento preciso di strumenti chirurgici o dispositivi medici impiantabili durante un intervento. Realizzati sulla base delle misure specifiche di un determinato paziente, restano in posizione il tempo necessario all'esecuzione dell'intervento, quindi vengono rimossi. Anche questi dispositivi, realizzati sulla base delle caratteristiche specifiche di un determinato paziente, sono **dispositivi medici su misura ai sensi del MDR 745.** Ad essi si applicano le prescrizioni previste dal Regolamento.



3.4 - Caso: Dispositivi indossabili o impiantabili realizzati su misura

Si tratta di dispositivi realizzati a partire dalle caratteristiche fisiche di un determinato paziente e destinati ad essere impiegati sullo stesso in quanto da lui indossati, o impiantati all'interno del suo corpo. Essendo per definizione realizzati sulla base delle caratteristiche specifiche di un



determinato paziente, sono **dispositivi medici su misura ai sensi del MDR 745**. Ad essi si applicano le prescrizioni previste dal Regolamento.

3.5 - Caso: Dispositivi invasivi realizzati su misura

Si tratta di dispositivi realizzati a partire dalle caratteristiche fisiche di un determinato paziente e destinati ad essere impiegati sullo stesso, che penetrano anche solo parzialmente il corpo, tramite un orifizio o una superficie corporea. Poiché per definizione sono realizzati sulla base delle caratteristiche specifiche di un determinato paziente, **ricadono nella casistica dei dispositivi medici su misura**. Ad essi si applicano le prescrizioni previste dal MDR 745.



3.6 - Caso: Dispositivi non invasivi realizzati su misura

Si tratta di realizzati a partire dalle caratteristiche fisiche di un determinato paziente e destinati ad essere impiegati sullo stesso, che non penetrano nel corpo nemmeno parzialmente. Poiché per definizione sono realizzati sulla base delle caratteristiche specifiche di un determinato paziente, **ricadono nella casistica dei dispositivi medici su misura**. Ad essi si applicano le prescrizioni previste dal MDR 745.



3.7 - Caso: Dispositivi prodotti in serie

Si tratta di dispositivi medici per i quali le tecniche di fabbricazione con tecnologia additiva si rivelano particolarmente vantaggiose, ma non vengono realizzati specificamente per un determinato paziente. Ad essi si applicano le prescrizioni previste dal MDR 745 in base a destinazione d'uso, caratteristiche, classe di rischio, etc. Occorre considerare le peculiarità delle tecniche di stampa 3D adottate (materiali, biocompatibilità, sterilità, etc.).



4 - APPLICAZIONE DI DISPOSITIVI MEDICI STAMPATI IN 3D

4.1 - Tecnologie 3D e applicazioni

Nel 2010, l' *American Society for Testing and Materials* (ASTM) ha stabilito una serie di standard che classifica la gamma di processi di produzione additiva in sette categorie in base al materiale e alla tecnologia utilizzata. Le sette tecnologie AM standardizzate ASTM sono:

- (A) La tecnica *Binder jetting* utilizza due materiali: un legante e uno a base di polvere materiale. La tecnica di stampa è autoportante all'interno del letto elettrico. In genere, il getto di legante è non utilizzato per utensili, strumenti o parti di dispositivi medici.
- (B) La deposizione diretta di energia include un processo di stampa più complesso utilizzato per riparare o aggiungere ulteriore materiale ai componenti esistenti. Questo processo utilizza materiale sotto forma di polvere o filo. Questa tecnica viene utilizzata raramente e solo negli impianti
- (C) L'estrusione del materiale è la tecnica più comune utilizzata per le stampanti 3D e a il processo di estrusione comune è la modellazione a deposizione fusa. L'applicazione medica di questa tecnica è ampia.
- (D) Il getto di materiale comporta la costruzione di un modello o di una struttura, strato dopo strato. Il getto di materiale non viene utilizzato per gli impianti e bioprodotto.
- (E) La fusione del letto elettrico utilizza un raggio di elettroni o un laser per fondere e fondere il materiale e polvere insieme. Questa tecnica è di ampia applicazione.
- (F) La laminazione dei fogli comprende due tipi di tecniche: produzione additiva a ultrasuoni lavorazione e produzione di oggetti laminati. Questa tecnologia viene utilizzata raramente per modelli medici o *phantom*.
- (G) La fotopolimerizzazione IVA utilizza un modello che viene creato strato per strato utilizzando tini di resina fotopolimerica liquida. L'applicazione medica di questa tecnica è ampia.

TECNOLOGIE AM STANDARDIZZATE ASTM		
(A)	TECNICA BINDER JETTING	il getto di legante non è utilizzato per utensili, strumenti o parti di DM
(B)	DEPOSIZIONE DIRETTA DI ENERGIA	tecnica utilizzata raramente e solo negli impianti
→ (C)	ESTRUSIONE DEL MATERIALE	tecnica più comune utilizzata per le stampanti 3D applicazione medica ampia
(D)	GETTO DI MATERIALE CON COSTRUZIONE DI UN MODELLO O DI UNA STRUTTURA, STRATO DOPO STRATO	Tecnica non utilizzata per impianti e bioprodotto
→ (E)	FUSIONE DEL LETTO ELETTRICO CON RAGGIO DI ELETTRONI O LASER	applicazione medica ampia
(F)	LAMINAZIONE DEI FOGLI: PRODUZIONE ADDITIVA A ULTRASUONI E PRODUZIONE DI OGGETTI LAMINATI	tecnologia utilizzata raramente per modelli anatomici o fantasmi
→ (G)	FOTOPOLIMERIZZAZIONE IVA CON MODELLO CREATO STRATO PER STRATO UTILIZZANDO RESINA FOTOPOLIMERICA LIQUIDA	applicazione medica ampia

Tabella 1: Tecnologie 3D e applicazioni. Elaborata da OBV da dati ASTM

Checklist selezione tecnologia di stampa 3D

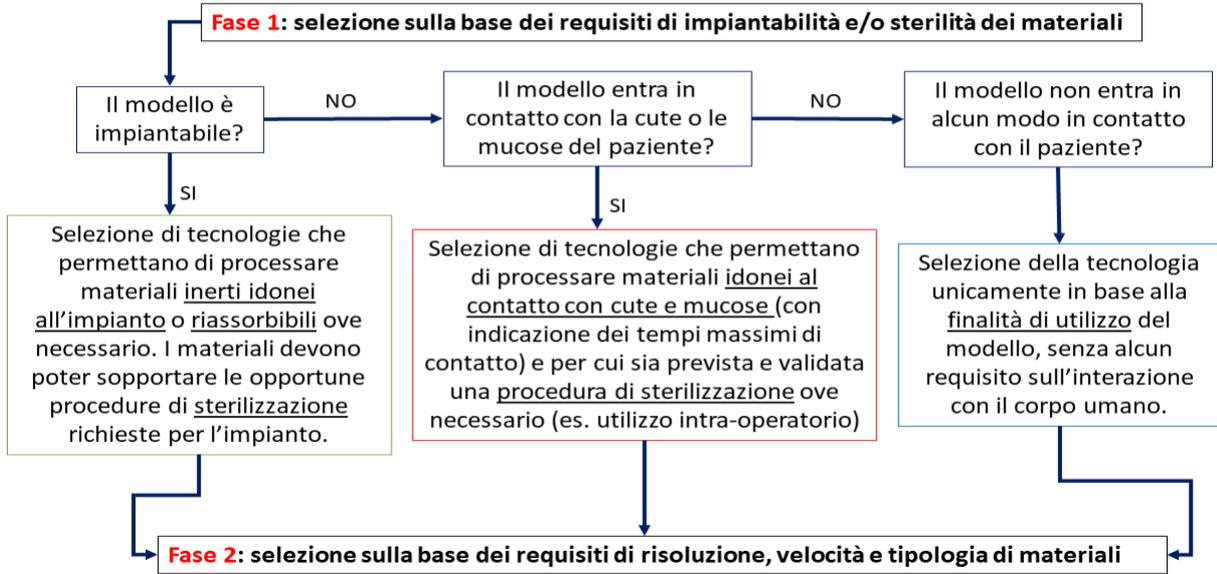


Tabella 2: Checklist di selezione della tecnologia di stampa 3D da utilizzare per la produzione. Processo in due fasi.
Fonte: AIIC – Associazione Italiana Ingegneria Clinica – “Linea guida Additive Manufacturing”

5 - DISPOSITIVI MEDICI IN STAMPA 3D E UTILIZZO DIAGNOSTICO

Nel caso dei modelli anatomici per la pianificazione preoperatoria, si tratta della riproduzione di prototipi tridimensionali di lesioni corporee, ricavati a partire dalla elaborazione di immagini ottenute da tomografie assiali computerizzate (TAC) o risonanze magnetiche. Lo scopo è permettere ai chirurghi una accurata analisi pre-chirurgica passo dopo passo, in alcuni casi essenziale per la corretta riuscita dell'intervento.

L'utilizzo è considerato diagnostico e dunque questi modelli vengono qualificati come dispositivi medici.

Le repliche anatomiche sono anche utili a scopo didattico, poiché rappresentano le parti anatomiche al massimo della verosimiglianza. Le repliche sono utili anche ai fini di un miglioramento della comunicazione medico-paziente e funzionali a una più corretta acquisizione del consenso informato.

Se i modelli vengono impiegati solo per la formazione dei chirurghi o nell'ambito del colloquio medico-paziente, non sono qualificati come dispositivi medici.

5.1 - La posizione dell' US Food and Drug Administration

Nel 2017 la FDA negli Usa ha presentato il suo parere sui modelli anatomici stampati in 3D, d'intesa con il gruppo di interesse speciale per la stampa 3D della Società di radiologia del Nord America.

L'opinione della FDA è quella di regolamentare il software utilizzato per stampare i modelli, piuttosto che le stampanti stesse (che nell'Unione Europea sono disciplinate dal nuovo Regolamento Macchine Ue 2023/1230) o i modelli stampati.

Il software sarebbe considerato dalla FDA un dispositivo medico di classe II, regolato dal codice prodotto Llz, per l'archiviazione di immagini e sistemi di comunicazione.

5.2 – le disposizioni dell'Unione Europea

In Unione Europea, ai sensi del Regolamento UE MDR 745/2017, il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici può rientrare in diverse classi, a seconda del livello di rischio.

