



Istituti ortopedici Rizzoli di Bologna: la scienza si fa in partnership pubblico-privato

Pasta d'osso, successo italiano

Basso costo, senza scopi di lucro e con impieghi clinici d'elezione

Dalla partnership tra l'Istituto ortopedico Rizzoli di Bologna, Irccs pubblico, e Fin-Ceramica Faenza Spa Gruppo Tampieri, nasce il primo prodotto per impiego clinico come sostituto osseo che sfida le paste d'osso statunitensi, finora le uniche disponibili in Europa: costa la metà, non ha fini di lucro ed enfatizza gli aspetti etici della donazione dell'osso senza la quale non esisterebbe.

Da soli non ci si sarebbe arrivati. Non hanno dubbi su questo ricercatore-manager, medici che hanno lavorato al progetto DBSint: la prima pasta d'osso europea non avrebbe visto la luce se l'Istituto ortopedico Rizzoli di Bologna e Fin-Ceramica, azienda faentina spin-off del Cnr, non avessero imboccato la via di una partnership pubblico/privato che ha permesso a entrambi di esprimere la propria vocazione contando sull'azione di completamento esercitata dal partner: da un lato, le competenze scientifiche di ricercatori e clinici dell'Istituto pubblico che sostengono la fase, non breve, della ricerca necessaria alla definizione e validazione di un prodotto innovativo; dall'altro l'approccio strategico e le competenze organizzative dell'azienda privata che promuove "a lungo termine" il lavoro di ricerca.

Per Vasco Errani, presidente della Regione Emilia Romagna, «una collaborazione di valore strategico e un esempio di Sanità pubblica che fa sistema e innova con coraggio».

Di fianco alla partnership pubblico/privato è l'elevato coefficiente di capacità innovativa degli attori coinvolti a caratterizzare la "storia DBSint": sede della banca del tessuto muscolo-scheletrico più antica d'Italia, inserita in un contesto in cui la ricerca è per mandato istituzionale attività quotidiana e centrale (il Rizzoli è un Irccs, Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico), il Rizzoli è l'unica struttura europea pubblica in grado di arrivare a produrre pasta d'osso. Contando sulla partnership con un'azienda come Fin-Ceramica che sull'innovazione ha scommesso tutto, passando, nella Faenza della ceramica, dai manufatti artistici alle protesi ossee, dalla bottega artigiana alla sala operatoria.

Terzo elemento qualificante, l'eticità dell'operazione, il cui punto di partenza è la donazione di tessuto, una delle più alte dimostrazioni da parte dei cittadini di solidarietà sociale e condivisione dell'interesse generale.

DBSint è un prodotto di altissima qualità, per caratteristiche dei donatori e modalità di produzione e conservazione della pasta: elementi che sono diventati parti fondanti del progetto, grazie alla funzione di ponte tra donatore e ricevente esercitata dalla banca del tessuto muscolo-scheletrico dell'Istituto ortopedico Rizzoli.

La banca è inserita nel sistema dei trapianti della Regione Emilia Romagna, e di questo assume tutti gli standard operativi, insieme all'approccio strategico sviluppato in ambito regionale con una politica lungimirante: centri di eccellenza ospedalieri e universitari, spesso coinvolti in progetti di ricerca comuni, con

L'osso s'impasta così	
Cos'è	DBSint è una pasta d'osso: matrice ossea demineralizzata (Dbm) più biomateriale bioattivo iniettabile (SINTlife®) nano-ingergerizzato, a base di idrossiapatite arricchita con magnesio (approvata come dispositivo medico per la rigenerazione ossea)
Come si fa	L'osso per produrre la matrice ossea demineralizzata proviene da donatore cadavere (selezionato in base a rigidi criteri di accettabilità: età, anamnesi, test di laboratorio); viene "lavorato" in clean-room di classe A (la più elevata per sicurezza nella classificazione delle banche del tessuto muscolo-scheletrico) circondata da clean-room di classe B. Una volta demineralizzato e liofilizzato, l'osso è pronto per essere lavorato insieme al materiale bioattivo (SINTlife®) e alla soluzione fisiologica per diventare pasta d'osso. La pasta viene poi inserita in siringhe di diverso volume, che vengono successivamente confezionate e sterilizzate
Quando serve	La pasta DBSint è indicata in tutti quei casi in cui sia necessario il ripristino di perdita di sostanza ossea in ambito ortopedico, neurochirurgico, odontoiatrico e in chirurgia maxillo-facciale; in particolare, per il trattamento di difetti ossei derivanti da traumi, da malattie degenerative del sistema scheletrico o da asportazioni chirurgiche, per il trattamento delle pseudoartrosi, nella correzione chirurgica di scoliosi, in presenza di carenze ossee in seguito a revisioni di impianti protesici
Come si usa	Può essere utilizzata da sola o in combinazione con osso autologo e altri sostituti ossei di varia origine, può essere inoltre associata a impianti di osteosintesi e protesici. Si conforma facilmente al sito di impianto, non si disperde a contatto con i fluidi biologici e resiste all'irrigazione intra-operatoria

I riferimenti normativi	
<ul style="list-style-type: none"> Linee guida per il prelievo, la processazione e la distribuzione di tessuto a scopo di trapianto del 19 giugno 2007 Legge 1 aprile 1999, n. 91 recante «Disposizioni in materia di prelievi e trapianti di organi e tessuti» Direttive europee 2004/23/Ce, 2006/17/Ce, 2006/86/Ce Decreto legislativo n. 191 del 6 novembre 2007 «Attuazione della direttiva 2004/23/Ce sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio, la distribuzione di tessuti e cellule umane» 	<ul style="list-style-type: none"> distribuzione di cellule e tessuti a scopo di trapianto» approvate dalla Conferenza Stato-Regioni nel 2004 (23 settembre) Norma Uni En Iso 14644-1 Camere bianche e ambienti associati controllati «Classificazione della pulizia dell'aria» Norma Uni En Iso 14644-2 Camere bianche e ambienti associati controllati «Specifiche per la prova e la sorveglianza per dimostrare la conformità continua con la Iso 14644-1» Norma Uni En Iso 11137-1 Sterilizzazione dei prodotti sanitari «Requisiti per lo sviluppo, la convalida e il controllo sistematico dei processi di sterilizzazione per i dispositivi medici» Norma Uni En Iso 11137-2 Sterilizzazione dei prodotti sanitari «Definizione delle dose sterilizzante» Uni En Iso 9001 2000 Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti
<ul style="list-style-type: none"> «Linee guida per il prelievo, la conservazione e l'utilizzo di tessuto muscolo-scheletrico» approvate dalla Conferenza Stato-Regioni nel 2003 (21 marzo) «Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e 	

una spiccata propensione alla partnership con il mondo industriale, ma nel costante mantenimento del ruolo di "garante etico". Nel caso DBSint, sia per il Rizzoli che per Fin-Ceramica, il primo obiettivo dell'operazione è poter fornire ai pazienti una pasta d'osso italiana di elevata qualità e sicurezza, slegandola da qualsiasi logica di profitto aziendale: la pasta d'osso è prodotta e distribuita senza fini di lucro, alla metà del prezzo delle paste statunitensi.

Il "guadagno" per i due partner è altrove: per l'Irccs Rizzoli sta nell'esercitare il suo mandato di istituto di ricerca per il miglioramento del

l'assistenza anche nella funzione di trasferimento della conoscenza e dell'innovazione verso l'industria privata, ruolo spesso scarsamente sviluppato in Italia rispetto al mondo anglosassone; mentre per Fin-Ceramica, che recupera nell'operazione i costi vivi ma non fa profitti, il guadagno sta nel potersi fregiare della collaborazione fattiva con uno dei più prestigiosi istituti ortopedici europei.

Un'esperienza come DBSint dimostra il potenziale di traino che la ricerca di un'istituzione pubblica può esprimere quando a orientarla è un corretto rapporto tra etica e marketing, tradotto in accordi formalmente validati attraverso i meccanismi di controllo della Regione Emilia Romagna.

Come nasce la collaborazione tra Ior e Fin-Ceramica. «La rigenerazione ossea in ortopedia e chirur-

gia maxillo-facciale rimane un problema aperto» spiega Pier Maria Fornasari, responsabile della banca del tessuto muscolo-scheletrico dell'Istituto ortopedico Rizzoli. «La capacità rigenerativa dell'organismo umano, in particolare per quanto riguarda la sua componente osteo-cartilaginea, in molte patologie non riesce a raggiungere il livello di efficienza necessario per una pronta guarigione. Da ciò deriva la necessità di utilizzare prodotti composti sostitutivi delle perdite di sostanza ossea».

Il Rizzoli si occupa da anni di ricerca biomedica relativa alla rigenerazione tessutale che coinvolge l'apparato muscolo-scheletrico. In questo ambito di ricerca opera anche la Banca, che per le sue caratteristiche è in grado di produrre Dbm, matrice ossea demineralizzata (demineralized bone matrix). La Dbm è uno dei due elementi fondamentali che compongono la pasta d'osso. Va unita a un carrier che accelera i processi di rigenerazione ossea (osteogenesi) e di rendere la pasta più facilmente manipolabile da un punto di vista chirurgico e adattabile alle esigenze cliniche. SINTlife® è un dispositivo medico con queste caratteristiche, prodotto da Fin-Ceramica.