Secondo il MDR 745/2017, il **software** destinato a fornire informazioni utilizzate per decisioni a fini diagnostici o terapeutici rientra in:

- **classe IIa** a meno che tali decisioni non comportino **rischio grave** per la salute del paziente
- **classe III** se tali decisioni possono comportare **decesso o deterioramento irreversibile** delle condizioni di salute di una persona
- **classe IIb** se possono comportare **grave deterioramento delle condizioni di salute** di una persona o un **intervento chirurgico**

Le **stampanti** sono disciplinate dal nuovo **Regolamento Macchine** UE 2023/1230.

Tabella 3 : Classificazione software medicale in UE . Elaborazione OBV da dati FDA

6 - IL SOFTWARE MEDICALE

6.1 - Definizione di dispositivo medico e accessorio

Il Regolamento UE MDR 745/2017 ha allargando la definizione di “dispositivo medico” e di “accessorio” di dispositivo medico, facendo rientrare nel campo di applicazione anche molti dei software che in precedenza non erano considerati DM.

6.2 - La classificazione del software

Il MDR introduce modifiche rilevanti, come sottolinea il MDCG - Medical Device Coordination Group – e in particolare lo specifico sottogruppo New Technology – che ha pubblicato la guida *MDCG 2019-11 Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (Eu) 2017/746 – IVDR*.

Scopo della Guida è aiutare i fabbricanti ad individuare quando un software da loro prodotto debba essere immesso sul mercato o messo in servizio nel rispetto del Regolamento 745/2017 definendo i termini di qualificazione, così come a determinarne la categoria di rischio, per una corretta classificazione.

6.3 - Quando un software è dispositivo medico

La guida MDCG 2019-11 precisa che un software – sia esso *stand-alone embedded* - ovvero incorporato in altro dispositivo medico – diviene dispositivo medico quando ha uno “scopo medico”.

Lo scopo medico viene reso evidente dalle funzionalità del software, che rappresentano la sua destinazione d’uso e che devono essere chiaramente indicate nelle Informazioni del fabbricante, come indicato dal MDR, Allegato I, punto 23, lett. a.



Il software può avere scopo medico quando:

1. controlla direttamente un dispositivo medico (hardware) (ad es. un software per il trattamento radioterapico),
2. fornisce informazioni decisionali mediche (ad es. un software per la misurazione del glucosio nel sangue), o
3. fornisce supporto ai sanitari (ad es. un software di interpretazione ECG sulla cui base il medico decide diagnosi e terapia).

La funzione di supporto ai sanitari, introdotta dall’ampliamento della nozione di “accessorio di DM” amplia l’ambito di applicazione dell’MDR, ponendo anche problemi interpretativi ed applicativi. La Guida MDCG precisa che se i software di “ricerca semplice” utilizzati in ambito sanitario (ad es. ricerca bibliografica) non sono qualificati come DM, quando tale ricerca abbia l’obiettivo di elaborare dati per supportare una decisione medica, il software rientra nella definizione di DM o di accessorio di DM.

La guida MDCG, esemplificando, precisa che il software di “ricerca di immagini che supportano un’ipotesi clinica relativa alla diagnosi o all’evoluzione della terapia” oppure il software “che amplifica localmente il contrasto della scoperta su una visualizzazione dell’immagine in modo che serva da supporto decisionale o suggerisca un’azione da intraprendere da parte del medico” rientra

nella definizione di DM o di “accessorio di DM”, data la funzione di supporto alla decisione del medico.
Poiché il confine appare piuttosto labile, dirimente sarà la destinazione d’uso attribuita dal fabbricante.

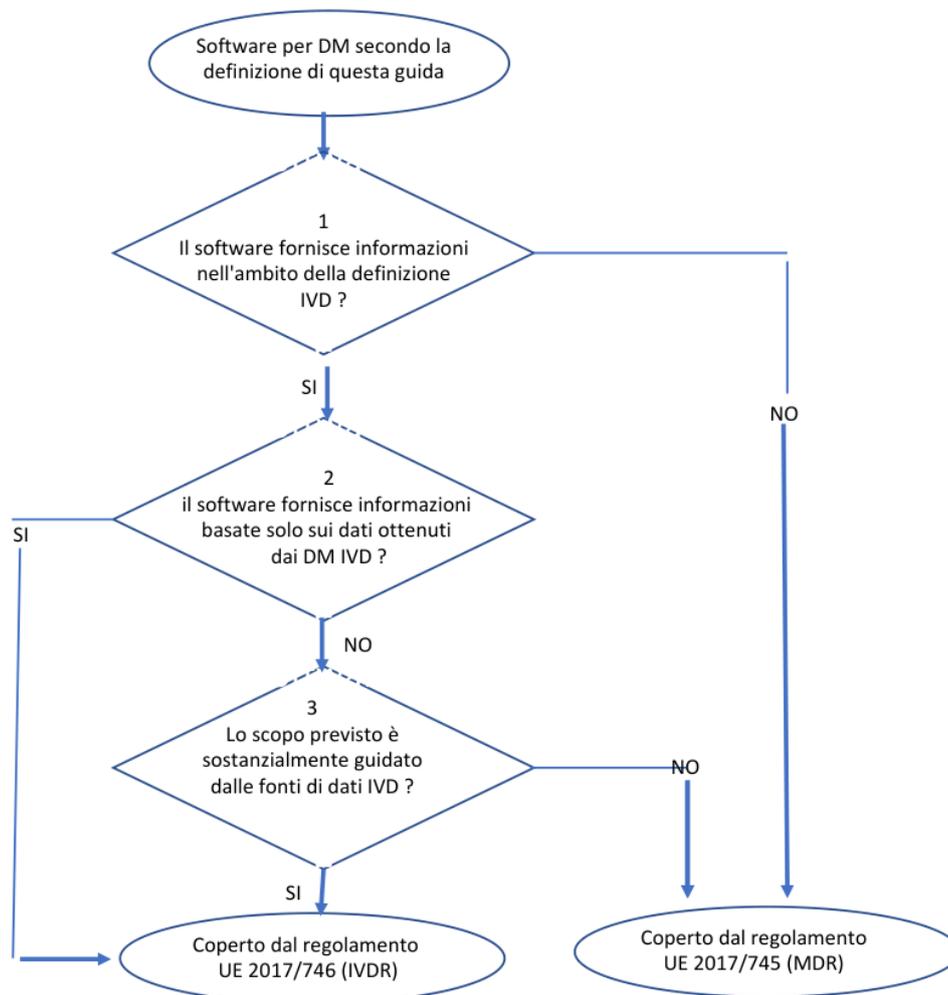


Figura 2 - Step per la qualifica di un software – MDCG 2019-11 “Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR” - Rielaborazione OBV

Anche la guida “Manual on borderline and classification in the Community Regulatory Framework for medical devices” Vers.1.22/2019 fornisce in tal senso qualche utile esempio.
Come specifica la Regola 11, la determinazione della Classe di rischio del software deriva dal “livello di impatto” che l’informazione fornita dal software può avere sulla salute del paziente, in combinazione con la situazione di patologia nella quale si trova il paziente stesso.
La guida MDCG 2019-11 riprende la divisione per classi di rischio IMDRF “Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Consideration” del 2014.

6.4 - Regole per la classificazione

Il Secondo quanto prescritto dal MDR, molti software rientrano in Classi di rischio superiori, anche con il necessario coinvolgimento di un Organismo Notificato.
L’Allegato VII del MDR specifica le regole per la classificazione del software:

- Il software destinato a far funzionare un dispositivo o a influenzarne l'uso rientra nella stessa classe del dispositivo. Se il software non è connesso con nessun altro dispositivo, è classificato separatamente. (Allegato VIII punto 3.3)
- Se il dispositivo non è destinato a essere utilizzato esclusivamente o principalmente in una determinata parte del corpo, è considerato e classificato in base all'utilizzo più critico specificato (Allegato VIII punto 3.4)
- Se diverse regole o, nell'ambito della stessa regola, più sottoregole si applicano allo stesso dispositivo in base alla sua destinazione d'uso, si applicano la regola e sottoregola più rigorose che comportano la classificazione più elevata (Allegato VIII punto 3.5)

Le Regole dalla 9 alla 13 si applicano a tutti i dispositivi attivi, tra cui rientrano tutti i software (MDR, art. 2 lett. 4).

La regola 11, in particolare, sottolinea l'importanza dell'informazione fornita dal software al medico che deve assumere la decisione a fini diagnostici o terapeutici.

6.5 - Interazione tra software dispositivo medico e hardware

L'aumento dell'utilizzo di software all'interno di Dispositivi Medici spinge gli enti regolatori a pubblicare guide per aiutare i fabbricanti a realizzare dispositivi che rispettino i requisiti generali di sicurezza e prestazione.

In ottobre 2023 è stata approvata la linea guida *MDCG 2023-4 Medical Device Software (MDSW) – Hardware combinations Guidance on MDSW intended to work in combination with hardware or hardware components* che ha come oggetto i Software Medical Device destinati a funzionare insieme a hardware o a componenti hardware.

La linea guida descrive se l'hardware o il componente hardware, che lavora in combinazione con MDSW, è un Dispositivo Medico o un accessorio di un DM.

Nella linea guida sono riportati anche i tre possibili scenari:

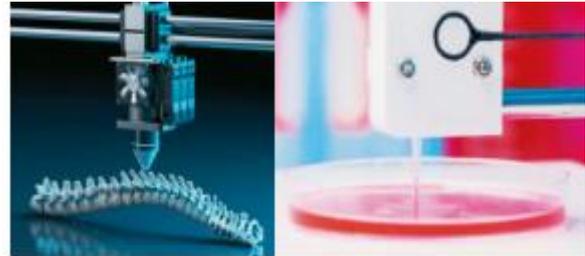
- Scenario 1: L'hardware o il componente hardware viene immesso sul mercato come accessorio dell'MDSW.
- Scenario 2: L'hardware o il componente hardware è immesso sul mercato come Dispositivo Medico a sé stante. Esempio: Sensore incorporato in un cerotto dermico che fornisce dati di input ad un'applicazione MDSW;
- Scenario 3: L'hardware o il componente hardware è parte integrante del prodotto di consumo generale, non è un Dispositivo Medico o un accessorio di un dispositivo e non ha scopi medici. Esempio: Sensore incorporato in uno smartphone o wearable collegato a un'applicazione MDSW su smartphone o wearable.

Il fabbricante, nello specifico, deve verificare, convalidare e dimostrare la sicurezza, la riproducibilità e la compatibilità del hardware con cui l'MDSW funziona in combinazione, comprese tutte le varie configurazioni e varianti.

7 - IL TEMA DEL BIOPRINTING

L'impiego diretto sul paziente di dispositivi a stampa 3D come impianti dentali o protesi altamente adattabili alle esigenze anatomiche dei singoli pazienti, con finalità di trattamento o attenuazione di malattie, e attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità, li qualifica come dispositivi medici.

L'attesa maggiore che suscita l'utilizzo della manifattura additiva in ambito biomedicale riguarda la stampa di tessuti a partire da cellule del paziente e il loro inserimento in strutture di supporto, che ne orientano la proliferazione. Tessuti tridimensionali realizzati stampando *bioink*, ossia materiale composto da cellule umane, vengono oggi utilizzati per la sperimentazione di farmaci o per impianti nei casi di ustioni.



Nemmeno per il settore del *bioprinting* esiste ancora una normativa specifica.



Figura 3- fasi della metodologia di bioprinting 3D – elaborazione OBV

7.1 - USA: legislazione sul bioprinting

Allo stato attuale negli USA i prodotti derivati da cellule staminali vengono disciplinati come le terapie cellulari somatiche.

Ai sensi del *Public health service act*, sezione 351, rientrano nella definizione di "*biologics*", vale a dire medicinali fabbricati a partire da un processo biologico.

I prodotti biostampati in quanto terapie cellulari sono, inoltre, soggetti alle linee guida FDA. Ove utilizzati nell'ambito della ricerca scientifica o a fine di *training* e formazione, non richiedono approvazione durante la fase di test in vitro.

Ove impiegati direttamente sugli esseri umani il loro utilizzo deve essere sottoposto al controllo e alla autorizzazione da parte della FDA.

7.2 - Unione Europea: legislazione sul bioprinting

All'interno della struttura regolatoria dell'Unione europea, nel caso in cui un prodotto contenga cellule o tessuti vitali, l'azione farmacologica, immunologica o metabolica viene considerata la principale modalità di azione.

Su tale base, il gruppo di lavoro *New and emerging technologies* operante in seno alla Commissione europea, ha associato i prodotti biostampati a prodotti medicinali per terapia avanzata ai sensi del Reg. (CE) 1394/2007.

Come tali, quindi, i medesimi non vengono considerati dispositivi medici.

7.3 - Ambito e vantaggi di dispositivi medici in biostampa

Sono stati sviluppati vari tipi di tecniche di produzione additiva che includono l'uso di cellule e biomateriali per la fabbricazione di tessuti e organi come biostampa 3D basata su getto d'inchiostro, biostampa 3D assistita da laser, 3D basato su stereolitografia *bioprinting* e *bioprinting 3D* basato sull'estrusione. La selezione dei materiali adatti alla biostampa è fondamentale, perchè determinano le prestazioni delle particolari applicazioni. Nella selezione dei biomateriali, è necessario considerare attentamente aspetti quali stampabilità, biocompatibilità, sottoprodotti, cinetica di degradazione, caratteristiche meccaniche e strutturali e materiale biomimetico.

Inoltre, utilizzando l'*imaging* medico 3D, gli interventi chirurgici virtuali ora consentono la cooperazione tra chirurgo e team di ingegneri specializzati per studiare e manipolare all'interno un ambiente virtuale e creare la soluzione ottimale per il ripristino della parte difettosa o organo alla sua funzione fisiologica. Mentre una strategia operativa virtuale può identificare ostacoli, vincoli e rischi dell'intervento, migliora anche le prestazioni tecniche e la fiducia durante la procedura vera e propria e rende tecnicamente possibili interventi chirurgici che sarebbero altrimenti impossibili.

Tipo di utilizzo	Esempi	Vantaggi particolari in uso clinico
TERAPIA PERSONALIZZATA	Composizione personalizzata	<i>Adatto per uso geriatrico, uso pediatrico o per pazienti con il morbo di Alzheimer</i>
DISPOSITIVI INDOSSABILI	Elettronica 3DP per MD	<i>Abilita monitoraggio in tempo reale della condizione medica cronica mediche e trasmissione dati a dispositivo mobile del paziente</i>
FARMACO ALTERNATIVO SISTEMA CONSEGNA MD SU MISURA E PERSONALIZZATO	Maschere topiche e medicazioni ferite, aghi transdermici	<i>Cerotti a rilascio di farmaco per applicazione transdermica</i>
INGEGNERIA DEI TESSUTI	Ortodonzia, protesi, impianti stent vascolari, impianti ortopedici, articolazioni artificiali, e valvole cardiache	<i>Cura personalizzata, impianti a rilascio di farmaco, riassorbibile o impianti permanenti</i>
MODELLI CHIRURGICI	Bioprinting basato su impalcature per tessuti e organi	<i>Potenziale alternativa a trapianto a causa di mancanza di donatori umani</i>
SCOPERTA DI NUOVI FARMACI	Pianificazione preoperatoria e guide intraoperatorie	<i>Migliora il successo di interventi chirurgici, riduce complicazioni come perdita di sangue o perdita del paziente</i>
MICROFLUIDICO BIOSTAMPA PER MODELLI ORGAN-ON-A-CHIP	Screening antidroga su carta stampata linee cellulari tumorali o altre linee cellulari	<i>Alternativa all'uomo o modelli animali</i>
STRUMENTI CHIRURGICI	Riflettono la struttura, microambientale e funzione fisiologica di organi umani	<i>Test di validazione dei farmaci come un'alternativa all'animale e modelli umani</i>
	Pinze, emostatici, bisturi e morsetti	Produzione a basso costo

Tabella 4 : Applicazione e vantaggi di DM in biostampa.
Elaborazione OBV da dati Istituto di tecnologia farmaceutica e affari regolatori – Szeged

7.4 - Previsioni di evoluzione normativa sul bioprinting

Il *bioprinting* è una tecnologia dirompente nata all'intersezione tra vari campi della scienza e si sta sviluppando a livello internazionale un confronto sul piano scientifico, giuridico ed etico con collegamenti con il confronto sulle cellule staminali e sulla clonazione.

Il confronto si sviluppa a maggior ragione, se si considerano aspetti sul piano religioso, filosofico e bioetico, nonché sul piano assicurativo ed economico.

L'apporto atteso dalla tecnologia del *bioprinting* è in particolare legato alla possibilità di riparare o sostituire organi difettosi o realizzare nuovi organi che svolgano le funzioni di quelli originali affetti da patologie.



Con risultati formidabili nel far fronte alla scarsità di organi provenienti da donatore e nell'evitare il rischio di rigetto.

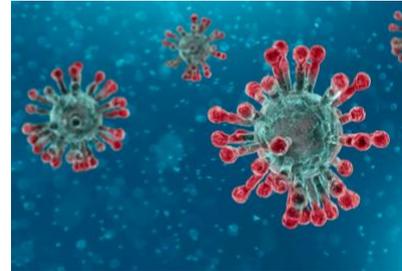
È quindi prevedibile, quanto auspicabile, una regolamentazione della stampa in 3D di tessuti e organi, a disciplina delle possibilità e modalità di impiego nel campo della ricerca e dei trapianti.

8 - STAMPA 3D E COVID-19: UN DOCUMENTO UE

Nel marzo 2020 scattava l'allarme all'ospedale di Chiari (BS) dove non erano più disponibili valvole per far funzionare i macchinari salvavita che permettevano ai pazienti in Rianimazione di ricevere ossigeno. L'azienda fabbricante non era in grado di soddisfare la fornitura nei tempi necessari. Veniva quindi contattato un ingegnere, che con la propria stampante 3D, realizzava in due giorni le valvole.

Subito dopo, la *DG Grow* pubblicava un primo documento dell'Unione Europea sul tema: *Conformity assessment procedures for 3D printing and 3D printed products to be used in a medical context for Covid-19*.

Il documento chiarisce che la stampante è un prodotto normato alla Direttiva Macchine e analizza vari aspetti relativi ai dispositivi realizzati.



Partendo dall'emergenza Covid, il documento prende in esame solo il caso di un prodotto in serie. Chiarisce che *“a seconda della destinazione d'uso dei prodotti stampati in 3D, essi possono essere considerati dispositivi medici o accessori secondo le definizioni stabilite dalla legislazione sui dispositivi medici”*.

Il documento precisa quindi che *“le valvole in plastica stampata in 3D utilizzate nei ventilatori respiratori possono essere considerate accessori dei dispositivi medici oppure loro parti e componenti”*. Parte centrale del documento è poi quella che attiene alla produzione tramite stampa 3D di *“parti e componenti”*.



Il documento UE precisa quindi che:

- **Non esistono norme armonizzate che si applichino in modo specifico** alle “parti” prodotte con stampa 3D da utilizzare nel settore dei DM
- **Tuttavia, possono essere utilizzate altre norme riferite all' Additive Manufacturing Technologies**
- Le norme di sicurezza esistenti relative alla produzione e all'uso di parti/componenti specifici nel settore dei DM sono applicabili indipendentemente dal tipo di macchinario/processo utilizzato per la loro produzione
-) **Importante scegliere i materiali corretti** per sviluppare le parti o i componenti necessari (es.: nel caso delle valvole di ventilazione, si devono effettuare prove di compatibilità tra il materiale e il fluido di ossigeno arricchito da somministrare)
- **Importante applicare al manufatto un adeguato post-processo** (es.: pulizia, sterilizzazione, valutazione biologica) per garantire l'assenza di particelle di polvere sciolte e di altri elementi potenzialmente dannosi
- Altri requisiti specifici previsti dalla legislazione UE sui DM sono disciplinati da norme (sulle Informazioni che devono essere fornite dal fabbricante, sulle apparecchiature elettriche medicali, ecc.).
- Ci sono poi norme tecniche specifiche per parti, componenti e accessori di ventilatori
- **Pur in carenza di espresse previsioni, il materiale utilizzato per la stampa 3D deve essere sicuro e performante e testato per lo scopo del prodotto stampato 3D e per suo utilizzo finale** (es. resistenza termica, meccanica, chimica, alla sterilizzazione)

8.1 - Norme armonizzate per parti e componenti di ventilatori

Nello specifico delle valvole in 3D, si può fare riferimento a norme armonizzate per parti e componenti e accessori di ventilatori, come:

- EN ISO 17510-1:2009 Terapia respiratoria per l'apnea nel sonno – Parte 1: Apparecchiatura per la terapia respiratoria dell'apnea nel sonno (ISO 17510-1:2007);
- EN ISO 17510-2:2009 Terapia respiratoria per l'apnea nel sonno – Parte 2: Maschere e accessori per l'applicazione (ISO 17510-2:2007);
- EN 12342:1998+A1:2009 Tubi respiratori destinati all'uso con apparecchi per anestesia e ventilatori;
- EN ISO 8835-3:2009 Sistemi di anestesia per inalazione – Parte 3: Sistemi di trasferimento e ricezione degli impianti di evacuazione dei gas anestetici attivi (ISO 8835-3:2007) EN ISO 8835-3:2009/A1:201;
- EN ISO 5366-1:2009 Apparecchiature per anestesia e ventilazione polmonare – Tubi per tracheostomia – Parte 1: Tubi e connettori per l'utilizzo su adulti (ISO 5366-1:2000);
- EN ISO 7376:2009 Apparecchiature per anestesia e ventilazione polmonare – Laringoscopi per intubazione tracheale (ISO 7376:2009);
- EN 13544-1:2007+A1:2009 Attrezzatura per terapia respiratoria – Parte 1: Sistemi di nebulizzazione e loro componenti;
- EN 13544-2:2002+A1:2009 Attrezzatura per terapia respiratoria – Parte 2: Tubi e connettori.