Fin-Ceramica, che si occupa di biomateriali per uso biomedicale, è coinvolta in progetti di ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi dispositivi medici e di biomateriali, insieme a partner istituzionali e non, tra cui il Rizzoli. In virtù di questa collaborazione "densa" già avviata in altri progetti, circa tre anni fa inizia a maturare il progetto DBSint: «Fin-Ceramica è partita da una con-

vinzione: la necessità di interagire con le istituzioni più accreditate della ricerca in campo medico, come il Rizzoli, per trovare con loro soluzioni più vicine ai bisogni della Sanità pubblica» spiega Sergio Di Fede, amministratore delegato di Fin-Ceramica. «Con DBSint abbiamo cercato di traghettare un progetto di ricerca verso un'applicazione concreta e condivisibile con gli utilizzatori finali, i chirurghi, trasformando le idee in soluzioni terapeutiche per il paziente. È stato possibile mettendo a disposizione, oltre al nostro know-how tecnologico necessario per la produzione della pasta, anche quello commerciale e distributivo, consentendo così al prodotto di reclamare a buon titolo il suo spazio in un settore che è sempre più appannaggio esclusivo di multinazionali straniere».

La sperimentazione in un Irccs. Un passaggio fondamentale nel progetto DBSint è rappresentato dal suo sviluppo nell'ambito di un Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico. Le strutture di ricerca e di assistenza del Rizzoli danno luogo nell'agire quotidiano ai processi virtuosi della ricerca traslazionale: i risultati acquisiti dai ricercatori applicati all'esperienza clinica, in un continuo percorso di innovazione. Un'innovazione caratterizzata però, sempre, dai più alti standard di qualità, sicurezza, eticità. Esempio di questa sperimentazione in questo senso la sperimentazione di DBSint.

La presenza al Rizzoli di un labo-

torio di studi pre-clinici chirurgici ha consentito di testare in vivo il prodotto, secondo protocolli di ricerca conformi per metodiche utilizzate agli standard internazionali e messi in atto da staff multidisciplinari di ingegneri, medici, biologi. La fase successiva di sperimentazione clinica su paziente è stata approvata dagli organi del Rizzoli solo una volta acquisito il parere favorevole del comitato etico dell'istituto (organismo indipendente con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione, esprime valutazioni sugli aspetti scientifici, medici ed etici delle sperimentazioni, nonché su ogni problematica attinente alla bioetica che emerge dall'attività assistenziale e di ricerca svolta presso l'Istituto).

Le procedure di produzione della pasta e di confezionamento per la distribuzione sono sottoposte a una serie di controlli per garantire la sterilità del prodotto: ambientali (monitoraggio dei parametri critici come temperatura e umidità relativa...), di processo (operatori, superfici...), di prodotto (analisi culturale per la ricerca di microrganismi contaminanti su un campione rappresentativo dell'intero lotto produttivo).

La realizzazione del processo di sterilizzazione - che è documentato e ri-verificato nel tempo - ha coinvolto strutture specializzate esterne (irradiatore di raggi gamma per sterilizzare, laboratorio microbiologico qualificato per la convalida di processo), con le quali le professionalità presenti in un Irccs sono in grado di stabilire i necessari protocolli di lavoro.

Produzione e distribuzione. La produzione di DBSint avviene all'interno della banca del tessuto muscolo-scheletrico dell'Istituto ortopedico Rizzoli, che si occupa anche della gestione delle richieste. La consegna del prodotto ai richiedenti è invece curata da Fin-Ceramica.

La banca riceve le richieste di pasta da parte dei chirurghi o di altre banche del tessuto muscolo-scheletrico. Si tratta di un contatto diretto che consente di individuare il tessuto più adatto alle necessità del paziente: non è inusuale che gli esperti della banca aprano l'opportunità di una scelta diversa da quella ipotizzata dal chirurgo nella fase iniziale della sua richiesta.

Una volta identificata la scelta più appropriata per il caso specifico, la banca trasmette la richiesta a Fin-Ceramica che provvede alla consegna del prodotto presso la struttura richiedente.

In capo al Rizzoli viene mantenuta la responsabilità della valutazione della richiesta e della tracciabilità della pasta stessa. Le garanzie di sicurezza rispondono agli standard del sistema regionale dei trapianti, a sua volta inserito nella rete nazionale.

L'irraggiamento è attestato su livelli che non compromettono la capacità di rigenerazione dei tessuti da parte del prodotto.

Sara Nanni

Istituto ortopedico Rizzoli di Bologna

Tutto parte dalla donazione di tessuto

Sperimentazione garantita dall'Irccs