In generale, infine, il documento UE precisa che il materiale utilizzato per la stampa 3D deve essere sicuro e performante e deve essere testato per lo scopo del prodotto stampato 3D e per il suo utilizzo finale (es. resistenza termica, resistenza meccanica, resistenza chimica, resistenza alla sterilizzazione).

8.2 - Specifiche di progettazione

Relativamente alle specifiche tecniche di progettazione, il documento UE infatti precisa che:

- Affinché le aziende di stampa 3D possano produrre parti, componenti o accessori di dispositivi medici, devono entrare in contatto con un produttore di dispositivi medici esistente e richiedere le specifiche di progettazione richieste. Queste specifiche definiranno i progetti tecnici e i requisiti del prodotto. Ad esempio, per produrre valvole per ventilatori, sarebbe fondamentale avere accesso al file del progetto per conoscere le caratteristiche dimensionali, il materiale da utilizzare e le tolleranze richieste.
- Allorché un nuovo prodotto è destinato ad essere stampato in 3D, la qualifica del processo di stampa in questione dovrebbe essere aggiornata. Ciò per confermare che, grazie all'utilizzo della stampante, si ottiene la corretta geometria del prodotto stampato in 3D. Inoltre, devono essere identificati e confermati i parametri di processo per la successiva produzione di serie.

8.3 - Nota

Nel documento UE, quindi, si specificano elementi relativamente alla sicurezza del dispositivo. Peraltro, nella realtà oggettiva, le specifiche di progettazione rientrano nel *know how* industriale. In definitiva, non sarà facile controbilanciare l'interesse per la salute pubblica con l'interesse alla tutela della proprietà industriale e alla libera concorrenza.

9 - DISPOSITIVI MEDICI IN STAMPA 3D E PRATICA MEDICA: ORIENTAMENTI USA

Negli USA, la stampa 3D ha applicazioni mediche in:

- Dispositivi medici regolamentati dal *Centro per i dispositivi e la salute radiologica* della FDA (CDRH),
- Prodotti biologici regolamentati dal *Centro per la valutazione e la ricerca biologica* della FDA e
- Farmaci regolamentati dal *Centro per la valutazione e la ricerca sui farmaci* della FDA.

I produttori di dispositivi medici dovrebbero fare riferimento ai documenti guida della FDA e alle normative sui sistemi di qualità per ulteriori informazioni su applicazioni specifiche.

A livello istituzionale, peraltro, vengono messe a disposizione degli operatori e professionisti specifiche guide, quali:

- *Considerazioni tecniche per i dispositivi medici prodotti mediante produzione additiva - Guida per il personale dell'industria e dell'amministrazione alimentare e farmaceutica (PDF - 803KB)* - La posizione della FDA con considerazioni tecniche specifiche per l'ampia categoria di dispositivi che comprende la stampa 3D.
- *Come funzionano le stampanti 3D* - Una guida del Dipartimento dell'Energia che include descrizioni di diversi tipi di processi di stampa
- *Scambio di stampe 3D NIH* - Guida per facilitare l'applicazione della stampa 3D nelle bioscienze. Il documento offre una serie unica di modelli, risorse di apprendimento ed esercitazioni per creare e condividere modelli stampabili in 3D relativi alla scienza biomedica.
- *Sulle tecnologie di produzione additiva: Standard e metodi di test* - Comitato internazionale F42 dell' *American Society of the International Association for Testing and Materials (ASTM)*.

E' inoltre attiva *America Make*, partnership pubblico-privata i cui membri, inclusa la FDA, lavorano insieme per innovare e sviluppare la stampa 3D per aumentare la competitività manifatturiera globale.

9.1 - Stampa 3D di Dispositivi Medici nei centri di cura (3DPOC)

Per pianificare la separazione chirurgica di due gemelle siamesi nel 2020, i chirurghi dell'ospedale pediatrico dell'Università del Michigan avevano bisogno di modelli realistici e a grandezza naturale degli organi condivisi dalle loro pazienti.

I modelli personalizzati per queste rare procedure non sono facilmente disponibili, quindi radiologi e bioingegneri dell'università hanno collaborato per realizzarne di propri con la stampa 3D.

L'intervento di 11 ore sulle gemelle è stato un successo e il caso delle gemelle ha evidenziato uno dei modi in cui il *3D Point of Care* può migliorare i risultati.



Ma i DM in 3D comportano anche rischi per i pazienti se non vengono progettati, stampati e utilizzati in modo appropriato.

Sebbene i requisiti normativi della FDA si applichino a tutti i Dispositivi medici, i prodotti 3DPOC, creati al di fuori dei contesti tradizionali, non rientrano puntualmente nel sistema di supervisione standard FDA basato sul rischio.

FDA ha il compito di garantire la sicurezza e l'efficacia di prodotti sanitari come farmaci, biologici e dispositivi medici, compresi i prodotti medici stampati in 3D.

Il *Center for Devices and Radiological Health* (CDRH) dell'agenzia regola i DM, compresi quelli in stampa 3D, in base al livello di rischio.

FDA classifica tali prodotti in una delle tre classi previste dalla regolamentazione e applica livelli crescenti di supervisione ai prodotti che presentano rischi maggiori per i pazienti.

FDA non regola i stampanti 3D in sé, ma piuttosto il processo di produzione e il prodotto di tali stampanti, se è un dispositivo medico.

Il CDRH, peraltro, precisa che le sue linee guida su questo argomento sono transitorie e soggette a modifiche, data la natura in evoluzione della tecnologia.

9.2 - L'approccio FDA emergente in riferimento al 3DPOC

La stampa 3D consente la produzione decentralizzata e su richiesta di prodotti medici personalizzati per i singoli pazienti sulla base dei loro dati di *imaging*.

Per chiarire l'approccio alla regolamentazione dei 3DPOC, il CDRH ha iniziato a sviluppare un quadro di riferimento basato su potenziali scenari di produzione.



IMMAGINE: Modelli stampati in 3D (da sinistra a destra, in alto) di cervello, vaso sanguigno, guida chirurgica e medaglione (in basso) stampati su stampanti 3D FDA.

Va considerato che un numero sempre crescente di sanitari adotta la stampa 3D senza una chiara guida o supervisione federale.

La FDA ha quindi redatto un quadro iniziale che delinea potenziali scenari di produzione che determineranno come e quando l'agenzia regolerà i dispositivi 3DPOC e quando eserciterà la sua discrezionalità applicativa.

Per contribuire a informare tale quadro, *The Pew Charitable Trusts* ha commissionato un'analisi normativa e ha condotto interviste dinamiche con 17 esperti del campo clinico e della produzione di dispositivi, ricercando i feedback basati sulla loro esperienza.

Tra le principali preoccupazioni che emergono:

- FDA non fornisce ancora sufficienti dettagli sulle modalità di applicazione dei regolamenti alle strutture 3DPOC e alle loro attività;
- La classificazione del rischio può essere influenzata da come o dove viene stampato un DM;
- Non è chiaro quali regolamenti si applicheranno alle strutture sanitarie, ai fabbricanti e ad altri fornitori coinvolti nel 3DPOC o quali saranno le loro responsabilità legali;
- La linea di demarcazione tra la produzione di dispositivi regolamentata da FDA e la pratica medica regolamentata è confusa;
- FDA potrebbe non avere risorse sufficienti per sorvegliare efficacemente i dispositivi prodotti in centinaia di siti da strutture sanitarie, che l'agenzia di solito non regola;
- L'innovazione si muove più velocemente del governo.

9.3 - Molteplici esperienze nei 3DPOC

Nel campo della realizzazione di dispositivi in stampa additiva, negli USA si è sviluppata una grande esperienza negli ultimi decenni, in particolare nei centri specializzati per la riabilitazione dei veterani invalidi.

MODELLI ANATOMICI	PROTESI	IMPIANTI
<i>Medici e ricercatori della Veterans Health Administration utilizzano la stampa 3D nei loro centri medici in tutti gli Stati Uniti per produrre modelli anatomici per pianificare il trattamento e consultare i pazienti.</i>	<i>I medici e i ricercatori della VHA utilizzano la stampa 3D anche per produrre ortesi e protesi personalizzate in base alle esigenze dei singoli pazienti.</i>	<i>L'Hospital for Special Surgery e Lima Corporate S.p.A. hanno aperto il ProMade Point of Care Center for Complex Orthopedic Solutions presso il campus principale HSS a New York City. Il centro fornisce prodotti stampati in 3D specifici per il paziente per la sostituzione delle articolazioni.</i>

Tabella 5 : Esempi di prodotti stampati in 3D nei punti di cura . Elaborata da OBV da dati FDA

Il processo si verifica in contesti diversi e nuovi, all'interno di strutture sanitarie piuttosto che in impianti di produzione su larga scala che generalmente producono volumi elevati di prodotti identici.

Si pongono quindi diversi quesiti su come le normative sui dispositivi medici potrebbero essere applicate in tali contesti.

Per chiarire il suo approccio alla regolamentazione dei dispositivi 3DPOC, CDRH ha iniziato a sviluppare un *framework* basato su potenziali scenari di produzione.

	SCENARI	Descrizione Entità che progetta/sviluppa il dispositivo	Entità che utilizza il sistema di stampa 3D per produrre dispositivi	Entità responsabile della conformità ai requisiti normativi applicabili
1	<i>Struttura sanitaria che utilizza un sistema di produzione di dispositivi medici (MDPS)</i>	<i>Produttore tradizionale</i>	<i>Struttura sanitaria</i>	<i>Produttore tradizionale</i>
2	<i>Produttore tradizionale co-locato presso o vicino al sito della struttura sanitaria</i>	<i>Produttore tradizionale</i>	<i>Produttore tradizionale, compreso qualsiasi potenziale produttore a contratto</i>	<i>Produttore tradizionale, compreso qualsiasi potenziale produttore a contratto</i>
3	<i>Struttura sanitaria che si assume tutte le responsabilità del produttore tradizionale</i>	<i>Struttura sanitaria</i>	<i>Struttura sanitaria</i>	<i>Struttura sanitaria</i>

Tabella 6 : Quadro di riferimento FDA per scenari 3DPOC. Elaborata da OBV da dati FDA

Non esiste ancora una guida formale, ma l'agenzia lavora da tempo in collaborazione con l'*American Society of Mechanical Engineers* (ASME) per raccogliere i necessari feedback delle parti interessate su potenziali sfide e altri fattori che dovrebbero essere considerati per la politica futura.

Man mano che cresce l'uso di 3DPOC, le organizzazioni mediche e altre società professionali possono rilasciare le proprie raccomandazioni, come ha fatto la *Radiological Society of North America* (RSNA) quando ha pubblicato le linee guida per i modelli anatomici stampati in 3D.

9.4 - Iniziative emergenti per le politiche di rimborso per i dispositivi 3DPOC

Negli ultimi quindici anni, l'uso della stampa 3D all'interno degli ospedali si è costantemente ampliato man mano che la tecnologia ha continuato a evolversi insieme a un'enfasi sulla medicina personalizzata.

Vanno considerati tempi, risparmi sui costi e migliori risultati per i pazienti. Ad oggi, il costo di questa tecnologia può essere proibitivo per molte strutture sanitarie.

L'uso della tecnologia nella cura dei pazienti non è ancora rimborsato dalla maggior parte delle compagnie assicurative, compresi i *Centers for Medicare & Medicaid Services*, il che significa che un ospedale o una struttura sanitaria che desidera fabbricare i propri prodotti stampati in 3D è finanziariamente responsabile di tutti gli aspetti di un programma di stampa 3D, inclusi l'acquisto e la manutenzione della stampante, l'acquisto del software e potenzialmente l'assunzione di altri dipendenti specializzati.

Le società mediche professionali sono particolarmente impegnate per implementare un processo di rimborso per questi dispositivi, raccogliendo dati sui casi che dimostrano come l'uso di dispositivi stampati in 3D nella cura del paziente possa portare a risultati migliori.

In ogni caso, restano diverse aree di ambiguità che la FDA dovrà affrontare man mano che questa tecnologia verrà più ampiamente implementata, quali:

- Allineamento poco chiaro con il quadro esistente basato sul rischio. Il quadro proposto da FDA non fornisce ancora informazioni su come questi prodotti saranno valutati in termini di rischio e quindi quali requisiti normativi potrebbero essere applicati.
- Requisiti poco chiari per i diversi attori. FDA non definisce in modo completo quali regolamenti si applicheranno alle strutture sanitarie, alle aziende produttrici di dispositivi e ad altri soggetti coinvolti nella stampa 3D di un dispositivo presso il punto di cura (POC).
- Distinzione poco chiara tra prodotto medico e pratica medica. Mentre la FDA regola i dispositivi medici, le commissioni statali di medicina in genere sovrintendono alla pratica della medicina. Nel confronto tra gli esperti nelle varie discipline, vi sono opinioni contrastanti sul fatto che il Congresso debba attribuire alla FDA l'autorità per regolamentare il tutto.

Dalle indicazioni di lavoro emerse dopo un triennio di consultazione degli esperti, si ricava che:

La stampa 3D presso il punto di cura offre molte opportunità promettenti per migliorare l'assistenza ai pazienti con una maggiore personalizzazione.

Tuttavia, le normative attuali non hanno tenuto il passo con il rapido cambiamento in questo campo e la supervisione normativa deve evolversi per garantire che i dispositivi medici stampati presso il punto di cura siano sicuri ed efficaci.

Mentre la tecnologia continua ad avanzare e ad essere adottata su larga scala, la FDA e le altre parti interessate devono lavorare insieme per sviluppare politiche che garantiscano la sicurezza dei pazienti, creando al tempo stesso le condizioni per promuovere innovazioni rivoluzionarie.

10 - UTILIZZO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE: LO STATO DELL'ARTE

10.1 - Responsabilità medica

L'intelligenza artificiale è una disciplina dell'informatica che ha lo scopo di riprodurre e imitare, tramite una macchina, il comportamento e le capacità dell'uomo, come ragionare, apprendere, pianificare, creare.

I sistemi di intelligenza artificiale sono realizzati in modo da adattare il proprio comportamento sulla base di quanto hanno imparato, compresi gli errori, lavorando in autonomia. Occorre considerare il possibile impatto dell'intelligenza artificiale con la responsabilità medica o di altri operatori nel medicale.

In Italia, il quadro normativo prevede due tipi di responsabilità nel caso di danno derivante dall'utilizzo di intelligenza artificiale:

- per il produttore/fornitore, la responsabilità da prodotto difettoso;
- per la struttura sanitaria e il relativo personale, quanto prevede la legge Gelli/Bianco.

POTENZIALI SCENARI DI DANNO DERIVANTE DALL'UTILIZZO DI SISTEMI DI A.I.

- Danno derivante da un **sistema A.I. difettoso ab origine**
- Danno derivante da un'**intelligenza artificiale addestrata male** da parte della struttura sanitaria, o **non adeguatamente sottoposta agli aggiornamenti** richiesti
- Danno derivante dall'uso di sistemi di A.I. nel monitoraggio dei pazienti a seguito di un **difetto di manutenzione del software** ovvero di un intempestivo intervento sul paziente
- Danno derivante dal **ricorso a risultati predittivi** nel prescrivere una terapia o una diagnosi
- Danno chirurgico, derivante dall' **impiego di sistemi di robotica** che utilizzano l'A.I.

Tabella 7 : Scenari di danno da utilizzo di intelligenza artificiale

10.2 - L'arrivo di ChatGPT e la decisione del Garante Privacy

Un bot è un programma progettato per imitare o sostituire le azioni di **un** essere umano eseguendo attività automatizzate e ripetitive.

ChatGPT è il bot sviluppato da *OpenAI* – che ha sede extra UE - con cui è possibile avviare conversazioni e porre domande al bot, che risponde con linguaggio umano. Il Garante Privacy italiano ha rilevato la mancanza di un'informativa privacy agli utenti sui dati raccolti da *OpenAI*, la mancanza di una base giuridica per raccogliere questi dati per addestrare *ChatGPT* nonché l'assenza di filtri per verificare concretamente l'accesso ai minori di 13 anni, bloccando l'uso di questa A.I. in Italia. Sicuramente, i rischi derivanti dall'utilizzo di questa tecnologia sono molteplici, per cui è necessaria preparazione e prudenza nell'approccio all'A.I.

L'A.I. in campo medico può trovare applicazione per varie attività, come la diagnostica per immagini, la chirurgia robotica con controllo da remoto, il supporto alle decisioni cliniche, la medicina di precisione, lo sviluppo di nuovi farmaci, i *trials* clinici, la predizione e previsione degli esiti di una determinata terapia, le *app* per monitorare lo stato di salute.

10.3 - Il Regolamento UE 2017/745

Il MDR definisce dispositivo medico "*qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo destinato dal fabbricante a essere impiegato*

sull'uomo, da solo o in combinazione" per finalità mediche, ad esempio di diagnosi, prevenzione, monitoraggio, prognosi, trattamento di malattie o ai fini di studio.

I sistemi basati sull'intelligenza artificiale possono perciò essere considerati dispositivi medici e potrebbero rientrare nella categoria dei "software".

10.4 - Il Libro bianco sull'intelligenza artificiale

L'attuale incertezza normativa in materia di intelligenza artificiale è stata evidenziata nei lavori del Libro bianco sull'A.I., presentato nel febbraio 2020 dalla Commissione Europea, che ritiene necessario un approccio europeo sulle implicazioni umane ed etiche dell'intelligenza artificiale, con una normativa comune.

L'Europa è l'incubatore ideale per lo sviluppo di tecnologie di A.I., avendo una posizione di leadership mondiale in settori come la robotica, l'industria manifatturiera e i servizi, in particolare nel settore dell'elettronica a basso consumo, fondamentale per la prossima generazione di processori specializzati per l'A.I.

Nel Libro bianco, in particolare, vengono individuati i sette requisiti fondamentali per un'A.I. affidabile:

- Intervento e sorveglianza degli umani,
- Robustezza tecnica e sicurezza,
- Riservatezza e *governance* dei dati,
- Trasparenza,
- Diversità, non discriminazione, equità,
- Benessere sociale e ambientale,
- Responsabilità.

Il Libro bianco evidenzia la necessità di una normazione che disciplini l'utilizzo dell'A.I. e i profili di responsabilità per i danni che la stessa potrebbe causare.

Ad esempio, nella diagnostica per immagini: se il sistema di A.I. dovesse sbagliare perché erroneamente progettato o istruito, a chi attribuire le responsabilità?

In ogni caso, l'intelligenza artificiale può rientrare nel concetto di prodotto, per cui va considerata la responsabilità da prodotto difettoso.

Per il resto, non esiste una normativa specifica che disciplini la responsabilità dei vari soggetti che intervengono lungo la catena di approvvigionamento dell'A.I.

10.5 - L'intelligenza artificiale e la salute: la risoluzione del Parlamento europeo del 2022

La risoluzione del Parlamento europeo del 3 maggio 2022 sull'intelligenza artificiale in un'era digitale dedica diversi punti al tema "L'intelligenza artificiale e la salute":

PARLAMENTO EUROPEO - L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE E LA SALUTE	
1	L'analisi metodologica di grandi quantità di dati, anche con l'A.I., può contribuire a nuove soluzioni o migliorare le tecniche esistenti nel settore sanitario, con positivo impatto acceleratorio sulla ricerca scientifica.
2	L'uso dell'A.I. nel settore sanitario dovrebbe essere ancorato a rigorosi requisiti etici come l'accesso all'assistenza sanitaria, la privacy, l'affidabilità, la trasparenza, la spiegabilità, l'inclusività, la rappresentatività dei set di dati, la costante sorveglianza umana, al fine di evitarne un utilizzo pericoloso .
3	Il fattore umano è imprescindibile nell'impiego dell'A.I., specie nel settore pubblico, per preservare il rapporto tra medico e paziente.
4	Esistono già soluzioni basate sull'A.I. utilizzate o testate in ambienti clinici per diagnosi, prognosi, trattamento del paziente, che migliorano il trattamento e riducono gli interventi non necessari, rendendo la medicina e l'assistenza al paziente personalizzata.
5	Esistono, in particolare, applicazioni molto promettenti di estrazione tramite A.I. di informazioni da immagini e altri DM per orientare l'analisi, e si prevede che gli algoritmi di apprendimento riusciranno ad eseguire una maggiore varietà di compiti clinici rispetto a quelli attuali, in aiuto al servizio sanitario.
6	Le tecnologie di A.I. possono essere applicate alla ricerca, sviluppo e produzione di massa di prodotti farmaceutici, accelerando lo sviluppo di nuovi farmaci, cure e vaccini a costi inferiori rispetto a quelli attuali.
7	L'A.I. può aiutare e prevedere l'esito delle risposte ai trattamenti, aiutando i medici ad adeguare e personalizzare le strategie terapeutiche in base alle caratteristiche individuali del paziente, con livelli di accuratezza più alti rispetto a quelli attuali, aumentando l'efficacia della prevenzione, purché siano preservati il rispetto della vita privata, la protezione dei dati e vi sia un adeguato consenso informato.
8	L'accesso da parte dell'A.I. a dati sanitari anonimizzati, aggiornati e di alta qualità, può essere utile per gli operatori sanitari, al fine di fornire assistenza ai pazienti con terapie personalizzate ed efficaci.
9	L'esperienza della lotta contro COVID-19 ha evidenziato l'utilità dell'analisi dei dati in ambito sanitario, facendo emergere, tuttavia, alcuni limiti dell'uso dell'A.I. in diagnostica medica.
10	I sistemi di intelligenza artificiale potrebbero alleviare il carico di lavoro degli operatori sanitari e contribuire a soluzioni di assistenza a una popolazione sempre più vecchia, proteggendo i più fragili da malattie pericolose.
11	L'uso di applicazioni di A.I. per compiti amministrativi può far risparmiare molto tempo agli operatori sanitari, da dedicare interamente ai pazienti.
12	L'uso di applicazioni per la salute basate sull'A.I. può aiutare a monitorarne lo stato di salute, permettendo agli utenti di fornire dati anonimi, ovvero prevenendo il rischio di patologie improvvise e letali come l'infarto.
13	Per poter utilizzare l'A.I. a pieno regime in ambito sanitario è utile collegarla con le cartelle cliniche elettroniche e con i sistemi di prescrizione elettronica, sempre previo consenso del singolo paziente.
14	Bisogna accogliere con favore la creazione di un sistema europeo dei dati sanitari, per migliorare la ricerca e il trattamento di patologie, specialmente quelle rare o pediatriche.
15	È necessario creare fiducia negli utenti e negli operatori sanitari sull'utilizzo di queste tecnologie, garantendo un accesso sicuro a un registro elettronico completo dei propri dati sanitari, consentendo di mantenere il pieno controllo sui propri dati sanitari e fornendo la possibilità di condividerli in sicurezza.
16	Dato il rischio di decisioni distorte dell'A.I., che potrebbero sfociare in discriminazioni o violazione dei diritti umani, vi è la necessità di controlli imparziali sugli algoritmi e sui set di dati utilizzati per istruire l'A.I..
17	Per poter utilizzare i sistemi di A.I. in ambito sanitario è necessaria un'applicazione efficiente e uniforme su tutto il territorio europeo del Regolamento privacy (GDPR).
18	L'A.I. può contribuire a un rapido progresso di tecnologie come l'immaginografia cerebrale, che hanno già importanti applicazioni in medicina, anche se è necessaria una normativa specifica sui dati neurologici, per consentire all'UE di divenire leader mondiale nello sviluppo di tecnologie neurologiche sicure.

10.6 - Responsabilità da intelligenza artificiale: proposta di Direttiva

Qui si inserisce, nel settembre 2022, la proposta di Direttiva (del Parlamento Europeo e del Consiglio) sulla responsabilità medica da intelligenza artificiale.

Le implicazioni che questa Direttiva potrebbe avere in campo sanitario sono enormi. Viene introdotta una presunzione di colpevolezza in capo al fornitore del sistema di A.I., qualora sussistano contemporaneamente tre specifiche condizioni:

1. Sussista una violazione da parte del fornitore del sistema di A.I. di un obbligo di diligenza previsto dal futuro Regolamento A.I.;
2. È ragionevolmente probabile che il comportamento colposo del fornitore del sistema di A.I. abbia influenzato la produzione/la mancata produzione dell'output richiesto al sistema di intelligenza artificiale;
3. Il paziente ha dimostrato che il danno è stato causato dall'output prodotto dall'intelligenza artificiale ovvero dalla sua mancata produzione.

L'iter che porterà all'approvazione della proposta di Direttiva sulla responsabilità da A.I. è ancora all'inizio: una volta approvata, infatti, la Direttiva dovrà essere recepita da ogni singolo stato membro.

11 - RIFERIMENTI E BIBLIOGRAFIA

11.1 - NORME TECNICHE E ARMONIZZATE

- EN ISO 13485:2016 Dispositivi medici - Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti per scopi regolamentari.
- EN ISO 14971:2019 Dispositivi medici - Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici.
- UNI EN ISO 14155:2020 Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani - Buona pratica clinica.
- EN ISO 10993-9:2021 -Biological evaluation of medical devices - Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products.
- EN ISO 10993-12:2021 Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials.
- EN ISO 17664-1:2021 Processing of health care products - Information to be provided by the medical device manufacturer for the processing of medical devices - Part 1: Critical and semi-critical medical devices.
- EN ISO 17510-1:2009 Terapia respiratoria per l'apnea nel sonno – Parte 1: Apparecchiatura per la terapia respiratoria dell'apnea nel sonno).
- EN ISO 17510-2:2009 Terapia respiratoria per l'apnea nel sonno – Parte 2: Maschere e accessori per l'applicazione.
- EN 12342:1998+A1:2009 Tubi respiratori destinati all'uso con apparecchi per anestesia e ventilatori.
- EN ISO 8835-3:2009 Sistemi di anestesia per inalazione – Parte 3: Sistemi di trasferimento e ricezione degli impianti di evacuazione dei gas anestetici attivi.
- EN ISO 5366-1:2009 Apparecchiature per anestesia e ventilazione polmonare – Tubi per tracheostomia – Parte 1: Tubi e connettori per l'utilizzo su adulti.
- EN ISO 7376:2009 Apparecchiature per anestesia e ventilazione polmonare – Laringoscopi per intubazione tracheale.
- EN 13544-1:2007+A1:2009 Attrezzatura per terapia respiratoria – Parte 1: Sistemi di nebulizzazione e loro componenti.
- EN 13544-2:2002+A1:2009 Attrezzatura per terapia respiratoria – Parte 2: Tubi e connettori.

11.2 - DOCUMENTI IMDRF, AICC, KCE, ALT.

- IMDRF/PMD WG/N58:2023 Personalized Medical Devices - Regulatory Pathways <https://www.imdrf.org/documents/personalized-medical-devices-regulatory-pathways>
ABSTRACT: Questo documento ha lo scopo di fornire un modello di migliori pratiche per percorsi normativi adeguati per diversi tipi di dispositivi medici ed è principalmente inteso ad assistere nell'armonizzazione della regolamentazione dei PMD nelle giurisdizioni internazionali.
- IMDRF/PMD WG/N74:2023 Personalized Medical Devices – Production Verification and Validation - <https://www.imdrf.org/documents/personalized-medical-devices-production-verification-and-validation>
ABSTRACT: Questo documento fornisce una guida per l'applicazione pre-market sugli aspetti di verifica e validazione dell'involucro di progettazione specificato, una delle caratteristiche salienti di un dispositivo medico adattato al paziente. Questo documento è applicabile ai modelli anatomici abbinati al paziente per scopi diagnostici.
- IMDRF/PMD WG/N49:2018 Definitions for Personalized Medical Devices <https://www.imdrf.org/documents/definitions-personalized-medical-devices>
ABSTRACT: Questo documento si applica a tutti i dispositivi medici e ha lo scopo di identificare e descrivere le diverse categorie di dispositivi prodotti per l'uso di un particolare individuo e anche per definire alcuni altri termini rilevanti per definire questi tipi di dispositivi.
- AICC 2021 - Linea Guida "Le tecnologie di additive manufacturing in sanità" - <https://www.aiic.it/linee-guida/>
ABSTRACT: La Linea Guida si sviluppa coerentemente al Regolamento europeo 2017/745 (MDR); a questo scopo, il documento utilizza la norma ISO 13485:2016 come riferimento per la creazione di un sistema di gestione adeguato alla fabbricazione di dispositivi medici su misura, da parte di una istituzione sanitaria.
- CAMP 5 Good Automated Manufacturing Practice 5 sets computer system compliance and validation guidelines for the pharmaceutical industry
ABSTRACT: Le linee guida GAMP 5 hanno lo scopo di comprendere chiaramente il prodotto e il processo; utilizzare un sistema di gestione della qualità (QoS) per gestire il ciclo di vita del sistema; interessare tutte le attività del ciclo di vita; utilizzare un approccio scientifico alla gestione del rischio; integrare i fornitori in tutto il sistema.
- Expanding Quality by Design Principles to Support 3D Printed Medical Device Development Following the Renewed Regulatory Framework in Europe - by Institute of Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, Faculty of Pharmacy, University of Szeged, Hungary - *Biomedicines* 2022.
ABSTRACT: Questa ricerca mira a fornire un aggiornamento sui progressi attuali e sulle opportunità emergenti per la produzione additiva a seguito dell'introduzione del nuovo regolamento sui dispositivi medici (MDR) all'interno dell'UE.
- Responsible use of high-risk medical devices: the example of 3d printing of medical devices- KCE REPORT 297S – 2018 – N.Bacic et alt.

ABSTRACT: Il rapporto punta a considerare il progresso tecnologico, aprendo al rimborso (condizionato o limitato) di dispositivi medici sicuri stampati in 3D, invitando alla cautela con i prodotti stampati in 3D che ancora attendono la convalida riguardo a sicurezza, qualità ed efficacia.

- 2022 Global Life Sciences Outlook Digitalizzazione su larga scala: Mantenere la promessa della scienza – Deloitte.

ABSTRACT: Il cambiamento del settore Life Sciences è in corso di sviluppo. Gli operatori del settore hanno accesso a una miriade di strumenti per raccogliere e analizzare i dati ed è quindi giunto il momento per loro di adottare la digitalizzazione su larga scala. La sfida più grande sarà capire come garantire l'accelerazione dei progressi fatti e non ritornare agli standard pre-pandemia.

11.3 - GUIDE MDCG – COMMISSIONE EUROPEA

- Commission Guidance on the content and structure of the summary of the clinical investigation report – [2023/C 163/06](#) – 2023.

Orientamenti della Commissione sul contenuto e sulla struttura della sintesi della relazione di indagine clinica.

- Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding **clinical investigation** – [MDCG 2021-6](#)
Regolamento (UE) 2017/745 – Domande e risposte relative alle indagini cliniche.

- [Conformity... for 3D printing and printed products to be used in a medical context for COVID-19 – 2020.](#)

Conformità per la stampa 3D e prodotti stampati da utilizzare in un contesto medico per COVID-19.

- Questions and Answers on Custom-Made Devices - [MDCG 2021-3.](#)

Domande e risposte sui dispositivi su misura.

- Qualification and classification of software - Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746 - [MDCG 2019-11.](#)

Qualificazione e classificazione del software - Regolamento (UE) 2017/745 e Regolamento (UE) 2017/746.

- Guidance on clinical evaluation (MDR) / Performance evaluation (IVDR) of medical device software - [MDCG 2020-1.](#)

Guida alla valutazione clinica (MDR)/valutazione delle prestazioni (IVDR) del software dei dispositivi medici.

- Medical Device Software (MDSW) – Hardware combinations Guidance on MDSW intended to work in combination with hardware or hardware components - [MDCG 2023-4.](#)

Software per dispositivi medici (MDSW) – Combinazioni hardware Guida su MDSW destinato a funzionare in combinazione con hardware o componenti hardware.

- Guidance on clinical evaluation – Equivalence - [MDCG 2020-5.](#)

Guida alla valutazione clinica – Equivalenza.

- Summary of safety and clinical performance - [MDCG 2019-9 - Rev.1.](#)

Riepilogo della sicurezza e della prestazione clinica.

11.4 – GUIDE E REPORT U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

- U.S. Food and Drug Administration, “3D Printing of Medical Devices,” March 26, 2020.
ABSTRACT: La Food and Drug Administration ha pubblicato delle domande frequenti sulla stampa 3D di dispositivi medici, accessori, componenti e parti durante la pandemia di Coronavirus. La FDA raccomanda agli operatori sanitari di adottare ulteriori precauzioni quando utilizzano prodotti stampati in 3D che non sono stati sottoposti alla revisione pre-immissione in commercio della FDA.
- U.S. Food and Drug Administration, “CDER Researchers Explore the Promise and Potential of 3D Printed Pharmaceuticals,” Dec. 11, 2017.
ABSTRACT: CDER sta valutando le sfide normative associate ai prodotti farmaceutici stampati in 3D e in che misura il processo di stampa 3D può essere controllato per garantire la qualità dei prodotti farmaceutici stampati in 3D. CDER sta lavorando con il Center for Devices and Radiological Health della FDA per lo sviluppo della stampa 3D di prodotti farmaceutici applicando il dovuto rigore scientifico per la sicurezza e l’efficacia.
- U.S. Food and Drug Administration, “Overview of Medical Device Classification and Reclassification,” last modified Dec. 19, 2017.
ABSTRACT: Panoramica dei processi di classificazione e riclassificazione dei dispositivi medici e collegamenti a tabelle sui dispositivi medici riclassificati dalla FDA ogni anno. La FDA classifica i dispositivi medici in tre classi – Classe I, II o III – in base ai rischi e ai controlli normativi necessari per fornire una ragionevole garanzia di sicurezza ed efficacia.
- U.S. Food and Drug Administration, “Statement by FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on FDA Ushering in New Era of 3D Printing of Medical Products; Provides Guidance to Manufacturers of Medical Devices,” news release, Dec. 4, 2017, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-fda-ushering-new-era-3d-printing-medical-products>; A. Zidan et al.
ABSTRACT: Questa guida tecnica – “leap-frog” perché aiuta a colmare il punto di oggi con le innovazioni di domani – è intesa solo a fornire le riflessioni iniziali della FDA su una tecnologia emergente con la consapevolezza che le raccomandazioni si evolveranno man mano che la tecnologia si sviluppa in modi inaspettati.
- Hospital for Special Surgery, “First Surgeries Completed With Patient-Specific 3D Printed Implants Produced at the LimaCorporate ProMade Point of Care Center at Hospital for Special Surgery,” news release, March 8, 2022, <https://news.hss.edu/first-surgeries-completed-with-patient-specific-3d-printed-implants-produced-at-the-limacorporate-promade-point-of-care-center-at-hospital-for-special-surgery/>.
ABSTRACT: Report sui primi interventi chirurgici completati con impianti stampati in 3D specifici per il paziente prodotti presso il centro Point of Care ProMade di LimaCorporate presso l’Ospedale di Chirurgia Speciale. Le prime soluzioni personalizzate sono state utilizzate con successo in due complessi interventi chirurgici di ricostruzione articolare.
- U.S. Food and Drug Administration and Center for Devices and Radiological Health Additive Manufacturing Working Group, “3D Printing Medical Devices at Point of Care” (American Society of Mechanical Engineers, 2020), <https://cdn2.hubspot.net/hubfs/5268583/AMWG-FDA%20-%203DP%20at%20PoC%20V2.pdf?hsCtaTracking=8b212dad-9d50-4054-92a7->

[cdaeb1b27dec%7C1cbbfc11-6402-46e4-9a76-16a681e6d84a](https://resources.asme.org/poc3dp-debrief?hsCtaTracking=f9db74a6-f52e-4ae7-82eb-5bd6398061f5%7C380ddf39-ad65-4716-883f-a82f1305797c); American Society of Mechanical Engineers, “3D Printing of Medical Devices at Point of Care: A Discussion of a Conceptual Framework,” accessed March 28, 2020, <https://resources.asme.org/poc3dp-debrief?hsCtaTracking=f9db74a6-f52e-4ae7-82eb-5bd6398061f5%7C380ddf39-ad65-4716-883f-a82f1305797c>.

ABSTRACT: Documenti presentati come contribute alla discussione. L'innovazione nel punto di cura resa possibile dalla stampa 3D sta accelerando. Considerazioni normative discusse in sede ASME.

- U.S. Food and Drug Administration, “Discussion Paper: 3D Printing Medical Devices at the Point of Care” (2022), <https://www.fda.gov/media/154729/download>.

ABSTRACT: Documento di discussione sull'esperienza di dispositivi medici per i quali CDRH è il centro principale della giurisdizione FDA per la revisione e la regolamentazione prima della commercializzazione.

- U.S. Food and Drug Administration, “3D Printing Medical Devices at the Point of Care: Discussion Paper,” last modified Dec. 10, 2021, <https://www.fda.gov/medical-devices/3d-printing-medical-devices/3d-printing-medical-devices-point-care-discussion-paper>.

ABSTRACT: Il documento di discussione fornisce informazioni di base sulla stampa 3D e propone potenziali scenari di produzione PoC per raccogliere feedback dal pubblico per orientare lo sviluppo politico futuro. Il documento considera il contesto rilevante, inclusa la terminologia, la regolamentazione FDA dei dispositivi e della stampa 3D e il modo in cui le capacità di un impianto di stampa 3D influiscono sulla sicurezza e sull'efficacia del dispositivo. Identifica le sfide presentate dai dispositivi medici stampati in 3D al PoC e presenta un potenziale approccio per la supervisione normativa in vari scenari per informare lo sviluppo delle politiche future.

- L. Chepelev et al., “Radiological Society of North America (RSNA) 3D Printing Special Interest Group (SIG): Guidelines for Medical 3D Printing and Appropriateness for Clinical Scenarios,” 3D Printing in Medicine 4, no. 11 (2018), <https://threedmedprint.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41205-018-0030-y>.

ABSTRACT: In questo articolo, il Gruppo di interesse speciale sulla stampa 3D (SIG) della Radiological Society of North America fornisce raccomandazioni esaminate e votate dai membri attivi del SIG. Questo corpo di lavoro include l'uso clinico appropriato di modelli anatomici stampati in 3D per uso diagnostico nella cura di pazienti con condizioni mediche specifiche. Le raccomandazioni forniscono indicazioni per approcci e strumenti nella stampa 3D medica, dall'acquisizione di immagini, alla segmentazione dell'anatomia desiderata destinata alla stampa 3D, alla creazione di un modello stampabile in 3D e alla post-elaborazione di modelli anatomici stampati in 3D per la cura del paziente.

- Radiological Society of North America, “RSNA-ACR 3D Printing Registry,” accessed March 28, 2022, <https://www.rsna.org/practice-tools/rsna-acr-3d-printing-registry>; Christensen, “Three Important Industry Trends.”

ABSTRACT: Il registro congiunto dei dati clinici della stampa 3D dell'RSNA e dell'American College of Radiology (ACR) raccoglie i dati della stampa 3D presso il punto di assistenza clinica. Con l'obiettivo di migliorare la cura del paziente e la caratterizzazione dell'utilizzo delle risorse, il nuovissimo registro raccoglie informazioni anonime sui casi di stampa 3D, indicazioni cliniche e usi previsti per i modelli stampati, immagini di origine, tecniche e impegno per la costruzione del modello, tecniche e impegno per la stampa 3D e l'impatto clinico dei modelli.

- U.S. Food and Drug Administration and Center for Devices and Radiological Health Additive Manufacturing Working Group, “3D Printing Medical Devices at Point of Care.”

ABSTRACT: Una guida dettagliata per aiutare i fornitori e l'industria al fine di soluzioni sanitarie sicure ed efficaci per i pazienti. La FDA ha redatto un quadro iniziale che delinea potenziali scenari di produzione che determineranno come e quando l'agenzia regolerà i dispositivi 3DPOC e quando eserciterà la sua discrezione di applicazione. Per contribuire a definire tale quadro, The Pew Charitable Trusts ha commissionato un'analisi normativa e condotto interviste con 17 esperti del settore medico e della produzione di prodotti.

- U.S. Food and Drug Administration, “‘Off-Label’ and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices: Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators,” last modified May 5, 2020, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/label-and-investigational-use-marketed-drugs-biologics-and-medical-devices>.

ABSTRACT: La buona pratica medica e il migliore interesse del paziente richiedono che i medici utilizzino i farmaci, i prodotti biologici e i dispositivi legalmente disponibili secondo le loro migliori conoscenze e il loro miglior giudizio. Se i medici utilizzano un prodotto per un'indicazione non inclusa nell'etichettatura approvata, hanno la responsabilità di essere ben informati sul prodotto, basare il suo utilizzo su solide motivazioni scientifiche e su solide prove mediche e tenere registri dell'uso e degli effetti del prodotto .

- U.S. Food and Drug Administration, “Quality System (QS) Regulation/Medical Device Good Manufacturing Practices,” Feb. 23, 2022, <https://www.fda.gov/medical-devices/postmarket-requirements-devices/quality-system-qs-regulationmedical-device-good-manufacturing-practices>.

ABSTRACT: Il regolamento QS si applica ai produttori di dispositivi finiti che intendono distribuire sul mercato dispositivi medici. Un dispositivo finito è definito come qualsiasi dispositivo o accessorio di qualsiasi dispositivo che sia adatto all'uso o in grado di funzionare, indipendentemente dal fatto che sia confezionato, etichettato o sterilizzato.

- U.S. Food and Drug Administration, “Third-Party Inspection (Devices),” last modified Jan. 30, 2019, <https://www.fda.gov/medical-devices/postmarket-requirements-devices/third-party-inspection-devices>.

ABSTRACT: Dal 2014 al 2016, la FDA ha collaborato con partner internazionali per partecipare al programma pilota MDSAP (Medical Device Single Audit Program), che consente a un'organizzazione di audit riconosciuta da MDSAP di condurre un unico audit normativo di un produttore di dispositivi medici che soddisfa i requisiti pertinenti delle autorità di regolamentazione che partecipano al programma. Da gennaio 2017, l'MDSAP è passato dallo stato pilota a quello pienamente operativo. La FDA continuerà ad accettare i rapporti di audit MDSAP in sostituzione delle ispezioni di routine della FDA.

- U.S. Food and Drug Administration, “Step 3: Pathway to Approval,” last modified Feb. 9, 2018, <https://www.fda.gov/patients/device-development-process/step-3-pathway-approval>; U.S. Food and Drug Administration, “De Novo Classification Request,” Jan. 7, 2022, <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/de-novo-classification-request>.

ABSTRACT: La FDA ha emesso una norma per stabilire nuove norme che implementano il processo di classificazione De Novo dei dispositivi medici ai sensi della legge FD&C, che fornisce un percorso per alcune nuove tipologie di dispositivi per l'autorizzazione all'immissione in commercio come dispositivi di classe I o di classe II. La norma finale fornisce criteri per le richieste di classificazione De

Novo, compresi i requisiti relativi al formato e al contenuto delle richieste De Novo, nonché processi e criteri per l'accettazione, la concessione.

- U.S. Food and Drug Administration, “Medical Devices; Custom Devices; Technical Amendment,” 81 FR 70339 (2016), <https://www.federalregister.gov/documents/2016/10/12/2016-24438/medical-devices-custom-devices-technical-amendment>.

ABSTRACT: La FDA sta modificando i suoi regolamenti sulla definizione di dispositivo personalizzato in modo da includere nuovi requisiti legali elencati per i dispositivi personalizzati ai sensi del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act come modificato dalla legge sulla sicurezza e l'innovazione della Food and Drug Administration (FDASIA). Questa nuova disposizione, ai sensi della FDASIA, modifica l'esenzione esistente per i dispositivi personalizzati e introduce nuovi concetti e procedure applicabili ai dispositivi personalizzati.

- U.S. Food and Drug Administration, “FDA Approves First in the World, First-of-Its-Kind Implant for the Treatment of Rare Bone Disease as a Humanitarian Use Device,” news release, Feb. 17, 2021, https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-world-first-its-kind-implant-treatment-rare-bone-disease-humanitarian-use-device?utm_medium=email&utm_source=govdelivery.

ABSTRACT: La FDA ha approvato l'impianto di astragalo stampato in 3D Patient Specific Talus Spacer per uso umanitario. E' il primo impianto nel suo genere a sostituire l'astragalo, per il trattamento della necrosi avascolare (AVN) dell'articolazione della caviglia. L'impianto fornisce un'alternativa salva-articolazione ad altri interventi chirurgici comunemente utilizzati nell'AVN in stadio avanzato che possono disabilitare il movimento dell'articolazione della caviglia.

- U.S. Food and Drug Administration, “Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices—Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff,” Dec. 5, 2017, <https://www.fda.gov/media/97633/download>.

ABSTRACT: La FDA ha sviluppato questa guida per fornire il pensiero iniziale dell'Agenzia sugli aspetti tecnici con considerazioni specifiche sui dispositivi in produzione additive. Sono veloci i progressi tecnologici e la disponibilità di apparecchiature per la fabbricazione additive, incoraggiando maggiori investimenti nella tecnologia e il suo maggiore utilizzo nel settore dei dispositivi medici. Lo scopo di questa guida è quello di delineare considerazioni tecniche associate ai processi e raccomandazioni per i test e la caratterizzazione di dispositivi fabbricati in modo additivo o che includono almeno un componente fabbricato in modo additivo.

	Pag.
SOMMARIO	
INTRODUZIONE - Utilizzo di tecnologie di additive manufacturing in sanità	2
1 DISPOSITIVI MEDICI E REGOLAMENTAZIONE DELLA STAMPA 3D NEL MDR	3
1.1 Dispositivo su misura	3
1.2 Dispositivo in serie su prescrizione di persona autorizzata	3
1.3 Fabbricante e Istituzione	4
1.4 Dispositivo realizzato all'interno di una istituzione sanitaria	4
2 STAMPA 3D E TEMI CENTRALI PER LA CONFORMITA'	5
2.1 Sicurezza	5
2.2 Beneficio clinico	5
2.3 Beneficio clinico e DM su misura a stampa 3D	5
2.4 Qualità	6
3 PRODOTTI REALIZZATI IN 3D IN SANITÀ	7
3.1 Caso: Modelli Anatomici Didattici	7
3.2 Caso: Modelli anatomici per la preparazione dell'intervento	7
3.3 Caso: Guide chirurgiche	7
3.4 Caso: Dispositivi indossabili o impiantabili realizzati su misura	7
3.5 Caso: Dispositivi invasivi realizzati su misura	8
3.6 -Caso: Dispositivi non invasivi realizzati su misura	8
3.7 Caso: Dispositivi prodotti in serie	8
4 APPLICAZIONE DI DISPOSITIVI MEDICI STAMPATI IN 3D	9
4.1 Tecnologie 3D e applicazioni	9
5 DISPOSITIVI MEDICI IN STAMPA 3D E UTILIZZO DIAGNOSTICO	10
5.1 La posizione dell'US Food and Drug Administration	10
5.2 Disposizioni dell'Unione Europea	10
6 IL SOFTWARE MEDICALE	11
6.1 Definizione di dispositivo medico e accessorio	11
6.2 La classificazione del software	11
6.3 Quando un software è dispositivo medico	11
6.4 Regole per la classificazione	12
6.5 Interazione tra software dispositivo medico e hardware	13
7 IL TEMA DEL BIOPRINTING	15
7.1 USA: legislazione sul bioprinting	15
7.2 Unione Europea: legislazione sul bioprinting	15
7.3 Ambito e vantaggi di dispositivi medici in biostampa	16
7.4 Previsioni di evoluzione normativa sul bioprinting	16
8 STAMPA 3D E COVID-19: UN DOCUMENTO UE	18
8.1 Norme armonizzate per parti e componenti di ventilatori	19
8.2 Specifiche di progettazione	19
8.3 Nota	19
9 DISPOSITIVI MEDICI IN STAMPA 3D E PRATICA MEDICA: ORIENTAMENTI USA	20
9.1 Stampa 3D di Dispositivi Medici nei centri di cura (3DPOC)	20
9.2 L'approccio FDA emergente in riferimento al 3DPOC	21
9.3 Molteplici esperienze nei 3DPOC	22
9.4 Iniziative emergenti per le politiche di rimborso per i dispositivi 3DPOC	23
10 UTILIZZO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE: LO STATO DELL'ARTE	24
10.1 Responsabilità medica	24
10.2 L'arrivo di ChatGPT e la decisione del Garante Privacy	24

10.3	Il Regolamento UE 2017/745	24
10.4	Il Libro bianco sull'intelligenza artificiale	25
10.5	L'intelligenza artificiale e la salute: la risoluzione del PE del 2022	26
10.6	Responsabilità da intelligenza artificiale: proposta di Direttiva	27
11	RIFERIMENTI E BIBLIOGRAFIA	28
11.1	Norme tecniche e armonizzate	28
11.2	Guide IMDRF, AICC, KCE, Alt.	29
11.3	Guide MDCG – Commissione Europea	30
11.4	Guide U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION	31
Fig. 1	Step per la qualifica di un software – MDCG 2019-11“Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR” - Traduzione OBV	13
Fig. 2	Fasi della metodologia di bioprinting 3D – elaborazione OBV	15
Tab. 1	Tecnologie 3D e applicazioni. Elaborata da OBV da dati ASTM	9
Tab. 2	Checklist di selezione della tecnologia di stampa 3D da utilizzare per la produzione. Fonte: AICC - Linea guida Additive Manufacturing	10
Tab. 3	Classificazione software medicale in UE. Elaborata da OBV da dati FDA	11
Tab. 4	Applicazione e vantaggi di DM in biostampa. Elaborata da OBV da dati ITFAR Szeged	16
Tab. 5	Esempi di prodotti stampati in 3D nei punti di cura. Elaborata da OBV da dati FDA	22
Tab. 6	Quadro di riferimento FDA per scenari 3DPOC. Elaborata da OBV da dati FDA	22
Tab. 7	Scenari di danno da utilizzo di intelligenza artificiale	24